

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİOZİSTE MENSTRUEL SIKLUSUN 2. VE 14.
GÜNÜ ÖLÇÜLEN CA 125 DEĞERLERİNİN
DİAGNOSTİK KULLANIMI**

DR. HÜSEYİN AYTUĞ AVŞAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU

İZMİR – 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
TABLO LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
GRAFİK LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET	1
SUMMARY	3
GENEL BİLGİLER	5
I. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
II. ETİYOLOJİ.....	6
A. TEORİLER.....	6
B. GENETİK FAKTÖRLER	8
C. HORMONLAR.....	9
D. ÇEVRESEL FAKTÖRLER	10
E. İMMUNOLOJİ.....	11
F. OTOİMMÜNİTE.....	12
G. ANJİOGENEZ	12
III. TANI, SEMPTOM VE BULGULAR.....	19
A. SEMPTOM VE BULGULAR	19
B. TANI.....	21
IV. TEDAVİ.....	26
A. CERRAHİ TEDAVİ.....	27
B. MEDİKAL TEDAVİ.....	28
1. Oral kontraseptif ajanlar.....	28
2. GnRH analogları	29
3. Progestagenler	29
4. Levonorgestrelli intrauterin sistem	29
5. Danazol	29
6. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar	30
7. Selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM).....	30
8. Selektif progesteron reseptör modülatörleri	30
9. Mifepriston.....	30
10. GnRH antagonistleri	31
11. Aromataz inhibitörleri	31
12. COX-2 inhibitörleri.....	31
AMAÇ	31
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
BULGULAR.....	34

TARTIşMA.....	42
SONUÇ.....	45
KAYNAKÇA.....	46



ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım: Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Yakup Erata, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Prof. Dr. Ömer Erbil Doğan, Doç. Dr. Hasan Bahadır Saatlı, Doç. Dr. Recep Emre Okyay, Yrd. Doç. Dr. Sefa Kurt, Yrd. Doç. Dr. Erkan Çağlıyan ve birlikte çalıştığım, uzmanlık eğitim sürecinin zorluklarını paylaştığım başta Dr. Onur Yavuz ve Dr. Hikmet Tunç Timur olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize derinden teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta sayın hocam Prof. Dr. Murat Celiloğlu olmak üzere, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ali Rıza Şişman'a, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya Ellidokuz 'a teşekkür ederim.

Hiçbir zaman bana olan desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Cansu Bulut Avşar ile beni bugünlere getiren çok değerli anneme ve babama sonsuz teşekkürler...

Dr. Hüseyin Aytuğ Avşar

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Endometriotik implantların sıklık sırasında göre pelvisteki anatomik dağılımı

Tablo 2. Etkili mediatör ve infertilitenin oluşum mekanizmaları

Tablo 3. Revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Endometriozis Sınıflandırma Sistemi

Tablo 4. Olgu ve kontrol gruplarında CA 125, CRP ve Yaş değerleri

Tablo 5. Olgu grubunda (n=36) 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 6. Kontrol grubunda (n=30) 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 7. Tüm örnekleme (n=66) 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 8. CA 125 ve CRP düzeylerinin olgu ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Tablo 9. CA 125'in kullanıldığı değerler için ROC eğrisinde eğri altındaki alanlar

Tablo 10. CRP'nin kullanıldığı değerler için ROC eğrisinde eğri altındaki alanlar

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Östrojen ve endometriozis arasındaki ilişki

Şekil 2. Endometrioziste hormonal mekanizmalar

Şekil 3. Endometriotik odak, endometrioma ve kist içeriğinin görünümü

Şekil 4. Endometriomanın MR ve USG görüntüleri



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. CA 125 değerleri için ROC eğrisi

Grafik 2. CRP değerleri için ROC eğrisi



KISALTMALAR

StAR steroidogenic acute regulatory protein

E1 estron

E2 estradiol

17 β HSD 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz

IL interlökin

COX-2 siklooksijenaz tip 2

PgE2 prostaglandin E2

TNF- β tümör nekroz faktör beta

ER- β östrojen reseptör beta

ER- α östrojen reseptör alfa

SF-1 steriojenik faktör 1

ICAM-1 hücre içi adezyon molekülü- 1

MMP matriks metalloproteinaz

TIMP matriks metalloproteinaz inhibitörü

NK naturel killer cell

ECM ekstra-sellüler matriks

PA plazminojen aktivator

VEGF vasküler Endotelyal büyüme faktörü

TGF- β transforme edici büyüme Faktörü beta

FGF fibroblast büyüme faktörü

EGF endotelyal büyüme faktörü

PDGF trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PIGF-1 plasental büyüme faktörü-1

flt-1 fms benzeri tirozin kinaz

VEGFR vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

PR progesteron reseptörü

HGF hepatosit büyüme faktörü

MIF makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör

CA-125 kanser antijen 125

CA 19-9 kanser antijen 19-9

CA 15-3 kanser antijen 15-3

MRG manyetik rezonans görüntüleme

ASRM Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

rAFS gözden geçirilmiş Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti sınıflaması

GnRH_a gonadotropin releasing hormon agonistleri

MPA medroksiprogesteron asetat

PRMs progesteron reseptör modölatörleri

CRP C-reaktif protein

SPSS statistical package for social sciences

EAA Eğri altındaki alan



ÖZET

ENDOMETRİOZİSTE MENSTRUEL SIKLUSUN 2. VE 14. GÜNÜ ÖLÇÜLEN CA 125 DEĞERLERİNİN DİAGNOSTİK KULLANIMI

AMAÇ: Endometriozis reproduktif dönemdeki kadınların %10'unu etkileyen, kronik pelvik ağrı ve infertiliteye neden olabilen inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın ilk semptomlarının başlaması ile tanı alması arasındaki süre 8 yıla kadar uzayabilmektedir. Bu nedenle erken dönemde tanı için non-invaziv yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Endometriozisin erken tanısı için geçmişte CA 125 ve CRP dahil olmak üzere birçok serum belirteci üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Ancak hiçbir belirteç endometriozis için ideal tanısal performansa erişememiştir. CA 125 ve CRP düzeylerinin menstruasyonda artış gösterdiği bilinmektedir. Çalışmada artışın endometriozis hastalarında daha belirgin olup olmadığını, öyle ise bu artışın diagnostik olarak kullanımını değerlendirmeyi amaçladık.

YÖNTEM: Prospektif olgu-kontrol çalışması olan bu araştırmaya 36 olgu (endometriozis) ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 66 hasta katıldı. Olgu grubunu endometrioma ön tanısı ile preoperatif menstrual siklusun 2. ve 14. günü (menstruasyon ve menstruasyon dışı faz) CA 125 ve CRP düzeyleri ölçülen ve daha sonra opere edilen hastalar, kontrol grubunu ise aktif jinekolojik yakınması olmayıp rutin kontrol amacıyla başvuran ve jinekolojik bir patoloji saptanmayan hastalar oluşturdu.

BULGULAR: Olgu grubunda (n=36) 2. ve 14. gün CA 125 düzeyleri (sırasıyla $108,15 \pm 90,33$ U/mL ve $58,60 \pm 39,53$ U/mL) karşılaştırıldığında 2. gün düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Kontrol grubunda (n=30) 2. ve 14. gün CA 125 düzeyleri (sırasıyla $22,97 \pm 15,42$ U/mL ve $13,82 \pm 6,82$ U/mL) karşılaştırıldığında 2. gün düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Olgu grubunda 2. ve 14. gün CRP değerleri (sırasıyla $4,52 \pm 4,45$ mg/L ve $2,82 \pm 3,79$ mg/L) karşılaştırıldığında 2. gün düzeyler anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p < 0,001$). Kontrol grubunda 2. ve 14. gün CRP düzeyleri (sırasıyla $3,44 \pm 5,17$ mg/L ve $2,02 \pm 2,27$ mg/L) karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p = 0,054$). CA 125'in 2. ve 14. gün düzeylerinin her ikisi de olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Ancak CRP için aynı karşılaştırma yapıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p = 0,064$ ve $p = 0,571$). CA 125 ve CRP'nin 2. ve 14. gün düzeyleri arasındaki farklar (olgu grubu

$\Delta\text{CA125}=49,55\pm56,89$ U/mL, $\Delta\text{CRP}=1,69\pm3,45$ mg/L ve kontrol grubu $\Delta\text{CA125}=9,14\pm11,95$ U/mL, $\Delta\text{CRP}=1,42\pm4,74$ mg/L) iki grup arasında karşılaştırıldığında olgu grubunda her iki değer anlamlı olarak daha yüksek saptandı (ΔCA125 için $p<0,001$ ve ΔCRP için $p=0,033$). 2. ve 14. gün CA 125 değerleri en iyi diagnostik performansa sahip iki parametre olarak dikkat çekti (her ikisi için de EAA: 0,93). Bu ikisini ΔCA125 takip etti (EAA: 0,85). CRP düzeyi ile ilgili hiçbir değer tanısal performansa sahip bulunmadı. 2. gün ölçülen CA 125 düzeyi sınır değeri 35 U/mL olarak alındığında, bu örnekleme, testin endometriozis için sensitivitesi %91,6, spesifisitesi %83,3 olarak hesaplandı. 14. gün bakılan CA 125 düzeyi sınır değeri 35 U/mL olarak alındığında, testin endometriozis için sensitivitesi %72,2 ve spesifisitesi %100 olarak saptandı. ΔCA125 için EAA'da en ideal sınır değeri 14,85 U/mL idi. Endometriozis için testin bu sınır değerinde sensitivitesi %80,6, spesifisitesi ise %80 olarak saptandı.

TARTIŞMA: Çalışma verilerimiz, CA 125'in 2. gün ölçümü sensitivite (%91,6), 14. gün ölçümü ise spesifisite (%100) açısından en ideal iki parametre olduğunu gösterdi. 2. ve 14. gün CA 125 düzeyleri arasındaki fark için sınır değeri 14,85 U/mL alındığında elde edilen sensitivite (%80,6) ve spesifisite (%80) değerleri tek bir ölçümden üstün değildi. CA 125 in menstrual siklusun farklı fazlarındaki (menstruasyon ve menstruasyon dışı) ölçümlerinin ayrı değerlendirilmesi ile gereksiz tanısal yöntemlerin kullanımı önlenabilir.

ANAHTAR KELİMELEER: endometriozis, CA 125, CRP, menstrual siklus

SUMMARY

DIAGNOSTIC USE OF CA 125 VALUES MEASURED ON THE 2ND AND 14TH DAYS OF MENSTRUAL CYCLE IN ENDOMETRIOSIS

OBJECTIVE: Endometriosis is an inflammatory disease, that affects 10% of women in reproductive period and may cause chronic pelvic pain and infertility. The duration between first symptoms and diagnosis may be as long as 8 years. Therefore, non-invasive methods are needed for early diagnosis. Regarding many serum markers, including CA 125 and CRP, were previously studied for the early diagnosis of endometriosis. However, no serum marker could reach an ideal diagnostic performance for endometriosis. It is a known fact that, CA 125 and CRP levels increase during menstruation. We aimed to find out if this increase is more noteworthy among patients with endometriosis, and to evaluate the diagnostic performance of this if there is a noteworthy increase.

METHOD: 66 patients were included in this prospective case-control study. 36 cases formed the study group (endometriosis) and the remaining 30 cases formed the control group. The patients in the study group were women, who were pre-diagnosed with endometriosis and tested for serum CA 125 and CRP on the 2nd and 14th days of menstrual cycle preoperatively (during menstruation and non-menstrual phase) and operated. The women in the control group were patients, who visited the outpatient clinic for a regular check-up without any gynecological complaints. The patients in the control group were not diagnosed with any gynecological pathologies.

RESULTS: The CA 125 levels were significantly higher on the 2nd day of menstrual cycle than the 14th day in the study group (n=36) (108.15 ± 90.33 U/mL and 58.60 ± 39.53 U/mL, respectively, $p < 0.001$). In the control group (n=30), the CA 125 levels were significantly higher on the 2nd day than the 14th day (22.97 ± 15.42 U/mL and 13.82 ± 6.82 U/mL, respectively, $p < 0.001$). When the comparison was made between the CRP levels on the 2nd and 14th day for the study group (4.52 ± 4.45 mg/L and 2.82 ± 3.79 mg/L, respectively), the levels were significantly higher on the 2nd day ($p < 0.001$). The CRP levels on the 2nd and 14th day were compared for the control group (3.44 ± 5.17 mg/L and 2.02 ± 2.27 mg/L, respectively) and the difference was not statistically significant ($p = 0.054$). The CA 125 levels on the 2nd and 14th days were both higher in the study group than they were in the control group and the differences were statistically significant ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). Nevertheless, the differences

between the study group and the control group were not statistically significant, when the same comparison was made for the CRP levels on the 2nd and 14th days ($p=0.064$ and $p=0.571$, respectively). The difference of CA 125 and CRP levels between the 2nd and 14th days of the menstrual cycle (for the study group: $\Delta\text{CA125}=49.55\pm56.89$ U/mL, $\Delta\text{CRP}=1.69\pm3.45$ mg/L and for the control group $\Delta\text{CA125}=9.14\pm11.95$ U/mL, $\Delta\text{CRP}=1.42\pm4.74$ mg/L) were higher for both markers in the study group and the differences with the control group were statistically significant ($p<0.001$ for ΔCA125 and $p=0.033$ for ΔCRP). The CA 125 values on the 2nd and 14th days stood out as parameters with the best diagnostic performance (AUC: 0.93 for both). Regarding diagnostic performance, ΔCA125 followed (AUC:0.85). CRP levels showed insufficient diagnostic performance. When the cut-off was set as 35 U/mL for the CA 125 level tested on the 2nd day of cycle, concerning this sample, the sensitivity and specificity of the test for endometriosis were 91.6% and 83.3%, respectively. When the same cut-off value (35 U/mL) was set for the CA 125 level tested on the 14th day, the sensitivity was 72.2% and the specificity was 100% for endometriosis. The ideal cut-off level on the area under curve (AUC) for ΔCA125 was 14.85 U/mL. This cut-off value had a sensitivity of 80.6% and a specificity of 80% for endometriosis.

DISCUSSION: Our data presented that the test of CA 125 on the 2nd day was the best parameter regarding sensitivity (91.6%) and the test on the 14th day had the best specificity (100%). Provided the cut-off value is set at 14.85 U/mL for the difference of CA 125 between the 2nd and 14th days, the calculated sensitivity (80.6%) and specificity (80%) were both not better than a single measurement. It may be possible to prevent the usage of unnecessary diagnostic methods, with the evaluation of CA 125 levels during different phases of menstruation (menstrual and non-menstrual phases) separately.

KEYWORDS: endometriosis, CA 125, CRP, menstrual cycle

GENEL BİLGİLER

Endometriozis reproduktif dönemdeki kadınların %10' unu etkileyen östrojen bağımlı benign jinekolojik bir hastalıktır. Endometriozis, endometrial gland ve stromanın uterin kavite dışında yer alması ile karakterizedir. Pelvik ağrı, dismenore ve infertilite gibi bazı semptomlara neden olabilmektedir. Endometriozis özellikle reproduktif çağıdaki kadınlarda görülmektedir. Tipik implantasyon yerleri pelvik organlar ve peritondur. Ayrıca barsak, mesane, üreteri de içine alan yaygın adezyonlara yol açabileceği gibi akciğer, insizyon yeri gibi pek çok ekstrapelvik alanlarda da izlenebilir (1).

I. EPİDEMİYOLOJİ

Yaş, ırk ve sosyoekonomik durumun endometriozis prevalansına olan etkisi hala tartışmalıdır. Teşhiste ortalama yaş 25-35 arasındadır. Endometriozisin genel popülasyondaki kesin oranı bilinmemektedir. Çünkü kesin tanı ancak cerrahi ile konulabilmektedir. Araştırmacılar endometriozisin cerrahi tanıyla yıllık insidansının 15-49 yaş arası her 1000 kadında 1.6 olduğunu belirtmişlerdir (1). Sadece infertil olan kadınlarda prevalansı % 20-50 arasında ve hem infertil hem pelvik ağrısı olanlarda %40-50 arasındadır (2,3). Endometriozisin, infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda %2,1- 78 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan asemptomatik kadınlarda endometriozis prevalansı %3 ile 43 arasında bildirilmiştir (4, 5). Sosyoekonomik seviyesi yüksek olan kadınlarda endometriozisin daha sık görülse de sosyoekonomik düzeyi aynı olan siyah ve beyaz kadınlarda endometriozis riski aynıdır. Missmer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada endometriozis insidansını en sık 25-29 yaş arasındaki kadınlarda, en az oranda 44 yaş üzeri kadınlarda saptanmıştır (Endometriozis primer olarak reproduktif çağıdaki kadınlarda olmakla birlikte adölesanlarda ve postmenapozal kadınlarda da görülebilir) (6,7).

Adölesan dönemde saptanan endometriozis vakalarının birçoğu Müllerian anomali, servikal veya vajinal stenozla ilişkilidir (8,9).

Endometriozis, etkilenmiş kadınların birinci derece akrabalarında genel topluma göre 6-7 kat daha yaygındır. Tüm bu gözlemler, endometriozisin genetik bir kökeni olduğunu ve hastalığa yatkınlığın karmaşık bir genetik geçiş ile aktarıldığını düşündürmektedir (9). Monozigotik ya

da dizigotik ikizlerde hastalık sıklıkla iki kardeşte de görülmektedir ve ikiz olmayan etkilenmiş kardeşlerde ise benzer yaşlarda başlamaktadır.

II. ETİYOLOJİ

A. TEORİLER

Endometriozis oldukça yaygın görülen bir hastalık olmasına rağmen etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak bununla ilgili ortaya konulan birçok teori mevcuttur.

1. Retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisi
2. Çölemik metaplazi teorisi
3. İndüksiyon teorisi
4. Lenfatik ve vasküler yayılım teorisi
5. Embriyonik kalıntı teorisi

1. Retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisi

Bu teoriye göre; menstruasyon sırasında endometrial hücrelerin tubalardan regurjitasyonu ve peritoneal kaviteye implantasyonu sonucunda endometriotik odakların oluştuğu düşünülmektedir. Sampson pelvisteki peritoneal endometriozisin ovarian endometriozisin ekilmesi sonucu olduğu görüşünü savunarak 1927 yılında “Peritoneal kaviteye endometrial dokunun menstrüel disseminasyonu sonucu peritoneal endometriozis” olarak yayınlamıştır. Uterus anomalileri, serviks darlığı, vajen atrezisi ve imperfore himen gibi adet kanının akışına engel olan durumlarda endometriozisin daha fazla görülmesi bu teoriyi desteklemektedir (10). Ayrıca menstruel siklusu daha kısa olan ve menstruel kanaması fazla miktarda olan kadınlarda da endometriozis daha sık görülür (11).

Ancak implantasyon teorisi sadece pelvise ait endometriozisi açıklayabilir. Ayrıca, kadınların %70-80’inde retrograd menstruasyon görülmesine rağmen endometriozis insidansının %7 olması bir diğer önemli unsurdur (12).

2. Çölemik metaplazi teorisi

Endometriozisin, bulunduğu yerden kaynaklanması konusunda öne sürülen, Müller ve Wolf kanalı artıklarından spontan metaplastik değişiklik sonucu endometriozis geliştiği şeklindeki

teori günümüzde kabul görmemektedir. 1919 yılında Meyer tarafından öne sürülen bu teoriye göre periton boşluğunu döşeyen hücreler, hormonal veya inflamatuvar uyarılara maruz kaldığında endometrium hücrelerine dönüşmektedir.

Erkeklerde, prepubertal ve adölesan kız çocuklarında, hiç adet görmemiş kadınlarda ve plevral kavite gibi nadir bölgelerde görülen endometriozis vakaları bu teoriyi destekleyen bulgulardır. Ancak hastalığın neden çok nadir durumlar dışında kadınlarda ve özellikle de reproduktif çağda görüldüğü bu teori tarafından açıklanamamaktadır (13).

Ovaryan endometriozis patogenezinde invajinasyon teorisi en çok kabul gören teoridir (14). Bu görüşe göre; ovaryan endometriozis gelişiminde invajine olan epitelyal inklüzyonların çölemik metaplazisinin etken olduğu düşünülmektedir. Overi örten ve köken olarak çölemik epitelden türeyen epitelin, büyük oranda metaplastik potansiyeli olduğu ve invajinasyonla epitelyal inklüzyon kistlerinin oluşumunu provoke ettiğine inanılmaktadır. Bilinmeyen büyüme faktörlerinin etkisi altında bu inklüzyonlar metaplazi ile intraovaryan endometriozise dönüşebilmektedir.

3. *İndüksiyon teorisi*

Bu teoriye göre endojen biyokimyasal veya immunolojik faktörler indifferansiye peritoneal hücrelerin endometrial dokuya diferansiyasyonunu indüklemektedir. Varsayılan faktörlerin çoğu teşhis edilmesine rağmen, endometriozisli vakaların bazılarında hala bu hastalığın etyolojisi teşhis edilememiştir. Matsuura ve arkadaşları over yüzey epitelinin in vitro olarak endometrial stromal hücreler ve 17 β estradiol ile kültüre ederek in vitro çölemik metaplazi gelişimini göstermişlerdir. Kullanılan estradiol konsantrasyonunun periton sıvısındaki yaklaşık on katı olduğu belirtilmiştir. Bu yüksek konsantrasyon over yakınında bulunabileceğinden ovarian endometriozisi açıklayabileceği ileri sürülmüştür (15).

4. *Lenfatik ve vasküler yayılım teorisi*

Kanıtlar, endometriozisin, endometrial dokunun anormal lenfatik veya vasküler yayılımdan kaynaklanabileceğini desteklemektedir. Endometrial hücrelerin lenfatik sistem yoluyla plevra, umbilikus, retroperiton, alt ekstremiteler, vajen ve serviks metastazı bu yapılar arasındaki lenfatik bağlantı nedeniyle anatomik olarak mümkündür. Perine ve kasık gibi endometriozisin yaygın olmayan lokalizasyonunun bulguları bu teoriyi desteklemektedir (16). Kemik, kas, beyin, akciğer parankimi ve ekstremiteler gibi nadir endometriozis vakalarının lenfatik ve vasküler

metastaz ile açıklanabileceği düşünülmektedir. Cerrahi skarlarda görülen endometriozisin ise, sezaryen veya diğer pelvik cerrahiler sırasında endometrial dokunun direkt transplantasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir (17, 18).

5. Embriyonik hücre kalıntılarının aktivasyonu

On dokuzuncu yüzyılın sonlarında Van Recklinghausen ve Russel tarafından ortaya atılan teoriye göre, Müllerian orjinli hücre kalıntıları spesifik bir uyarı ile aktive olarak endometrial dokuya dönüşebilmektedir. Premenarşal kızlardaki endometriozisin ve östrojen alan erkeklerde görülen ender vakaların bu teori ile açıklanabileceği düşünülmüştür (19,20).

B. GENETİK FAKTÖRLER

Bazı kadınlarda peritoneal kaviteye menstrual debrislerin taşınmasına rağmen endometriozis gelişmemesi, genetik ve immünolojik faktörleri düşündürmüştür. Endometriozis, etkilenmiş kadınların birinci derece akrabaları arasında genel popülasyona oranla 6-7 kat daha sık izlenir. Simpson, endometriozisli hastaların birinci derece akrabalarında, riskin 7 kat fazla olduğunu göstermiştir (21). Dmowski, endometriozisli maymunlarda, endometrium dokusuna karşı hücrel immünitenin oluştuğunu göstermiştir. Belirgin Mendelyen kalıtım paterni belirlenememiş, multifaktöryel kalıtım kabul edilmiştir (22). Endometriozis ve diğer otoimmün hastalıklar arasında, endometriozis ve bireysel insan lökosit antijenleri arasında olduğu gibi bir ilişki gösterilmiştir. Somatik kromozomlardaki genetik alterasyonlar ve tümör supressör genlerini inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriozisin başlangıcı, devamı veya ilerlemesinde katkıda bulunan olaylar olduğu öne sürülmektedir (23).

Endometriozis gelişimine predispozisyon oluşturan genler, dökülmüş endometrial hücrelerin hayatta kalmasını, peritoneal yüzeylere tutunma ve invazyonunu, proliferasyonu, neovaskülarizasyonu ya da inflamatuvar cevabı kontrol eden molekuler işlemleri yöneten genlerden herhangi birisi olabilir. Bu genlere ait polimorfizm ve null mutasyonların endometriozise yol açabileceği üzerinde durulmuştur (24,25). Bunlar arasında; galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT), Faz 1 detoksifikasyon genleri (Ah reseptör, CYP1A1, N-asetil transferaz 1), Faz 2 detoksifikasyon genleri (glutatyon-S-transferaz, N-asetil transferaz 2), steroid ilişkili genler (östrojen reseptör), aromataz (CYP29), hücre içi adezyon genleri (ICAM-1), anjiyogenik faktörler, sitokinler ve kemokinler bulunmaktadır. Kemokinler arasında

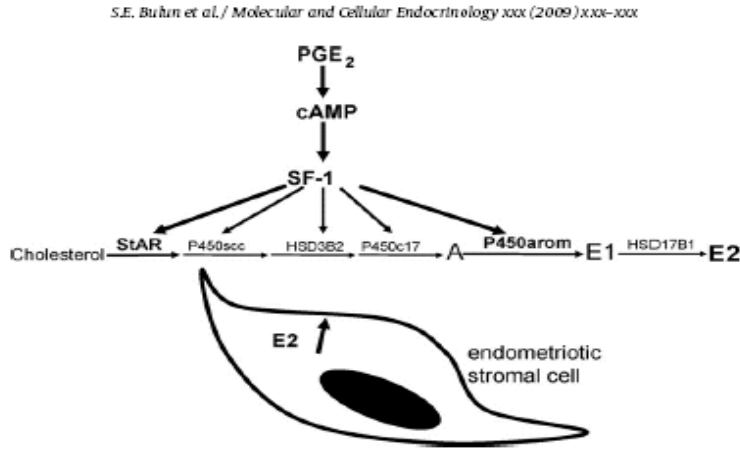
bulunan RANTES ve MCP-1'in endometriozisli hastaların periton sıvılarında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca interleukin-10 (IL-10) promotor polimorfizminde karbonik anhidraz-2 antikorlarının endometriozis olgularında genetik bir yatkınlığa neden olabileceği ileri sürülmüştür (26).

C. HORMONLAR

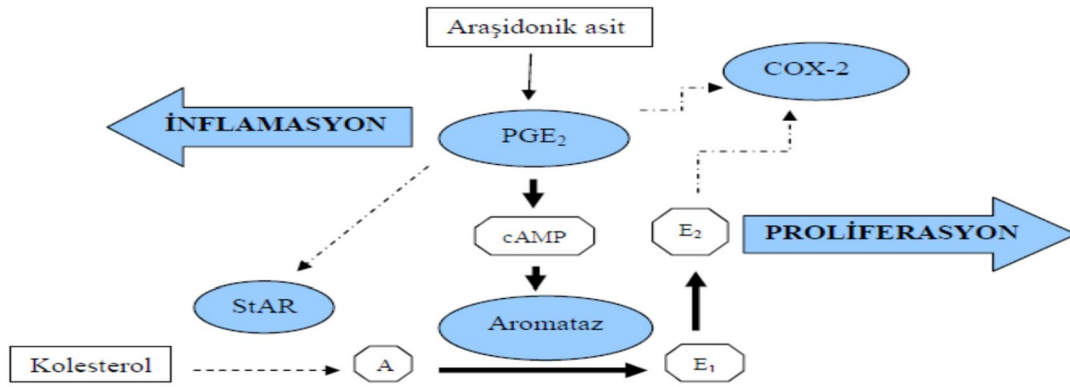
Günümüzde hem östrojen üretiminin hem de metabolizmasının endometrioziste hastalığı ilerletecek şekilde değişikliğe uğradığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (20). Yapılan çalışmalarda endometriotik dokunun kendisinden de yüksek miktarda östrojen üretildiği gösterilmiştir (25). Östrojen üretiminde iki önemli basamak: *StAR* (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) ve *aromataz*'dır. *StAR*, kolesterolün sitozolden mitokondriye alınmasını kolaylaştırır (26). *Aromataz* ise steroid sentezinin son basamağını katalize eder. *Aromataz* normal endometriumda yoktur. Ancak endometriozisli hastaların hem ötopik hem ektopik endometriumlarında *aromataz* üretimi için gereken transkripsiyon faktörleri steroidojenik faktor-1 (SF-1) gibi bulunur (27).

Endometriotik odaklarda bulunan SF-1 özellikle *aromataz* ve *StAR* olmak üzere steroidogenezden sorumlu genleri prostoglandin E2 (PGE2) ve siklik AMP (cAMP) bağımlı olarak harekete geçirir (28). Buna ek olarak, östradiolu östrona dönüştüren 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz-2 (17-β- HSD-2) enzimi ise, ektopik endometrial dokularda eksprese edilemediğinden östrojenin inaktivasyonu da gerçekleştirilememektedir (29,30). COX-1 ve COX-2 araşidonik asitten prostoglandin sentezini başlatır. COX-1 tüm dokularda her zaman bulunurken, COX-2 biyolojik stimuluslara ve bazı onkogenlerin aktivasyonuna yanıt olarak yapılır. COX-2; endometrioziste ki ötopik endometrium ve endometriotik lezyonlarda ve adenomyoziste tanımlanmıştır. COX-2 inhibitörleri ile prostoglandinler ve dolaylı olarak da *aromataz* inhibe olur. Şekil 1 ve 2'de bu mekanizmalar genel olarak özetlenmiştir.

Şekil 1. Östrojen ve endometriozis arasındaki ilişki



Şekil 2. Endometrioziste hormonal mekanizmalar



D. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Gelişmiş ülkelerde endometriyozis sıklığının yüksek olarak görülmesi patogeneizde çevre kirliliğinin üzerinde durulmasına neden olmuştur (31). Hayvan endometriyozis modelleri endometriyozis gelişimi üzerine çevresel faktörlerin etkisiyle ilgili önemli bilgiler elde edilmesini sağlamıştır. Rhesus maymunlarında tüm vücut proton irradiasyonu yapıldığına endometriyozisin kontrollere göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (32). Yine rhesus maymunlarında dioxine maruziyetin endometriyozise neden olduğu ve endometriyozisin derecesinin maruz kalınan doza bağımlı olduğu gösterilmiştir (33). Dioxinler kuvvetli kimyasal toksik maddeler olup dioxine maruz kalan bir hayvanın otopsisinde şiddetli endometriyozisin görülmesiyle dikkat çekmişlerdir (34). Yayımlanan bir çalışmada Dünya’da

dioxin kirliliğinin en fazla olduğu Belçika’da endometriozis insidansının ve ağır endometriozis prevalansının en yüksek olduğu bildirilmiştir (35). Ancak daha sonra Belçika’dan ve İtalya’dan yayınlanan iki prospektif çalışmada dioxine maruz kalanlarla kalmayanlar arasında endometriozis insidansı ve ağır endometriozis prevalansı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (36,37). Çevredeki östrojen muadili bileşenlerin üzerinde durulmakla birlikte günümüze kadar endometriozis riski ile kimyasal maddelerinin bir grubu arasında kesin bir bağlantı bulunamamıştır (38). 1990’ların sonlarında yayınlanan bir çalışmada kozmetiklerde, ojelerde, plastiklerde ve günlük yaşamda kullanılan bir çok bileşende bulunan kimyasal maddelerin sağlığı etkileyebilecekleri belirtilmiştir; ancak endometriozisle ilişkisi bildirilmemiştir (39).

E. İMMUNOLOJİ

Endometriozisli kadınlarda immün sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık, pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immünolojik klirensi sonucu gelişebilir (40). Endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında natural killer (NK) hücrelerin aktivitelerinde azalma, makrofajlar, lökositler, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, anjiyogenik faktörler ve matriks metalloproteinazların aktivitelerinde ise artma tespit edilmiştir (41). Endometriozisli kadınlardaki aktive olmuş peritoneal makrofajlar ve dolaşımdaki monositler, ektopik endometrial hücreleri ortadan kaldırmak yerine, ektopik endometriumun proliferasyonunu uyaran ve çöpcü fonksiyonlarını inhibe eden büyüme faktörleri ve sitokinler salarak hastalığın ilerlemesine neden olurlar (41). NK hücrelerinin sayılarıyla ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar verirken, NK hücre fonksiyonunu araştıran çalışmalar ileri evre hastalığa sahip hastalarda daha belirgin olmak üzere, endometrioziste azalmış sitotoksik aktivite gözlemlemiştir (42). İnterloklin-1 (IL-1) inflamatuvar ve immün cevaplara katılan bir sitokindir. Endometriozisli kadınların periton sıvısında gösterilmiştir ve IL-1 reseptör ekspresyonu endometriozis kaynaklı stromal hücrelerde artmıştır. IL-1; VEGF, IL-6, IL-8 gibi anjiyogenik faktörlerin salınımını stimule ederek endometriozis gelişimini destekler (43).

Endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıda IL-8 düzeyleri artmıştır ve hastalığın ciddiyetiyle korelasyon gösterir. IL-8, endometrial stromal hücrelerin ekstraselüler matriks proteinine adezyonunu, matriks metalloproteinaz aktivitesini ve endometrial hücre proliferasyonunu doz bağımlı bir şekilde stimule eder (44,45). Hormonal, genetik ve çevresel birçok nedenin

endometriozisli hastalardaki bağışıklık sistemi ile ilgili bu değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (46,47).

F. OTOİMMUNİTE

Endometriozisli hastalarda hücre aracılı immuniteye ek olarak humoral immunitede de belirgin fonksiyon bozuklukları olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda endometriozisli hastaların bazılarının serumlarında ve ayrıca servikal ve vajinal sekresyonlarında; endometrial ve ovaryan dokulara karşı gelişen otoantikorlar, otoimmun hastalıklar için karakteristik olabilecek, poliklonal B-hücre aktivasyon göstergeleri olan pozitif IgG ve IgM antikorları, antinukleer antikorlar ve lupus antikorlarının varlığı saptanmıştır (48,49). Yine hastalığa sahip kadınların; hem serum hem de periton sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda kompleman 3 ve 4 seviyeleri olması, otopik endometriumlarında immunglobulin ve kompleman depozitlerinin izlenmesi ve yine bu hastaların periton sıvılarında yüksek seviyelerde IgG antifosfolipid ve antihiston antikorlarının gösterilmiş olması hastalığın otoimmunitayla ilişkisini kuvvetlendirmektedir (50,51).

G. ANJİOGENEZ

Vücudumuzdaki kan damarları vaskülojen ve anjiyogenez yolları ile oluşmaktadır. Vaskülojen, primitif damar oluşumdur ve endotel hücre prekürsörleri olan anjiyoblastlardan farklılaşmaktadır. Anjiyoblastlar, ekstraembriyonik mezodermden gelişen mezenşimal hücre topluluğundan meydana gelmektedirler. Anjiyoblastlar çoğalıp birleşerek öncül damar yapıları olan primer kapiller pleksusu oluştururlar. Neticesinde primer kapiller pleksustan yeni damar yapıları filizlenirler ve dallanırlar (52).

Gelişimin ilk haftalarında çevre dokudan difüzyon ile beslenen embriyo, büyüdükçe artan besin ve oksijen talebini karşılayamamaktadır. Bu nedenle erken dönemde (üçüncü haftanın başında) anjiyogenez (kan damarı oluşumu) başlar. Anjiyogenez çoğu zaman doku ve organların oluşumu için embriyonik fazda meydana gelmektedir. Yetişkinde ovaryan siklus ve yara iyileşmelerinde fizyolojik olarak anjiyogenez izlenmektedir (53). Ayrıca birçok patolojik olayda da yer almaktadır. Kanselerde, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi inflamatuvar hastalıklarda, maküler dejenerasyon gibi değişik göz hastalıklarında patolojik

olarak anjiyogenez meydana gelmektedir. Yeni damar yapılarının oluşumu genel olarak dört basamakta gerçekleşmektedir (52);

1. Bazal membranın ve ekstra-selüler matriksin (ECM) proteazlar tarafından yıkılması: anjiogenik faktörler matriksmetalloproteinazları (MMP) ve plazminojen aktivatör (PA) enzimlerini aktive eder. Bu enzimler de bazal membran ve ECM’i yıkar.
2. Anjiogenik uyarıya doğru endotel hücrelerinin göçü
3. Endotel hücrelerinin proliferasyonu
4. Kapiller tüp formasyonu ve endotel hücrelerinin olgunlaşması

Yeni oluşan mikrodamarların olgunlaşması ve yapılandırılması proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu süreç mikrovasküler düzeyde birden çok proanjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörün koordinasyonu ile olmaktadır. Bu faktörler tümör hücreleri, monosit ve fibroblast gibi ortamdaki hücrelerden veya kollajen matriksin yıkımı sonrasında ortaya çıkabilir. ECM, vasküler yapıda önemli bir rol almaktadır. Fibronektin anjiogenez sırasında geçici matriks proteinidir. Tip 1 kollajen vaskülarizasyonda çok önemlidir ve bu proteinlerin yokluğunda farelerde dolaşım bozukluğuna bağlı doğumdan önce ölüm meydana gelmektedir (54). ECM proteinleri ve proteolitik fragmanları anjiogenezi inhibe etmektedir. Matriksin bütünlüğünün bozulması endotel hücrelerin anjiogenezin başladığı yere migrasyonuna neden olur. ECM’ in çözülmesi matriks bağımlı büyüme faktörlerinin salınımını sağlar. Negatif ve pozitif düzenleyiciler arasındaki bu denge bu süreçte kontrol mekanizmalarını oluşturur. Anjiogenezin endojen inhibitörleri, yeni kan damarlarının oluşumunu inhibe edebilen protein ya da protein parçacıkları olarak tanımlanırlar. Anjiogenez inhibitörü olarak işlev gören en az 27 farklı protein ve faktörün vücutta varlığından bahsedilmektedir (55). Anjiogenezin çoğu endojen inhibitörü büyük ekstraselüler matriks moleküllerinin parçacıklarıdır. Bu parçacıklar ECM’in proteolizi ve MMP, katepsin, elastaz gibi enzimlerin vasküler bazal membrana etkisi ile serbestleşip salınır. Endojen antianjiyogenetiklerden ilk olarak endostatin keşfedildi ve damarlanmayı inhibe eden büyük proteinlerin iç parçalarından kaynaklanan farklı tipte molekül olduğu gösterildi. Aynı zamanda elastaz ve katepsin L in vitro endostatin seviyesini yükselttiği, in vitro MMP-9’un tumstatin ürettiği ve ayrıca MMP-9 yoksun farelerde Tumstatin seviyesinin düşük olduğu görülmüştür. Endotel hücrelerinin üzerinde bulunan integrinlerin birçok ekstraselüler matriks (ECM) proteolitik fragmanı için sinyal uyumu sağlayan reseptörler gibi hareket ettiği ve integrin bağımlı sinyal yolları bu moleküllerin çoğunun antianjiyogenik özelliklerine kritik arabuluculuk işlevi yaptığı öne sürülmüştür (56). Matriksten elde edilen moleküllerin dışında anjiogenezin

diğer endojen inhibitörleri, hormon metabolitlerinin parçacıklarından, pıhtılaşma faktörlerinden ve immün sistem kaynaklı protein ve moleküllerden oluşmaktadır. Matriks kaynaklı olmayan endojen inhibitörlerin çoğu aktivite öncesi değiştirilmesi yada proteoliz ile serbestleşmesi gerekmektedir (55). Buna ek olarak endojen anjiogenez inhibitörlerinin çoğu hücre döngüsünün ilerlemesini engeller, bunu da intrinsik ve/veya ekstrinsik apoptotik yolların bloklanmasını indükleyerek yapar. Ayrıca, bu moleküllerin açık ve kesin bir şekilde anjiostatik özellikleri nasıl tetiklendiğinin aydınlatılması gerekmektedir (55,56).

1. Anjiogenezis indükleyicileri

a. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)

Endometrial anjiogenez özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinin etkin olduğu birçok faktör tarafından düzenlenir (57). İnsanlarda VEGF geni 6.kromozomun kısa kolunda(6p12) yerleşmiştir ve 8 eksondan oluşur (58). 1-5. Eksonlar ve 8. ekson daima VEGF mRNA'da bulunurken 6 ve 7 numaralı eksonların ekspresyonu alternatif splicing (alternatif kırılma) ile düzenlenmektedir. Bu durum çok sayıda VEGF izoformlarının oluşumuna yol açar. İnsanlarda VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206 izoformları tarafından kodlanan 5 ayrı VEGF mRNA saptanmıştır (59). VEGF121 ve VEGF165 izoformları anjiogenezdeki ana izoformlardır (60).

VEGF mezotelial hücreler, menstruel sıvıda aktive olmuş makrofaj ve T hücreleri ve ayrıca menstruasyon süresince hipoksik endometrial hücreler tarafından çok miktarda üretilir (61). VEGF, peritonda yer alan kan damarlarında damarsal değişiklikleri uyararak permabilite artışına neden olabilmektedir. Tümör hücrelerinin ve tümör hücrelerini içeren asit sıvısının peritoneal kaviteye enjekte edildiği bir çalışmada, enjeksiyon vaskülarize bağ dokularda permeabilite artışına yol açmakta ve peritona fibrinojen ekstrevasiyonunu indüklemektedir (62). Fibrin depositleri peritoneal dokularda lökositlerin, sellüler debrisin ve endometrial hücrelerin birikimini artırır. CAM modelinde anjiogenezin peritoneal sıvıda yer alan suda eriyebilen komponentler tarafından uyarılabildiği gösterilmiştir (63).

b. Fibroblast büyüme faktörü

Asidik ve bazik fibroblast büyüme faktörleri (aFGF, bFGF), 18 ve 25-kDa molekül ağırlığında olan ve normal anjiogenezde önemli rol oynayan polipeptidlerdir. FGF tıpkı VEGF gibi endotelial hücreler için mitojenik etkisi olan güçlü bir anjiogenik faktördür (64). Ancak

VEGF'den farklı olarak epitelyal hücreler ve fibroblastlar gibi ektoderm ve mezoderm kökenli hücrelerde de proliferasyonu uyatabildiği için mitojenik etkisi spesifik değildir (65). Tümör hücrelerinden salgılanan ve parakrin yolla endotelyal hücre proliferasyonunu uyaran bFGF yanında endotelyal hücrelerden de bFGF salgılanır ve otokrin etki ile endotel hücre proliferasyonuna neden olur (66). bFGF angiogenez uyarımında VEGF ile sinerjistik etki gösterir (67). Endotelyal hücre proliferasyon ve migrasyonunun uyarılması dışında FGF, endotelyal hücrelerden plazminojen aktive edici faktör ve kollejenaz sentezlenmesine ve salınımına da yol açarak endotelyal hücrelerin üç boyutlu kollajen matrikste tüp benzeri yapılar oluşturmasını sağlar. FGF'nin büyük kısmı sitoplazmik ya da hücre dışı matrikse bağlı olarak bulunur ve ancak hücre hasarı durumunda serbest hale gelerek serumda tespit edilebilir. Bu da FGF'nin lokal onarıcı anjiogenezde rolü olduğunu göstermektedir.

c. Transforme edici büyüme faktörü – β (TGF- β)

TGF'ler üç alt grubun oluşturduğu süper ailenin bir üyesidir. Bunlar; TGF, inhibin-aktivin ve kemik morfogenezik proteinleridir. Bu moleküllerin çoğunun hematopoezin düzenlenmesinde görev aldığı bilirse de en çok araştırılan TGF- β 1 olmuştur. TGF- β 1; proliferasyon, diferansiyasyon, migrasyon, ECM sentezi, hematopoez gibi birçok hücre fonksiyonu düzenleyen bir sitokindir (68). Ayrıca vaskülogenez, yara iyileşmesi ve anjiogenezde rol aldığı gösterilmiştir (69, 70). TGF- β ailesi, normal epitel hücrelerinin çoğalmalarını engellemektedir. Üç dimerik proteinden oluşur; TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3. TGF- β siklin bağımlı kinazların inhibisyonu ile sonuçlanan yolları tetikleyerek hücre döngüsünün G1 safhasında durmasına neden olur. EGF ve TGF- α da, tirozin kinaz reseptör ailesi üyelerinden EGF reseptörlerine bağlanırlar. Her ikisi de endotel hücreleri için mitojenik etki göstererek anjiogenez uyarırlar (71).

d. Trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF)

PDGF'nin VEGF ve bFGF'e göre endotelyal hücreler üzerindeki mitojenik etkisi daha az olmakla birlikte, endotelyal hücreler üzerinde kemotaktik migrasyonu uyarıcı etkisi vardır. Çok çeşitli tümörlerde ekspresyonu tespit edilen PDGF; makrofaj, stromal hücreler ve glial hücreler gibi normal hücreler tarafından da salgılanmaktadır (72, 73). PDGF yeni oluşan kapiller damarların perisitler tarafından sarılmasını ve perisitlerin proliferasyonunu sağlar. Böylece kapiller damar duvar bütünlüğünün sağlanmasına katkıda bulunur.

e. Anjiopoietinler

Anjiopoietinler vasküler endotelial hücreler için spesifik olan Tie-2 reseptörleri aracılığı ile etki gösteren 70-kDa molekül ağırlığında polipeptidlerdir. Endotelial hücreleri çevreleyen mezankimal hücrelerden salgılanan anjiopoietin-1, yeni oluşan kapiller damarların dallanmasını ve yeniden şekillendirilerek fonksiyonel hale gelmesini sağlar ve damar duvar bütünlüğünün sağlanmasına katkıda bulunur. Anjiopoietin-2 ise Anjiopoietin-1/Tie-2 kompleksinin anjiogeneze üzerindeki etkisini antagonize ederek damar duvar bütünlüğünün bozulmasına yol açar, yeni oluşan damarlarda aşırı dallanmaya ve damar ağının yayılmasına engel olur. Ayrıca ortamda VEGF olması durumunda anjiopoietin-2 damar duvar bütünlüğünü bozarak, damar endotelini VEGF'nin uyarıcı etkilerine daha açık hale getirir (74).

2. Endometrial anjiogeneze

Anjiogeneze, menstrüel siklus süresince endometriumun büyümesinin ve regresyonunun önemli bir parçasını oluşturur. Anormal anjiogeneze, endometrium kanseri, endometriozis ve menoraji gibi birçok endometrial patolojiye neden olabilir. Menstrüel siklus süresince anjiogeneze, üç safhada; menstrüasyon sırasında vasküler yatağın tamirinde, proliferatif fazda hızlı endometrial büyümede ve spiral arteriollerin belirgin büyüme gösterdiği ve sarmal yapı oluşturduğu sekretuar fazda rol alır (75). Aynı zamanda menstrüel siklus sırasında, subepitelial ağ oluşumu da gerçekleşmektedir. Erken ve geç sekretuar fazda, bu damar ağında kan akımı olası bir implantasyon için maksimum seviyededir (76). Bu anjiogenik olaylar, endometriumun farklı tabakalarında oluşmaktadır. Menstrüasyon sonrası tamir bazal tabakada, vasküler büyüme fonksiyonel tabakada ve damarsal ağ oluşumu ise epitelin altında gerçekleşmektedir. Böylece, menstrüel siklus, vaskülarizasyon ve regresyonla seyreden dinamik bir fizyolojik anjiogeneze modeli oluşturmaktadır.

Menstrüel siklus fazlarına göre farklı anjiogeneze mekanizmalarının olduğu belirtilmiştir. Siklusun proliferatif fazında damarların elongasyonu, majör mekanizma iken, sekretuar fazda tomurcuklanma mekanizmasının baskın olduğu ileri sürülmüştür (77, 78). Endometrial anjiogenezin, proliferatif fazda olduğunu gösteren mantıklı endotel hücre proliferasyon periyodları ile menstrüel siklus fazlarını körele etmek mümkün olamamıştır. CD34 ve proliferasyon gösteren hücre yüzey antijenleri kullanılarak yapılan immunohistokimyasal bir çalışmada, endotel hücre proliferasyonu seviyeleri, siklus fazları boyunca düzenli bir tablo göstermemiştir (79, 80). Bu sonuç, kadınlar arasındaki farklı uzunluktaki menstrüel sikluslara

bağlanarak, overleri alınmış fare modelinde çalışma yapılmış ve orta proliferatif fazda yüksek endotel hücre proliferasyonu saptanmıştır (81).

Endometriyal büyüme ve farklılaşması, östrojen ve progesteron kontrolü altındadır. Ancak, bu steroid hormonlarının, endometriyal anjiogenezi nasıl düzenledikleri bilinmemektedir. Birçok çalışma östrojenin etkileri üzerine yapılmıştır. İki östrojen reseptörü (ER) bulunmaktadır; ER- α ve ER- β . Her ikisi de endometriyal düz kas hücrelerinde tespit edilmiştir (82, 83). ER- β sadece endotel hücrelerde gösterilmiş, ER- α ise, endotel hücrelerinde çok az eksprese edildiği görülmüştür (84). Yapılan in vitro çalışmalarda, östrojen tedavisiyle 8 günde endometriumda endotel hücre proliferasyonunun arttığı ve anjiogenezin başladığı saptanmıştır (85). Ayrıca östrodiolün, VEGF' e endotel hücrelerinin proliferasyon cevabını arttırdığı gösterilmiştir (86). Bunun aksini gösteren, östrojenin damar geçirgenliğini arttırdığı ancak endometriyal anjiogenezi inhibe ettiğini tespit eden çalışmalar da mevcuttur (87). Heryanto ve arkadaşları (88) da östrojen tedavisi alan, overleri çıkarılmış farelerde azalmış damar yoğunluğu ve azalmış stromal hücre dansitesi gözlemlemişlerdir.

Endometriyal anjiogeneze progesteron etkisini araştıran daha az çalışma mevcuttur. İki progesteron reseptörü bulunmaktadır; PR-A ve PR-B. PR-B tipik olarak güçlü aktivatördür. PR-A ise PR-B aktivitesini baskılar (89). İn vitro yapılan çalışmalarda progesteronun VEGF tarafından uyarılan endotel hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. İn vivo çalışmalarda ise sekretuar fazda artmış damar dansitesine anjiogeneze olduğu saptanmıştır (89). Farelerde erken gebelik süresince, corpus luteumdan salgılanan progesteronla korele bir şekilde endotel hücre proliferasyonunda artma gözlenmiştir (90).

3. Endometriozis ve anjiogenik faktörler

İnsan endometriumunda kan damarları her menstrüel siklusa östrojen ve progesteron hormonlarının kontrolü altında gelişir ve geriler; bu olay endometriotik lezyonlardaki anjiogenik mekanizmaların işleyişi ile benzerlik göstermektedir. Son kanıtlar endometrial anjiogenezin, kompleks bir düzenlenmeye sahip olduğunu ve östrojenin farklı durumlarda endometrial damarlanmayı hem uyarabileceğini, hem de inhibe edebileceğini göstermektedir (91).

Endometriozisli kadınların endometriumunda anjiogeneze esnasında endotelial hücreler proliferer olurlar, migrasyona uğrarlar ve matriks External Sellüler Matrikse (ECM) yerleşerek matriksin tekrar şekillenmesini ve yeni lümen oluşumunu uyarırlar (92).

Endometrial anjiogenez özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinin etkin olduğu birçok faktör tarafından düzenlenir (93).

VEGF mezotelial hücreler, menstruel sıvıda aktive olmuş makrofaj ve T hücreleri ve ayrıca menstruasyon süresince hipoksik endometrial hücreler tarafından çok miktarda üretilir (61). VEGF, peritonda yer alan kan damarlarında damarsal değişiklikleri uyararak permabilite artışına neden olabilmektedir. Tümör hücrelerinin ve tümör hücrelerini içeren asit sıvısının peritoneal kaviteye enjekte edildiği bir çalışmada, enjeksiyon vaskülarize bağ dokularda permeabilite artışına yol açmakta ve peritona fibrinojen ekstrasvazasyonunu indüklemektedir (62).

Birçok çalışmada peritoneal sıvıda yer alan faktörlerin sistemik dolaşıma katılabileceği ve eğer yeterli miktara ulaşırsa, endometriotik lezyonlar üzerinde bu yolla da etki gösterebileceği belirtilmektedir. Dunselman ve ark. tarafından 1988 yılında yapılan bir çalışmada, moleküler ağırlığı <40 kDa olan proteinlerin peritoneal sıvı ile kan dolaşımı arasında serbestçe hareket edebildiği gösterilmiştir (94). Bir başka çalışmada IL-4'ün intraperitoneal enjeksiyonunun temel fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor-bFGF) ile uyarılan korneal neovaskülarizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (95). Ogawa ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada tümör hücreleri enjekte edilen farelere daha sonra makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktöre (MIF) karşı geliştirilen antikorlar intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde tümör büyümesinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (96). Bruner ve ark. Tarafından 1997 yılında yapılan bir çalışmada deneysel bir hayvan modelinde matriks metalloproteinaz doku inhibitörünün (TIMP-1) intraperitoneal enjeksiyonunun lezyon oluşumunu azaltabileceği belirtilmiştir (95).

Endometriozisli hastalarda VEGF dışında, hastalığın evresine göre salgılanma paterni değişen ve peritoneal sıvıda seviyesi artabilen proanjiojenik özelliğe sahip birçok faktör gösterilmiştir. Bu faktörler interlökin (IL-8), hepatosit büyüme faktörü (hepatocyte growth factor-HGF), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), eritropoetin, nötrofili aktive eden faktör, makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör, IL-15 ve anjiogenindir. Endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğu bilinmektedir ve var olan kanıtlar östrojenin anjiogenezi ve damar gelişimini direkt olarak etkileyebileceği yönündedir. Endometriotik lezyonlarda aktif östradiolü daha az aktif bir metabolit olan östrona dönüştüren 17 β -hidroksi steroid dehidrogenaz-2 enziminin ekspresyonu yolu ile gerçekleşen lokal östrojen üretimindeki artış baskılanmıştır (97). Ayrıca endometriotik lezyonlarda östrojen biyosentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan

aromataz enziminin yüksek oranda eksprese olduğu gösterilmiştir (98). Yapılan çalışmalarda östrojenlerin TNF- α , TNF ile indüklenen adezyon molekülü E-selektin, VEGF ve nitrik oksit sentetaz gibi çeşitli proanjijenik faktörlerin artışını tetikleyebileceği gösterilmiştir (99, 100). Endometriotik lezyonlarda lokal inflamatuvar çevre ve lokal olarak üretilen östrojen düzeylerindeki yükselmenin sonucu olarak siklooksijenaz-2 (COX-2) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (101, 102). COX-2, VEGF üretimini ayarlayarak anjiojenik özellik gösterebilmektedir, ayrıca COX-2'nin VEGF ile uyarılan vasküler permabilite artışını antagonize edebildiği ve integrin $\alpha\beta 3$ 'ün reseptör sayısını artırabileceği gösterilmiştir (103, 104).

ECM proteinleri ailesinin bir üyesi olan CCN1(Cyr61, cystein-rich protein 61) geni de hücre adezyonunu, migrasyonu ve neovaskülarizasyonu uyaran anjiojenik fonksiyonu vardır (105) ve endometriozis olgularında bu genin sürekli ekspresyonu lezyonun damarlanması, büyümesi ve devamlılığı açısından önemli olabilir (106).

Endometrial epiteldeki CCN1 protein ekspresyonu, proliferasyon fazı süresince ve endometriotik lezyonların hem epitelial hem de endotelial hücrelerindeki daha yüksek bulunmuştur (106). Endometriozisi olmayan kadınlarda endometriumda proliferatif fazda CCN1 gen ekspresyonunun daha fazla olmasından dolayı CCN1'de östrojen-bağımlı bir ekspresyondan şüphelenilmektedir ve östradiol bağımlı meme kanseri hücrelerinde de CCN1 gen ekspresyonu östradiol tarafından indüklenmektedir (107).

III. TANI, SEMPTOM VE BULGULAR

A. SEMPTOM VE BULGULAR

Pelvik endometriozisin en sık görülen semptomları; dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı ve infertilitedir (28). Dismenore en sık başvurma nedenidir. Menstrüel kanama boyunca ve sonrasında devam eder, alt abdominal ve derin pelvis ağrısı şeklindedir, bel ve uyluk bölgesine yayılır tarzda, künt bir ağrı şeklinde tarif edilir. Disparoni pozisyoneldir, en çok derin penetrasyonda hissedilir, özellikle rektovajinal septum veya cul-de-sac tutulumunda görülür. Ekstrapelvik endometriotik odak, asemptomatik olabilir veya bulunduğu bölgeye özgü semptomlarla ortaya çıkabilir. Endometriozis hastalarının %30-37'sinde gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttur, özellikle sigmoid kolon ve rektum tutulur (108). Kolon veya rektumdaki

endometrioziste siklik kanama, tenesmus, konstipasyon, intestinal obstruksiyon görülebilir (109). Anterior cul-de-sac ve mesane üstü endometriozis tutulumunun sık görüldüğü periton alanlarıdır. Bu bölgedeki lezyonlar dizuri, hematuri, urgency, sık idrara çıkma ve suprapubik ağrı gibi semptomlara yol açmaktadır (110). Akciğer ve göğüs duvarı endometriozisi genellikle menstruasyonla bağlantılı pnömotoraks, hemotoraks ve hemoptizi semptomlarıyla ortaya çıkar (111). Unilateral veya bilateral overler, fossa ovarikalar, ligamentum latum, anterior ve posterior cul-de-sac, uterosakral ligamentler, pelvik periton başta olmak üzere, barsaklar, mesane, ureterler ve posterior vajinal fornikte derin infiltrasyon şeklinde yerleşim gösterebilirler (Tablo 1).

Tablo 1. Endometriotik implantların sıklık sırasında göre pelvisteki anatomik dağılımı

Overler (unilateral / bilateral)	%54,9
Posterior broad ligament	%35,2
Anterior cul-de-sac	%34,8
Posterior cul-de-sac	%34
Uterosakral ligamentler	%28

Hastaların %15'inde barsak tutulumu, %4'ünde ise mesane ve üreter tutulumu görülmektedir. Ayrıca pelvis dışında; beyin, böbrek, akciğerler, plevra ve laparotomi skarlarında da nadiren gorulur (112). Bunlar dışında umblikus, rektus abdominis kası, omentum, karaciğer, safra kesesi, sezaryen skarları, epizyotomi skarı, laparoskopik trokar giriş yerleri, siyatik sinir, santral sinir sistemi nadir tutulduğu bildirilen bölgelerdir. Subfertil kadınlarda endometriozis insidansı % 20-30'dur (113). Halen endometriozis tanısı olan kadınlarda infertilitenin nedenine yönelik bilgiler netleşmemiştir. İleri evre endometriozisli kadınlarda bozulmuş pelvik anatominin, adezyonların; distal tubal obstrüksiyon, fimbrial aglütinasyon, proksimal tubal oklüzyon yaparak fertilitiyi düşürmesi beklenebilir (Tablo 2). Masif dens adezyonlar oosit salınımını, tubal fonksiyonları engelleyebilir. IVF sonrası elde edilen sonuçlara göre hastalığın oosit kalitesi embriyogenez ve endometrial reseptivite gibi çeşitli basamaklarda fertilitiyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Minimal ve hafif endometriozisli kadınlarda IVF ile elde edilen

aylık fekundabilite oranları normal pelvise sahip kadınlardan belirgin olarak az bulunmuştur (114).

Tablo 2: Etkili mediatör ve infertilitenin oluşum mekanizmaları

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

B. TANI

1. Klinik Tanı

Yapılan çalışmalarda endometriozisin cerrahi tanısını en iyi öngören semptomların; infertilite, düzenli adet görme, dismenore ve kronik pelvik ağrı olduğu belirtilmiştir (115). Bunların arasında en sık rapor edilen semptom dismenoredir. Başlangıçtan itibaren mevcutsa, ilerleyici tarzdaysa veya ciddiye daha çok endometriozisi akla getirir, ancak güvenli bir şekilde endometriozisi öngormeyi sağlamaz (116). Endometriozisli ve ağrı tarifleyen hastaların yarısıyla üçte ikisinde intermenstruel ağrı mevcuttur (117).

Hastalığın yayılımı ve ağrının ciddiyeti ile evre ve endometriozis lokalizasyonu arasındaki paradoksal ilişki iyi bir şekilde tanımlanmıştır; ağır hastalıklı kadınlarda hafif rahatsızlık hissi olabilir ya da hiç olmayabilir, ayrıca minimal veya hafif hastalığı olanlarda dayanılmaz ağrı olabilir (118). Fizik ve pelvik muayene bulguları hastalığın tanısında ve hastanın takibinde önemlidir. İdeal olarak jinekolojik muayene hastanın semptomatik döneminde, tercihen

hastalığın tanı ve lokalizasyon tespitinin en kolay yapılabilceğı menstruasyon sırasında yapılmalıdır. Pelvis dışı tutulum yoksa fizik muayene bulguları genellikle normaldir.

Bazı hastalarda, derin palpasyonda, tam olarak lokalize edilemeyen abdominal hasasiyet olabilir. Minimal endometriozis varlığında pelvik muayene normal olabilir. Pelvik muayenede uterus retrovert bulunabilir ve mobilitesini kaybetmiş olabilir, sakrouterin ligamentlerde nodularite saptanabilir (119). Uterosakral bağların tutulduğu durumlarda serviks laterale doğru yer değıştirebilir (120). Spekulum muayenesinde, özellikle derin endometriozis varlığında posterior fornikte mavimsi kırmızımsı ve frajil endometriozis implantlarına rastlanabilir. Endometrioma varlığında ise pelvik muayenede adneksiyel dolgunluk ve kitle saptanabilir. Pelvik muayene ile endometriozisin öngörölme şansı hastalığın şiddeti ve derecesine göre değışmekle beraber sınırlıdır (121).

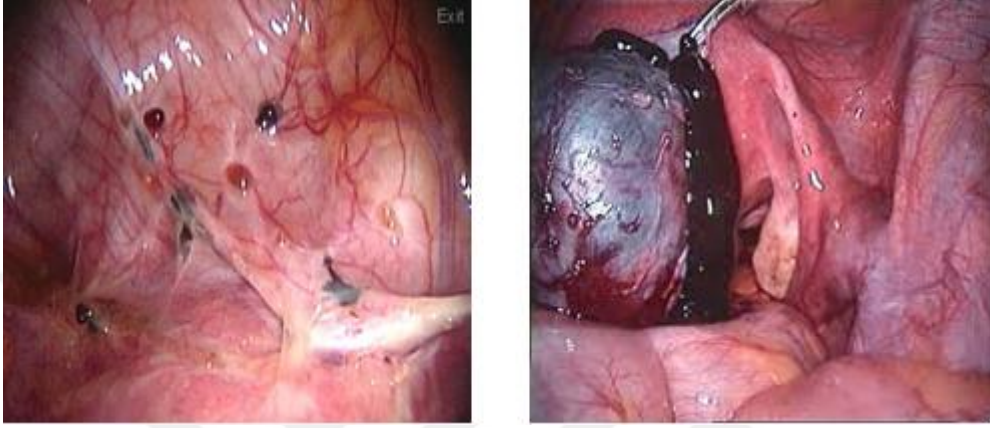
2. Cerrahi Tanı

Endometriozisin kesin tanısı laparoskopi ya da laparotomi ile eksize edilen lezyonların histopatolojik olarak incelenmesi ile yapılır. Laparoskopik girişimlerde, peritondaki endometriozis odakları görünüm olarak oldukça çeşitlilik gösterir. Klasik lezyon, mavi-siyah ya da barut yanığı şeklindedir. Erken dönemdeki aktif lezyonlar; papiller çıkıntılı veya veziküler görünümde ve şeffaf ya da acık kırmızı görünümde olabilir. İmplantların üçte biri histolojik olarak ötopik endometrium dokusu ile aynı fazdadır. İleri dönemdeki aktif lezyonlarda inflamasyon ve hemoraji izlenir. Hemoglobın yıkım ürünleri, periyodik kanama ve fibroz değışikliklere bağılı olarak bu lezyonlar; siyah, kahverengi, mor, kırmızı ve yeşil renkler içerebilirler. İnaktif ve iyileşmekte olan lezyonlar ise beyaz ve kalsifiye görünümündür. Yapılan çalışmalarda endometriozisin tipik özelliklerine karışık renkli veya beyaz lezyonlarda, tek renkli diğeri lezyonlara göre daha fazla rastlanmıştır (122).

Farklı patogenezlere sahip oldukları gösterilen peritoneal endometriozis, ovaryan endometriozis ve derin adenomyotik nodüler endometriozisin üç farklı antite olduğu kabul edilmektedir (123). Rektovaginal septumda gelişen derin endometriozis lezyonları histolojik olarak duz kas hiperplazisi gösterirler. Bu nedenle bu lezyonlar, adenomyotik derin endometriozis olarak da adlandırılır (124). Derin endometriozis nodülleri periton yüzeyinden en az 5 mm derinlikte bulunduğundan laparoskopi sırasında görölmebilir. Bu nedenle altın standart olarak kabul edilen cerrahi tanının da sınırlamaları vardır.

Ayrıca endometriozis lezyonlarının farklı şekil, renk ve görünümde olmaları da tanıda cerrahın tecrubesini ön plana çıkarmakta ve tanıda kişisel farklılıkları yaratmaktadır. Tanı her zaman histopatolojik olarak konfirme edilemez, histopatolojinin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez (125). Lezyonların ancak %50-70'i tipik histopatolojik özellikleri gösterir (126).

Şekil 3. Endometriotik odak, endometrioma ve kist içeriğinin görünümü



3. Serum Belirteçleri

Endometriozisin tanısında serum taraması üzerine birçok çalışma mevcuttur, ancak bu çalışmalarda henüz yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip bir indikatör bulunamamıştır. Bunların arasında; VEGF, GM-CSF, IL-2, IL-8, IL-15, IL-6, monokemotaktik protein-1, interferon gama (IF- γ), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler bulunmaktadır (127).

Bir akut faz reaktanı olan C-reaktif protein (CRP) de yukarıdaki birçok sitokin gibi endometriozis tanısında kullanımı araştırılan bir belirteçtir. Sadece serum CRP düzeyinin değerlendirildiği çalışmalar olduğu gibi farklı belirteçlerle kombine kullanımının araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Ancak yapılan çalışmalara rağmen endometriozis tanısında CRP kullanımı tartışmalıdır.

CA 15-3, CA 19-9, CA-72 gibi özellikle onkolojide kullanılan belirteçleri, hormon reseptörleri, ötopik endometriumda aromataz P450 aktivitesi, genetik indikatörler, oksidatif stress indikatörleri ve bunların otoantikorları sayılabilir (128, 129, 130, 131).

CA 125, çöломik epitel deriveleri tarafından eksprese edilen ve epitelyal over kanserli kadınların monitorizasyonunda faydalı bir marker olduğu net bir şekilde tanımlanmış, yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapısında bir hücre yüzey antijenidir. İleri evre endometriozisli kadınlarda CA 125 düzeyleri sıklıkla artmış olarak saptanır ancak erken gebelikte, normal

menstruasyon sırasında, akut pelvik inflamatuvar hastalıkta, ektopik gebelikte, peritonitte veya leiomyoma gibi durumlarda da artmış olarak tespit edilebilir. Serum CA 125 değerleri menstruel siklus süresince farklılıklar gösterir; genelde düzeyleri menstruel fazda en yüksek, midfolliküler faz ve periovulatuvar dönemde ise en düşüktür (129). Menstruel siklus dönemine göre bakılan CA 125 değeri değişkenliğinin derin endometriozis ve endometrioması olan hastalar için geçerli olmadığı, bu hastalarda menstruel siklusun her döneminde CA 125'in yüksek olduğu gösterilmiştir (130).

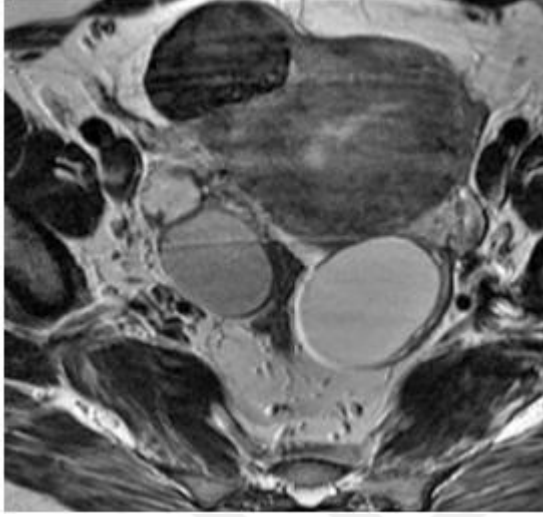
Yapılan çalışmalarda; CA 125'in sensitivitesinin en iyi %80'lere ulaşabildiği ve CA 125 ölçümünün, hastalığın tanısındaki faydasının sınırlı olduğu gösterilmiştir (131). Endometriozis tanısındaki hassasiyeti sınırlı olduğu halde, şiddetli derin endometriozis ve endometrioma varlığında değerli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bir çok araştırmacı CA 125 düzeylerindeki düşüşün, medikal veya cerrahi tedaviye yanıtın göstergesi olduğunu kabul etmektedir (132). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise CA 125, makrofaj kemotaktik protein-1, leptin ve makrofaj migrasyon inhibe edici faktör gibi serum markerlarının kombine kullanımıyla endometriozisin daha yüksek doğruluk oranıyla tespit edilebileceği söylenmiştir (133). Ayrıca CA 125'in derin infiltratif endometriozisin erken tanısında efektif kullanımına yönelik yakın zamanda yapılmış başka bir çalışma da mevcuttur. Yapılan çalışmada CA 125 düzeylerinin menstruasyonun farklı dönemlerinde göstermekte olduğu değişkenlik özelliği kullanılmıştır. Çalışmada endometriozisi olan ve olmayan iki grup, menstruasyon fazında ve midsiklusta ölçülen CA 125 düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda derin infiltratif endometriozis olgularında menstruel fazda CA 125 düzeylerinin midsiklusa göre belirgin olarak artış gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca kontrol olguları ile karşılaştırıldığında da endometriozisli olgularda menstruasyonun her iki fazında da CA 125 düzeylerinin belirgin olarak artış gösterdiği ortaya koyulmuştur (134). Bu çalışmaya göre menstruasyonun farklı dönemlerinde yapılan CA 125 düzeyi ölçümleri ile CA 125'in endometriozis olgularındaki sensitivite ve spesifitesini daha istenilen düzeye çekmek mümkündür. Çalışma sadece derin infiltratif endometriozisli olguları kapsamayı nedeniyle daha hafif endometriozisli olguların menstruasyonun bu iki dönemindeki serum CA 125 düzeyleri ile ilgili fikir vermemektedir.

4. Görüntüleme Yöntemleri

Transvajinal ultrasonografi özellikle over kaynaklı endometriomaların belirlenmesinde faydalı olabilir, ancak pelvik adezyonları ve hastalığın yüzeysel peritoneal odaklarını görüntüleyemez. Endometriomaların ultrasonografik tanısı, ekojenik kapsülle çevrili, diffuz düşük internal ekoda

kistik yapılar gibi karakteristik özellikler mevcut olduğu takdirde, %90 ve üzerinde sensitivite ve neredeyse %100 spesifiteye sahiptir (135).

Şekil 4. Endometriomanın MR ve USG görüntüleri



Rektovajinal septum ve uterosakral bağları tutan derin infiltrate hastalıktan şüphelenilen kadınların değerlendirilmesinde transrektal ultrasonografi yardımcı olabilir. Endometriozis tanısında magnetik rezonans görüntülemenin (MRI) sensitivitesi %92, spesifitesi %98'dir. MRI ile saptanabilen en küçük endometrioma çapı 1 cm civarındadır. MRI'nın yüzeysel endometriozis implantlarını saptamadaki değeri düşüktür ancak derin endometrioziste daha üstün olduğu bildirilmiştir (136, 137).

5. Sınıflandırma

Endometriozis evrelemesinde günümüze kadar hastalığın anatomik lokalizasyonu ve şiddeti temel alınarak pek çok sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. En yaygın olarak kullanılan sistem, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin 1996'da revize edilmiş sınıflandırma sistemidir (138, 139). Bu sınıflandırma sistemi, endometriotik implantların ve adezyonların büyüklük, derinlik ve lokalizasyonlarının puan verilerek değerlendirildiği bir sistemdir. Bu puanlama sistemiyle, total skor hesaplanarak hastalık minimal, hafif, orta ve şiddetli olarak dört evrede değerlendirilmektedir:

Evre I (minimal) – skor 1-5

Evre II (hafif) – skor 6-15

Evre III (orta derecede) – skor 16-40

Evre IV (şiddetli) – skor >40

Bu tür sınıflandırma algoritmelerindeki en büyük sorun, cerrahın subjektif skor tayininden kaynaklanmaktadır (140). Skorlama sistemi, belirgin olarak gözlemci kendi içinde ve gözlemciler arasında farkı göstermekte ve deneysel veriye dayanmamaktadır. Revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Endometriozis Sınıflandırma Sistemi (Tablo.3) , operatif bulguların rapor edilmesinde standardizasyon sağlarken, hastanın ağrı semptomları veya fertilite prognozu ile zayıf korelasyon göstermektedir.

Tablo 3: Revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Endometriozis Sınıflandırma Sistemi

PERİTON	ENDOMETRİOZİS		< 1 cm	1-3 cm	> 3 cm
	Yüzeyel		1	2	4
	Derin		2	4	6
OVER	Sağ	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	Sol	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
DOUGLAS BOŞLUĞU OBLİTERASYONU			Parsiyel	Komplet	
			4	40	
ADEZYONLAR			<1/3'ü örtülü	1/3-2/3'ü örtülü	>2/3'ü örtülü
OVER	Sağ	İnce	1	2	4
		Yoğun	4	8	16
	Sol	İnce	1	2	4
		Yoğun	4	8	16
TÜP	Sağ	İnce	1	2	4
		Yoğun	4*	8*	16
	Sol	İnce	1	2	4
		Yoğun	4*	8*	16

*Eğer fallop tüpünün ucu tamamen kapalı ise puanı 16 ile değiştiriniz.

Evre I (minimal): 1-5, Evre II (hafif): 6-15, Evre III (orta): 16-40, Evre IV (şiddetli): >40

IV. TEDAVİ

Günümüzde endometriozis tedavisinde uygulanan birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Ancak hangi tedavinin hangi hasta için uygun olduğuna karar verebilmek için hastanın yaşı, semptomlarının şiddeti ve süresi, fertilite arzusu, menopozal durum gibi birçok faktörün göz önüne alınması gerekmektedir. Hasta en sık kronik ağrı ve infertilite ile başvurur. Her iki durum da kadınların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Yaşam kalitesindeki düşüş, kronik ağrı

ve infertilitenin yanısıra, bu hastaların çeşitli cerrahi prosedürlere sıkça maruz kalması ve uzun süre medikal tedavi almak zorunda kalmalarından da kaynaklanır (141).

A. CERRAHİ TEDAVİ

Endometriozisin cerrahi tedavisindeki amaçlar, normal anatomik ilişkilerin sağlanması, görünür tüm hastalığın mümkün olan genişlikte çıkartılması veya yok edilmesi ve hastalığın tekrarının önlenmesi ya da geciktirilmesidir. Üreme anatomisini bozan orta veya ciddi endometriozisli, infertilite problemi olan hastalar için tedavi seçeneklerinden biri cerrahidir.

Hastalığın şiddeti daha az olduğunda, medikal tedavi hastaların büyük bir kısmında ağrıyı etkin bir şekilde kontrol edebilir ancak, fertilite üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Cerrahi tedavinin de ağrı ve fertilite üzerine olan olumlu etkileri hastadan hastaya değişmektedir. Bu nedenle hangi hastalara medikal hangilerine cerrahi tedavi uygulanacağı dikkatle seçilmelidir (142, 143, 144).

Laparoskopi, endometriozis tanısında altın standart olmakla birlikte, tedavi şansı sunabilmesi açısından da avantajlıdır. Ayrıca postoperatif iyileşme süresinin kısa ve analjezi ihtiyacının az olması da laparoskopinin laparotomiye avantajlarıdır. Endometriozis olgularında cerrahi prensipler; endometriotik odakların eksizyon veya ablasyonu, adezyolizis ve cul-de-sac liberasyonu, LUNA ve presakral nörektomi gibi adjuvan işlemlerdir. Derin endometriotik lezyonlar eksizyonu, yüzeysel implantlar ise koagülasyon veya vaporezasyonu gerektirir. Seçilmiş olgularda, histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılabilir. Konservatif cerrahiden sonra 6 ay boyunca adjuvan medikal tedavi kullanılmasının, evre III-IV olgularda pelvik ağrı skorlarının uzun süre düşük kalmasında faydalı olacağı konusunda genel bir görüş birliği vardır. Preoperatif medikal tedavinin tek başına cerrahi tedaviyle karşılaştırıldığında ağrı kontrolünü veya fertiliteyi iyileştirdiğini gösteren yeterli kanıt yoktur (142, 143).

Postoperatif medikal baskılayıcı tedavi de tartışmalıdır. Bu yöntem hastalık ve semptomların rekürrensini geciktirir, ancak, infertil kadınlarda konservatif cerrahi sonrası en yüksek gebelik oranlarının genellikle operasyon sonrası ilk bir yıl içinde gerçekleştiği göz önüne alarak, çoğu klinisyen cerrahi tedavi sonrası gebeliği önleyebilecek medikal tedavi kullanımından kaçınmaktadır.

B. MEDİKAL TEDAVİ

Endometriozisin medikal tedavisi pek çok gözleme dayanılarak planlanmıştır (147). Endometriozis multipar kadınlarda daha az sıklıkta görülmektedir ki, bu gebelikteki hormonların bu hastalık üzerinde koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. İkinci olarak, endometrium östrojen bağımlı bir dokudur ve ektopik endometriumun da aynı davranışı gösterebileceği düşünülebilir. Son olarak, endometriozis hemen her zaman menstruasyonu olan reproduktif çağıdaki kadınlarda görülür ki, bu da hormon bağımlı olduğunun bir göstergesidir. Bu sonuçlardan yola çıkarak; üreme çağındaki kadınlarda normal menstruel siklusun değiştirilmesi, hormonal tedavinin potansiyel yararlılığı olmakta ve endometriozis tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalar uygulanan medikal tedavilerin birbirine üstünlüğünü kanıtlanamamaktadır (147). Medikal tedavi ile %80-90 hastada semptomlarda bir miktar iyileşme sağlansa da, hiçbir ilaç tedavisinin gelecekteki fertilité üzerine etkisi bilinmemektedir (145, 146, 147). Sonuç olarak ilaç yan etkileri ve hastanın toleransı göz önünde bulundurularak tedavi kişiye en uygun ajanla yapılmalıdır. Son yıllarda ektopik endometriumun patogenezinin, büyümesinin ve devamlılığının özellikle moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması hastalığın tedavisinde daha kesin moleküler hedefler belirlenmesine ve yeni ilaçların kullanımı için araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur.

Üzerinde çalışmaların devam ettiği diğer ajanlar: GnRH antagonistleri, östrojen reseptör beta agonistleri, selektif progesteron veya östrojen modölatörleri, antigestagenler, immunmodölatörler, aromataz inhibitörleri, COX-2 ve TNF-inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, ve pentoksifilin şeklinde gruplandırılabilir (151).

1. *Oral kontraseptif ajanlar*

Oral kontraseptif ajanlar (OKS) siklik veya sürekli olarak endometrial dokuda önce desidualizasyon ve sonrasında aylarca devam eden atrofi oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Hafif ağrı yakınması olan hastalarda bu tedavi ile daha az ağrılı menstruasyonlar ve hastalığın yavaşlaması sağlanabilir. Yapılan gözleme dayalı bir çalışmada, siklik tedavi ile dismenore şikayetinde düzelme olmayan hastalarda ara verilmeden kullanılan OKS tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (152). Orta dereceli ve şiddetli hastalıkta GnRH agonistleri ve danazolun, oral kontraseptif ajanlara oranla daha efektif olmasına rağmen minimal ve hafif semptomları olan hastalarda, OKS kontrasepsiyon sağlama ve yan etkilerinin az olması nedeniyle iyi bir tercih olabilir.

2. GnRH analogları

GnRH analogları hipofiz bezinde gonadotropin reseptörlerine bağlanarak önce FSH ve LH stimülasyonuna, daha sonra gonadotropin sekresyonunda down-regulasyona neden olurlar. Böylece menopoza benzer bir durum yaratılır ve hipoöstrojenik ortam sağlanarak, endometrial atrofi ve amenore oluşturulur. Yapılan randomize, prospektif ve kontrollü bir çalışmada, ağrı semptomlarının iyileşmesinde ve endometriotik implantların boyutlarının küçülmesinde diğer medikal tedaviler kadar etkindir. Ancak GnRH analogları da diğer ilaçlar gibi gebelik oranlarını arttırmamaktadır (153). Yan etkiler; sıcak basmaları, uykusuzluk, libido azalması, vajinal kuruluk, emosyonel labilite ve baş ağrısıdır. Uzun dönemde ise kemik mineral dansitesinde azalma beklenir. Kemik mineral dansitesindeki azalma, ilacın kullanımını altı ay ile sınırlar.

3. Progestagenler

Progestinlerin endometriozis tedavisinde kabul edilmiş etki mekanizması, progesteron tarafından induklenen ve endometriumda incelmeye yol açan desidualizasyondur. Yüksek dozlarda progestinler, ovulatuvar fonksiyonları inhibe ederler ve amenore yaparlar. Endometrial matriks metalloproteinazların ekspresyonunda progestinlerin baskılayıcı etkisi diğer bir faydalı özellik olabilir. İntraperitoneal inflamatuvar aktiviteyi de azaltırlar (154). Ağrı şikayetine karşı progestinlerin etkisi çok iyidir, kadınların %80'inde parsiyel veya tam olarak ağrı semptomlarında iyileşme sağlanmaktadır. Medroksiprogesteron asetat (MPA), megestrol asetat, gestrinone, didrogesteron, noretisteron asetat (NETA), linestrenol, siproteron asetat seçenekler arasında sayılabilir. Yan etkiler; düzensiz kanama ve lekelenmeler, depresyon, sıvı retansiyonu, kilo artışı, meme hassasiyeti, baş ağrısı, yorgunluk, libido kaybı şeklindedir.

4. Levonorgestrelli intrauterin sistem

Levonorgestrel salgılayan intrauterin sistem endometriozis ilişkili ağrıda sistemik progestinlere karşı etkili bir alternatif olmaktadır. Levonorgestrelli intrauterin sistemin 1 yıl kullanımı ile menstruel kan kaybının %70-90 azaldığı, az sayıda olguda intermenstruel kanama ve %20-30 olguda amenore tanımlandığı, bunun dismenore açısından bir avantaj olduğu, ayrıca olumlu sistemik etkilerinin de olduğu bildirilmiştir (155).

5. Danazol

Danazol endometriozis tedavisi için ilk onay almış, oral uygulanabilen, primer siklus ortası LH artışını inhibe ederek ve kronik anovulatuvar durumu indükleyerek etki eden bir 17-alfa

testosteron izoksazol derivesidir. Birçok farklı etkisinin kombinasyonu sonucu yüksek androjenik ve endometriozis oluşumunu engelleyen düşük östrojenik ortam sağlanmış olur. Danazol tedavisine sıklıkla eşlik eden amenore, uterustan peritoneal kaviteye hücre dökülmesini inhibe eder. Birçok çalışma ile danazolun endometriozis ile ilişkili ağrı semptomunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak kullanımını sınırlayan androjenik ve hipoöstrojenik yan etkileri vardır. Bunların arasında en sık görülenleri; kilo alımı, ödem, myalji, akne, sebore, meme atrofi, depresyon ve hirsutizmdir. Ayrıca danazol, hepatik disfonksiyona neden olabilir ve lipid profilinde de olumsuz etki yapabilir (156).

6. *Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar*

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar, ağrı tedavisinde belirgin semptomatik düzelmeye yol açarlar. Siklooksijenazı inhibe ederek prostoglandin yapımını azaltırlar. Randomize kontrollü çalışmalar, primer dismenore tedavisindeki etkinliklerini göstermiştir. Kronik pelvik ağrının ampirik medikal tedavisinde ilk seçenektirler (157).

7. *Selektif östrojen reseptör modölatörleri (SERM)*

SERM östrojen konsantrasyonuna bağılı olarak, östrojen reseptörleri üzerinde agonistik veya antagonistik etkileri olabilen ajanlardır. Raloksifen, non-steroidal bir SERM'dir. Östrojen reseptör alfaya olan afinitesi östrojen reseptör betadan daha fazladır. Endometrial büyümeyi engellerken kemik büyümesini arttırmaktadır. Ancak vazomotor semptomlar kullanımını kısıtlar (158).

8. *Selektif progesteron reseptör modölatörleri*

Selektif progesteron reseptör modölatörlerinin progesteron reseptörleri üzerinde; doza, dokuya ve ortamdaki progesteron varlığına bağılı olarak agonistik veya antagonistik etkileri vardır. Östrojenin sistemik yararlı etkilerini değıştirmeden endometrial proliferasyonun supresyonuna ve endometrial damarları direkt etkileyerek, amenoreye neden olurlar. Ötopik ve ektopik endometriumdan sekrete edilen sitokinleri (özellikle PG-F2 alfa ve COX-2) azaltarak, dismenorede de faydalı olurlar (159).

9. *Mifepriston*

Mifepriston, antiprogesteron ve antiglukokortikoid etkiyle ovulasyonu ve endometrial bütünlüğü bozarak etki gösterir. Oligomenore ve amenoreye neden olur, endometrial

implantlarda küçültmeye ve ağrıda azalmaya yol açar. Progesteron reseptör A antagonistidir (160).

10. GnRH antagonistleri

GnRH antagonistleri hipofiz bezinde down regulasyona neden olarak, gonadotropin salgılanmasında ve ovaryan steroid salgılanmasında supresyon yaparlar. GnRH agonistlerinin tersine, tedavi başlangıcındaki gonadotropin ve östrojen artışı görülmez. Daha hızlı ve etkili oldukları için hastaların erken dönemde semptomlarını azaltarak hasta uyumunu arttıırırlar (161).

11. Aromataz inhibitörleri

Ektopik endometrium dokusunun, ötopik endometriuma göre daha fazla aromataz aktivitesi içerdiği bilinmektedir. Artmış aromataz aktivitesi nedeniyle endometriozis odağında, östron ve östradiol artar. Bu nedenle aromataz inhibitorleri ile lokal olarak östrojenin azaltılması tedavide faydalı olabilir. Aromataz inhibitörleri ile tedavi negatif feed back etkiyle FSH'nın artmasına ve ovulasyon induksiyonuna yol açabilir. Bu etkiden reproduktif tıpta faydalanılabilir (162).

12. COX-2 inhibitörleri

Birçok kanserde anormal COX-2 ekspresyonu gösterilmiştir. COX-2; endometriozisli hastaların ötopik endometriumlarında, endometriotik lezyonlarında ve adenomyoziste de tanımlanmıştır. COX-2 inhibitorleri ile prostaglandinler ve dolaylı olarak da aromataz inhibisyonu olur. COX-2 inhibitörleri; selekoksib, rofekoksib, valdekoksibdir ve tümör modellerinde anjiyogenezis inhibitörleri olarak tanımlanmışlardır. Rofekoksib ile yapılan bir çalışmada endometriozis odaklarını küçülttüğü bildirilmiştir, ancak kardiyovasküler sisteme ait morbidite ve mortalitesi nedeniyle bu ilaç kullanımdan kaldırılmıştır (163).

AMAÇ

Endometriozis tanısı için çeşitli serum belirteçleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Ancak hiçbir belirteç üzerinde CA 125 kadar ayrıntılı çalışmalar yürütülmemiştir. Glikoprotein üzerinde antijenik belirleyici faktör olarak bulunan CA 125, fallop tüpü epiteli, endometrium, endoserviks, plevra ve periton gibi birçok dokuda tanımlanmıştır. Bu nedenle belirtecin

endometriozis dışında serum düzeylerinin yükseldiği benign nedenli birçok durum bulunmaktadır. Mevcut literatürden bilindiği üzere bu belirteç, over kanseri değerlendirilmesinde ve izleminde kullanılmaktadır. Monoklonal antikor analizlerinde tanımlanan artmış CA 125 düzeylerinin, endometriozisin şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir (164). Ancak yeterli özgüllük göstermesine rağmen hafif endometrioziste duyarlılığı düşüktür. Endometriozis tanısında CA 125'i değerlendiren bir metaanalizde, sensitivitesi %28, spesifisitesi %90 olarak gösterilmiştir (132). CA 125'in özellikle evre 3 ve 4 endometriozis tanısında daha iyi bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

Endometriozisin daha çok peritoneal bölgedeki immun hücrelerin işlevindeki bozulmalara bağlı pelvik inflamatuvar bir süreç olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (165). Akut faz reaktanlarının bir üyesi olarak C-reaktif protein (CRP) serum düzeyleri, inflamasyon süresince radikal olarak artmaktadır (166). Klinik pratikte inflamatuvar ve enfeksiyöz süreçlerin monitorizasyonunda kullanılmaktadır (164, 165, 166).

Geçmişte endometriozisli hastalardaki serum CRP düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birisinde ileri evre (evre 3-4) endometriozisli kadınlarda CRP'nin belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (167). Diğer bir çalışmada ise endometriozisli ve sağlıklı kadınlarda CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (170). Matarese ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CRP sonuçları endometrioziste testin hassasiyet eşiğinin altında saptanmıştır (168). Endometriozisli ve sağlıklı kadınlar ile yapılan bir prospektif olgu kontrol çalışmasında, serum CRP düzeyleri ile birlikte peroperatif alınan pelvik sıvı örneğindeki CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. İki grup arasında serum CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen endometriozisli grupta peritoneal sıvıdaki CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (166).

Endometriozisli hastalarda siklusun menstruasyon fazında intraperitoneal inflamatuvar sürecin reaktif olması beklenmektedir. Buna bağlı olarak CA 125 ve CRP değerlerinin menstruasyon döneminde daha fazla artış göstermesi öngörülmektedir. Böylece iki ölçüm arasındaki farkın da açılması beklenmektedir. Bu durumdan yola çıkarak bizim çalışmamızdaki amacımız, ileri evre olup olmadığına bakılmaksızın endometriozis ve kontrol olgularında, menstruel siklusun menstruasyon ve menstruasyon dışı fazında (menstruel siklus 2. ve 14. gün) serum CA 125 ve CRP düzeylerindeki değişikliğe bakarak, aradaki farkın endometrioziste diagnostik bir parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, prospektif olgu kontrol çalışması olup hasta popülasyonu Ekim 2017 – Eylül 2018 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran hastalardan oluşmaktadır. Olgu grubunu endometrioma ön tanısı ile preoperatif menstruel siklusun 2. ve 14. günü (menstruasyon ve menstruasyon dışı faz) CA 125 ve CRP düzeyleri çalışılan ve daha sonra opere edilen hastalar, kontrol grubunu ise aktif jinekolojik yakınması olmayıp rutin kontrol amacıyla başvuran ve jinekolojik bir patoloji saptanmayan hastalar oluşturdu. Bu hastalara da çalışma grubunda olduğu gibi siklusun 2. ve 14. günleri CA 125 ve CRP ölçümü yapıldı. Olgu grubunun preoperatif ön tanıları postoperatif dönemde histopatolojik olarak doğrulandı. Histopatolojik olarak tanı almayanlar veya endometrioze ek olarak benign ya da malign karakterde patolojisi bulunanlar çalışmadan dışlandı.

Çalışmanın dahil edilme kriterleri; 18-50 yaş aralığında reproduktif dönemde olmak, preoperatif endometriozis / endometrioma ön tanısının postoperatif tanıyla doğrulanmış olması, kontrol grubu için ise bir jinekolojik patoloji saptanmamış olması olarak belirlendi. Çalışmanın dışlama kriterleri ise; olası veya kanıtlanmış over veya over dışı malignite, geçirilmiş adneksiyel cerrahi hikayesi, polikistik over sendromu, herhangi bir sebeple oral kontraseptif ilaç kullanım öyküsü, histerektomi veya ooferektomi hikayesi olması, prematüre ovaryen yetmezlik veya prematüre menapoz göstergesi bulunması ve 18 yaşından küçük veya 50 yaşından büyük olmak olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil olan hastalar için; başvuru yakınması, dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı öyküsü, kontrasepsiyon durumu, yaş, gravida, parite, özgeçmiş, soygeçmiş, ilaç kullanımı gibi anamnez özellikleri, tanısal görüntüleme ve operasyon bulguları, patoloji sonuçlarının kaydedildiği bir veri formu oluşturuldu.

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Olgu grubunu ve kontrol grubunu oluşturan hastaların, çalışmaya katılımları için aydınlatılmış gönüllü onam formları okutularak imzaları alındı. Olgu ve kontrol grubunu oluşturan tüm olgular preoperatif dönemde siklusun 2. ve 14. günleri gerekli ölçümleri yapıldıktan sonra, kontrol grubunu oluşturan olguların verileri ile birlikte oluşturduğumuz veri formuna

kaydedildi. Çalışma grubunu oluşturan olgular, ölçümleri takip eden günlerde opere edildi. İntraoperatif gözlem bulguları ve postoperatif histopatolojik bulgular kaydedildi.

CA 125 analizi SIEMENS ADVIA Centaur CP cihazında, orijinal kitler ile (CA 125 II, kat. no: 09427226) kemilüminesan immunoassay yöntemi kullanılarak yapıldı. Üreticinin talimatlarına göre testin sensitivitesi 2 U/mL, ölçüm aralığı ise 2-600 U/mL idi.

CRP analizi Beckman Coulter Olympus AU5800 otoanalizöründe, orijinal kitler ile (CRP Latex, kat. no: OSR6199, OSR6299) immunotürbidimetrik yöntem kullanılarak yapıldı. Üreticinin talimatlarına göre testin sensitivitesi 0,2 mg/L, ölçüm aralığı ise 0,2-480 mg/L idi.

Çalışmanın istatistiği üniversitemiz istatistik bölümü akademik personelinin öneri ve gözetiminde çalışıldı. Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan tüm olguların yaş, menstruel siklus 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP düzeyleri gibi veriler normal dağılıma uygunluk açısından Kolmogorov-Smirnov normalite testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olmayan popülasyonun, her iki grubu birbiri arasında ve kendi içlerinde karşılaştırmak için sırasıyla non-parametrik Mann-Whitney U ve Wilcoxon testi kullanıldı. Grup ayırt etmeksizin ölçümler arasındaki farkın anlamlılığını değerlendirmek için tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi yöntemi kullanıldı. Çalışmada 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP düzeyleri ve iki farklı faz arasındaki düzey farkının endometrioziste diagnostik performansının saptanabilmesi için ROC eğrisi ve eğri altındaki alan (EAA) hesaplandı. Buna göre uygun değerlere sahip testler için sensitivite ve spesifisite hesaplaması yapıldı. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 24.0 kullanılarak yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamıza 36 olgu (endometriozis) ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 66 hasta yer aldı. Endometriozis grubundaki hastaların ortalama yaşı $33,06 \pm 7,37$, kontrol grubundaki hastaların $27,90 \pm 7,34$ olarak hesaplandı. Endometriozis grubundaki hastaların yaş aralığı 21-45'ti. Kontrol grubunda ise 18-45'ti. Çalışmamızda endometriozis hastalarının dismenore, kronik pelvik ağrı gibi non-spesifik ancak hastalığa işaret ediyor olabilecek şikayetlerinin başlangıcı ile tanı almaları arasında geçen süre ortalama olarak 4 yılı bulduğu saptandı.

Tablo 4. Olgu ve kontrol gruplarında 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP ile Δ CA125 ve Δ CRP değerleri

		CA125 (U/mL)		CRP (mg/L)		Δ CA125 (U/mL)	Δ CRP (mg/L)
Grup		2.gün	14.gün	2.gün	14.gün		
Olgu (n=36)	<u>Ortalama</u>	108,15±90,33	58,60±39,53	4,52±4,45	2,82±3,79	49,55±56,89	1,69±3,45
		(17,80/454,40)	(12,30/186,80)	(0,30/15,20)	(0,10/19,50)	(1,40/267,60)	(-6,40/1,40)
Kontrol (n=30)	<u>Ortalama</u>	22,97±15,42	13,82±6,82	3,44±5,17	2,02±2,27	9,14±11,95	1,42±4,74
		(4,70/68,50)	(4,50/31,00)	(0,20/21,30)	(0,20/9,20)	(-1,40/51,00)	(-4,90/18,20)

Çalışmada endometriozis grubunda menstruel siklusun 2. günü ölçülen CA 125 seviyesinin minimum değeri 17,80 U/mL, maksimum değeri 454,40 U/mL olarak saptandı. Bu grubun median değeri 83,90 U/mL, ortalaması ise **108,15 ± 90,33 U/mL** olarak hesaplandı. Kontrol grubunda 2. gün ölçülen CA 125 seviyesinin minimum değeri 4,70 U/mL, maksimum değeri 68,50 U/mL'di. Bu gruptaki median değer 20,85 U/mL olup ortalama değer **22,97 ± 15,42 U/mL** olarak saptandı (Tablo 4).

Endometriozis grubunda 14. gün ölçülen CA 125 seviyesinin minimum değeri 12,30 U/mL, maksimum değeri ise 186,80 U/mL'di. Bu grubun median değeri 51,10 U/mL, ortalaması ise **58,60 ± 39,53 U/mL** olarak hesaplandı. Kontrol grubunda aynı fazda ölçülen CA 125 seviyesinin minimum değeri 4,50 U/mL, maksimum değeri ise 31,00 U/mL olarak saptandı. Gruptaki median CA 125 değeri 12,70 U/mL, ortalama **13,82 ± 6,82 U/mL**'di (Tablo 4).

Endometriozis grubunda 2. gün ölçülen serum CRP seviyesi için minimum değer 0,30 mg/L, maksimum değer 15,20 mg/L, median değer 3,10 mg/L, ortalama değer **4,52 ± 4,45 mg/L** olarak hesaplandı. Kontrol grubunda aynı fazda serum CRP seviyeleri için minimum değer 0,20 mg/L, maksimum değer 21,30 mg/L, median değer 1,55 mg/L, ortalama değer ise **3,44 ± 5,17 mg/L** olarak saptandı (Tablo 4).

Endometriozis grubunda 14. gün ölçülen CRP seviyesi için minimum değer 0,10 mg/L, maksimum değer 19,50 mg/L, median değer 1,80 mg/L, ortalama değer **2,82 ± 3,79 mg/L** olarak saptandı. Kontrol grubunda aynı fazda ölçülen serum CRP seviyeleri için minimum değer 0,20 mg/L, maksimum değer 9,20 mg/L, median değer 1,05 mg/L, ortalama değer **2,02 ± 2,27 mg/L** olarak saptandı (Tablo 4).

Çalışmada ayrıca her iki grupta siklusun 2. ve 14. günü ölçülen CA 125 ve CRP değerlerinin farkları da hesaplandı. Bu fark çalışmamızda delta CA 125 (Δ CA125) ve delta CRP (Δ CRP) olarak adlandırıldı.

Endometriozis grubunda Δ CA125 için minimum değer 1,40 U/mL, maksimum değer 267,60 U/mL, median değer 31,30 U/mL, ortalama değer **49,55 ± 56,89 U/mL** olarak saptandı. Kontrol grubunda Δ CA125 için minimum değer -1,40 U/mL, maksimum değer 51,00 U/mL, median değer 4,75 U/mL, ortalama değer **9,14 ± 11,95 U/mL** olarak saptandı. Endometriozis grubunda Δ CRP için minimum değer -6,40 mg/L, maksimum değer 1,40 mg/L, median değer 0,90 mg/L, ortalama değer **1,69 ± 3,45 mg/L** olarak, kontrol grubunda ise minimum değer -4,90 mg/L, maksimum değer 18,20 mg/L, median değer 0,30 mg/L, ortalama değer **1,42 ± 4,74 mg/L** olarak saptandı (Tablo 4).

Çalışmada kullanılacak olan karşılaştırmalı istatistiksel analiz yöntemlerini belirlemek için çalışmaya katılan hastalara ait sonuçların normal dağılıma uygun olup olmadıkları tespit edildi. Bu amaçla Kolmogorov-Smirnov normalite testi kullanıldı. Yapılan analiz sonucunda çalışmaya dahil edilen hastalara ait sonuçların normal dağılım göstermemeleri sonucu non-parametrik testler kullanıldı.

Tablo 5. Olgu grubunda (n=36) 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	2. gün	14. gün	p değeri
CA125	108,15±90,33 U/mL	58,60±39,53 U/mL	<0,001
CRP	4,52±4,45 mg/L	2,82±3,79 mg/L	<0,001

Tablo 6. Kontrol grubunda (n=30) 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	2. gün	14. gün	p değeri
CA125	22,97±15,42 U/mL	13,82±6,82 U/mL	<0,001
CRP	3,44±5,17 mg/L	2,02±2,27 mg/L	0,054

Tablo 7. Tüm örnekleme (n=66) 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	2. gün	14. gün	p değeri
CA125	69,44±79,54 U/mL	38,25±36,97 U/mL	<0,001
CRP	4,03±4,79 mg/L	2,46±3,19 mg/L	0,787

Olgu ve kontrol gruplarındaki ölçümleri kendi içlerinde karşılaştırmak için Wilcoxon testi kullanıldı. Yapılan analizde olgu grubunda 2. ve 14. gün CA 125 ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında, 2. gün düzeyler, 14. Gün düzeylere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$) (Tablo 5). Kontrol grubundaki karşılaştırmada, 2. gün CA 125 düzeyleri 14. güne göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$), CRP düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,054$) (Tablo 6).

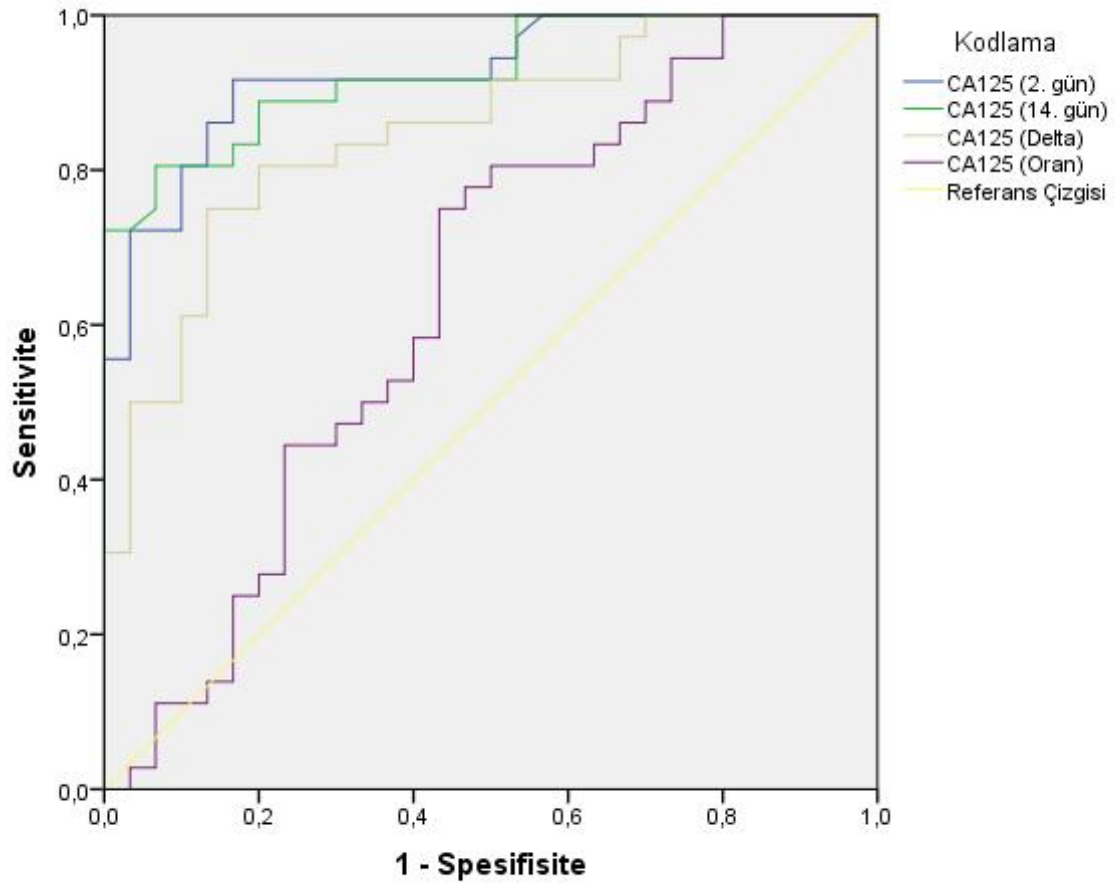
Çalışmamızda olgu veya kontrol grubu ayrımı yapılmadan tekrarlayan ölçümlerde (siklusun 2. ve 14. gün kan değerleri) varyans analizi de yapıldı. Yapılan analize göre çalışma örnekleminde, serum CA 125 seviyesinin siklusun 2. günü, 14. güne göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Serum CRP seviyeleri ise 2. günde 14. güne göre daha yüksek olsa da sonuç istatistiksel olarak anlam ifade etmemekteydi ($p=0,787$).

Tablo 8. CA 125 ve CRP düzeylerinin olgu ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Değişken	Olgu (n=36)	Kontrol (n=30)	p değeri
CA125 (2.gün)	108,15±90,33 U/mL	22,97±15,42 U/mL	<0,001
CA125 (14.gün)	58,60±39,53 U/mL	13,82±6,82 U/mL	<0,001
CA125 (delta)	49,55±56,89 U/mL	9,14±11,95 U/mL	<0,001
CRP (2.gün)	4,52±4,45 mg/L	3,44±5,17 mg/L	0,064
CRP (14.gün)	2,82±3,79 mg/L	2,02±2,27 mg/L	0,571
CRP (delta)	1,69±3,45 mg/L	1,42±4,74 mg/L	0,033

CA 125 (2. ve 14. gün), CRP (2. ve 14. gün), Δ CA 125 ve Δ CRP değerlerinin her iki grup arasındaki karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Mann-Whitney U testi ile yapılan analizde menstruel siklusun 2. ve 14. günü ölçülen CA 125 (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$), Δ CA 125 ve Δ CRP (sırasıyla $p<0,001$ ve $p=0,033$) değerlerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. 2. ve 14. gün ölçülen CRP değerlerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,064$ ve $0,571$) (Tablo 8).

Grafik 1. CA 125 değerleri için ROC eğrisi



Tablo 9. CA 125 in kullanıldığı değerler için ROC eğrisinde eğri altındaki alanlar

CA125	EAA	%95 Güven Aralığı
2. gün	0,93	0,86-0,99
14. gün	0,93	0,87-0,99
Delta (Δ)	0,85	0,76-0,94
Oran	0,64	0,50-0,78

Çalışma siklusun 2. ve 14. gün CA 125, iki değerin birbirine oranı ile Δ CA125 değerinin eğri altındaki alanlarını karşılaştırıldı. Bu EAA'lar içerisinde en iyi performansa sahip olan 2. ve

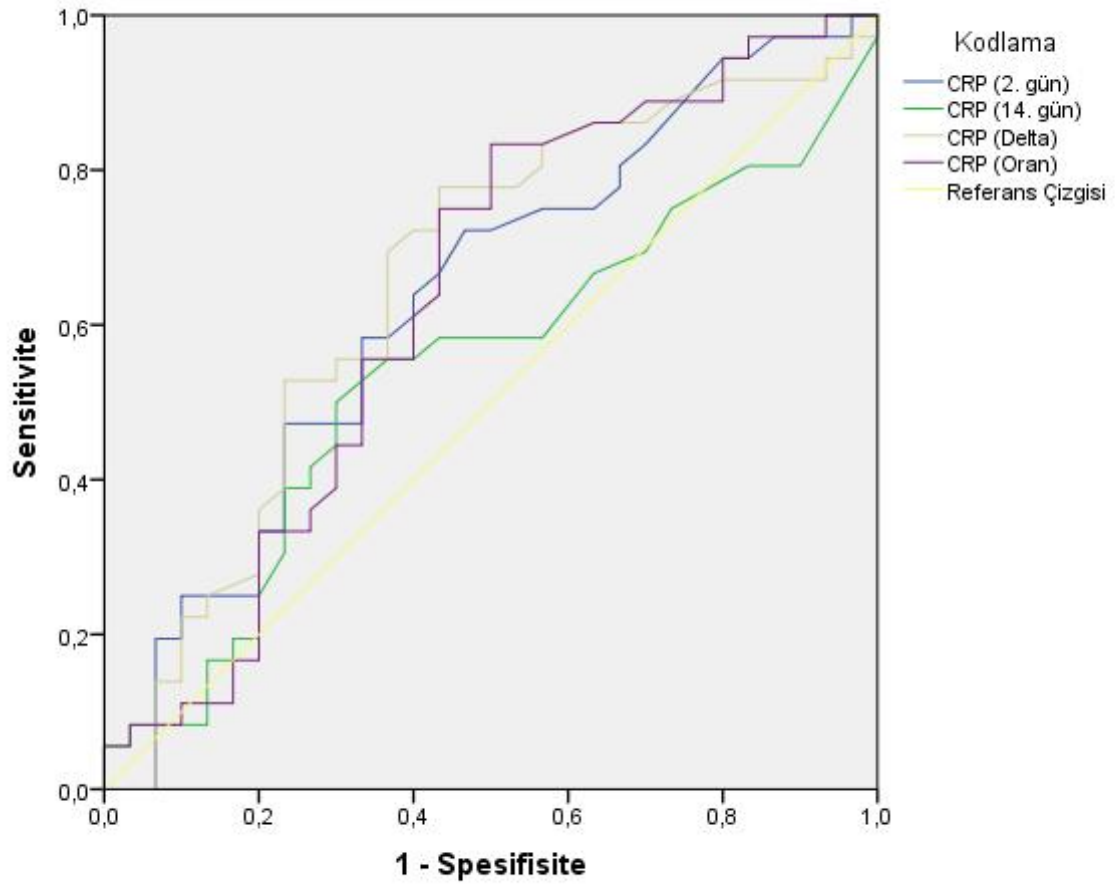
14. gün ölçülen CA 125 düzeyleri olarak saptandı (her ikisinde EAA=0,93). Bu ikisini Δ CA125 takip etti (EAA=0,85). 2. ve 14. gün CA 125 değerleri arasındaki oran ise bu anlamda en kötü performansa sahipti (Tablo 9).

2. gün ölçülen CA 125 düzeyi sınır değeri 35 U/mL olarak alındığında, bu örnekleme, testin endometriozis için yanlış pozitiflik oranı %13,1, yanlış negatiflik oranı %10,7, sensitivitesi %91,6, spesifisitesi %83,3 olarak hesaplandı.

14. gün bakılan CA 125 düzeyi sınır değeri 35 U/mL olarak alındığında, testin endometriozis için yanlış pozitiflik oranı %0, yanlış negatiflik oranı %25, sensitivitesi %72,2 ve spesifisitesi %100 olarak saptandı.

Δ CA125 için EAA'da en ideal sınır değeri 14,85 U/mL idi. Endometriozis için testin bu sınır değerde sensitivitesi %80,6, spesifisitesi ise %80 olarak saptandı. İki değerin oranı için EAA, duyarlılık ve seçicilik hesaplamasının yapılmasına uygun değildi.

Grafik 2. CRP değerleri için ROC eğrisi



Tablo 10. CRP'nin kullanıldığı değerler için ROC eğrisinde eğri altındaki alanlar

CRP	EAA	%95 Güven Aralığı
2. gün	0,63	0,50-0,77
14. gün	0,54	0,40-0,68
Delta (Δ)	0,65	0,20-0,79
Oran	0,63	0,49-0,77

CRP ile ilişkili değerler için yapılan ROC eğrisinde EAA sensitivite ve spesifisite hesaplaması için yeterli performansa ulaşamadı (Tablo 10).

TARTIŞMA

Endometriozisin erken tanısı son derece önemlidir. Genellikle tanıda uzun süreli gecikmeler olmaktadır. Gelişmiş merkezlerde dahi gecikmeler 6 yılı aşabilmektedir (171). Daha ağır hastalığı olan derin endometriozisli hastalarda bile bu gecikme olmaktadır. Çalışmamızda endometriozis hastalarının dismenore, kronik pelvik ağrı gibi non-spesifik ancak hastalığa işaret ediyor olabilecek şikayetlerinin başlangıcı ile tanı almaları arasında geçen süre ortalama olarak 4 yılı bulmaktadır. Transvajinal ultrasonografi ve MRG gibi ileri görüntüleme yöntemlerinin varlığına rağmen, yöntemlerin operatöre bağlı olması nedeniyle tanıdaki başarı ideal düzeyden hala uzaktadır (169, 170).

Kolay standardize edilebileceği ve potansiyel olarak taramayı daha erişilebilir kılacağı için etkin bir serum belirteci çok faydalı olacaktır. Endometriozis tanısında CA 125 üzerinde çok çalışma yapılmış bir serum belirteçidir. Fakat potansiyelinden tamamen faydalanılamamaktadır. CA 19-9, interlökin 6, 8 ve 10, tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa) endometriozis tanısında üzerinde çalışılmış olan diğer serum belirteçleri arasındadır (171, 172). Karşılaştırmalı çalışmalarda endometriozisin tanısında, bu belirteçlerin CA 125'e göre üstünlükleri bulunmamaktadır. Düşük sensitivite ve spesifisitelerinden dolayı serum belirteçlerinin hiçbirisi non-invaziv tanı testi olarak kabul görmemektedir (172, 173).

Çalışma hedefimiz CA 125 düzeyinin düşük tanısal performansının menstruasyon ve menstruasyon dışı fazda (siklusun 2. ve 14. günü) ölçüm farkının tespit edilerek artırılmasına yöneliktir. Menstruasyon, siklusun en belirgin inflamatuvar dönemdir. Bu dönemde CA 125 ölçülmesi, en yüksek düzeyi yakalama düşüncesinden kaynaklanmaktadır. Menstruasyon sırasında CA 125 düzeylerinde görülen fluktuasyonların sebebi, menstruasyon sırasındaki endometrial deskuamasyon ve bunu izleyen doku kan bariyerindeki kısa süreli bozulma olarak düşünülmektedir (177). İki ölçüm yapılarak CA 125'in 2. ve 14. günündeki performansını değerlendirmek ve siklusun bu iki fazı arasındaki farkı hesaplamak mümkün olmaktadır.

Bazı yazarlar spontan ve uyarılmış menstruel sikluslarda serum CA 125 konsantrasyonu hakkında veriler yayınlamışlardır ve belirtecin düzeylerinin siklus boyunca fluktuasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır (175, 176). Çalışmada 2. gün CA 125 düzeyleri 14. gün CA 125 düzeylerine göre olgu ($p<0,001$) ve kontrol ($p<0,001$) grubunun her ikisinde anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu bulgu CA 125'in siklus boyunca fluktuasyon gösterdiğini desteklemektedir.

Endometriozis rezeksiyonunun CA 125 düzeylerinde azalma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (177). Bu nedenle CA 125 düzeylerinin endometriozis tanısında, preoperatif ölçülmesi postoperatif ölçülmesine göre daha faydalı olacaktır. Aynı zamanda çalışmamızda araştırdığımız bir diğer belirteç olan CRP'nin de postoperatif dönemde operasyonun etkisi ile daha yüksek seviyelere ulaşması beklenmektedir. Biz de çalışmamızda hem CA 125 hem de CRP seviyelerini endometriozis ön tanısı olan hastalarda preoperatif dönemde araştırdık.

Koninckx ve arkadaşları, menstruasyon anında ve 7 gün sonra (midfoliküler faz) alınmış kan örneklerini çalışarak birbirini takip eden iki siklus arasındaki oranı değerlendirmişlerdir. Endometriozis hastaları için CA 125'in median değeri menstrual fazda 84 IU/ml ve midfoliküler fazda 55 IU/ml idi. Ortalama fark yüksek olmasına rağmen (29 IU/ml), CA 125'in tanısal gücünü geliştirmek amacıyla çalışmacılar menstruel faz/midfoliküler faz oranını değerlendirmişler ve bunun tanısal bir potansiyeli olmadığı tespit edilmiştir (119). Oliveira ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada menstrüel faz/periovulatuvar faz oranının (yüzde değerinde artma) en kötü performansa sahip parametre olduğu saptanmıştır (134). Menstrüel faz ve periovulatuvar faz arasındaki farkın performansı, oranın performansından üstün bulunmuştur. Çalışmamızda CA 125 değerlerinin diagnostik performansını değerlendirmek için yaptığımız analizde 2. gün CA 125/14. gün CA 125 oranının tanısal bir performansa sahip olmadığını saptadık.

Oliveira ve arkadaşlarının çalışmasındaki bir başka ilginç bulgu, periovulatuvar fazda CA 125 pozitifliğinin (> 35 IU/mL) kendi örneklemelerinde endometriozis tanısını koyma olasılığını %100'e kadar artırmasıdır (134). Kontrol gruplarında (tüp ligasyonu) hiçbir hastanın CA 125 düzeyi, menstrüel faz dışında 35 IU/mL'nin üzerinde çıkmamıştır. Aynı şekilde bizim örneklemimizde de 14. gün bakılan CA 125 düzeyi kontrol grubunda hiçbir kadında 35 U/mL'nin üzerinde saptanmadı. Bu nedenle menstrüasyon fazı dışında ölçülen CA 125'in endometriozise işaret ettiğinin düşünülebileceği ve kendi örneklemimizde spesifisitenin %100 olduğu saptandı. Ayrıca Δ CA125 için sınır değeri 14,85 olarak alındığında endometriozis açısından sensitivite %80,6, spesifisite ise %80 olarak saptandı. 2. Gün ölçülen CA 125 değerinin endometriozis için diagnostik performansı bizim örneklemimizde ideale en yakın düzeyde olup, sensitivite %91,6 spesifisite %83,3 olarak saptandı. Ancak, örneklem büyüklüğümüzün küçük olması ve %95 güven aralığının oldukça geniş olmasına dikkat edilmesi gerekmektedir.

Endometriozis tanısında CA 125'i değerlendiren bir metaanalizde, sensitivitesi %28, spesifisitesi %90 olarak gösterilmiştir (132). Çalışma verilerimiz CA 125'in 2. gün ölümü sensitivite (%91,6), 14. gün ölümü ise spesifisite (%100) açısından daha iyi sonuçlar verdi. İki lm arasındaki farkın diagnostik performansı daha üstün değildi. Menstruel siklusun farklı fazında iki ölüm yapmak fiyat-etkinlik açısından şüphe uyandırmaktadır. Ancak farklı fazlardaki iki ölüm ayrı değerlendirildiğinde CA 125'in hasta ve sağlıklı insanları daha yüksek oranda ayırt ettiği görülmektedir. Böylece gereksiz tanısal işlemlerden kaçınarak fiyat-etkinlik açısından daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında endometriozis hastalarında 2. ($p<0,001$) ve 14. gün ($p<0,001$) llen CA 125 değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Chapron ve arkadaşları ile Oliveira ve arkadaşları derin endometriozisli hastalarda benzer bir performans bulmuşlardır. Derin infiltratif endometriozis grubunda serum CA 125 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin olarak yüksek bulunmuştur (134). topik endometrial dokuda bulunan kanın retrograd mense bağlı olarak peritoneal boşlukta bulunması, endometrial doku yüzeyinin büyümüş olması ve endometrial odaklardaki inflamatuvar reaksiyon gibi bazı hipotezler bu yükselmeyi açıklamaya çalışmıştır (180). Bon ve arkadaşları da endometriumdan salınan CA 125'in lenfatik ve kan dolaşımına erişebildiğini ne sürmüşlerdir (181).

Geçmişte endometriozisli hastalardaki serum CRP düzeyi ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birisinde ileri evre (evre 3-4) endometriozisli kadınlarda CRP'nin belirgin olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (167). Diğer bir çalışmada ise endometriozisli ve sağlıklı kadınlarda CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır (170). Matarese ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CRP sonuçları endometrioziste testin hassasiyet eşiğinin altında saptanmıştır (168). Endometriozisli ve sağlıklı kadınlar ile yapılan bir prospektif olgu kontrol çalışmasında, serum CRP düzeyleri ile birlikte peroperatif alınan pelvik sıvı örneğindeki CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. İki grup arasında serum CRP düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen endometriozisli grupta peritoneal sıvıdaki CRP düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (166). Çalışmamızda Δ CRP değerinin iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı olduğu saptandı ($p=0,033$). Ayrıca endometriozis hastalarında 2. gün llen CRP düzeyi 14. güne göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Bu sonuç endometrioziste CRP'nin tanıyı destekleyici olabileceğini, ancak CRP ilişkili değerlerden hiçbirinin endometriozis için tanısal performansa

sahip olmadığını göstermektedir. Bu bulgu inflamasyon kaynağına göre serum belirteçlerinin diagnostik kullanımına özen gösterilmesi gerektiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızın güçlü yönlerinden biri MR veya transvajinal USG ile endometriozis tanısı konulmasının ardından herhangi bir zamanda oral kontraseptif ilaç kullanan hastaların dışlanmış olmasıdır. Çoğu çalışma bu hastaları dışlamamaktadır. Oral kontraseptif ilaç kullanımı CA 125 düzeylerinin düşmesine neden olabilmektedir (182, 183). Bu dışlama kriterinin bulunması çalışmamızdaki hasta popülasyonunun diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha küçük örneklem üzerinden olmasına sebep olmuştur.

Çalışmamızın güçlü yanlarından birisi de endometriozisin ileri evre veya derin infiltratif olup olmadığına bakılmaksızın hastalar dahil edilmiştir. Daha ileri evre (evre 3-4) hastalıkta CA 125 ve CRP düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu bilinmektedir.

Çalışmanın zayıf yönlerinden biri çalışmaya dahil edilen kontrol grubunun kliniğimiz polikliniğine kontrol amaçlı başvuran, aktif şikayeti ve yapılan tetkiklerde jinekolojik patolojisi bulunmayan hastalardan oluşmasına rağmen hastaların diagnostik bir operasyon ile herhangi bir patoloji varlığının veya yokluğunun gösterilmemiş olmasıdır.

SONUÇ

Endometrioziste menstruasyon döneminde inflamasyonun en üst seviyeye ulaşması öngörüsü ile bizim çalışmadaki amacımız, endometriozis ve kontrol olgularında, menstrual siklusun menstruasyon ve menstruasyon dışı fazında (menstruel siklus 2. ve 14. gün) serum CA 125 ve CRP düzeylerindeki değişikliğe bakarak, aradaki farkın endometrioziste diagnostik bir parametre olarak kullanılabilirliğini araştırmaktır.

CRP yapılan analizlerde endometriozis için bir belirteç olmaktan oldukça uzak kaldı.

Çalışma verilerimiz, CA 125'in 2. gün ölçümü sensitivite (%91,6), 14. gün ölçümü ise spesifisite (%100) açısından en ideal iki parametre olduğunu gösterdi. İki ölçüm arasındaki farkın tanı amaçlı kullanımı için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. CA 125 in menstrual siklusun farklı fazlarındaki (menstruasyon ve menstruasyon dışı) ölçümlerinin ayrı değerlendirilmesi ile gereksiz tanısal yöntemlerin kullanımı önlenabilir.

KAYNAKÇA

1. Houston DE, Noller KL, Melton LJ 3rd, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol.* 1987 Jun;125(6):959–69.
2. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod.* 1996 Feb;11(2):387–91.
3. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001 Nov;76(5):929–35.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Jun;24(2):235–58.
5. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non-pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod.* 1991 May;6(5):699–702.
6. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1980 Dec;11(3):195–200.
7. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004 Oct;160(8):784–96.
8. Huffman JW. Endometriosis in young teen-age girls. *Pediatr Ann.* 1981 Dec;10(12):44–9.
9. Djursing H, Petersen K, Weberg E. Symptomatic postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1981;60(5):529–30.
10. Speroff L, Fritz MA. Endometriosis. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1103–24.
11. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA.* 1986 Apr;255(14):1904–8.
12. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984 Aug;64(2):151–4.

13. Lauchlan SC. The secondary Mullerian system. *Obstet Gynecol Surv.* 1972 Mar;27(3):133–46.
14. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod.* 1996 Mar;11(3):641–6.
15. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47 Suppl 1:12–8.
16. Mitchell AO, Hoffman AP, Swartz SE, Ghosh BC. An unusual occurrence of endometriosis in the right groin: a case report and review of the literature. *Mil Med.* 1991 Nov;156(11):633–4.
17. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 Oct;72(7):560–4.
18. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril.* 2001 Jul;76(1):1–10.
19. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril.* 2005 Mar;83(3):758–60.
20. Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Aug;78(2):107–19.
21. Simpson JL, Malinak LR, Elias S, Carson SA, Radvany RA. HLA associations in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 Feb;148(4):395–7.
22. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1981 Oct;141(4):377–83.
23. D’Hooghe T, Hill J. Immunobiology of Endometriosis. In: Bronston R, Anderson D, editors. *Immunology of Reproduction.* Cambridge, MA: Blackwell Scientific; 1996. p. 322–56.
24. Baranov VS, Ivaschenko T, Bakay B, Aseev M, Belotserkovskaya R, Baranova H, et al. Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases. *Hum Genet.* 1996 Apr;97(4):516–20.
25. Baranova H, Bothorishvilli R, Canis M, Albuissou E, Perriot S, Glowaczower E, et al. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population. *Mol Hum Reprod.* 1997 Sep;3(9):775–80.
26. Kitawaki J, Obayashi H, Ohta M, Kado N, Ishihara H, Koshiha H, et al. Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis

- susceptibility. *Am J Reprod Immunol.* 2002 Jan;47(1):12–8.
27. Melioli G, Semino C, Semino A, Venturini PL, Ragni N. Recombinant interleukin-2 corrects in vitro the immunological defect of endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1993 Dec;30(4):218–27.
 28. Ozawa Y, Murakami T, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K, Kuriyama S, et al. Management of the pain associated with endometriosis: an update of the painful problems. *Tohoku J Exp Med.* 2006 Nov;210(3):175–88.
 29. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Feb;82(2):600–6.
 30. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4474–80.
 31. Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Feb;76(2):117–26.
 32. Kobayashi H, Kajiwara H, Kanayama S, Yamada Y, Furukawa N, Noguchi T, et al. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (review). *Oncol Rep.* 2009 Aug;22(2):233–40.
 33. Fanton JW, Golden JG. Radiation-induced endometriosis in *Macaca mulatta*. *Radiat Res.* 1991 May;126(2):141–6.
 34. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol.* 1993 Nov;21(4):433–41.
 35. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, Barlow DH. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod.* 1994 Jun;9(6):1001–2.
 36. Pauwels A, Schepens PJ, D’Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, et al. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod.* 2001 Oct;16(10):2050–5.
 37. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect.* 2002 Jul;110(7):629–34.
 38. Myers JP, Guillelte LJJ, Palanza P, Parmigiani S, Swan SH, vom Saal FS. The emerging science of the endocrine disruption. In: *International Seminar on Nuclear War and Planetary Emergencies ? 30th Session [Internet]. WORLD SCIENTIFIC; 2003. p. 1–13.*

- (The Science and Culture Series ? Nuclear Strategy and Peace Technology). Available from: https://doi.org/10.1142/9789812702753_0011
39. Stokstad E. Biomonitoring. Pollution gets personal. Vol. 304, Science (New York, N.Y.). United States; 2004. p. 1892–4.
 40. Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. Microsatellite DNA assays reveal an allelic imbalance in p16(Ink4), GALT, p53, and APOA2 loci in patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):160–5.
 41. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):1–10.
 42. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1992 Aug;58(2):290–5.
 43. Seli E, Arici A. Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. *Semin Reprod Med*. 2003 May;21(2):135–44.
 44. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers D V, Taylor RN. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1995 Apr;63(4):929–32.
 45. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Mar;955:101-9; discussion 118, 396–406.
 46. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1994;159:7–14.
 47. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet (London, England)*. 1995 Dec;346(8988):1463–4.
 48. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2003 Jul;50(1):48–59.
 49. Mathur S, Garza DE, Smith LF. Endometrial autoantigens eliciting immunoglobulin (Ig)G, IgA, and IgM responses in endometriosis. *Fertil Steril*. 1990 Jul;54(1):56–63.
 50. Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Jacobs RD, Tomar RH. Autoimmune phenomena in infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984 Mar;63(3):271–5.
 51. Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol*. 1987 Jul;70(1):115–22.
 52. Konukoglu D, Turhan MS. Molecular basis of angiogenesis mechanisms and tumor angiogenesis. *Cerrahpasa J Med*. 2005;36(1):42–8.

53. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):653–60.
54. Pepper MS. Manipulating angiogenesis. From basic science to the bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Apr;17(4):605–19.
55. Nyberg P, Xie L, Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. *Cancer Res*. 2005 May;65(10):3967–79.
56. Sund M, Xie L, Kalluri R. The contribution of vascular basement membranes and extracellular matrix to the mechanics of tumor angiogenesis. *APMIS*. 2004;112(7–8):450–62.
57. Gargett C, Weston G, Rogers P. Mechanisms and regulation of endometrial angiogenesis. *Reprod Med Rev*. 2002;10:45–61.
58. Wei MH, Popescu NC, Lerman MI, Merrill MJ, Zimonjic DB. Localization of the human vascular endothelial growth factor gene, VEGF, at chromosome 6p12. *Hum Genet*. 1996 Jun;97(6):794–7.
59. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 1999 Jan;13(1):9–22.
60. Watkins RH, D'Angio CT, Ryan RM, Patel A, Maniscalco WM. Differential expression of VEGF mRNA splice variants in newborn and adult hyperoxic lung injury. *Am J Physiol*. 1999 May;276(5 Pt 1):L858–67.
61. Sharkey AM, Day K, McPherson A, Malik S, Licence D, Smith SK, et al. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):402–9.
62. Nagy JA, Masse EM, Herzberg KT, Meyers MS, Yeo KT, Yeo TK, et al. Pathogenesis of ascites tumor growth: vascular permeability factor, vascular hyperpermeability, and ascites fluid accumulation. *Cancer Res*. 1995 Jan;55(2):360–8.
63. Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA, Evers JL. Development of endometriosis-like lesions after transplantation of human endometrial fragments onto the chick embryo chorioallantoic membrane. *Hum Reprod*. 2001 Apr;16(4):627–31.
64. Friesel RE, Maciag T. Molecular mechanisms of angiogenesis: fibroblast growth factor signal transduction. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 1995 Jul;9(10):919–25.
65. Gospodarowicz D, Neufeld G, Schweigerer L. Fibroblast growth factor: structural and biological properties. *J Cell Physiol Suppl*. 1987;Suppl 5:15–26.
66. Schweigerer L, Neufeld G, Friedman J, Abraham JA, Fiddes JC, Gospodarowicz D.

- Capillary endothelial cells express basic fibroblast growth factor, a mitogen that promotes their own growth. *Nature*. 1987 Jan;325(6101):257–9.
67. Asahara T, Bauters C, Zheng LP, Takeshita S, Bunting S, Ferrara N, et al. Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo. *Circulation*. 1995 Nov;92(9 Suppl):II365-71.
 68. Derynck R, Feng XH. TGF-beta receptor signaling. *Biochim Biophys Acta*. 1997 Oct;1333(2):F105-50.
 69. Massague J. The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol*. 1990;6:597–641.
 70. Roberts AB, Sporn MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF-beta). *Growth Factors*. 1993;8(1):1–9.
 71. Grotendorst GR, Soma Y, Takehara K, Charette M. EGF and TGF-alpha are potent chemoattractants for endothelial cells and EGF-like peptides are present at sites of tissue regeneration. *J Cell Physiol*. 1989 Jun;139(3):617–23.
 72. Fox SB, Moghaddam A, Westwood M, Turley H, Bicknell R, Gatter KC, et al. Platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase expression in normal tissues: an immunohistochemical study. *J Pathol*. 1995 Jun;176(2):183–90.
 73. Griffiths L, Stratford IJ. Platelet-derived endothelial cell growth factor thymidine phosphorylase in tumour growth and response to therapy. *Br J Cancer*. 1997;76(6):689–93.
 74. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002 May;282(5):C947-70.
 75. Rogers PA, Gargett CE. Endometrial angiogenesis. *Angiogenesis*. 1998;2(4):287–94.
 76. Gannon BJ, Carati CJ, Verco CJ. Endometrial perfusion across the normal human menstrual cycle assessed by laser Doppler fluxmetry. *Hum Reprod*. 1997 Jan;12(1):132–9.
 77. Gambino LS, Wreford NG, Bertram JF, Dockery P, Lederman F, Rogers PAW. Angiogenesis occurs by vessel elongation in proliferative phase human endometrium. *Hum Reprod*. 2002 May;17(5):1199–206.
 78. Burri PH, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis--the alternative to capillary sprouting. *Mol Aspects Med*. 2002 Dec;23(6S):S1-27.
 79. Rogers PA, Lederman F, Taylor N. Endometrial microvascular growth in normal and dysfunctional states. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):503–8.
 80. Kooy J, Taylor NH, Healy DL, Rogers PA. Endothelial cell proliferation in the

- endometrium of women with menorrhagia and in women following endometrial ablation. *Hum Reprod.* 1996 May;11(5):1067–72.
81. Nayak NR, Brenner RM. Vascular proliferation and vascular endothelial growth factor expression in the rhesus macaque endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Apr;87(4):1845–55.
 82. Critchley HO, Brenner RM, Henderson TA, Williams K, Nayak NR, Slayden OD, et al. Estrogen receptor beta, but not estrogen receptor alpha, is present in the vascular endothelium of the human and nonhuman primate endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1370–8.
 83. Lecce G, Meduri G, Ancelin M, Bergeron C, Perrot-Applanat M. Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1379–86.
 84. Krikun G, Schatz F, Taylor R, Critchley HOD, Rogers PAW, Huang J, et al. Endometrial endothelial cell steroid receptor expression and steroid effects on gene expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1812–8.
 85. Kayisli UA, Luk J, Guzeloglu-Kayisli O, Seval Y, Demir R, Arici A. Regulation of angiogenic activity of human endometrial endothelial cells in culture by ovarian steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5794–802.
 86. Iruela-Arispe ML, Rodriguez-Manzanique JC, Abu-Jawdeh G. Endometrial endothelial cells express estrogen and progesterone receptors and exhibit a tissue specific response to angiogenic growth factors. *Microcirculation.* 1999 Jun;6(2):127–40.
 87. Ma W, Tan J, Matsumoto H, Robert B, Abrahamson DR, Das SK, et al. Adult tissue angiogenesis: evidence for negative regulation by estrogen in the uterus. *Mol Endocrinol.* 2001 Nov;15(11):1983–92.
 88. Heryanto B, Rogers PAW. Regulation of endometrial endothelial cell proliferation by oestrogen and progesterone in the ovariectomized mouse. *Reproduction.* 2002 Jan;123(1):107–13.
 89. Mulac-Jericevic B, Conneely OM. Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction.* 2004 Aug;128(2):139–46.
 90. Walter LM, Rogers PAW, Girling JE. The role of progesterone in endometrial angiogenesis in pregnant and ovariectomised mice. *Reproduction.* 2005 Jun;129(6):765–77.
 91. Girling JE, Rogers PAW. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005;8(2):89–99.

92. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 1992 Jun;267(16):10931–4.
93. Gargett C, Weston G, Rogers P. Mechanisms and regulation of endometrial angiogenesis. In: *Reproductive Medicine Review*. 2002. p. 45–61.
94. Dunselman GA, Bouckaert PX, Evers JL. The acute-phase response in endometriosis of women. *J Reprod Fertil*. 1988 Jul;83(2):803–8.
95. Bruner KL, Matrisian LM, Rodgers WH, Gorstein F, Osteen KG. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J Clin Invest*. 1997 Jun;99(12):2851–7.
96. Ogawa H, Nishihira J, Sato Y, Kondo M, Takahashi N, Oshima T, et al. An antibody for macrophage migration inhibitory factor suppresses tumour growth and inhibits tumour-associated angiogenesis. *Cytokine*. 2000 Apr;12(4):309–14.
97. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug;85(8):2897–902.
98. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril*. 1999 Dec;72(6):961–9.
99. Cid MC, Kleinman HK, Grant DS, Schnaper HW, Fauci AS, Hoffman GS. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1. *J Clin Invest*. 1994 Jan;93(1):17–25.
100. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 May;91(11):5212–6.
101. Van Voorhis BJ, Huettner PC, Clark MR, Hill JA. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the female reproductive tract and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jul;163(1 Pt 1):57–62.
102. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol*. 2002 Jul;48(1):50–6.
103. Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest*. 2000 Jun;105(11):1589–94.
104. Ruegg C, Dormond O, Mariotti A. Endothelial cell integrins and COX-2: mediators and therapeutic targets of tumor angiogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2004

- Mar;1654(1):51–67.
105. Brigstock DR. Regulation of angiogenesis and endothelial cell function by connective tissue growth factor (CTGF) and cysteine-rich 61 (CYR61). *Angiogenesis*. 2002;5(3):153–65.
 106. Absenger Y, Hess-Stumpp H, Kreft B, Kratzschmar J, Haendler B, Schutze N, et al. Cyr61, a deregulated gene in endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2004 Jun;10(6):399–407.
 107. Rivera-Gonzalez R, Petersen DN, Tkalecivic G, Thompson DD, Brown TA. Estrogen-induced genes in the uterus of ovariectomized rats and their regulation by droloxifene and tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1998 Jan;64(1–2):13–24.
 108. Sygut AR, Trzcinski RP, Galbfach PJ, Dziki AJ. [Intestinal tract endometriosis]. *Wiad Lek*. 2006;59(7–8):570–2.
 109. Bouhmidi A, Sanchez Torres A, Martinez Jimenez T, Saez Macia R, Sanchez de la Villa G, Montes Clavero C. [Rectosigmoid endometriosis]. Vol. 98, *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. Spain; 2006. p. 797–8.
 110. Zugor V, Schott GE. [Endometriosis involving the ureter. The Erlangen experience exemplified by two case reports]. *Aktuelle Urol*. 2007 Jan;38(1):55–8.
 111. Parker CM, Nolan R, Loughheed MD. Catamenial hemoptysis and pneumothorax in a patient with cystic fibrosis. *Can Respir J*. 2007;14(5):295–7.
 112. Sinha AK, Agarwal A, Lakhey M, Mishra A, Sah SP. Incidence of pelvic and extrapelvic endometriosis in Eastern region of Nepal. *Indian J Pathol Microbiol*. 2003 Jan;46(1):20–3.
 113. Rodriguez-Purata J, Cervantes E, Luna M, Sandler B. [What is the true role of surgery in the infertility associated with endometriosis?]. *Ginecol Obstet Mex*. 2016 Jan;84(1):37–45.
 114. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012 Dec;39(4):535–49.
 115. Calhaz-Jorge C, Mol BW, Nunes J, Costa AP. Clinical predictive factors for endometriosis in a Portuguese infertile population. *Hum Reprod*. 2004 Sep;19(9):2126–31.
 116. Mahmood TA, Templeton AA, Thomson L, Fraser C. Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 Jun;98(6):558–63.
 117. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and

- morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod.* 2001 Dec;16(12):2668–71.
118. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* 1996 Feb;65(2):299–304.
 119. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril.* 1996 Feb;65(2):280–7.
 120. Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1998 Sep;70(3):568–70.
 121. Chapron C, Dubuisson J-B, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, et al. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002 May;9(2):115–9.
 122. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, Segars J, Merino M, Nieman LK, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril.* 2008 Jun;89(6):1632–6.
 123. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):585–96.
 124. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Sep;104(9):1014–8.
 125. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2698–704.
 126. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jun;184(7):1403–7.
 127. Zeng F, Xue M. [Diagnostic value of the detection of aromatase cytochrome P450 and CA125 for endometriosis]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2005 Dec;30(6):682–5.
 128. Abrao MS, Podgaec S, Pinotti JA, de Oliveira RM. Tumor markers in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Jul;66(1):19–22.
 129. Smuc T, Pucelj MR, Sinkovec J, Husen B, Thole H, Lanisnik Rizner T. Expression

- analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Feb;23(2):105–11.
130. De Carvalho CV, Nogueira-De-Souza NC, Costa AMM, Baracat EC, Girao MJBC, D'Amora P, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450c17alpha (CYP17) and progesterone receptor genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Jan;23(1):29–33.
 131. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016 Oct;123(11):1761–8.
 132. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998 Dec;70(6):1101–8.
 133. He G, Holcroft CA, Beauchamp M-C, Yasmeen A, Ferenczy A, Kendall-Dupont J, et al. Combination of serum biomarkers to differentiate malignant from benign ovarian tumours. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012 Jun;34(6):567–74.
 134. Oliveira MAP, Raymundo TS, Soares LC, Pereira TRD, Demoro AVE. How to Use CA-125 More Effectively in the Diagnosis of Deep Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:9857196.
 135. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology*. 1999 Mar;210(3):739–45.
 136. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol*. 2006 Feb;16(2):285–98.
 137. Uyttenhove F, Langlois C, Collinet P, Rubod C, Verpillat P, Bigot J, et al. Deep infiltrating endometriosis: Should rectal and vaginal opacification be systematically used in MR imaging? *Gynecol Obstet Fertil*. 2016 Jun;44(6):322–8.
 138. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997 May;67(5):817–21.
 139. Hoeger KM, Guzick DS. Classification of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Jun;24(2):347–59.
 140. Adamson GD. Endometriosis classification: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011 Aug;23(4):213–20.
 141. Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med*. 2004 Feb;49(2):115–20.

142. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010 Jun;362(25):2389–98.
143. Ata B, Uncu G. Impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Jun;27(3):235–41.
144. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimullerian hormone level modifications. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1531–8.
145. Roman H. [Guidelines for the management of painful endometriosis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007 Apr;36(2):141–50.
146. Adamson D. Surgical management of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003 May;21(2):223–34.
147. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1993 Jul;60(1):75–9.
148. Moore J, Kennedy S, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2000;(2):CD001019.
149. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003 May;21(2):209–22.
150. Chlouber RO, Olive DL, Pritts EA. Investigational drugs for endometriosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Apr;15(4):399–407.
151. Somigliana E, Busnelli A, Benaglia L, Vigano P, Leonardi M, Paffoni A, et al. Postoperative hormonal therapy after surgical excision of deep endometriosis. Vol. 209, *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. Ireland; 2017. p. 77–80.
152. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril*. 2003 Sep;80(3):560–3.
153. Takaesu Y, Nishi H, Kojima J, Sasaki T, Nagamitsu Y, Kato R, et al. Dienogest compared with gonadotropin-releasing hormone agonist after conservative surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016 Sep;42(9):1152–8.
154. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod*. 2004 Jan;19(1):179–84.

155. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Aug;17(4):359–65.
156. Bhattacharya SM, Tolasaria A, Khan B. Vaginal danazol for the treatment of endometriosis-related pelvic pain. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Dec;115(3):294–5.
157. Efsthathiou JA, Sampson DA, Levine Z, Rohan RM, Zurakowski D, Folkman J, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril*. 2005 Jan;83(1):171–81.
158. Yavuz E, Oktem M, Esinler I, Toru SA, Zeyneloglu HB. Genistein causes regression of endometriotic implants in the rat model. *Fertil Steril*. 2007 Oct;88(4 Suppl):1129–34.
159. DeManno D, Elger W, Garg R, Lee R, Schneider B, Hess-Stumpp H, et al. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids*. 2003 Nov;68(10–13):1019–32.
160. Zhang YX. Effect of mifepristone in the different treatments of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(3):350–3.
161. Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C, von Otte S, Hornung D, Diedrich K. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005 Sep;14(9):1085–97.
162. Hefler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2005 Oct;84(4):1033–6.
163. Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions--old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 Oct;122(2):144–50.
164. Hornstein MD, Harlow BL, Thomas PP, Check JH. Use of a new CA 125 assay in the diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod*. 1995 Apr;10(4):932–4.
165. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest*. 2006;62(3):139–47.
166. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003 Jun;111(12):1805–12.
167. Abrao MS, Podgaec S, Filho BM, Ramos LO, Pinotti JA, de Oliveira RM. The use of biochemical markers in the diagnosis of pelvic endometriosis. *Hum Reprod*. 1997 Nov;12(11):2523–7.
168. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, et al. Increased

- leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2483–7.
169. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):651–74.
 170. Xavier P, Belo L, Beires J, Rebelo I, Martinez-de-Oliveira J, Lunet N, et al. Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2006 Jan;273(4):227–31.
 171. Santos TMV, Pereira AMG, Lopes RGC, Depes DDB. Lag time between onset of symptoms and diagnosis of endometriosis. *Einstein (Sao Paulo).* 2012;10(1):39–43.
 172. Chamie LP, Blasbalg R, Pereira RMA, Warmbrand G, Serafini PC. Findings of pelvic endometriosis at transvaginal US, MR imaging, and laparoscopy. *Radiographics.* 2011;31(4):E77-100.
 173. Abrao MS, Goncalves MO da C, Dias JAJ, Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod.* 2007 Dec;22(12):3092–7.
 174. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane database Syst Rev.* 2016 May;(5):CD012179.
 175. Fassbender A, Burney RO, O DF, D’Hooghe T, Giudice L. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:130854.
 176. Somigliana E, Vigano P, Tirelli AS, Felicetta I, Torresani E, Vignali M, et al. Use of the concomitant serum dosage of CA 125, CA 19-9 and interleukin-6 to detect the presence of endometriosis. Results from a series of reproductive age women undergoing laparoscopic surgery for benign gynaecological conditions. *Hum Reprod.* 2004 Aug;19(8):1871–6.
 177. Kafali H, Artuc H, Demir N. Use of CA125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis; a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004 Sep;116(1):85–8.
 178. Zeimet AG, Muller-Holzner E, Marth C, Daxenbichler G, Dapunt O. Tumor marker CA-125 in tissues of the female reproductive tract and in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril.* 1993 May;59(5):1028–35.
 179. Zweers A, De Boever J, Serreyn R, Vandekerckhove D. Correlation between peripheral

- CA-125 levels and ovarian activity. *Fertil Steril*. 1990 Sep;54(3):409–14.
180. Barbosa CP, Souza AMB de, Bianco B, Christofolini D, Bach FAM, Lima GR de. Frequency of endometriotic lesions in peritoneum samples from asymptomatic fertile women and correlation with CA125 values. *Sao Paulo Med J*. 2009 Nov;127(6):342–5.
181. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA, van Kamp GJ, et al. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Hum Reprod*. 1999 Feb;14(2):566–70.
182. Dehaghani AS, Ghiam AF, Hosseini M, Mansouri S, Ghaderi A. Factors influencing serum concentration of CA125 and CA15-3 in Iranian healthy postmenopausal women. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(4):360–4.
183. Sheth SS, Ray SS. Severe adenomyosis and CA125. *J Obstet Gynaecol*. 2014 Jan;34(1):79–81.