

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
ANABİLİM DALI BAŞKANI
PROF.DR.MEHMET C. ÇOLAKOĞLU

ENDOMETRİOZİS VE ENDOMETRİOMA TEŞHİSİNDE ENDOMETRİAL
BIOPSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ: ÇİFT KÖRLEME
ÇALIŞMA

DR. ALAA S. MAHMOUD

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. METİN ÇAPAR

KONYA

2011

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ – AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Etyoloji.....	2
2.1.1 Retrograd Akım Teorisi.....	3
2.1.2 Cöломik Metaplazi Teorisi.....	4
2.1.3 İndüksiyon teorisi.....	5
2.1.4 Genetik Faktörler.....	5
2.1.5 İmmünolojik Faktörler.....	5
2.2 Prevalans.....	7
2.3 Tanı, Semptom ve Bulgular.....	7
2.4 Klinik İnceleme.....	9
2.4.1 Laparoskopik Bulgular.....	11
2.4.2 Histolojik Bulgular.....	12
2.4.3 Mikroskopik Endometriozis.....	12
2.4.4 Klasifikasyon.....	13
2.4.5 Spontan Evolusyon.....	13
2.4.6 Endometrial Sinir Lifleri.....	14
3. MATERYAL-METOD.....	14
4. YÖNTEMLER.....	15
4.1 Endometrial Biopsinin Alınması.....	15
4.2 İmmünohistokimyasal İnceleme.....	15
4.3 İstatistik.....	15
5. BULGULAR.....	16
6. TARTIŞMA.....	20

7.SONUÇ.....	27
ÖZET.....	28
ABSTRACT.....	29
EKLER.....	30
KAYNAKLAR.....	35
TEŞEKKÜR.....	45

1.GİRİŞ – AMAÇ

Endometriuma benzeyen dokunun uterusun dışında bulunmasına endometriozis denir, bu da kronik inflamasyona neden olur. Üreme çağında olan bayanların %10–15 inde endometriozis mevcut olabilir.

Endometriozis noktasal lezyonlardan kistik lezyonlara kadar değişebilir, endometriozis nedeni ile overlerde oluşan kistlere endometrioma adı verilir.

Endometriozise birçok pelvik ağrı semptomları eşlik eder: Kronik dismenore, premenstrual pelvik ve abdominal ağrı, bel ağrısı, disüri ve disparoni. Şu ana kadar, endometriozis teşhisi için basit, güvenilen, non invazif yöntem yoktur.

Kronik pelvik ağrı ve infertilite endometriozisi düşündürebilir, ama teşhisi teyit etmek için laparoskopik cerrahi gereklidir. Maalesef endometriozis tanısında gecikmeler olabilmekte ve bu gecikmeler birçok problem ile sonuçlanabilmektedir; hastanın yaşam kalitesinin düşmesi, hastalığın ilerlemesi, açıklanmayan ağrının stresi ve sağlık hizmetleri üzerinde olan ekonomik yük..vb. Laparoskopik cerrahi de diğer cerrahiler gibi masum değildir ve beklenmeyen komplikasyonları oluşabilir. Yeni çalışmalarda, endometriozis olan hastaların uterusunda bulunan endometriumda sinir lifleri tespit edilmiştir ve bazıları bu sinir liflerinin tespitinin tanı yöntemi olarak kullanılabileceğini söylemiştir. Biz de bu bilgileri kullanarak, çift körleme prospektif bir çalışma planladık. Bu çalışmanın amacı ince dispoztıbil ‘Endosampler’ ile alınan endometrial biopsinin teşhis koyma etkinliğini laparoskopik cerrahi ile karşılaştırmaktır. Pelvik ağrı ve /veya infertilite nedeni ile kliniğimizde diagnostik laparaskopi planlanan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların üreme çağında olmaları ve son üç ay içinde ilaç kullanmamaları şart idi. Bu hastalardan pipel ‘Endosampler’ yardımı ile endometrial biopsi alınarak endometriumun fonksiyonel tabakasında sinir lifi sayımı yapılması amaçlandı. Yüzeysel ve yetersiz nümüneler çalışmaya

alınmadı ve örnekler %10 nötrale formalin içinde fixe edilerek parafine konuldu. Parafinler kesilip histolojik değerlendirme için örneklere hematoxilin ve eosinb(H and E) ile boyandı, sonra poliklonal rabbit anti- PGP9.5 (pan-neuronal marker protein gene product 9.5) kullanarak sinir liflerine immünohistokimyasal olarak bakıldı. Kesitler PGP9.5 antikoru ile boyanarak yüksek spesifisitesi olan bu pannöral markerlerle endometriyumun fonksiyonel tabakasındaki tüm sinir lif türlerini tanıma imkanı oldu. Patolojik ve immünohistokimyasal boyama ve inceleme Meram tıp fakültesi- Patoloji anabilim dalında yapıldı. Her hastaya bir kod verildi ve bu kod analiz sonuna kadar değişmedi. Hastalar kesin laparoskopik tanıya göre 3 gruba ayrıldı (endometriozis, endometrioma ve kontrol grubu), yeterli sağlandıktan sonra çalışmaya son verildi ve veriler istatistik olarak çalışıldı. Çalışma çift körleme olarak yapılmıştır. Laparaskopiyi yapan cerrah patoloji sonuçlarını bilmemekteydi ve patolojiye bakan doktor laparoskopik tanıyı bilmemekteydi.

Bu çalışmanın amacı, endometriozis ve endometrioma olan hastalarda endometrial biopside sinir liflerinin bakılmasının teşhis yöntemi olarak kullanma etkinliğini araştırmak ve laparoskopik cerrahi ile çift körlemeli karşılaştırmaktır. Çalışmanın clinicaltrials.gov sitesine NCT01022372 ID' ile kayıt edilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Etyoloji

Endometriozis medikal literatürde 1800 yılında tanımlanmıştır. Yaygınlığı 20. yüzyılda saptanabilmiştir. Klinik ve histolojik inceleme, ilk olarak John Sampson tarafından kaleme alınmıştır. Sampson pelvisteki peritoneal endometriozisin ovarian endometriozisin ekilmesi sonucu olduğu görüşünü savunarak 1927 yılında “Peritoneal kaviteye endometrial dokunun menstrüel disseminasyonu sonucu peritoneal endometriozis” olarak yayınladı.

2.1.1 Retrograd Akım Teorisi

Sampson'un sonuçları aşağıdaki incelemelere göre belirlendi(1).

1.Menstrüasyon gören kadınlara yapılan laparoskopi sırasında tüplerin fimbrial uçlarında kan akışı izlenmiştir(2).

2.Endometriozis en sık pelvisle bağlantılı olan bölümlerde görülür. En sık overler, anterior ve posterior cul de sac, uterosakral ligamentler, daha sonra posterior uterus ve posterior broad ligamentlerde görülür(3,4).

3.Menstrüel akımdaki endometrial fragmanlar, doku kültürlerinde gelişebilirler ve kadınlarda menstrüasyondan sonra peritoneal sıvıdan elde edilebilirler(5).

4.Maymun serviksleri transpoze edilerek, menstrüasyon peritoneal kavitede oluşturulunca, endometriozis geliştiği gösterilmiştir(6).

5.Menstrüel akım obstrüksiyonu olan kadınlarda endometriozis insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır(7).

6.Endometriozis riski, menstrüel siklusu kısa ve akımı uzun olan kadınlarda (ektopik endometrial implantasyon olasılığı fazla olduğundan) daha yüksektir(8).

Retrograd menstrüasyon, endometriozisli kadınlarda hastalığı olmayanlara göre daha sık izlenebilir(2). Menstrüasyon döneminde veya erken foliküler fazda kadınların %59-79'unda, peritoneal sıvıda endometrial hücrelerin varlığı rapor edilmiştir(5,11,12). Yapılan çalışmalar klasik ve deneysel verilerle bu hipotezi desteklemektedir(9,10).

Ovarian endometriozis, uterustan overe lenfatik akım yolu ile veya retrograd menstrüasyon ile açıklanabilir(13). Ekstrapelvik endometriozis nadirdir(%1-2). Endometrial hücrelerin hematojen veya lenfatik yolla vücuttaki diğer organlara ulaşması sonucu ortaya çıkabilir. Ekstrapelvik endometriozis, hemen hemen vücudun tüm organlarında oluşabilir(14).

Örneğin pulmoner endometriozis, menses sırasında asemptomatik nodül, pnömotoraks, hemotoraks veya hemoptizi bulguları ile karşımıza çıkar(15). Uretra (obstrüksiyon yapması nedeniyle önemlidir), bağırsak, akciğerler, plevral kavite, deri, lenf bezleri, sinirler ve beyin de endometriozisin tespit edildiği organlar olarak gösterilmektedir(16).

Ekstrapelvik endometriozis, uterus ve overlerin alınmasından yıllar sonra dahi gelişebilir(17). Bu tip endometriozis, hormona rezistandır ve neden geliştiği konusunda sadece spekülasyon yapılabilir. Bir olasılık da cerrahi sırasında endometrial implant transplantasyonu ya da rezidüel hastalık aktivasyonudur. Bir başka olasılık ta diğer dokuların metaplastik transformasyonu veya embriyonik artıkların aktivasyonudur.

Endometriozis hormon spesifik bir hastalıktır. Cerrahi sırasında ovarian doku kalması halinde, rezidüel endometriozis, hormon stimülasyonunun devam etmesi nedeniyle reaktifte olabilmektedir.

Erkeklerde çok nadir de olsa görülebilen endometriozis, ya östrojen etkisi altında ya da nonspesifik uyarıya bağlı çöломik epitelin endometrial glandlara transformasyonu sonucu gelişmiş olabilir(18,19).

2.1.2 Çöломik Metaplazi Teorisi

Çöломik epitelin endometrial dokuya metaplazisi, endometriozis etyolojisi için düşünülen bir mekanizmadır. Çöломik metaplazi teorisinin savunulduğu parametreler şunlardır (20).

- 1.Endometriozis müllerian anomali yokluğunda da adolesan kızlarda olabilir.
- 2.Endometriozis prepubertal kızlarda rapor edilmiştir(21,22).
- 3.Endometriozis hiç menstrüasyon olmayan kadınlarda da görülmüştür(23).
- 4.Endometriozis, başparmak, uyluk, dizde ise, mezenkimal ekstremite tomurcuklarından erken embriyogenez sırasında çöломik epitele yakın kısımlardan gelişmiş olabilir(23).
- 5.Endometriozis yüksek doz östrojen tedavisi ile bağlantılı olduğundan, erkeklerde de oluşabilir(18,19).

2.1.3 İndüksiyon teorisi

İndüksiyon teorisi, temelde çöломik metaplazi teorisinin bir uzantısıdır. Henüz belirlenememiş endojen biyokimyasal bir faktörün, diferansiye olmamış peritoneal hücreleri, endometrial dokuya dönüşmeleri yönünde indükleyebileceği düşünülmektedir. Tavşanlarda bu gösterilmiştir(24,25), ancak kadınlarda ve primatlarda gösterilememiştir.

2.1.4 Genetik Faktörler

Bazı kadınlarda peritoneal kaviteye menstrual debrislerin taşınmasına rağmen endometriozis gelişmemesi, genetik ve immünolojik faktörleri düşündürmüştür. Simpson, endometriozisli hastaların birinci derece akrabalarında, riskin 7 kat fazla olduğunu göstermiştir (26). Dmowski, endometriozisli maymunlarda, endometrium dokusuna karşı hücrel immüitenin oluştuğunu göstermiştir. Belirgin Mendelyen kalıtım paterni belirlenememiş, multifaktöryel kalıtım kabul edilmiştir(27). Endometriozis ve diğer otoimmun hastalıklar arasında, endometriozis ve bireysel insan lökosit antijenleri arasında olduğu gibi bir ilişki gösterilmiştir(28,29). Somatik kromozomlardaki genetik alterasyonlar(30) ve tümör supressör genlerini inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriozisin başlangıcı, devamı veya ilerlemesinde katkıda bulunan olaylar olduğu öne sürülmektedir(31,32).

2.1.5 İmmünolojik Faktörler

Menstrüasyon sırasında endometrial fragmanların peritoneal kaviteye reflüsü çok yaygın bir olay olmakla birlikte her kadında endometriozis gelişmez. Endometriozisli kadınlarda immün sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık, pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immünolojik klirensi sonucu gelişebilir(33,34). Normaldurumlarda reflü olan endometrial hücreler ekstraselüler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adhezyon reseptörlerinden farklı uyarıları alarak apoptozise uğrarlar. Endometriozisli kadınlarda bu hücreler, peritonun mezotelial hücrelerine yapışma, prolifer

olma ve neoangiogenesis oluşturma kapasitesine sahiptir ve bu da aktive endometriozis gelişmesi ile sonuçlanmaktadır(35). Ototog endometrial hücrelere karşı azalmış hücre kaynaklı sitotoksisitenin, endometriozisle beraber olduğu rapor edilmiştir(36,37,38). Ototog endometrial hücrelerin, bir kadının immun sistemine doğal bir hedef oluşturabilmesi için genetik ve immunolojik bir takım faktörlerin olması gerekmektedir(37). Diğer otolog dokuların otolog transplantasyonunun genelde başarılı olduğu görülmektedir.

Endometriozisli hastaların düşük Naturel Killer (NK) hücre aktivitesine sahip olduğunu bildiren raporlar(39,40,41,42,43) ve aksine bu hastalarda artmış NK aktivitesini gösteren raporlar da mevcuttur(38,39,44). Ancak NK hücre aktivitesinde, normal bireylerde dahi geniş varyasyonlar görülür. NK aktivitesi sigara, ilaç, egzersiz gibi değişkenlerden etkilenmektedir.

Endometriozisli kadınlarda peritoneal makrofajların yüksek bazal aktivasyonu, sperm motilitesini azaltıp, sperm fagositozunu arttırarak veya fertilizasyonu önleyerek fertilitiyi bozmaktadır(45,46). Bunları olasılıkla, alfa TNF gibi sitokinlerin artmış sekresyonu ile yaparlar(47). Alfa TNF aynı zamanda, ektopik endometriumun pelvik implantasyonunu arttırabilir. İnvitro olarak, insan endometrial stromal hücrelerin mezotelyal hücrelere yapışmasının, alfa TNF'nin fizyolojik dozunun mezotelyal hücrelerle etkileşimi ile arttığı gösterilmiştir.

Makrofaj ve diğer hücreler endometrial hücrelerin büyümesini, Epidermal Growth Faktör (EGF), makrofaj deriveted faktör (MGDF) fibronektin gibi büyüme ve anjiogenetik faktörlerin ve integrinler gibi adhezyon moleküllerinin sekresyonu ile hızlandırır(48,49,50,51). Aktive pelvik makrofajların ve lenfositlerin artmış konsantrasyonunun yanı sıra, büyüme faktörleri ve spesifik sitokinlerin yükselmiş düzeyleri, endometriozis ile immun yanıtın yakın ilişkisi hipotezini desteklemektedir.

Tüm düşünölen etyolojik teoriler, hastadan hastaya olan farklılıkları açıklamaya yardımcıdır. Endometrial hücreler mekanik olarak yayılabilir, metaplaziden gelişebilir ve hastalığın progresyonu bireylerin immün yanıtlarından etkilenebilir.

2.2 Prevalans

Endometriozis geniş değışken bir prevalans gösterir. Ureme çağındaki kadınların % 15'inde, infertil kadınların % 40'ında endometriozis vardır(52). 15-64 yaş arasındaki 1000 kadından 4'ü her yıl endometriozis nedeniyle hospitalize edilmektedir. Bu oran meme kanserinden biraz daha fazladır. Endometriozis 30 yaşın üstünde sıktır, siyah kadınlarda daha az rastlanmaktadır. Menarştan önce görülmediğı halde, 10'lu yaşlardaki sıklığının artığı bildirilmiştir(53). Bunların bir kısmı anatomik olarak dışa akım obstrüksiyonu bulunan vakalardır. Genellikle nulliparlarda görülmesine rağmen sekonder infertilitede de hekim dikkatli olmalıdır(54).

2.3 Tanı, Semptom ve Bulgular

Endometriozis asemptomik olabilir. Ancak subfertilitesi, dismenore ve disparoni veya kronik ağrısı olan kadınlarda endometriozisten şüphelenilmelidir.

Eğer ağrısız menstrüasyonlardan yıllar sonra başlayan dismenore varsa endometriozis düşünölmelidir. Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğı zaman bilateraldir, yayılımı değışkendir. Bazı kadınlarda yaygın endometriozis olmasına rağmen, ağrı az veya hiç olmayabilir. Bazen de minimal endometriozisi olup, şiddetli ağrı tanımlayan hastalar görölebilir. Şiddetli pelvik ağrı, derin infiltre endometriozis ile uyumludur(54,55).

Endometriozisli hastalarda ağrıya neden olan olası mekanizma, lokal peritoneal enflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adhezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda menstrüel kanın birikimi ve dokuların fizyolojik hareketine bağılı ağrılı çekilmedir.(55,56).

Ağrı pelviste yaygın olabilir veya sıklıkla rektumda lokalizedir. Lokal semptomlar rektum, üreter ve mesane tutulumundan kaynaklanabilir. Aşağı bel ağrısı oluşabilir. Ureterde blokaj olursa, siklik ağrı, dizüri ve hematüri ile sonuçlanabilir.

Ekstrapelvik endometriozis, sıklıkla asemptomatik olduğu halde, ağrı ve palpabl bir kitlenin semptomlarının, pelvis dışında siklik paternde ortaya çıkması ile karakterizedir.

İntestinal kanal tutulumu (özellikle kolon ve rektum), ekstra pelvik hastalığın en sık rastlanan şeklidir. Karın ve bel ağrısına, abdominal distansiyon, siklik kanama, konstipasyon ve obstrüksiyona neden olabilir. Umbilikal bölgede palpabl kitle, siklik ağrı durumunda umbilikal endometriozisten şüphelenilmelidir.

Endometriozis, sıklıkla anovulasyon, anormal follüküler gelişim, luteal yetmezlik, premenstrüel lekelenme (luteinized unruptured follicle sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi ile beraber görülebilir.

Galaktore ile endometriozis arasında ilişki olduğu iddia edilse de, prolaktin değerleri endometriozisli kadınlarda normal kadınlardan yüksek bulunmamıştır. Endometriozis ile premenstrüel damla tarzı kanama arasında korelasyon olduğu düşünülürse de, bir çok vakada menstrüel disfonksiyonun endometriozisle artmadığı gözlenmiştir. Endometriozisi olan kadınlarda endokrinolojik anormalliklerin insidansının arttığına dair yeterli veri bulunmamaktadır(57).

Endometriozis orta derecede veya şiddetli ise, overleri içine almış ise ve oluşan adhezyonlar tubo-ovaryan motiliteyi ve ovum pick-up'ını bloke ediyorsa subfertilite ile bağlantılıdır. Bu etki primatlarda ve baboonlarda da gösterilmiştir. Bir çok mekanizma (ovulasyon disfonksiyonu, luteal yetmezlik, luteinize unruptured follicle sendromu, tekrarlayan düşükler, değişen immunité ve intraperitoneal enflamasyon) ortaya konulsa da, fertilite ile minimal veya hafif endometriozis ilişkisi hala tartışmalıdır.

Tubal ligasyon sırasında endometriozis saptanan bir dizi asemptomatik kadına dayanarak, endometriozis prevalansının, endometriozisli infertil kadınlarda, fertillerden daha yüksek olmadığı görülmüştür. Fertil kadınların % 80'inde minimal veya hafif, % 20'sinde orta veya ciddi endometriozis rapor edilmiştir(2,58).

Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin, normal spontan abortus oranı olan % 15–25 ile karşılaştırıldığında, %40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür(59,60,61). Spontan abortus oranının cerrahiden sonra düştüğü, tedavi edilmese de azaldığı rapor edilmiştir. Hastalığın evresi ile abortus oranı arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Yapılan birçok çalışmada da, habituel abortus ve spontan abortus oranında, endometriozisli hastalarla normal kadınlar arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle endometriozis ve spontan abortus ilişkisini yeterince ortaya koymak güçtür(62,63,64).

2.4 Klinik İnceleme

Ca125, endometriumu da kapsayan çöломik epitel derivelerinin hücre yüzeyinde bulunan bir antijendir. Müsinöz olmayan epitelyal over karsinomlu kadınların izlenmesinde yararlıdır. Endometriozis tanısı için, elde bir kan testi mevcut değildir. Ancak Ca125 düzeyi, özellikle orta ve ciddi endometriozisli hastalarda yüksektir. Tarama testi olarak kullanılması için sensitivitesi düşük olmakla birlikte tedaviye yanıt ve rekürrens için iyi bir belirteç olabilir. Yüksek değerler medikal tedavi ile azaltılabilse de tedavinin kesilmesi ile beraber hemen tedavi öncesi değerlerine ulaşır; bu durum da klinik kullanımı sınırlar. Serum Ca125 düzeyi benign adneksiyel kistlerin endometriotik olup olmadığını belirleyebilir. Ca125 ayrıca erken gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık, myom ve menstrüasyon sırasında da yükselebilir.

Ca125 düzeyleri orta ve ciddi endometriozisi bulunan kadınlarda belirgin olarak yüksek, minimal ve hafif endometriozisi olanlarda normal olarak bulunmuştur. Menstrüasyon

sırasında, endometriozis ile bağlantılı olmaksızın Ca125 seviyelerinde bir artış gösterilmiştir. Diğer çalışmalarda menses sırasında artış bulunamamıştır(65,66).

Ca125 düzeylerinin orta ve şiddetli endometrioziste artış sebebi açık değildir. Endometriozis lezyonlarının normal endometriuma göre daha fazla miktarda Ca125 içerdiği ve beraberindeki enflamasyonun Ca125'in dökülmesinde artışa yol açtığı hipotezi ortaya konmuştur. Ayrıca normalde peritoneal kaviteden dolaşıma sınırlı miktarda antijen diffüzyonunu sağlayan bir bariyer olan peritonun, endometriotik implant bölgelerinde hasarlanmış olması da dolaşıma daha fazla Ca125 salınmasına neden olmaktadır(67).

Ca125'in spesifitesinin, çoğu çalışmalarda %80'in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ca125'in düşük sensivite düzeyi (%20–50), bu testin endometriozis tanısı için klinik kullanımında sınırlamalara sebep olmuştur. Seri Ca125 kontrolleri, tedavi sonrası endometriozisin yeniden ortaya çıkışını tahmin etmede kullanılabilir(68).

Endometriozisli birçok kadında klinik inceleme sırasında hiçbir anormallik saptanmaz. Vulva, vagen ve serviks, endometriozisin herhangi bir bulgusu yönünden incelenmelidir. Diğer endometriozis bulguları, uterosakral ligamentler üzerinde veya cul-de-sac'ta nodülarite, rektovaginal septumda ağrılı şişme ve unilateral (kistik) ovaryen büyümedir. Daha ileri hastalıkta uterus sık olarak fikse, retroverttir, over ve fallop tüplerinin mobilitesi azalmıştır. Cul-de sac ve rektovaginal septumda derin infiltratif endometriozis(periton altında 5 mm'den daha derin) kanıtı menstrüasyon sırasında araştırılmalıdır. Klinik incelemenin negatif sonuçları olabilir. Bu nedenle endometriozis tanısı laparoskopik olarak şüphelenilen lezyonlardan biyopsi ile her zaman konfirme edilmelidir. Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, ek ve doğrulayıcı bilgi sağlamada kullanılabilir, fakat primer tanı amacıyla kullanılmaz.

2.4.1 Laparoskopik Bulgular

Diagnostik laparoskopi sırasında pelvik ve abdominal kavite endometriozis varlığı açısından sistemik olarak araştırılmalıdır. Bu inspeksiyon barsak, mesane, uterus, tüpler, overler, cul-de sac ve broad ligamentin künt bir prob ile palpasyonunu kapsamalıdır. Laparoskopideki karakteristik bulgular, peritonun serozal yüzeyinde tipik barut yanığı şeklindeki lezyonlardır. Bunlar siyah, koyu kahverengi veya mavimsi nodüller veya değişken derecede fibrozis ile çevrili eski hemoraji içeren küçük kistlerdir. Endometriozis kırmızı implantlar(peteşial, veziküler, polipoid, hemorajik, alev benzeri) seröz veya berrak veziküller, beyaz plaklar veya skarlaşma, sarı kahverengi peritoneal diskolorasyon ve subovarian adhezyonlardan oluşan lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir(69).

Laparoskopik izlenimin histolojik konfirmasyonu sadece atipik lezyonlar için değil aynı zamanda vakaların % 24'ünde histolojik olarak negatif rapor edilen tipik lezyonlar için de endometriozis tanısı yönünden gereklidir(70). Derin endometriozisin hafif formları endometriotik lezyonun altında palpasyon ile veya görünüm olarak normal peritoneum altında palpabl kitlenin bulunması ile özellikle posterior cul-de sac ta saptanabilir. Ovarian endometriozis tanısı her iki overin bütün yüzeylerinin dikkatli inspeksiyonu ile hızlandırılabilir, ileri derecede hastalık durumunda adhezyonların mevcudiyetinde bu işlem zor olabilir. Süperfisyel ovarian endometriozisde, lezyonlar hem tipik hem de küçüktür. Büyük ovarian endometriotik kistler(endometrioma) sıklıkla overin ön yüzünde lokalize olur ve retraksiyon, pigmentasyon ve posterior peritona adhezyon ile beraberdir. Ovarian endometriotik kistler kalın, visköz koyu kahverengi sıvı (çikolata mayi) içerir ki, bu önceki intraovarian hemorajiden kaynaklanan hemosiderinden oluşur(71,72). Böyle bir sıvı, hemorajik korpusluteum kistleri veya neoplastik kistlerde de bulunabileceğinden, biopsi, hatta histopatolojik onay için kistin çıkarılması gerekebilir.

2.4.2 Histolojik Bulgular

Mikroskopik olarak endometriotik implantlar hemosiderin yüklü makrofajlar içeren veya içermeyen endometrial bezler ve stromadan oluşurlar(71). Bu geçersiz histolojik kriterlerin kullanılmasının, belirgin oranda daha az endometriozis tanısının konulmasına yol açtığı düşünülmektedir. Biopsi almadaki problemler (küçük veziküller), doku işlemlerindeki değişkenlik (seri kesitler yerine step veya parsiyel), yalancı negatif sonuçlara götürebilir. Endometrial stroma endometriotik bezlerden daha çok endometriozis karakterlerine sahip olabilir. Hemosiderin yüklü makrofajlar veya hemorajili endometrial stroma içeren stromal endometriozis, patogeneizde çok erken bir olayı ifade eder(73). Farklı tiplerde lezyonlar, değişik derecede proliferatif veya sekretuar glandüler aktiviteye sahiptir. Vaskülarizasyon, mitotik aktivite ve endometriozis lezyonlarının üç boyutlu yapısı anahtar faktörlerdir. Derin endometriozis, yoğun fibröz ve düz kas dokusunun içinde bezler, stromanın proliferasyonu ile karakterize spesifik tip pelvik endometriozis olarak tanımlanır.(74).

2.4.3 Mikroskopik Endometriozis

“Mikroskopik endometriozis”, makroskopik olarak normal grünen pelvis peritonunda endometrial bezler ve stromanın varlığı şeklinde tanımlanır. Bu durumun endometriozis histogenezinde ve tedavi sonrası rekürrensinde önemli olduğu düşünülmektedir. Mikroskopik endometriozisin klinik prevalansı tartışmalıdır, çünkü uniform olarak izlenmez. Normal peritonu neyin oluşturduğu konusunda belirlenmemiş kriterler kullanılarak orta ve ciddi endometriozise kadar olan 20 hastada laparotomi sırasında 1-3 cm'lik peritoneal biopsiler elde edilmiştir.(75). Düşük güçlü scanning elektron mikroskopi(SEM) ile biopsilerin incelenmesi, ışık mikroskobunda konfirme edilemeyen % 25 vakada şüphelenilmeyen mikroskopik endometriozisi ortaya çıkarmıştır. Belirgin hastalık belirtisi olmayan alanlarda ışık mikroskobu ile peritoneal endometriotik odaklar gösterilmiştir. Normal peritonun laparoskopik biopsilerinin seri kesitlerinde % 13- 15 oranında

mikroskopik endometriozis gösterilmiştir ve % 6'ında makroskopik hastalık olmadan endometriozis bulunmuştur. Tersine diğer çalışmalar, görünüm olarak normal peritonun 2mm'lik biopsilerinde mikroskopik endometriozisi saptamadabaşarisiz olmuşlardır(76). Normal görünen peritondan daha büyük örneklerin(5-15mm) incelenmesi, çalışılan 55 hastanın sadece 1'inde mikroskopik endometriozisi ortaya çıkarmıştır. Makroskopik olarak normal görünen periton, nadiren mikroskopik endometriozis içermektedir.

2.4.4 Klasifikasyon

Endometriozis için geçerli evreleme sistemi Amerikan Fertilité Topluluđu (American Fertility Society=AFS)'nun revizyona uğramış şeklidir. İmplantların görünümü, boyutu, peritoneal ve ovarian implantların derinliği, adneksiyel adhezyonların varlığı, yaygınlığı ve tipi ile cul-de sac obliterasyonuna göre puanlama yapılmaktadır (77). Bu sistem endometriozis hastalığını yansıtır, fakat ağrı veya infertiliteyi göz önünde bulundurmaz, ayrıca gözlemciden kaynaklanan ve gözlemciler arası belirgin farklılıklar söz konusu olabilir. Hastalığın aktivite parametrelerini kapsayan bir klasifikasyon sistemi düşünölmüştür. Yine de AFS'nin revize edilmiş endometriozis klasifikasyonu, spontan evölüsyonu değerlendirmek ve terapötik yaklaşımları karşılaştırmak için uluslararası olarak kabul edilmiş tek sınıflandırma sistemidir.

2.4.5 Spontan Evölusyon

Endometriozis progresif bir hastalık olarak görülür. Seri gözlemler sırasında altı aylık bir dönem sonunda detoriasyon(%47), düzelme(%30) ve eliminasyon(% 23) saptanmıştır(78) Bir başka çalışmada, 12 aylık dönemde, ilerleyen endometriozis % 64, düzelen % 27 ve değişmeden kalan olgu oranı % 9 olarak bulunmuştur(79). Yine de endometriozis skor ve evrelemede spontan iyileşme, orijinal tanı konulduktan 6–12 ay sonra yapılan laparoskopik takipte, ne kadınlarda ne de baboonlarda saptanamamıştır. Bir kesitsel çalışmada yaşla, tanımı zor lezyonların insidansının azaldığı bulunmuştur. Bu durum 3 yıllık prospektif

çalışmada teyid edilmiştir, dahil olan pelvik alanın ve tanımı zor lezyonların hacminin yaşla düştüğü bulunurken, tipik lezyonlarda bu parametrelerin ve infiltrasyon derinliğinin yaşla arttığı gösterilmiştir(54). Kadınlarda, Sinomolgus maymunları ve kemirgenlerde yapılan bir çok çalışma gebelik sonrası, endometriozisin düzeldiğini tariflemişlerdir. Gebelik sırasında endometriozis karakteristikleri değişkendir ve ilk trimesterde lezyonlar büyüme eğilimindedir. Fakat daha sonra regrese olur(80). Baboonlarda yapılan çalışmada endometriotik lezyonların sayısında ve yüzey alanında, gebeliğin ikinci trimesterinde değişiklik saptanmamıştır. Bu sonuçlar üçüncü trimester veya doğum sonrası yararlı bir etkinin potansiyel olarak oluşacağını ekarte etmemiştir. Eksojen verilen östrojen ve progestinler ile yaratılan “psödogebelik durumu” gebelik sırasında endometrial implantların desidualizasyonu sonucu semptomatik iyileşme olacağı inancına dayanır. Bu hipotez yine de desteklenmemiştir.

2.4.6 Endometrial Sinir Lifleri

Endometrial biopsi endometriozis tanısı için araştırılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda (81,82) endometriozis olmayan kadınlara göre endometriozis olan kadınların endometriumunda sinir lifleri sayısında artış gösterilmiştir. Bu sinir lifleri protein gen ürünü 9.5, vazoaktif intestinal peptid ve P maddesi ile boyanarak tanımlanır. endometriumun fonksiyonel tabakasında, öncelikle küçük miyelinsiz duyu C lifleri olduğu bildirilmektedir. Bazı kanıtlar endometriozisli hastalarda hormonal tedavi uygulanan ile hormon tedavisi uygulanmayan hastaların karşılaştırıldığında daha az sinir lifleri vardır.

3. MATERYAL-METOD

Hasta gurubu: Aralık 2009 ile Nisan 2011 tarihleri arasında, Meram Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Genel Jinekoloji Polikliniğine başvuran pelvik ağrı ve /veya infertilite nedeni ile kliniğimizde diagnostik laparaskopi planlanan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların üreme çağında olmaları ve son üç ay içinde ilaç kullanmamaları şart idi. Bu hastalardan pipel ‘Endosampler’ yardımı ile endometrial biopsi

alınarak endometriumun fonksiyonel tabakasında sinir lifi sayımı yapılması amaçlandı. Her hastaya bir kod verildi ve bu kod analiz sonuna kadar değişmedi. Hastalar kesin laparoskopik tanıya göre 20 kişiden oluşan 3 gruba ayrılması planlandı (endometriozis, endometrioma ve kontrol grubu), bu sayı sağlandıktan sonra çalışmaya son verildi ve veriler istatistik olarak çalışıldı. Çalışma çift körleme olarak yapıldı. Laparaskopiyi yapan cerrah patoloji sonuçlarını bilmemekteydi ve patolojiye bakan doktor laparoskopik tanıyı bilmemekteydi.

4. YÖNTEMLER

4.1 Endometrial Biopsinin Alınması

Çalışmaya dahil edilen hastalardan pipel ‘Endosampler’ yardımı ile endometrial biopsi alındı. Endometriumun fonksiyonel tabakasında sinir lifi sayımı yapılması amaçlandı. Yüzeysel ve yetersiz nümüneler çalışmaya alınmadı ve örnekler %10 nötralize formalin içinde fixe edilerek parafine konuldu. Parafinler kesilip histolojik değerlendirme için örneklere hematoxilin ve eosinb(H and E) ile boyandı.

4.2 İmmünohistokimyasal İnceleme

Poliklonal rabbit anti- PGP9.5 (pan-neuronal marker protein gene product 9.5) kullanarak sinir liflerine immünohistokimyasal olarak bakıldı. Kesitler PGP9.5 antikoru ile boyanarak yüksek spesifisitesi olan bu pannöral markerlerle endometriumun fonksiyonel tabakasındaki tüm sinir lif türlerini tanıma imkanı oldu. Patolojik ve immünohistokimyasal boyama ve inceleme Meram tıp fakültesi- Patoloji anabilim dalında yapıldı. Her hastaya bir kod verildi ve bu kod analiz sonuna kadar değişmedi.

4.3 İstatistik

Çalışma çift körleme olarak yapıldı. Laparaskopiyi yapan cerrah patoloji sonuçlarını bilmemekteydi ve patolojiye bakan doktor laparoskopik tanıyı bilmemekteydi.

Bu çalışmada istatistiksel analizinde, verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında oneway-

ANOVA testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

5. BULGULAR

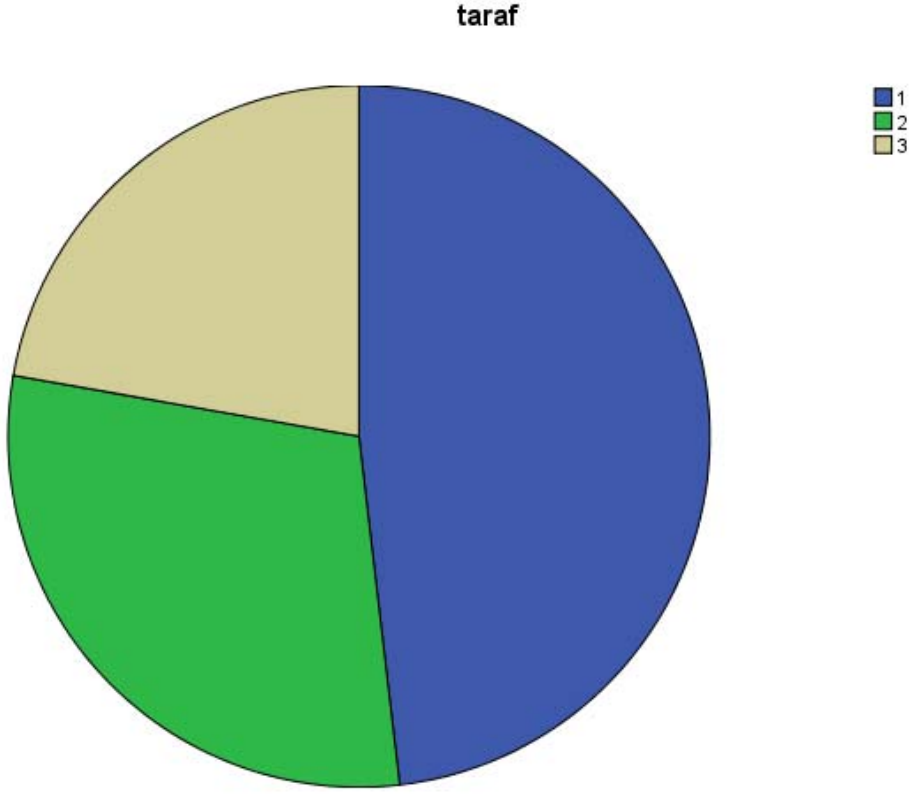
Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı endometriosis grubunda 28 hastaydı (grup 1) , endometrioma grubunda 27 hastaydı (grup 2) ve kontrol grubunda 21 hastaydı (grup 3).

Birinci grupta (endometriosis) hastaların yaş ortalaması 30.28 ± 1.46 (18-45) yıl idi, alınan endometrial biopsilerin sonucu 8 hastada sekretuar olarak gelmişti (%28.6), 19 hastada proliferative endometrium olarak geldi (%67.9), ve 1 hastada düzensiz proliferasyon göstermişti (%3.6).

Hastaların 10' u (%35.7) infertilite nedeni ile 16' sı (%57.1) pelvik ağrı nedeni ile ve 2' si (%7.1) başka nedenlerden dolayı operasyona alınmıştı.

İkinci grupta(endometrioma) hastaların yaş ortalaması 32.74 ± 7.2 (21-45) yıl olarak bulundu, alınan endometrial biopsilerin sonucu 12 hastada sekretuar olarak geldi (%44.4), 12 hastada proliferative endometrium olarak geldi (%44.4), ve 3 hastada düzensiz proliferasyon gösterdi (%11.1).

Endometriomalar 13 hastada (%48) sağ tarafta görüldü, 8 hastada (%29.6) sol tarafta ve 6 hastada (%22.2) bilateraldi.



Grafik 1: Endometriomaların dağılımı, 1-sağ 2-sol 3-bilateral

Üçüncü grupta (kontrol) hastaların yaş ortalaması 31.95 ± 7.15 (22–44) yıl idi, alınan endometrial biopsilerin sonucu 12 hastada sekretuar olarak geldi (%57.1), 4 hastada proliferative endometrium olarak geldi (%19.0), ve 5 hastada düzensiz proliferasyon gösterdi (%23.8).

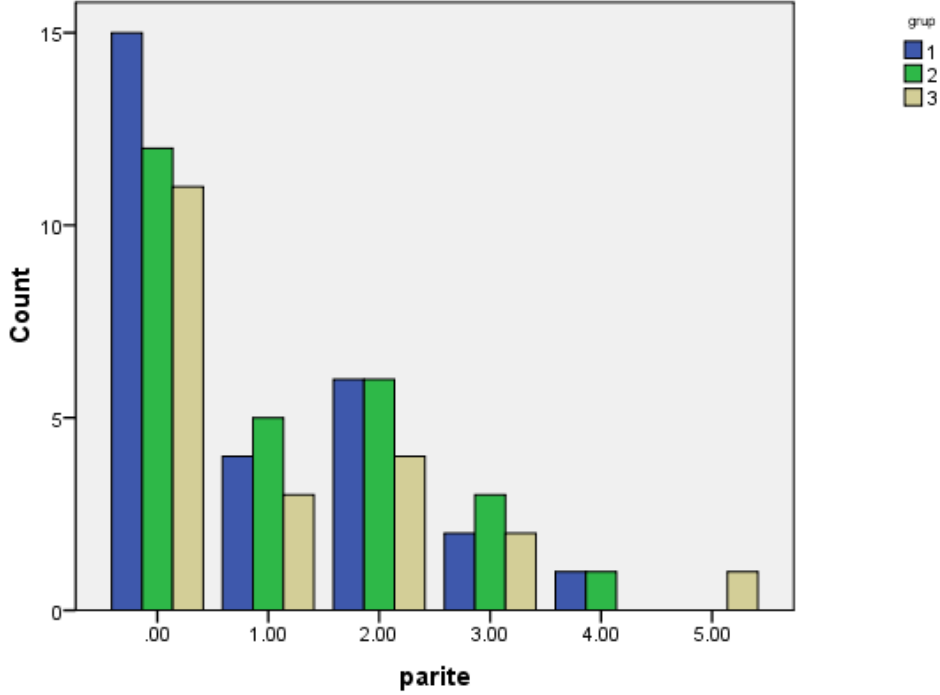
Altı hasta(%28.6) infertilite nedeni ile, 2 hasta (%9.5) pelvik ağrı nedeni ile, 3 hasta (%14.3) ovarial kist nedeni ile ve 10 hasta (%47.6) başka nedenlerden dolayı operasyona alınmıştı.

Üç grubun paritesi aşağıdaki tablo ve çartta gösterilmiştir.

Tablo-1: Hastaların paritesi

		grup			
		1	2	3	
parite	0	15	12	11	38
	1	4	5	3	12
	2	6	6	4	16
	3	2	3	2	7
	4	1	1	0	2
	5	0	0	1	1
Total		28	27	21	76

Bar Chart



Grafik 2: Hastaların paritesi.

Gruplar arasında yaş ve parite açısından önemli fark görülmemiştir.

Sinir lifleri:

Immünohistokimyasal boyama sonrası bakılan endometrial biopsi örneklerinde endometriosis grubunda sadece bir hastada bir adet sinir lifi görülmüştü, diğer örneklerde

sinir lifi görülmemiştir; ancak bazı örneklerde endometrial hücrelerin bu boya ile boyandığı görülmüştür. Boyanma oranları aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

0: hiç boyanmamış

1: + hücrelerin %10–25 boyanmış

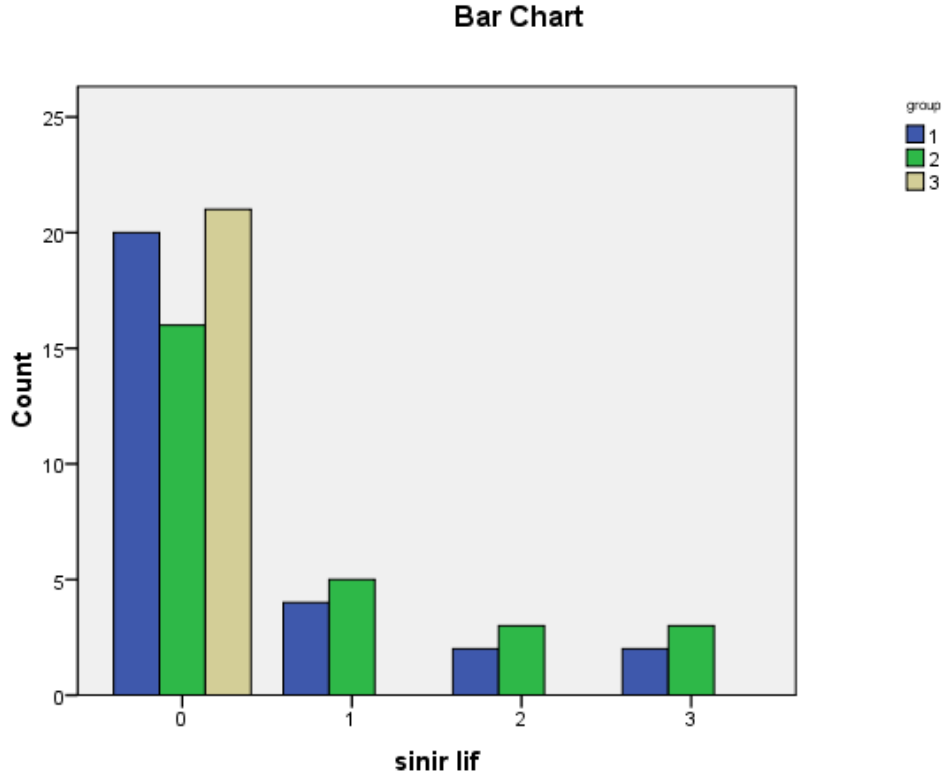
2: ++ hücrelerin % 25–50 boyanmış

3: +++ hücrelerin %50–100 boyanmış

Boyanma sıklığı ve gruplar arasında dağılımı aşağıdaki tablo ve şekilde gösterilmiştir.

Tablo–2: Gruplarda endometrial hücrelerin boyanma dağılımı

boyanma	grup			Total
	endometriozis	endometrioma	kontrol	
boyanma yok	20	16	21	57
Grup içi %	71.4%	59.3%	100.0%	75.0%
+	4	5	0	9
Grup içi %	14.3%	18.5%	.0%	11.8%
++	2	3	0	5
Grup içi %	7.1%	11.1%	.0%	6.6%
+++	2	3	0	5
Grup içi %	7.1%	11.1%	.0%	6.6%
Total	28	27	21	76
Grup içi %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%



Grafik 3: Endometrial hücrelerin boyanma dağılımı

Grup 2 ve 3' te grup 1' e göre daha fazla boyanma görülmesine rağmen görülen boyanma oranlarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

6. TARTIŞMA

Uterus dışında bulunan endometriuma benzeyen glandüler doku ve stroma olarak tanımlanan endometriozis genel kadın popülasyonunun %15–15, infertilite nedeni ile araştırılan kadınların % 40'nı oluşturan çok yaygın bir hastalıktır(52). Endometriozisin, insidansı yüksek ve ilk tarifinin üzerinden 77 yıl geçtiği halde etyolojisi ve fizyopatolojisi hakkındaki bilgiler oldukça azdır. Metaplaziden gelişmesi, müllerian artıklarından gelişmesi, retrograd menstrual akım sonrası implantasyon ve endometrium büyümesi, indüksiyon teorisi dahil çok sayıda teori öne sürülmüştür.

Ureme çağındaki kadınların hemen hepsinde menses kanı bir dereceye kadar reflü olmaktadır(83). Retrograd menstrüel akıntının canlı endometrial hücreler içerdiği görülmüştür (84). Endometriozis etyolojisini aydınlatmada retrograd akım gerekli bir parametredir. Ancak hemen hemen tüm kadınlarda retrograd akım olduğu halde sadece bazı kadınlarda endometriozis geliştiğini anlatmakta yetersiz kalmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucu birkaç fikir ortaya atılmıştır(85). 1.teori: Endometriumun normal peritoneal temizlenme yollarına olan direncine dayanmaktadır. 2.teori: Peritoneal mezotelyumun aşırı reseptör bulundurması, makrofajların hiperaktivasyonu ve NK hücrelerinin abnormalitesini tetikleyen anormal hücrel ve humoral immüniteye sekonder olarak endometriozis geliştiğini öne sürmektedir. Öyle görünüyor ki genetik olarak yatkın bir endometriumun peritoneal ortam tarafından değiştirilmesi, onu invazyona yatkın hale getirmektedir. Aşırı reflü olan endometrium ya da değiştirilmiş endometrium proinflatuar ya da hormonal bir ortam yaratarak hastalığın gelişmesine sebep olabilir(86).

Endometriozisli kadınların ötopik endometriumu, endometriozisi olmayan kadınların normal endometriumu ile karşılaştırılınca bazı temel farklılıklar göstermektedir. Bunlar; yapısal anomaliler, proliferasyon, immün komponentler, adhezyon molekülleri, proteolitik enzimler ve onların inhibitörleri, steroid ve sitokin üretimi ile ilgili anormallikler şeklinde kendini gösterebilmektedir. Bu farklılıklar peritoneal kaviteye kaçan endometrial hücrelerin yaşamasını sağlayarak endometriozise neden olmaktadır. Ötopik endometriumda olan farklılıklardan birisi de son yıllarda ortaya çıkan, endometriozisli hastaların ötopik ve ektopik endometriumunda gelişen sinir liflerin bulunmasıdır. (81,82)

Endometriozis teşhisi ağrı veya infertilite tedavisinin yönetimini etkiler ve böylece bu belirtileri olan hastalarda düşünülmelidir. endometriozis şüphesi olan ağrısı olan hastalarda, ampirik non steroid anti-inflatuar ilaçlar ya da hormonal tedavi(oral kontraseptif haplar gibi) genellikle ilk seçenektir. Bu tedavilere dirençli ağrısı olan hastalar diagnostik ve

operatif laparoskopiden yararlanabilir ve tanıyı doğrulamak için en az bir lezyondan biyopsi alınır (87).

Myometrium, endometrium-myometrial arayüzü ve bazal endometriumun derin kısmı sinir lifleri tarafından innerve edilebilir. Ama sinir liflerini normal insan uterusunun endometriumun yüzeysel üçte ikisi kadar (fonksiyonel tabaka) bulunmadığı gösterilmiştir (88).

Normal bazal endometriumda bu sinir liflerinin fonksiyonu iyi anlaşılamamıştır. Ancak, bazı asetilkolinesteraz (AChE)-immunoreaktif sinir lifleri normal insan endometrium bazal tabakasında tespit edilmiştir (88). Nöropeptid - (NPY), P maddesi (SP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP) ve Nörotensinin (NT) immunoreaktif sinir lifleri de normal insan endometriumunda gösterilmiştir (89). Henüz insan endometriumda bu sinir liflerinin işlevleri hakkında çok az bilgi vardır. Bazı araştırmacılar hayvanlarda normal endometriumda sinir liflerini incelemiştir. Kalsitonin gen-ilişkili peptid (CGRP), AChE ve NPY-immunoreaktif sinir lifleri sıçan endometriumunda tespit edilmiştir ve birçok CGRP-immunoreaktif sinir lifleri yüzey epiteli yakın tespit edilmiştir. SP ve CGRP da bir sıçan modelinde myometrial sinirlerinde lokalize idi (90,91).

Endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, myom, yapışıklıklar ve rahim kasılmaları gibi çeşitli klinik durumlar pelvik ağrıya neden olabilir. Çeşitli araştırmacılar Endometriotik plaklar, karın içi yapışıklıklar ve miyometriumda Sinir lifleri ortaya koymuştur (92,93,94,95,96). Sıçan modelinde Endometriotik plaklar SP, CGRP (duyusal C ve Aδ lifleri) ve veziküler monoamin taşıyıcı (VMAT) lifler tarafından innerve edildiği bulunmuştur (96).

Sinir lifleri, insan peritoneal endometriyozis plaklarında ve dönüştürme büyüme faktörü (TGF-β1) sadece kırmızı ve beyaz lezyonların liflerinde gösterilmiştir(95). Şiddetli dismenore ve derin disparoni şikayeti olan kadınların Rektovajinal Endometriotik

nodüllerinde, S-100 protein nonspesifik antikor ile boyanan sinir liflerinin varlığı saptanmıştır (93). İnsan peritoneal yapışıklıkları sinaptofizin-CGRP-, SP-, vazoaaktif intestinal peptid (VIP) - ve tirozin hidroksilaz (TH)-immunoreaktif sinir lifleri içerdiği görülmüştür ve endometriozis ilgili yapışıklıkların %78'i NF-immunoreaktif sinir lifleri göstermiştir (92,94).

SP ve CGRP-immunoreaktif sinir lifleri insan myometriyumunda görülmektedir ve SP'ye bağlı kasılmaları CGRP tarafından inhibe edilmiştir. Endometriozis olan kadınlarda menstruasyon sırasında yüksek frekans, amplitud ve bazal basınç tonu ile uterusun kontraksiyonları olduğu bildirilmiştir (97, 98). Bu nedenle, SP ve CGRP-immunoreaktif sinir lifleri endometriozisli kadınların ağrısında rol oynayabilir. Çoğu araştırmacılar implantasyon teorisini varyasyonlarını desteklemektedir. Bunlar da Fallop tüplerinden reflü ile gelen canlı endometrial doku parçaları veya hücre periton yüzey ve pelvik organlar üzerinde implante olur ve bunun sonucu peritoneal endometriozis lezyonları olduğunu öne sürmektedir (99). İmplantasyon teorisi doğruysa, endometriozis plaklarındaki sinir lifleri endometriyumun fonksiyonel tabakasında sinir lifi öncü hücrelerden ya da implante olan endometriyum dokusunda sinir büyüme faktörü (NGFs) salgılanması nedeniyle yerel sinir liflerinin büyümesi ve iki NGF reseptörleri, Trk-A ve p75 artmasından kaynaklanabilir (100). Endometriozis olan bazı kadınlarda şiddetli ağrı hissi deneyim başlatabilen sinirsel uyarıların henüz ne olduğu belli değil; ancak, tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) , prostaglandin I, prostaglandin E ve F2 2 α 2 ve NGF gibi sinir liflerine uyarıcı yeteneğine sahip bazı moleküller endometriotik plaklardan salgılanabilir (101,102,103,105).

İleride endometriozis oluşacak kadınların endometriyumunu, fonksiyonel olarak anormal olduğu son derece olası görünüyor (106,107).

Yapılan bu çalışmada üç grup hastanın (endometriozis, endometrioma ve kontrol) endometriyumunu sinir lifleri açısından inceledik. Sinir liflerinin gösterilmesi için

PGP9.5 immunohistokimyasal boya kullanılmıştır. Bu boyanın diğer ismi ubiquitin karboksi terminal hidroksilazdır.

PGP 9.5, kronik dejeneratif hastalıklarda özellikle ubiquitin ile işaretlenmiş inklüzyonlarda bulunan, immunohistokimyasal boyamalarla da gösterilen norona spesifik ubiquitin karboksi terminal hidroksilazdır. Hücre içindeki anormal proteinlerin ubiquitine bağımlı yıkımında ubiquitin anormal proteine bağlanıp işaretleme şekli önemli olup, sadece düz sıralı ubiquitinler PGP 9.5 enzimi tarafından serbest ubiquitinlere ayrılmaktadır. Enzimin bu aktivitesinin fizyolojik önemi tam açık değildir. (108) . Bu protein ayrıca insan oosit ve spermatogonialarında bulunmaktadır. (109) Bu çalışmada, PGP9.5 overdeki folikülleri de boyadığı görüldü.

Sinir liflerini belirginleştirmek için kullanılan bu boya bazı örneklerde endometrium hücrelerini boyadığı tespit edilmiştir. Endometriosis grubunda toplam 8 hastanın (%28.5) ve endometrioma grubunda toplam 9 hastanın (%30.7) endometrial örneklerinde boyanma görülmüştür. Kontrol grubunda ise hiç boyanma görülmemiştir.

Sadece endometriosis grubundan bir hastada bir adet sinir lifi bulunduğu görülmüştür, diğer hastaların hiç birinde sinir lifi görülmemiştir. Al-Jefout ve ark.(81) yaptıkları çalışmada, endometriosis tanısı alan 64 hastanın 63'ünün endometrial biopsisinde sinir lifleri bulunmuştur ve bu tespitin tanı açısından önem arzettiği önerilmiştir. Takushige ve ark.(110) yaptıkları çalışmada da endometriosisli hastaların endometrial fonksiyonel tabakasında PGP9.5 ile boyanan sinir lifi artışı bulunduğunu ve sinir lifi sayısının ortalamasını 11 ± 5 olarak gösterilmiştir.

Aghaey Meibody ve ark.(111) yaptıkları başka bir çalışmada 12 endometriosisli hasta ile 15 kontrol hastayı karşılaştırmışlar endometriosis grubunun endometrial biopsisinde PGP9.5 ile boyanan sinir lifi artışı bulmuşlar: sırası ile $13.1 \pm 3.3 \text{ mm}(-2)$ ve $2.2 \pm 4.7 \text{ mm}(-2)$.

Bokor ve ark.(82) yaptıkları çalışmada ise endometriozisli 20 hastayı 20 kontrol grubu ile karşılaştırmışlar, endometriozisli hastaların endometriumunda küçük sinir lifleri dansitesi normal kadınlara göre 14 kat daha fazla olduğu bulunmuştur (1.96 +/- 2.73) ile (0.14 +/- 0.46, P < 0.0001).

Yapılan bu çalışmada aynı biopsi ve boyama tekniği kullanılmasına rağmen sadece bir örnekte bir adet sinir lifi görülmüştür. Endometrial hücrelerde görülen boyama bu hücrelerde ubiquitin proteinine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Ektopik implantların yaşaması düşük apoptoze bağlı olduğu bilinmektedir. Ama bunun mekanizması hakkında bir fikir birliği oluşmamıştır. Ubiquitin proteininin yapısı antiapoptotik olan BAG-1 proteinin yapısına benzerdir ve normal endometriumda bulunmaktadır. Endometriozisli hücrelerde ubiquitininin bulunduğu görülmüştür ve bu hücrelerin apoptoze duyarlılığının düşürmesinden sorumlu olduğu düşünülmüştür (112). Dolayısıyla yapılan bu çalışmada tespit edilen endometriozisli hastaların endometriumunda %28.5 ve endometriyal hastaların endometriumunda %30.7 PGP9.5 ile boyanma oranları ubiquitin proteinine bağlı olduğu düşünüldüğünden bu boyanmaların antiapoptotik özellikli olduğu kanaatine varılmıştır.

Ayrıca, ubiquitin proteini fertilité açısından önemli olduğu ve progesteron reseptörünün ubiquitin ile modifiye olduğu öne sürülmüştür. Bebington ve ark. (113) yaptıkları bir çalışmada 28 fertil hastanın endometriumunda ubiquitin ve progesteron reseptörlerini araştırmışlar. Bu hastaların normal siklusları ve oosit vermek için ovülasyon indüksiyonu yapılan siklusları karşılaştırılmıştır. Ubiquitin pozitif nüeli hücreler doğal siklusla ovülasyon sonrası 4.-10. günde arttığı görülmüştür. Progesteron reseptörü açısından fark görülmemiş. Stimülasyon yapılan siklusla bu artış görülmemiştir ve stimülasyon sikluslarındaki düşük implantasyon oranını ubiquitin bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Ubiquitini göstermek için "rabbit polyclonal antibody to ubiquitin (Dako)" kullanılmış. Yapılan bu çalışmada endometriosisiz ve endometrioma tanısı olan hastalarda, endometrial hücrelerin PGP9.5 ile boyanması ubiquitin ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz, bunu araştırmak için daha büyük çalışma ve ubiquitine uygun immünohistokimyasal boya kullanarak önerilir

Bizim çalışmaya dahil edilen endometrioma hastaların endometriomaları tek taraflı olduğu zaman daha çok sağ tarafta görüldüğü saptandı (%48). Sol tarafta saptananlar ise %29.6 idi. Bu bulgu da literatürdeki bilgiler ile uyum göstermiyor çünkü bu konuda yapılan çalışmaların çoğu endometrioma sol taraf hastalığı olduğunu öne sürülmüştür.(114,115,116)

7. Sonuç:

Endometriozis hastaların ötopik endometriumun fonksiyonel tabakasında endometrial biyopsi kullanarak küçük sinir liflerinin gösterilmesi basit bir belirteç haline gelebileceğini düşünerekten bu çalışma planlanmıştı; fakat çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, endometriozis ve endometrioma hastalarının endometrial biopsisinde sinir liflerin gösterimi teşhiste kullanılacak kadar anlamlı değil. Bu şekilde laparoskopi pahalı ve invaziv bir yöntem olmasına rağmen tanıda altın standart olduğunu sürdürüyor. PGP9.5 boyanması tanıda önem arzetmese bile etioloji ve patofizyolojik açıdan önemli olabilir. Endometriozis ve endometrioma tanısı olan hastalarda, endometrial hücrelerin PGP9.5 ile boyanması ubiquitin ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz, bunu araştırmak için daha büyük çalışma ve ubiquitine uygun immünohistokimyasal boya kullanarak önerilir.

ÖZET:

Amaç: Bu çalışmanın amacı, endometriozis ve endometrioma olan hastalarda endometrial biopside sinir liflerinin bakılmasının teşhis yöntemi olarak kullanma etkinliğini araştırmak ve laparoskopik cerrahi ile çift körlemeli karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Pelvik ağrı ve /veya infertilite nedeni ile kliniğimizde diagnostik laparaskopi planlanan hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların üreme çağında olmaları ve son üç ay içinde ilaç kullanmamaları şart idi. Bu hastalardan pipel ‘Endosampler’ yardımı ile endometrial biopsi alınarak endometriumun fonksiyonel tabakasında sinir lifi boyaması yapıldı. Poliklonal rabbit anti- PGP9.5 (pan-neuronal marker protein gene product 9.5) kullanarak sinir liflerine immünohistokimyasal olarak bakıldı. Patolojik ve immünohistokimyasal boyama ve inceleme Meram tıp fakültesi- Patoloji anabilim dalında yapıldı. Her hastaya bir kod verildi ve bu kod analiz sonuna kadar değişmedi. Hastalar kesin laparoskopik tanıya göre 3 gruba ayrıldı (endometriozis, endometrioma ve kontrol grubu), yeterli sayı sağlandıktan sonra çalışmaya son verildi ve veriler istatistik olarak çalışıldı. Çalışma çift körleme olarak yapıldı.

Bulgular: PGP9.5 boyanması endometriosiz ve endometrioma grubunun sırası ile hastaların %28.5 ve %30.7'nde görülürken kontrol grubunun hiç birinde görülmedi.

Sonuç: PGP9.5 boyanması endometriosiz ve endometrioma hastalarının bir kısmında görülmektedir; ama görülme sıklığı tanısal yöntem olarak kullanılması için yeterli değildir. Laparaskopi pahalı ve invaziv bir yöntem olmasına rağmen tanıda altın standart olduğunu sürdürüyor. PGP9.5 boyanması tanıda önem arzetmese bile etioloji ve patofizyolojik açısından daha büyük çalışmalara ihtiyaç var.

Anahtar kelimeler: Endometriosiz, Endometrioma, PGP9.5, Laparaskopi.

ABSTRACT:

Objective: The aim of this double blinded study was to evaluate the efficacy of detection of nerve fibers in the endometrial biopsy as a diagnostic method in patients with endometriosis and endometrioma and compare it with laparoscopic surgery.

Materials and Methods: patients undergoing diagnostic laparoscopy for Pelvic pain and / or due to infertility were included in the study. These patients were required to be in reproductive age and not using drugs within the last three months. Endometrial biopsy was taken from these patients with Pipeli 'Endosampler' and nerve fiber staining of the endometrial functional layer was done. Polyclonal rabbit anti-PGP9.5 (pan-neuronal marker protein gene product 9.5) was used to visualize the nerve fibers by immunohistochemistry. Pathological and immunohistochemical staining and examination was done in the department of Pathology, Meram Faculty of Medicine. Each patient was given a code and the code analysis did not change until the end of the study. The patients were divided into 3 groups according to the final laparoscopic diagnosis (endometriosis, endometrioma, and the control group), the study was terminated after a sufficient number has been established and the data were studied statistically. The study was double-blinded.

Results: PGP9.5 staining rate was 28.5 % and 30.7 % in endometriosis and endometrioma groups respectively. Staining was not noticed in any of the control group.

Conclusion: PGP9.5 staining is observed in a proportion of endometriosis and endometrioma patients, but the incidence is not sufficient for use as a diagnostic method. Although laparoscopy is expensive and invasive, it remains the gold standard for diagnosis. Even if PGP9.5 staining has no diagnostic importance, further studies are needed to investigate its role in etiology, and pathophysiology.

Keywords: Endometriosis, Endometrioma, PGP9.5, Laparoscopy.

EKLER:

1- Clinical trial kaydı

ClinicalTrials.gov
Protocol Registration System



Protocol Registration Receipt
05/09/2011

Endometrial Biopsy as Diagnostic Method for Endometriosis and Endometrioma

This study is ongoing, but not recruiting participants.

Sponsor:	Selcuk University
Collaborators:	
Information provided by:	Selcuk University
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT01022372

► Purpose

Our aim was to evaluate the efficacy of examining endometrial biopsy specimens for nerve fibers as a diagnostic test for endometriosis and endometrioma in a double-blind comparison with diagnostic laparoscopy.

Condition	Intervention
Women in the Reproductive Age Group Undergoing Laparoscopy for Pelvic Pain and/or Infertility Not Currently Receiving Hormonal Treatment for at Least 3 Months Prior to Laparoscopy.	Procedure/Surgery: Endometrial biopsy

Study Type: Observational

Study Design: Case-Control, Prospective

Official Title: The Evaluation of Endometrial Biopsy in the Diagnosis of Endometriosis and Endometrioma: a Double Blind Study

Further study details as provided by Selcuk University:

Biospecimen Retention: Samples Without DNA

Primary Outcome Measure:

- The density of nerve fibers in the endometrial biopsy sample. [Time Frame: 1 year] [Designated as safety issue: No]

Estimated Enrollment: 60

Study Start Date: November 2009

Estimated Study Completion Date: December 2011

Estimated Primary Completion Date: June 2011

Groups/Cohorts	Interventions
control group	Procedure/Surgery: Endometrial biopsy For all the groups
endometriosis group	Procedure/Surgery: Endometrial biopsy For all the groups
endometrioma group	Procedure/Surgery: Endometrial biopsy For all the groups

▪ Eligibility

women in the reproductive age group undergoing laparoscopy for pelvic pain and/or infertility, and not currently receiving hormonal treatment for at least 3 months prior to laparoscopy will be included in the study.

Sampling Method: Non-Probability Sample

Ages Eligible for Study: 17 Years to 45 Years

Genders Eligible for Study: Female

Inclusion Criteria:

- Women in the reproductive age group undergoing laparoscopy for pelvic pain and/or infertility, and not currently receiving hormonal treatment for at least 3 months prior to laparoscopy will be included in the study

▪ Contacts and Locations

Locations

Turkey

The hospital of Meram medical Faculty

Konya, Turkey

▪ More Information

Responsible Party: SELCUK UNIVERSITY- MERAM MEDICAL FACULTY (Alaa S.MAHMOUD)
Study ID Numbers: 2009035
Health Authority: Turkey: Ethics Committee

2- Şekiller

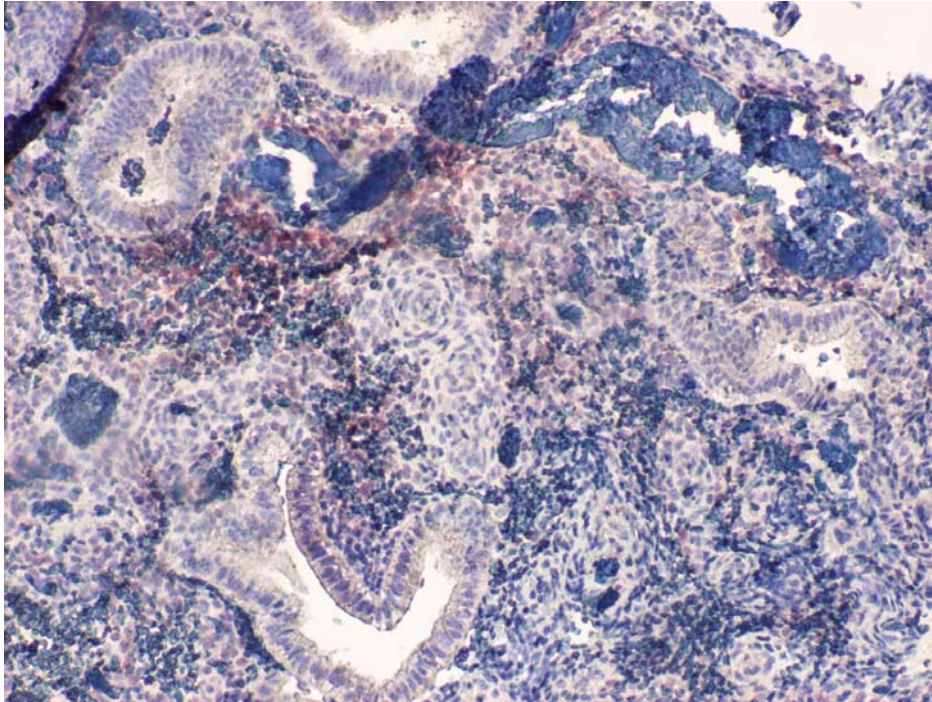
Şekil-1: Endometrioma hastası

Şekil-2: Endometriosisiz hastasında boyanma

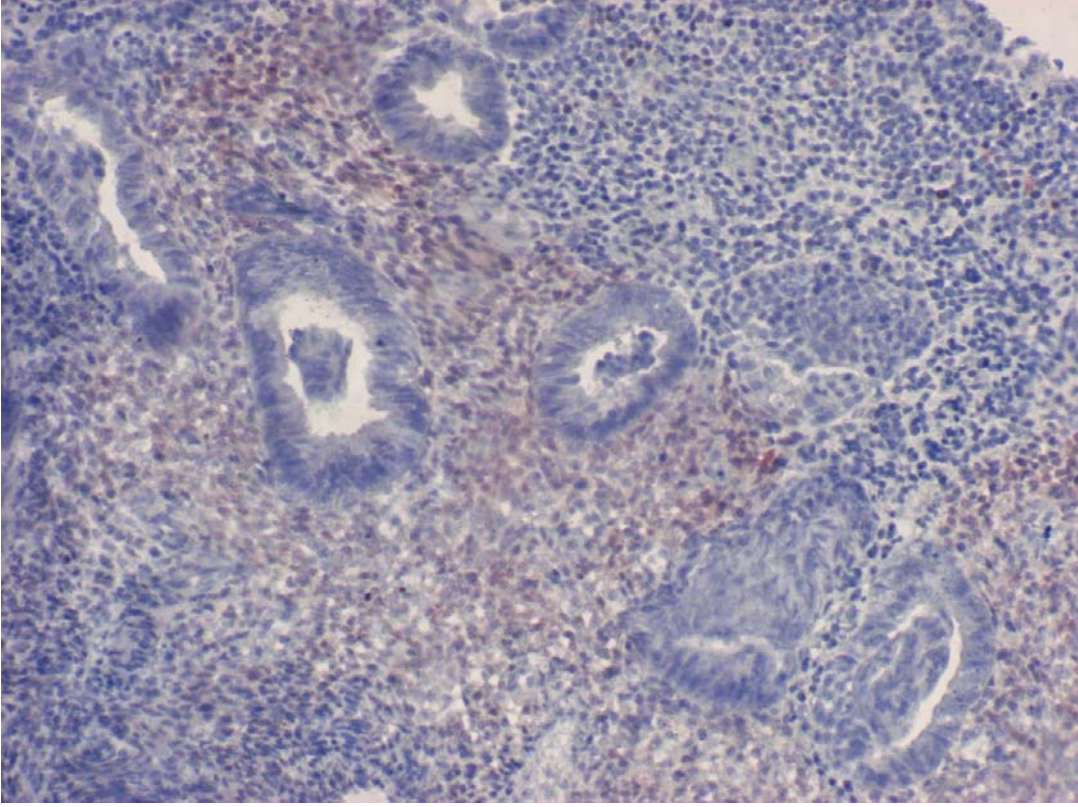
Şekil-3: Endometriosisiz hastasında sinir lifleri

Şekil-4: Kontrol

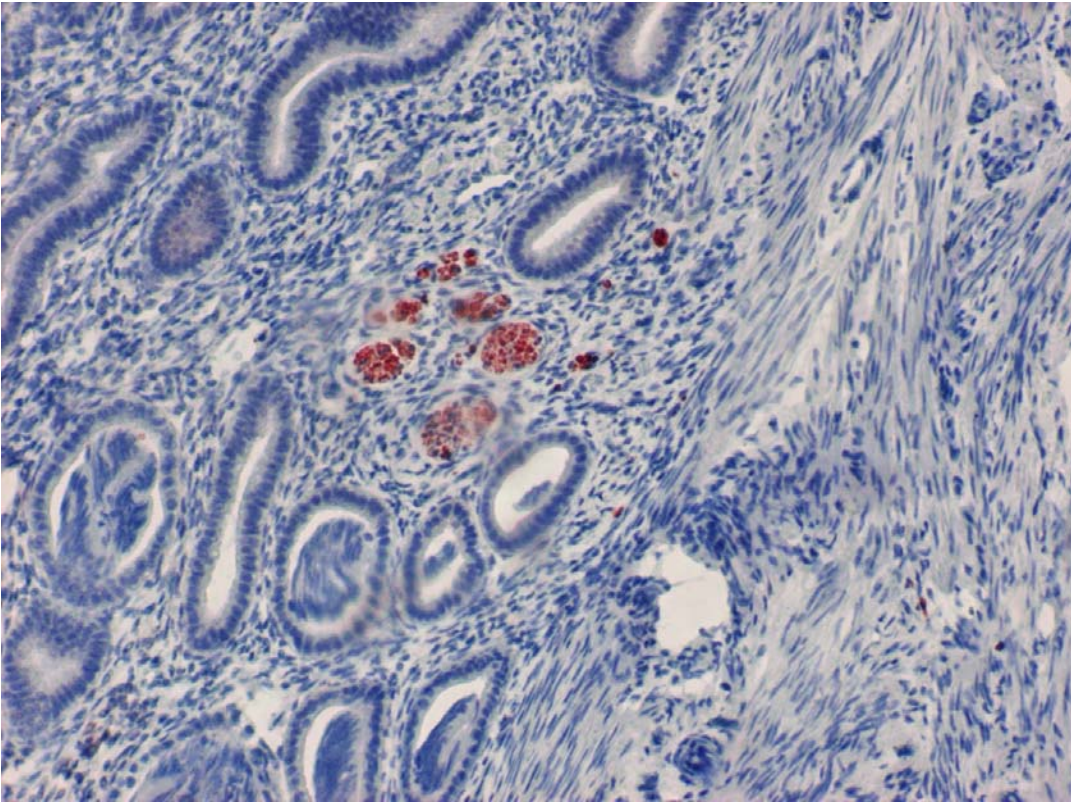
Şekil-5: Overdeki foliküller



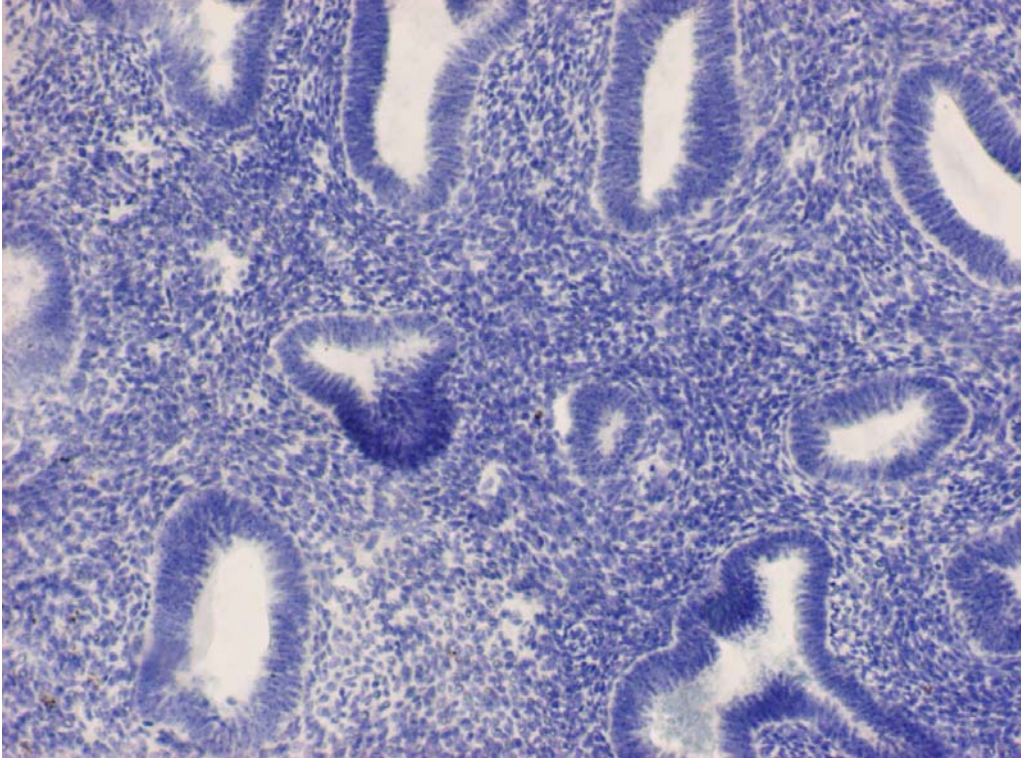
Şekil-1 Endometrioma hastası



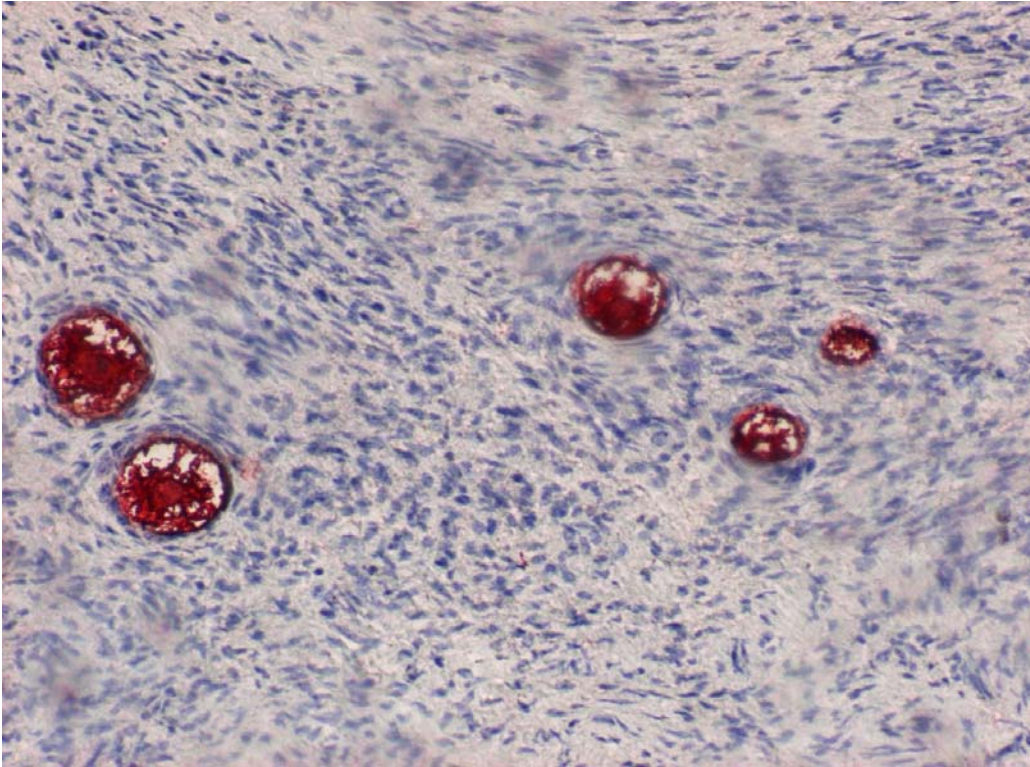
Şekil-2 Endometriosisiz hastasında boyanma



Şekil-3 Endometriosisiz hastasında sinir lifleri



Şekil-4: Kontrol



Şekil-5: Overdeki foliküller

KAYNAKLAR:

- 1)Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity, *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422.
- 2)Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:859.
- 3)Ishimaru T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:210.
- 4) Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis. Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335.
- 5)Kruitvagen RFP. Poels LG, Willemsen WNP et al. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991;55:297.
- 6)Scott RB, TeLinde RW, Wharton LR Jr. Further studies on experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1953;66:1082.
- 7)Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987;69:412.
- 8)Gramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ et al. the relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA* 1986;355:1904.
- 9)Haney AF. Endometriosis: pathogenesis and pathophysiology. in: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: AR Liss, 1987:23-51.
- 10)Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:1-14.
- 11)Halme J, Becker S, Hammond MG, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1993;64:151-4.
- 12)Koninckx PR, De Moor P, Brosens IA. Diagnosis of the luteinized unruptured follicle syndrome by steroid hormone assays in peritoneal fluid. *Br J Obstet Gynaecol* 1980b;87:929- 34.

- 13)Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol* 1981;57:667-70.
- 14)Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:201-9.
- 15)Foster DC, Stern JL, Buscema J, Rock JA, Woodruff JD. Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981 ;58:552.
- 16)Rock JA, Markham SM. Extra pelvic endometriosis. in: Wilson EA,ed. *Endometriosis* . New York: AR Liss, 185-206, 1987
- 17)Metzger DA, Lessey BA, Soper JT, McCarty KS Jr, Haney AF. Hormone-resistant endometriosis following total abdominal hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy. correlation with histology and steroid receptor content. *Obstet Gynecol* 1991;78:946.
- 18)Oliker AJ, Harris AE. Endometriosis of the bladder in a male patient. *J Urol* 1971;106:858.
- 19)Schrodt GR. Alcorn M. Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system:a case report. *J Urol* 1980; 124:722.
- 20)Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:214.
- 21)Schifrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 16:973.
- 22)Clark AH. Endometriosis in a young girl. *JAMA* 1948;136:690.
- 23)El-Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:137.
- 24)Levander G. Normann P. The pathogenesis of endometriosis: an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1955;34:366-98.
- 25)Merill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:780-9.
- 26)Simpson JL. Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. 1. Genetics studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327-31.
- 27)Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:560-4.

- 28)Grimes DA, LeBolt SA. Grimes KR, Wingo PA. Systemic lupus erythematosus and reproductive function:a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:179-86.
- 29)Simpson JL, Malinak LR, Elias S, Garson S, Radvany RA. HLA associations in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:395-7.
- 30)Kosugi Y, Elias S, MalinakLR, Nagata J, Isaka K, Takayama M, Simpson JL and Bischoff FZ (1999) increased heterogeneity of chromosome17 aneuploidy in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 180,792-797.
- 31)Jiang X, Moriand SJ, Hitchcock A, Thomas EJ and Campbell IG (1998) Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res* 58,1707—1712.
- 32)Obata K, Moriand SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chenevix-Trench G, Thomas EJ and Campbell IG (1998) Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid, but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 58,2095-2097.
- 33)D'Hooghe TM, Hill JA. Immunobiology of endometriosis. in: Bronston R, Anderson DJ, eds. *Immunology of reproduction*. Cambridge, MA:Blackwell Scientific 322-56, 1996.
- 34)Dmowski WP, Steele RN. Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:377-83.
- 35)Aplin AE, Howe A, Alahari SK and Juliano RL (1998) Signal transduction and signal modulation by celi adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev* 50,197-263.
- 36)Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984;6:33-6.
- 37)Oosterlynck D, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Konincbc PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer celi activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991;56:45-51.
- 38)Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M et ali.: The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril*, 1995, 58: 290-95.

- 39)Melioli G, Semino C, Semino A, Venturini PL, Ragni N. Recombinant Interleukin-2 corrects in vitro the immunologic defect of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1993;30:218- 77.
- 40)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;58:2905.
- 41)Iwasaki K, Makino T, Maruyama T et al. Leukocyte subpopulations and natural killer activity in endometriosis. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993 ;38:229-34.
- 42)Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M et al. Natural killer activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obst. Gynecol* 1993;81:665-8.
- 43)Tanaka E, Sendo E, Kavvago S, Hiroi M. Decreased natural killer activity in women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1992;34:27-30.
- 44)Hirata J, Kikuchi Y, Imazumi E, Tode T, Nagata I. Endometriotic tissues produce immunosuppressive factors. *Gynecol Obstet Invest* 1993;37:43-7.
- 45)Zeller JM, Henig I, Radwanska E, Dmowski WP. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987;13:78-82.
- 46)Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:783-9.
- 47)Halme J. Release of tumor necrosis factor-alpha by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1718-25.
- 48)Zhang R, Wild RA, Ojago JM. Effect of tumor necrosis factor-alpha on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril* 1993;59:1196-201.
- 49)Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S. Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1044-9.
- 50)Kauma S, Clark MR, White C, Halme J. Production of fibronectin by peritoneal macrophages and concentration of fibronectin in peritoneal fluid from patients with or without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988;72:13-8.

- 51)Van der ünden PJQ, De Goeij APFM, Dunselman GAJ et al. Expression of integrins and Ecadherin in cells from menstrual effluent. endometrium, peritoneal fluid, peritoneum endometriosis. Fertil Steril 1994;61:85-90.
- 52)Eskenazi B and Warner ML (1997) Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 24,235-238.
- 53)Sanfillippo JS. Endometriosis in adolescents, in Wilson EA editr. Endometriosis. Alan R. Liss Inc.. New York. 161-172, 1987
- 54)Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E. Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltratin endometriosis is associated with pelvic pain. Fertil Steril 1991;55:759-65.
- 55)Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Konincks PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. Fertil Steril 1990;53:978-83.
- 56)Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain. Bailieres Clin Obstet Gynaecol 1993;7:775-90.
- 57)American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. Fertil Steril 1985;43:351-2.
- 58)Moen MH. Endometriosis in women with interval sterilization. Ata Obstet Gynecol Scand 1987;66:451-4.
- 59)Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. Obstet Gynecol 1981;57:509-12.
- 60)Olive DL, Fraklin RR. Gratkins LV. The association between endometriosis and spontaneous abortion. A retrospective clinical study. J Reprod Med 1982;27:333-6.
- 61)Wheeler JM. Johnston BM. Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. Fertil Steril 1983;39:656-60.
- 62)Metzger DA. Olive Di. Stohs GF, Franklin RR. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. Fertil Steril 1986;45:18-22.
- 63)FitzSimmons J, Stahl R. Gocial B, Shapiro SS. Spontaneous abortion and endometriosis. Fertil Steril 1987;47:696-8.

- 64)Pittaway DE, Vernon C, Fayez JA. Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988;50:711-5.
- 65)Pittaway DE, Fayez JA. The use of CA 12-5 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986;46:790-5.
- 66)Memarzadeh S, Muse jr KN, Fox MD: Endometriosis, Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, International Edition, USA, 2003, 767-75.
- 67))Simon C, Martin JC, Pellicer A.: Paracrin regulators of implantation. *Ballieres Pract Res Clin Obstet Gynecol*,2000,14:815-26.
- 68)Shaw RW: Endometriosis, Blackwell Science Ltd. London, 1995.
- 69)Marcoux S, Mahoux R, Berube S.: Laparoscopic Surgery in Infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian collaborative groupe on endometriosis. *N Engl J Med*. 1997,24: 217-222.
- 70) Johnson RM,: Endometriosis: the case for only aggressive treatment, *J Reprod Med*, 1998, 43: 309-315.
- 71)Clements PB. Pathology of endometriosis. *Pathol Annu* 1990;245-95.
- 72)Mencaglia L, Wattiez A: Manual of gynecological laparoscopic surgery, ed. endo-press,Tuttlingen, 2001, 53-57.
- 73) Miller J, Shaw R, Casper R et al.: Historical Prospective Cohort Study of the Recurrence of Pain after Discontinuation of Treatment with Danazol or GnRH-a. *Fertil Steril*, 1998, 70: 293-96.
- 74) Pagidas K, Falcone T, Hemraings R, et al.: Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis related infertility with IVF+ET, *Fertil Steril*, 1996, 65: 791-95.
- 75) Brosens LA, Puttemans PJ. Double-optic laparoscopy. Salpingoscopy, ovarian cystoscopy, and endoovarian surgery with the argon laser. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3:595-608
- 76) Hayata T, Matsu T, Kawano Y, Matsui N, Miyikawa I. Scanning electron microscopy of endometriotic lesions in the pelvic peritoneum and the histogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1992; 39:311-9
- 77)The American Society for Reproductive Medicine, Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis, *Fertil Steril* 67:819, 1997

- 78) Thomas EJ, Cooke ID. Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis. *BMJ* 1987;294:272-4.
- 79) Mahmood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990;5:965-70.
- 80) McArthur JW, Ulfeder H. The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet Gynecol Surv* 1965;20:709-33.
- 81) Al-Jefout M, Dezarnaulds G, Cooper M, et al. (2009) Diagnosis of endometriosis by detection of nerve fibres in an endometrial biopsy: a double blind study. *Hum Reprod*. 24:3019–3024.
- 82) Bokor A, Kyama CM, Vercruyse L, et al. (2009) Density of small diameter sensory nerve fibres in endometrium: a semi-invasive diagnostic test for minimal to mild endometriosis. *Hum Reprod*. 24:3025–3032.
- 83) Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj S and Talbert LM (1984) Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 64,151-154.
- 84) Arumugam K and Lim JM (1997) Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 104,948-950.
- 85) Vinatier D, Orazi G, Cosson M and Dufour P (2001) Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 96,21-34. 107
- 86) Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Akbaş GE and Arici A (2002b) Regulation of Fas Ligand expression by IL-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 8,3921-3927.
- 87) Hsu AL, Khachikyan I, Stratton P (2010) Invasive and noninvasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 53:413-9
- 88) Coupland RE (1969) The distribution of cholinergic and other nerve fibres in the human uterus. *Postgrad Med J* 45,78–79.
- 89) Heinrich D, Reinecke M and Forssmann WG (1986) Peptidergic innervation of the human and guinea pig uterus. *Arch Gynecol* 237,213–219.
- 90) Shew RL, Papka RE and McNeill DL (1990) Calcitonin gene-related peptide in the rat uterus: presence in nerves and effects on uterine contraction. *Peptides* 11,583–589.

- 91) Papka RE, Cotton JP and Traurig HH (1985) Comparative distribution of neuropeptide tyrosine-, vasoactive intestinal polypeptide-, SP-immunoreactive, acetylcholinesterase-positive and noradrenergic nerves in the reproductive tract of the female rat. *Cell Tissue Res* 242,475–490.
- 92) Tulandi T, Chen MF, Al-Took S and Watkin K (1998) A study of nerve fibers and histopathology of postsurgical, postinfectious, and endometriosis-related adhesions. *Obstet Gynecol* 92,766–768.
- 93) Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, Peny MO and Noel JC (2000) Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 15,1744–1750.
- 94) Sulaiman H, Gabella G, Davis MSc C, Mutsaers SE, Boulos P, Laurent GJ and Herrick SE (2001) Presence and distribution of sensory nerve fibers in human peritoneal adhesions. *Ann Surg* 234,256–261.
- 95) Tamburro S, Canis M, Albuissou E, Dechelotte P, Darcha C and Mage G (2003) Expression of transforming growth factor beta1 in nerve fibres is related to dysmenorrhoea and laparoscopic appearance of endometriotic implants. *Fertil Steril* 80,1131–1136.
- 96) Berkley KJ, Dmitrieva N, Curtis K and Papka RE (2004) Innervation of ectopic endometrium in a rat model of endometriosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 101,11094–11098.
- 97) Samuelson UE, Dalsgaard CJ, Lundberg JM and Hokfelt T (1985) Calcitonin gene-related peptide inhibits spontaneous contractions in human uterus and fallopian tube. *Neurosci Lett* 62,225–230.
- 98) Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Del Ferro E, Palini S and Flamigni C (2002) Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 77,1156–1161.
- 99) Sampson JA (1940) The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 40,549–557.
- 100) Anaf V, Simon P, Nakadi IEI, Fayt I, Simonart T, Buxant F and Noel JC (2002) Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 17,1895–1900.

- 101) Bergqvist A, Bruse C, Carlberg M and Carlstrom K (2001) Interleukin 1beta, interleukin-6, and tumour necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium. *Fertil Steril* 75,489–495.
- 102) Ylikorkala O and Viinikka L (1983) Prostaglandins and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*113,105–107.
- 103) De Leon FD, Vijayakumar R, Rao CV and Yussman M (1988) Prostaglandin F2 alpha and E2 release by peritoneum with and without endometriosis. *Int J Fertil* 33,48–51.
- 105) Anaf V, Simon P, Nakadi IEI, Fayt I, Simonart T, Buxant F and Noel JC (2002) Hyperalgesia, nerve infiltration and nerve growth factor expression in deep adenomyotic nodules, peritoneal and ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 17,1895–1900.
- 106) Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W and Strom BL (1994) Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 79,643–649.
- 107) Ota H and Tanaka T (1997) Integrin adhesion molecules in the endometrial glandular epithelium in patients with endometriosis or adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 23,485–491.
- 108) İbrahim Pirim, Nilnur Eyerci (2009) Assesment of Protein Gene Product (Pgp9.5) Enzyme Activity Against Potential Peptide Substrate. *The Eurasian Journal of Medicine* 8, 102-107.
- 109) Sznurkowski JJ, Emerich J (2008) Endometriomas are more frequent on the left side. *Acta Obstet Gynecol Scand.*;87(1):104-6.
- 110) Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS(2007) Different types of small nerve fibers in eutopic endometrium and myometrium in women with endometriosis. *Fertil Steril.* (4):795-803. Epub 2007 Apr 23.
- 111) Aghaey Meibody F, Mehdizadeh Kashi A, Zare Mirzaie A, Ghajarie Bani Amam M, Shariati Behbahani A, Zolali B, Najafi L (2010) Diagnosis of endometrial nerve fibers in women with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 17. [Epub ahead of print]

- 112) Romina S Ilad, Steven D Fleming, Catherine R Bebington, and Christopher R Murphy (2004) Ubiquitin is associated with the survival of ectopic stromal cells in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2: 69
- 113) Bebington C, Doherty FJ, Ndukwe G, Fleming SD(2000) The progesterone receptor and ubiquitin are differentially regulated within the endometrial glands of the natural and stimulated cycle. *Mol Hum Reprod.* (3):264-8.
- 114) Al-Fozan H, Tulandi T (2003) Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol.* (1):164-6.
- 115) Matalliotakis IM, Cakmak H, Koumantakis EE, Margariti A, Neonaki M, Goumenou AG (2009) Arguments for a left lateral predisposition of endometrioma. *Fertil Steril*, (4):975-8. Epub 2008 Mar 18
- 116) Day IN, Thompson RJ (2010) UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein. *Prog Neurobiol.* (3):327-62. Epub 2009 Oct 30.

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim boyunca, değerli bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime katkıda bulunan başta saygıdeğer hocam sayın Prof. Dr. Metin Çapar'a ve tüm değerli hocalarıma minnet ve Őükranlarımı arz ederim.

Tezimin hazırlanması sırasındaki yardımlarından dolayı, başta sayın hocam Yar.Doç.Dr. Hatice Toy, ve tüm patoloji bölümünde çalışanlara teşekkür ederim.

İhtisas eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması esnasında, bana gösterdiği sabır ve destekten dolayı sevgili doktor ve diğer sağlık personeli arkadaşlarıma, sevgili eşime ve kızıma; sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alaa S.Mahmoud