



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOMA TANILI HASTALARDA OKSİDATİF STRESİN OVER
REZERVİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Gözde GÖKTÜRK

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2023



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOMA TANILI HASTALARDA OKSİDATİF STRESİN OVER
REZERVİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Gözde GÖKTÜRK

Danışman: Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA- 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	v
GİRİŞ.....	1
I. Genel Bilgiler.....	3
I.A Tanım.....	3
I.B Tarihçe.....	3
II. Endometriozis Epidemiyolojisi.....	5
III. Endometriozis Etiyolojisi.....	6
III.A Kuramlar.....	6
III.A.a. Sampson'ın Retrograd Akım Teorisi.....	6
III.A.b. Halban Teorisi (Çöломik Metaplazi Teorisi).....	7
III.A.c. Hematojen-Lenfojen Yayılım.....	8
III.B Yeni kuramlar.....	8
III.B.a. Genetik.....	9
III.B.b. Kanser Biyolojisi.....	9
III.B.c.Hormonal Nedenler.....	9
III.B.d. İmmunolojik Değişiklikler.....	10
III.B.e. İnflamatuvar Değişiklikler.....	20
III.B.f. Kök Hücre Kuramı.....	21
IV. Tanı ve Sınıflandırma.....	22
IV.A. Semptomlar.....	22
IV.A.a. Ağrı.....	22
IV.A.b. İnfertilite.....	23

IV.B. Muayene.....	23
IV.C. Laboratuvar Değerleri.....	24
IV.C.a. Kanser Antijeni 125 (CA-125).....	25
IV.C.b. Kanser Antijeni 19-9 (CA 19-9).....	27
IV.C.c. Anti-Müllerian Hormon (AMH).....	27
IV.C.d. Görüntüleme Yöntemleri.....	28
V. Endometriozis ve Over Rezervi İlişkisi.....	29
GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
I. Araştırmanın Özellikleri.....	33
II. Etik Kurul Onayı.....	33
III. Araştırma Protokolü.....	34
IV. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	34
V. Klinik ve Laboratuvar Verilerin Toplanması.....	35
V.A. Klinik verilerin toplanması.....	35
V.B. Laboratuvar verilerinin toplanması.....	35
V.C. İmmunolojik belirteçlerin ölçülmesi.....	37
V.D. Hasta Takibi.....	38
V.E. Verilerin Toplanması ve Analizi.....	38
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	47
TABLolar DİZİNİ.....	53
KISALTMALAR.....	54
KAYNAKLAR.....	55
TEŞEKKÜR.....	74
ÖZGEÇMİŞ.....	75

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmanın amacı, endometrioma tanısı alan hastalarda oksidatif stres markerları olan İnterlökin-6 (IL-6), İnterlökin-8 (IL-8), Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α), Transforming Growth Faktör-Beta (TGF- β), İnterlökin-1-Beta (IL-1- β), Indoleamine-2,3-Dioksijenaz (IDO) gibi belirteçlerin düzeyinin ovarian follikül rezervinin göstergesi olan Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyi ve antral folikül sayısı (AFC) arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak tasarlanan çalışmada, hasta grubunun 1. ve 6. ay'da gerçekleştirilmiş olan biyokimya ve görüntüleme ile elde edilen hastalıkla ilişkili çeşitli ölçüm düzeyleri arasındaki değişimin incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışma grubuna Mart 2020- Aralık 2022 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Endometriozis Polikliniği ve Genel Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran 18-40 yaş arası; yapılan değerlendirme ve takiplerinde endometriozis tanısı konularak ilaçsız takip edilen hastalar dahil edilmiştir. Tüm hasta grubundan alınan kan numunelerinden CA-125, prokalsitonin, CRP ve AMH ile oksidatif stres belirteci olan IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , IL-1- β ve IDO düzeyleri çalışıldı ve hastalar her kontrollerinde ultrasonografi ile değerlendirilip antral folikül sayıları (AFC) not edildi. Hastalardan başvurusu sırasındaki verilere ek olarak 6 ay sonrasında over rezervinin değerlendirilmesi amacıyla AMH düzeyleri istendi ve ultrasonografi ile değerlendirilip antral folikül sayıları (AFC) not edildi. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

Sonuçlar: Çalışmaya toplamda 28 hasta dahil edildi. Hastaların başlangıç AMH ölçümleri ve 6. ayda ölçülen AMH ölçümlerinin başlangıç değerine göre hesaplanan yüzde değişim değeri ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki olmadığı görüldü. Benzer şekilde başlangıçtaki folikül sayısı ve 6. ay

ölçümünde elde edilen folikül sayısının başlangıç folikül sayısına göre hesaplanan fark değerinin de inflamasyon belirteçleri ile ilişkili olmadığı görüldü. Dismenore skoru ve IDO düzeyi arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü ($r_s = 0.42$, $p=0.028$). Yaşın artmasıyla birlikte IDO ölçümünün de artış gösterdiği belirlenmiştir.

Tartışma: Bu çalışma AMH ile immünolojik belirteçler arasındaki ilişkinin değerlendirildiği literatürdeki ilk çalışmadır. Çalışma sonuçları, incelenen ilişki ile ilgili fikir vermekle birlikte inflamatuvar süreç ile AMH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Dismenore skoru ve IDO düzeyi arasında aynı yönde anlamlı bir korelasyon olduğu görülmektedir. Bu da dismenore şikayeti olan hastalarda inflamasyon sürecinin baskılanması amacıyla IDO'nun daha da yükseldiğini göstermekte olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Örneklem büyüklüğünün artırılması ile, araştırılmakta olan ilişkiye dair daha açık sonuçların elde edilmesi mümkündür.

Anahtar kelimeler: Endometriozis, AMH, IL-6, IL-8, IDO

SUMMARY

Investigation Of The Effect Of Oxidative Stress On The Ovary Reserve In Patients With Endometrioma Diagnosis

Introduction and Aim: The aim of the study was the proliferation of oxidative stress markers such as IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , IL-1- β and IDO which are oxidative stress markers diagnosed with endometrioma. It is located between the Anti-Müllerian Hormone (AMH) level, which is an indicator of follicle reserve, and the antral follicle number (AFC).

Materials and Methods: In the prospectively designed study, it was aimed to examine the change between various disease-related measurement levels obtained by biochemistry and imaging performed in the 1st and 6th months of the patient group. The study group was between the ages of 18-40, who applied to Bursa Uludağ University Medical Faculty Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Endometriosis Polyclinic and General Gynecology Polyclinic between March 2020 and December 2022; Patients who were diagnosed with endometriosis and followed without medication during the evaluation and follow-up were included. CA-125, procalcitonin, CRP and AMH and oxidative stress markers IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , IL-1- β and IDO levels were studied from blood samples taken from the whole patient group. Antral follicle counts (AFC) were noted by ultrasonography at each follow-up. In addition to the data at the time of admission, AMH levels were requested from the patients to evaluate the ovarian reserve 6 months later, and antral follicle counts (AFC) were noted by ultrasonography. Demographic characteristics and laboratory findings of the patients were recorded.

Results: A total of 28 patients were included in the study. It was observed that there was no correlation between the initial AMH measurements of the patients and the percent change calculated according to the initial value of the AMH measurements measured at the 6th month and inflammation markers. Similarly, the difference value calculated according to the initial follicle number and the number of follicles obtained in the 6th month measurement was not associated with inflammation markers. A significant correlation was found between dysmenorrhea score and IDO level in the same direction ($r_s = 0.42$, $p = 0.028$). It was determined that IDO measurement increased with increasing age.

Discussion: This is the first study in the literature to evaluate the relationship between AMH and immunological markers. Although the results of the study give an idea about the relationship examined, no statistically significant relationship was observed between the inflammatory process and AMH levels. It is seen that there is a significant correlation between dysmenorrhea score and IDO level in the same direction. This can be interpreted as showing that IDO is increased even more in order to suppress the inflammation process in patients with dysmenorrhea. By increasing the sample size, it is possible to obtain clearer conclusions about the relationship under investigation.

Keywords: Endometriosis, AMH, IL-6, IL-8, IDO

GİRİŞ

Endometriozis, endometrial bez ve stroma gibi histolojik yapıların normal anatomik pozisyonlar, yani uterin kavite dışındaki yapılarda gelişmesi ile karakterize, kronik bir hastalıktır. Endometriozis lezyonları bir çok yerde lokalize olabilir. Hastalık başlıca overler, anterior cul-de-sac, posterior cul-de-sac ve uterosakral ligaman olmak üzere vücutta birçok yerde görülebilir. Hastaların polikliniğe en çok başvuru sebepleri ise dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı, infertilite gibi şikayetlerdir (1).

Hastaların yaşam kalitesi temel semptomlara bağlı olarak gelişen anksiyete, depresyon ve stresten etkilenir. Endometriotik odakları, serbest demir, reaktif oksijen türleri (ROS), prolitik enzimler ve enflamatuar molekülleri içerir (2). Oksidatif stres de, endometriozis için ortaya konulmuş olan pek çok etyolojik teori arasında yer almaktadır. Hormonlar, sitokinler, kemokinler, anjiyojenik faktörler ve oksidatif stres hastalığın patogenezinde rol almakta olduğundan, bu etkenler hastalık bağlamında kapsamlı bir şekilde incelenmiştir (3).

Endometriozis varlığı, over rezervini etkilediği bilinmekle birlikte bunu hangi mekanizmalarla yaptığı bilinmemektedir. Endometriozisli hastalardan alınan granüloza hücrelerinde, artan apoptozun yanı sıra yüksek oksidatif stres de gözlemlenmiştir (4). Endometrioma oluşumu gerçekleşirken çevre dokudaki immünolojik sistemi uyararak yüksek konsantasyonlarda serbest oksijen radikallerine (ROS) neden olmaktadır. ROS uzun dönemde DNA hasarına yol açabilmektedir. Bu da over rezervine zarar verebilir. Aynı zamanda endometriozis ve over rezervi arasındaki ilişkiyi net açıklayamasa da endometriozisin fertilité üzerine olumsuz etkileri de mevcuttur. Endometriozisin over fizyolojisini bozarak over rezervini etkilediği bilinmekte, ancak bu etki her endometriozis hastasında aynı düzeyde olmamaktadır. Günümüzde, oksidatif stresin serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeyleri üzerindeki etkisinin patofizyolojisi tüm detaylarıyla aydınlatılmamıştır. AMH esas olarak preantral ve antral foliküllerin granüloza hücrelerinde üretilir.

Over rezervinin öngörülmesinde, ölçümün sayısal değer vermesi ve serum Folikül Stimulan Hormon'a (FSH) göre daha kesin sonuçlar vermesi sebebiyle serum AMH seviyelerinin ölçülmesi klinik olarak yararlıdır ve klinik uygulamada yaygın olarak tercih edilmektedir (5).

İnterlökin-1 (IL-1) proinflamatuvar sitokinleri aktifleştiren bir mediatördür. Lökositler ve endotel hücrelerde bulunan integrinlerin sentezlenmesi yoluyla inflamatuvar yanıtları düzenlerler (6). IL-1 β reseptör 1'e bağlanarak ateş ve bağışıklık aktivasyonu ile sonuçlanan akut enflamasyonu gösteren, ve bu ailenin en çok çalışılan sitokindir. Aynı zamanda IL-1 β , otoinflamatuvar hastalıklarda aktif rol oynar (7).

Akut inflamasyonda ilk sentezlenen mediatörlerden biri İnterlökin-6 (IL-6)'dır. Akut faz reaktanı olarak da kullanılan IL-6 immün reaksiyonların ve hematopoezin uyarılması yoluyla konak savunmasına katkıda bulunur. IL-6 salınımı doku homeostazı ile bağlantılı olarak gerçekleştirilir. Doku hemostazı sağlandığında üretimi sona erer. Bununla birlikte, IL-6'nın üretimindeki patoloji genelde, otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (8).

Vücuda yabancı antijen girdiği zaman ilk makrofajlarla karşılaşır ve makrofajlardan interlökin-8 (IL-8) salgılanır ve diğer sitokinlerle birlikte proinflamatuvar olarak görev alır (9). IL-8 sekresyonu, oksidan stres ile artar. Artan IL-8, inflamatuvar hücreleri uyarır ve ilgili bölgeye kemotaksisine neden olur. Oksidan stres mediatörlerinden etkilenmesi nedeniyle, lokal inflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır (10,11).

Tümör nekroz faktörü (TNF); akut faz reaksiyonunda ve sistemik inflamasyonda yer alan bir hücre sinyal proteindir (sitokindir). Otoimmün hastalıklarda inflamasyonun başlamasında ve devam ettirilmesinde önemli görevleri bulunmaktadır (12).

TGF- β 1, immün sisteminin kontrol basamaklarında rol oynar ve farklı hücre tipleri veya farklı gelişim aşamalarındaki hücreler üzerinde çeşitli aktiviteler gösterir. İmmün sistemden sorumlu hücrelerinin çoğu TGF- β 1 salgılar (13).

Triptofan katabolizmasının, birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir.IDO triptofan aminoasit katabolizmasının başlangıç ve hız sınırlayıcı adımını gerçekleştiren enzimdir. Bu enzim otoimmün hastalıklar bağlamında araştırılmakta olan yeni mediatörlerdendir (14).

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmanın amacı, endometrioma tanısı alan hastalarda oksidatif stres markerları olan IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , IL-1- β and IDO gibi belirteçler ile over rezervini göstergesi olan serum Anti-Müllerian Hormon düzeyi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

I. Genel Bilgiler

I.A Tanım

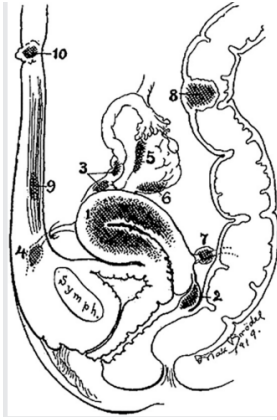
Endometriozis, endometriyal dokunun endometrium dışında varlığı ile karakterize, östrojene bağımlı ve nedeni tam olarak bilinmeyen kronik, jinekolojik bir hastalıktır. En çok implantasyon yerleri, pelvik organlar ve peritondur. Endometriozis implantları tipik olarak pelviste bulunsa da üst batin, akciğerler, diyafram ve merkezi sinir sisteminde de bulunduğunu gösteren yayınlar mevcuttur. En yaygın olarak görülen bölgeler sırayla, overler, anterior/posterior cul-de-sac, broad ligament ve uterosakral ligamentler, uterus, tubalar, sigmoid kolon ve apendikstir (15). Östrojene bağımlı bir hastalık olduğunun düşünülme sebebi menstrüel siklus ile eş zamanlı olarak semptomlarda şiddetlenme izlenmesidir. Hastalık progresyon gösterebilmekte ve yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (16) .

I.B Tarihçe

Endometriozis ile ilgili semptomların görüldüğüne dair bulgular, yaklaşık 300 yıldan beri literatürde bulunmasına rağmen, bu semptomların endometriozis ile ilişkilendirilerek güncel hastalık tanımının yapılması yakın tarihlerde mümkün olmuştur. Endometriozisin ilk ayrıntılı tanımı 1860 yılında Avusturyalı patolog Dr. Karl Von Rokitansky tarafından, endometriozis

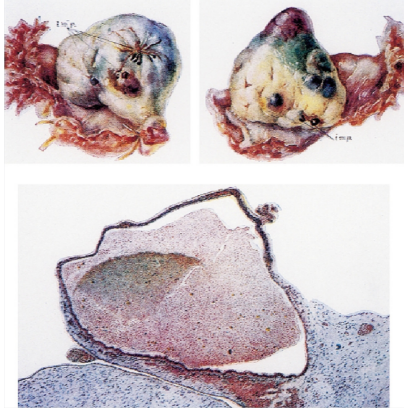
lezyonlarının mikroskopik olarak gösterilmesi ile yapılmıştır (17). 1960 yılında, Alman Doktor Daniel Shroen'in yayımladığı raporlarda endometriozisin peritoneal varlığı tanımlanmıştır. Bu araştırmacı ayrıntılı olarak endometriozisin lokalizasyonlarından (periton, mesane, barsak vb.) da bahsederek hastalığın anatomik yaygınlığı hakkında bilgi vermiştir (18).

1769'da İskoç Doktor Arthur Duff, puberte ve özellikle menarş ile başlayan dismenore ve kronik pelvik ağrıdan bahsederek hastalığı semptom perspektifinden değerlendirmiştir (19). Cullen'in üreterleri çevreleyen endometriozisin neden olduğu ciddi böbrek hasarını bildiren çalışmaları, hastalığın yaygınlığı konusuna ışık tutmuştur (17) (Şekil-1).



Şekil-1: Endometriozis yaygınlığı (20)

20. Yüzyılda, endometriozisin babası olarak da bilinen Dr. John Sampson overdeki kistleri "çikolata kisti" olarak adlandırarak bu kistlerin yayılımı olarak düşündüğü peritoneal implantları adlandırmak için de "endometriozis" isimlendirilmesini kullanmış ve histolojik olarak endometriozisi göstermiştir. Buna ek olarak, yayınlarında bağırsak endometriozisinden bahseden Dr. John Sampson, retrograd akım teorisine de göndermelerde bulunmuştur (17) (Şekil-2).



Şekil-2: Dr. John Sampson'un endometriozisi histopatolojik incelemesi (20)

1930'ların sonunda hastalığın lokasyonu olarak, akciğerler, kolon, rektum, mesane, lenf nodları, serviks ve sakrouterin ligamentleri olarak rapor edilmiştir (20).

II. Endometriozis Epidemiyolojisi

Endometriozis epidemiyolojisinde, hastalık tanısında güvenilir bir non invaziv test olmadığından, gerçek prevalansı net bilinmemektedir. 1970'lerde yapılan çalışmalarda genel nüfus insidansının 15-49 yaş arası 1000 beyaz kadında 1.6 olduğu öne sürülürken, hastaneden taburcu edilenlere dayanan daha güncel bir çalışmada, 15-49 yaş arası 1000 taburcu olan kadında 1.3 olarak raporlanmıştır (21) .

Bununla birlikte, son yıllarda cerrahideki gelişmelerden dolayı endometriozis epidemiyolojisi daha net anlaşılmaya başlanmıştır. Endometriozisin yapılan çalışmalara göre genel prevalansı yaklaşık %6-10 civarındır. Evreye göre endometriozis prevalansı değişmekle birlikte evre I endometriozis prevalansı %2 iken, evre IV %20 civarı olarak bildirilmektedir. Bu prevalans hesabındaki limitasyon, ileri evre endometriozisi olan hasta grubunun cerrahiye maruziyetinin artmasıdır. Bu yüzden evre I endometriozis prevalansı gerçekte daha yüksek olabileceğinden, mevcut raporlar toplumda gözlenen gerçek prevalansı yansıtmayabilir. Gerçek prevalansın daha iyi yansıtılabilmesi için elektif sterilizasyon yapılmış olan hastaların dahil olduğu

çalışmalar yapılarak prevalansın %1-7 olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda endometriozis prevalansının %50-60, kronik pelvik ağrısı olanlarda ise %54 olduğu görülmektedir (22). Endometriozis, dismenore ve disparenisi olan kadınların yaklaşık %70'inde mevcuttur (23) .

Endometriozis oluşumu ile ilgili olarak tanımlanan risk faktörleri arasında dismenore, nulliparite erken menarş, hipermenore ve kısa menstrüel döngüden bahsedilmektedir. Östrojen düzeylerini artırabilecek veya azaltabilecek yaşam tarzı değişikliklerinin de endometriozis oluşum ve gelişimini etkilediği gözlenmiştir. Sigara kullanımı ve egzersiz endometriozis oluşum riskini azaltırken, kafein veya alkol kullanımının oluşum riskini arttırdığı gösterilmiştir. Bunlara ek olarak endometriozis yaygınlığı vücut kitle indeksi ile ters orantılıdır. Aile öyküsünün hastalık için bir risk faktörü olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (21).

Endometriozis ortalama tanı yaşı ise 25-35 yaş arasındadır (24–28).

III. Endometriozis Etiyolojisi

Endometriozisin bulgu ve semptomları çok uzun yıllardır tarif edilmektedir ancak tek bir teori ile tüm hastalar açıklanamadığı için yeni teoriler üzerine sürekli alışılmaktadır.

III.A Kuramlar

III.A.a. Sampson'ın Retrograd Akım Teorisi

İlk olarak 1920'lerde endometriozisin babası olarak bilinen Sampson tarafından önerilen retrograd menstrüasyon teorisi o dönemde bir çok bilimsel kanıt ile desteklenmekteydi(26). Bu teoriye göre endometrial doku, menstrüasyon sırasında açık olan fallop tüpleri yoluyla periton boşluğuna geçerek implante olmaktadır. Birçok deneysel ve klasik veri bu hipotezi desteklemektedir. Örneğin; çalışma grubunda siklusun perimenstrüel döneminde diagnostik laparoskopi uygulanarak gerçekleştirilen bir

çalışmada, fallop tüpleri açık olan sağlıklı kadınlardan alınan peritoneal sıvı örneklerinin yaklaşık %90'ında menstrüel kan tespit edilmiştir (27) .

Ardından bu bulguları destekleyen birçok çalışma yayınlanmıştır. Örneğin; servikal stenoz tanısı alan hastalarda yapılan çalışmalarda; doğuştan anatomik bozukluk nedeniyle menstrüel kanın vajinal yoldan dışarıya çıkmasında problem gözlenen kadınlarda endometriozis prevalansı yüksek olarak gözlenmiştir (28).

Endometriotik lezyonların anatomik olarak bulunduğu yerler de retrograd menstrüasyon teorisini desteklemektedir. Yüzeysel implantlar daha çok pelvisin posterioruna yerleşir (29,30). Lezyonların posterior cul-de-sac'a implante olma eğilimi, yerçekiminin etkisi altında tubalardan gelen menstrüel kanın birikmesiyle açıklanabilir. Sol tarafta bulunan sigmoid kolon, menstrüel sıvının sol tubada ki stazını destekler ve bu da uterusdan gelen endometrial dokunun sol hemipelvise implante olma olasılığını azaltır. Endometriozis obstrüktif müllerian anomalisi olan kadınlarda, menstrüel akışı obstrükte etmeyen anomalisi olanlara göre daha sık izlenmektedir(31).

Retrograd menstrüasyon, endometriozisin peritonda oluşmasını açıklar fakat her periton boşluğu ile temas eden endometrial doku endometriozise yol açmamaktadır. Bu da endometriozisin, endometriyumun retrograd geçişinden geliyecekse, immün sistemden kaçış, peritoneal epitele bağlanma, epitel invazyon, lokal nörovasküleritenin kurulması ve sürekli büyüme ve hayatta kalması için ek yöntemlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir (26,27).

III.A.b. Halban Teorisi (Çöломik Metaplazi Teorisi)

Endometriozisin adolesanlarda menarştan önce görülmesi sadece retrograd akım ile açıklanamadığından bu süreci açıklayacak yeni teoriler öne sürülmüştür. Fergusson ve arkadaşları tarafından 1960'da ortaya konulmuş olan çöломik metaplazi teorisi, endometriozisin çöломik epitelden köken alan mezotelyal hücrelerin spontan metaplastik değişimler sonucu oluştuğunu öne sürmektedir. İndüksiyon teorisi de, endometriozisin bu teoriyi

konu olan mekanizmanın gerçekleşmesi sırasında ilgili dokunun menstrüel akım veya başka bir uyarı tarafından indüklenmesiyle oluştuğunu öne sürmektedir (32).

Endometriozisin sadece pelvik organlarda değil aynı zamanda batin içi ve toraksta yer alan organlarda da izlenmesi bilim insanlarını hastalık oluşum mekanizmasında metaplazinin rolü üzerine düşünmeye sevk etmiştir. Çünkü sağlam endometrial hücrelerin toraksta bulunması mümkün değildir. Endometriumun, östrojen indüklemeye yoluyla çölyom zarından kaynaklanan hücrelerin metaplaziye uğramasıyla dejenerasyon olabildiği hücreler olması nedeniyle anatomik lokalizasyonu dışında oluşabilmesi çölyomik metaplazi teorisini güçlendirmektedir (33).

Prostat karsinom tedavisinde, radikal prostatektomi ve orşiektomiye takiben birkaç yıl boyunca östrojen tedavisi görmüş bir erkek hastada tedavi sonrasında mesanede endometriozis saptanması bu teoriyi destekler niteliktedir (34).

Bu bilgilere ek olarak, uterus içerisindeki endometrium ile endometriozisteki endometrium dokularının histolojik ve immünohistokimyasal özellikleri ve yapı fonksiyon karakterizasyonları farklılık göstermektedir (33).

III.A.c. Hematojen-Lenfojen Yayılım

Uzak metastazlar, odakların hematojen veya lenfojen yayılım fikirlerine dayalı olarak açıklanmaya çalışılmıştır (29).

III.B Yeni kuramlar

Endometriozis hastalığında bu üç hipotez ile tam olarak açıklanamayan vakaların varlığı nedeniyle, hastalığa yeni kuramlar perspektifinden bakılmaktadır.

III.B.a. Genetik

Retrograd akım ile çoğu kadının endometrial dokusunun peritona implantasyonu gerçekleşirken, bu kadınların tümünde endometriozis hastalığı oluşmamaktadır. Bundan dolayı, endometriyal hücrelerin implante olma eğilimlerini etkileyen genetik faktörlerin araştırılmasına yönelik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalardan bazılarının sonuçlarına göre; şiddetli endometriozisi olan kadınların birinci derece akrabalarında endometriozis gözlenme riski, etkilenmemiş kadınların akrabalarına göre yedi kat daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (35). Genetik riskin birinci derece akrabalarda yüksek olarak gözlenmesi (%5-8), kalıtımın monogenik değil poligenik ve multifaktöriyel olduğuna işaret etmektedir (36).

III.B.b. Kanser Biyolojisi

Endometriozis ayrıca kanserle yakından bağlantılı, benign, metastatik bir hastalık olarak kabul edilmektedir ve malign transformasyon riski çok sınırlı görülmektedir. Endometriozisin yeni bir yere implante olup orada kendi çevresini oluşturup, anjiogenez ile yeni damarlanma oluşturması ve implante olduğu yerde gelişimi göz önüne alındığında kanser gelişimi ile uyumlu noktalar göze çapmaktadır (37).

III.B.c.Hormonal Nedenler

Endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır. Endometriotik dokuda aromataz enzim ekspresyonunun normal endometrial dokuya göre daha yüksek ve 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (17 β -HSD) tip 2'nin ekspresyonunun daha düşük olmasıyla estradiol konsantrasyonunun belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir (38).

Östrojen bağımlılığına ek olarak, aynı zamanda endometriozis patofizyolojisinde progesteron direnci olduğuna ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. (39). Endometriotik lezyonlarda, normal endometriuma göre progesteron reseptörü ekspresyonunda genel bir azalma gözlenir (40). Genetik olarak endometriyal ekspresyon profili incelendiğinde luteal fazda progesterona yanıt veren gen ekspresyonlarında düzensizlik gözlemlenmiştir (41). Retrograd akım ile gelen endometriyumun proliferatif fazdan sekretuar faza geçişte gerçekleşen disfonksiyon, hayatta kalmasını ve implantasyonunu artırmaya yönelik önemli moleküler etkilere sahiptir (42).

III.B.d. İmmunolojik Değişiklikler

Fizyolojik retrograd akım ile gelen endometriyal doku, immün sistem hücreleri tarafından peritondan temizlenir ve bu immün sistemdeki aksaklıklar endometriyal hücrelerin implantasyonuna ve büyümesine olanak sağlayabilir. Hücrelere kıyasla daha büyük doku fragmanlarının iç kısmında bulunan, hücreler bağışıklık sisteminden kaçma nedeniyle artan bir implantasyon ihtimaline sahiptir (43).

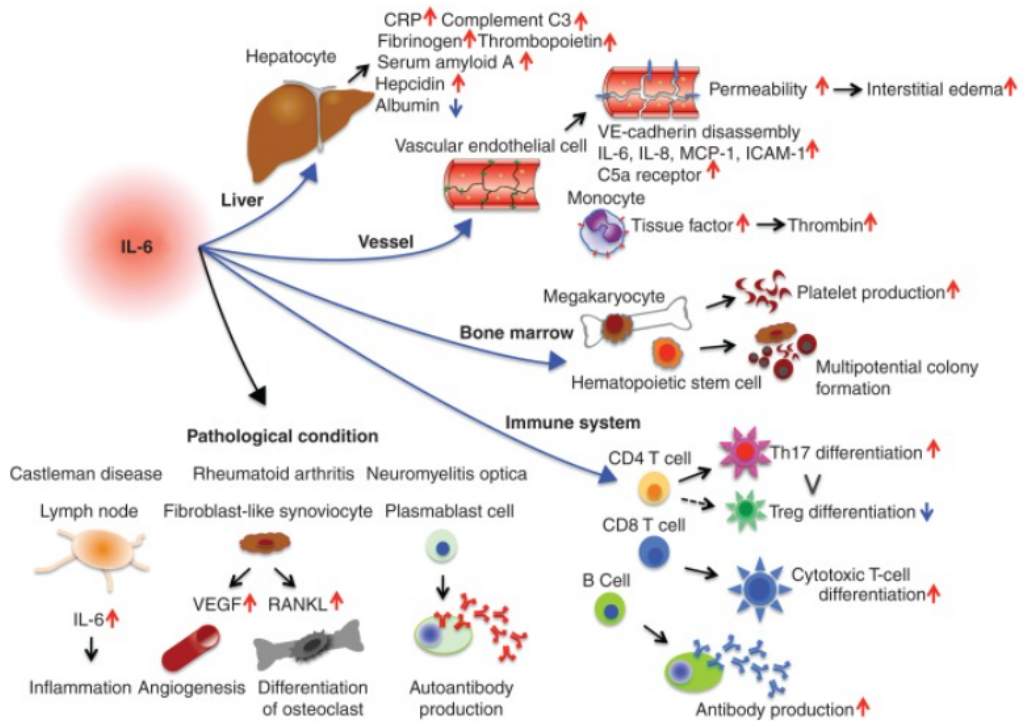
Ek olarak, endometriozisli kadınlardan alınan endometriumun, Naturel Killer (NK) hücreler tarafından parçalanmaya karşı, endometriozisi olmayan kadınlardan alınan endometriyuma göre daha dirençli olduğu bulunmuştur (44).

Endometriozis tanılı hastalardan alınan endometrial stromal hücreler üzerinde yapılan çalışmalara göre, hücreler arası adezyon molekülü-1'in (ICAM -1) yapısal azalma sebebi olarak, bu hücrelerin NK hücresi aracılı klerdensten kaçma mekanizması olduğu gösterilmiştir (45,46). Bozulmuş NK hücre fonksiyonu, retrograd menstrüasyon ile oluşan endometrial hücrelere immünolojik ayrıcalık sağlayarak hastalığa zemin hazırlayabilir (47).

İnterlökin-6 (IL-6)

IL-6 ilk olarak, B hücrelerinin immünoglobulin üretimini indükleme mekanizmasının incelenmesi ile keşfedildi (48). IL-6'nın enflamasyon, immün yanıt ve hematopoez gibi bir çok etkisi olduğu gösterildi (49). IL-6 bu etkilerini iki molekül aracılığıyla göstermektedir: IL-6 reseptörü (IL-6R) ve gp130. Hedef hücrelerde IL-6, IL-6 reseptörüne (IL-6R) bağlanır. IL-6 ve IL-6R kompleksi, dimerize olan ve hücre içi sinyali başlatan ikinci bir protein olan gp130 ile birleşir. gp130 tüm hücrelerde eksprese edilirken, IL-6R hepatositler ve bazı lökositler dahil olmak üzere vücutta sadece birkaç hücrede bulunur (50).

IL-6, proinflamatuvar sitokin ailesi üyesi olarak akut enflamasyondan sorumlu çeşitli proteinlerin ekspresyonunu indükler, insanlarda hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasında önemli bir rol oynamaktadır (51). Bunlara ek olarak hematopoez, karaciğer ve nöronal rejenerasyon ve embriyonal gelişim de önemli bir rol oynar (52) (Şekil-3).



Şekil-3: IL-6 işlevi (53)

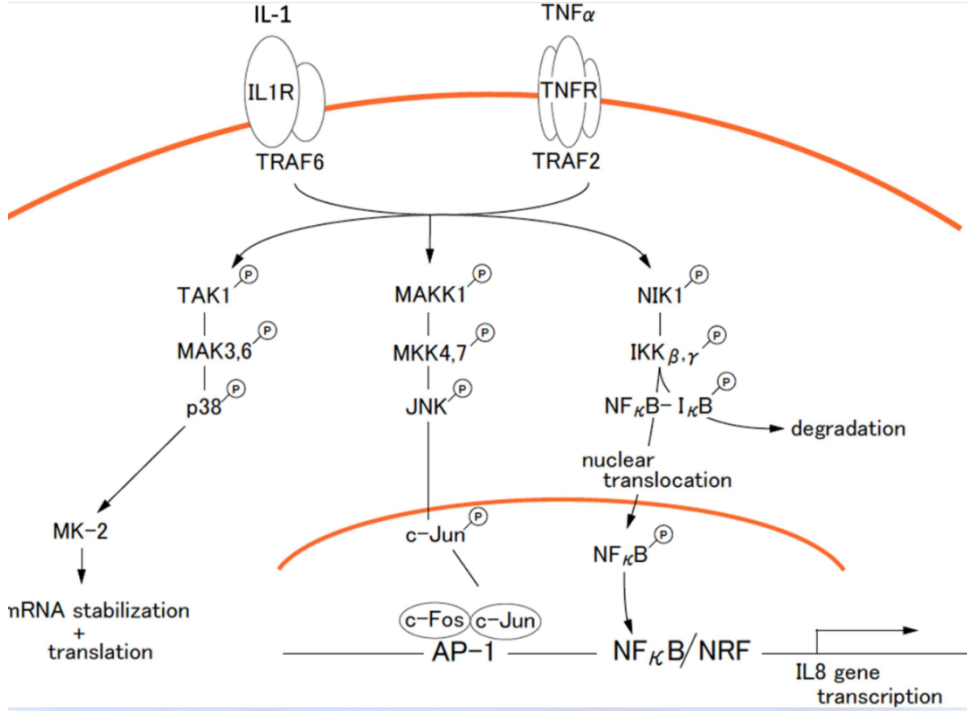
IL-6 hepatositler üzerinde hareket ettiğinde, C-reaktif protein (CRP), kompleman C3, serum amiloid A, fibrinojen, trombopoietin, hepsidin, haptoglobin ve α 1-antikimotripsin gibi çeşitli akut faz proteinlerini uyarır (54). IL-6, trombositlerin salınmasına yol açan megakaryosit olgunlaşmasını ve hematopoietik kök hücre farklılaşmasını sağlar (55). IL-6 ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) aşırı üretimini indükleyerek anjiyogenez ve vasküler geçirgenliğin artmasına sebep olabilmektedir (56). Bu fonksiyonlar endometriozisteki anjiogenez yolağını açıklayıcı bir unsur olarak kabul edilebilir. Bunun yanı sıra IL-6 en iyi karakterize edilmiş pro-tümörojenik sitokinlerden biridir. IL-6'nın beyin, akciğer, karaciğer veya kemik iliği gibi spesifik organlarda aşırı ekspresyonu, dolaşımdaki tümör hücrelerini bu organlara çekebilir ve bunların yerleşmesini ve metastatik lezyonlara ilerlemesini teşvik edebileceği gösterilmiştir (57). Endometriotik hücrelerde de IL-6 gen ekspresyonu ve protein üretimi gösterilmiştir. (58).

IL-6'nın endometriozis patogenezindeki rolü kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Endometriozisli hastalarda peritoneal makrofajlarda (59), endometrial stromal hücrelerde (60) ve periferik makrofajlarda (59) da IL-6 yanıtı gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda yüksek konsantrasyonlarda olduğu gösterilirken (61,62), bazı çalışmalarda ise normal düzeylerde saptanmıştır (63). Bazı çalışmalarda da hasta ve kontrol grupları arasında IL-6 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir (64). Hastalardan alınmış olan serum örneklerinde IL-6 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek olduğu, ancak periton sıvılarında bu farklılığın bulunmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (65). Bulgulardaki bu tutarsızlıklar testin yüksek antikor özgüllüğü ile ilişkilendirilmektedir.

İnterlökin-8 (IL-8)

IL-8, bir kemokin ailesine aittir ve fagositler ve mezenkimal hücreler tarafından üretilir. Üretiminin ardından aktive edilerek nötrofilleri uyarır (66).

IL-8, inflamasyonu çok çeşitli yollar kullanarak aktive eder. Örneğin; IL-1 ve TNF- α aktifleşmesinde önemli bir rol oynar (67) (Şekil-4).



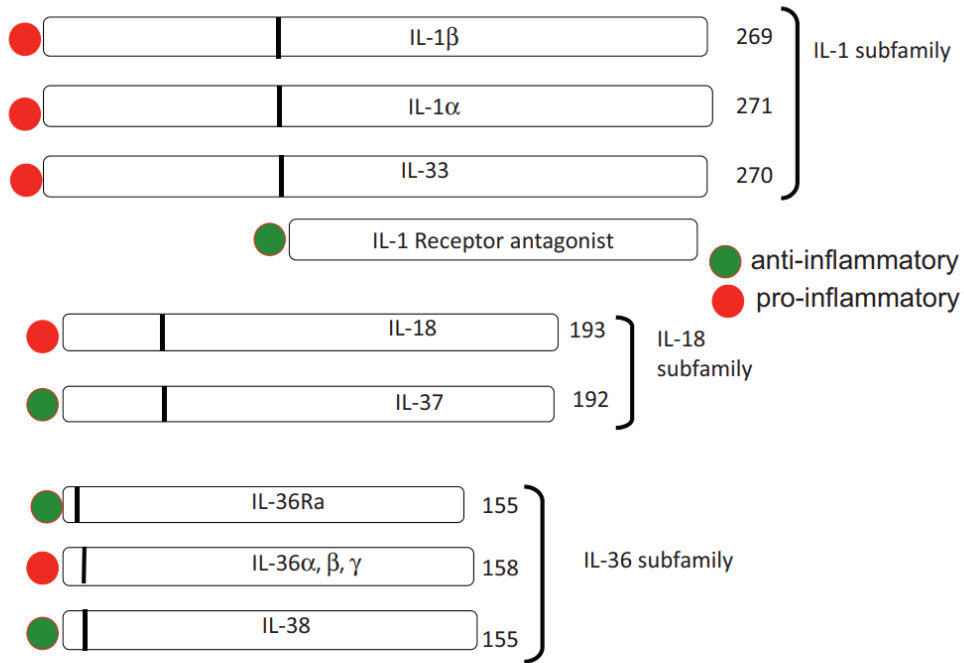
Şekil-4: IL-8'in aktifleşmesi (67)

IL-8, monositler, lenfositler, granülositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, epitel hücreleri, hepatositler, mezankimal hücreler ve kondrositler dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından üretilir ve enflamatuar koşullar altında salınır (68,69). Trombositler de IL-8'i depolar ve inflamasyonda hızla salınımını sağlar. Nötrofilleri etkileyerek nötrofillerin görevinin her basamağında rol oynamaktadır (70).

IL-8 aynı zamanda immün yanıtı etkilemesiyle endometriozisin oluşumunda rol oynayabilir. IL-8, nötrofillerin ve diğer bağışıklık hücrelerinin kemotaksisini indükler; ayrıca güçlü bir anjiyojenik ajandır. IL-8, hastalığın gelişimi sırasında ektopik dokunun adezyonu, invazyonu ve implantasyonu gibi tüm süreçlerde rol almaktadır. Endometrial hücre proliferasyonunu doğrudan etkileyen ektopik endometriyal dokunun büyümesinde ve korunmasında rol oynar (71).

İnterlökin-1-Beta (IL-1-β)

İnterlökin (IL-1) enflamatuar süreçlerde doğal bağışıklık ve immün sistemin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (72). IL-1 ailesinin 11 üyesi mevcuttur. (IL-33, IL-36α, IL-36β, IL-36γ, IL-36Ra, IL-37, IL-38, IL-1β, IL-1α, IL-1Ra ve IL-18) (73) (Şekil-5).



Şekil-5: IL-1 Ailesi (73)

İnaktive olarak başlıca monosit, makrofaj ve dendritik hücreler (74) tarafından üretilen IL-1 aktive edildikten sonra, özellikle IL-1-β gibi proinflamatuar sitokinleri salgılayarak inflammatuar yanıtı düzenler (75). IL-1-β, yalnızca biyolojik olarak aktif olmayan pro form olarak salınır ve hücreler apoptoz geçirdiğinde, hem IL-1 alfa hem de IL-1 beta'nın aktifleşmesi uyarılır. IL-1'in etkileri, IL-1 reseptörü antagonisti (IL-1Ra), IL-1 reseptörü tip II (IL-1RII) ve diğer çözümlü reseptörler gibi birkaç doğal olarak oluşan inhibitör tarafından kontrol edilir (72).

İmmünolojik olarak, IL-1 (IL-1 α veya IL-1 β) T hücresi fonksiyonlarının bir ko-simülatörü olarak işlev görür ve IL-1- β 'nin antikor üretiminde de rol oynamaktadır. IL-1- β 'yi nötralize edici bir antikorun, B hücresi aktivasyonunu ve antikor üretimini önlediği gösterilmiştir (76).IL-1- β aynı zamanda skar dokusundaki makrofajlarda enflamasyon aktivitesinin düzenleyicisidir ve anti-enflamatuvar olaylarda da etkilidir (77).

Hem IL-1 hem de IL-18, mezenkimal hücreler üzerinde hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve endotel hücreleri üzerinde vasküler-hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da artırır. Bu özelliği de, enflamatuvar ve immün sistem hücrelerinin ekstravasküler boşluğa sızmasını teşvik eder. IL-1 ve IL-18 ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörünün ekspresyonunu artırarak bir anjiyojenik faktör olarak kan damarı oluşumu ve bölgenin beslenmesinde de rol oynar (78).

İnflamatuvar hastalıklarda mikroçevrede hipoksi ve inflamasyon genelde birliktelik göstermektedir. Hipoksinin bağışıklık hücrelerindeki enflamatuvar yollar üzerinde etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle, doku mikroçevresinde zengin bir proinflamatuvar sitokin ağının varlığının hipoksi yolunun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynadığı öne sürülmüştür. TNF- α ve IL-1- β , hipoksiye bağlı sinyalleşmenin düzenlenmesi üzerindeki etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle HIF yolu, normoksik ve hipoksik koşullar altında çoklu hücre tipleri tarafından sitokin üretiminin düzenlenmesinde doğrudan bir rol oynar (79).

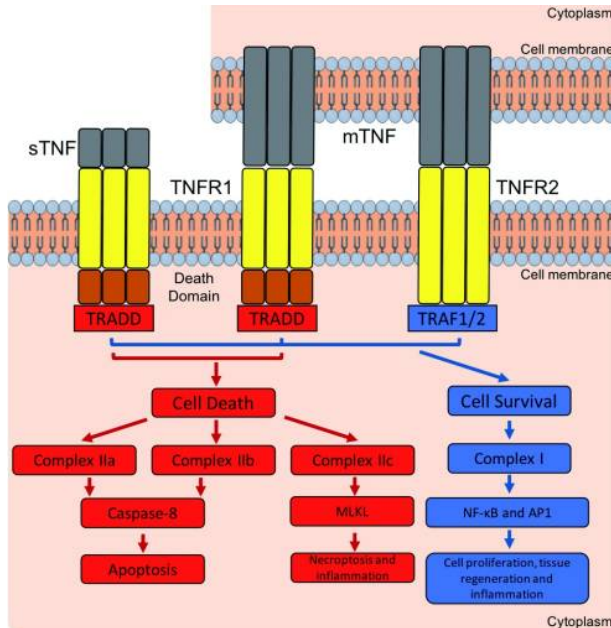
IL-1 aynı zamanda miyeloid serilerinde farklılaşma yoluyla kemik iliği kök hücrelerini uyarır. IL-1 ve TNF çoğu yerde birlikte sentezlenip birlikte çalışmaktadır fakat ikisi nin de birbirinden farklı özellikleri mevcuttur. TNF- α reseptör sinyali programlanmış hücre ölümünü indüklerken, IL-1 reseptör sinyalini indükleyememektedir. IL-1 bir hematopoietik büyüme faktörüdür (80).

Yapılan çalışmalarda endometriozis ve IL-1 beta arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde özellikle peritoneal sıvı da endometriozisli hastalarda daha yüksek IL-1- β seviyelerinin varlığı gösterilmiştir (81).

Tümör Nekroz Faktör-Alfa (TNF- α)

TNF ilk önce hücre yüzeyinde eksprese edilen 233-amino-asitlik transmembran proteini (mTNF) olarak üretilir. Üretiminin ardından ya bu şekilde görev alır ya da TNF-dönüştürücü enzim tarafından aktif olarak bölünerek 157-amino-amino- asitte solubl TNF (sTNF) formu haline geçer (82). mTNF ve sTNF'nin her ikisi de reseptörleri aracılığıyla etkilerini gerçekleştirir. (Şekil-6). TNF reseptör-1 (TNFR-1) tüm insan dokularında eksprese edilebilir. TNFR-2 ise başta immün hücreler olmak üzere, nöronlarda ve endotel hücrelerinde eksprese edilir (83,84). Makrofajlar tarafından sentezlenmekle birlikte (85) T ve B lenfositleri, mast hücreleri, NK hücreler, nötrofiller, fibroblastlar ve osteoklastlar gibi birçok hücrede salgılanmaktadır (86).

TNF- α ile uyarılan hücre çoğalarak ya da apoptoz geçirek tepki verir. TNF- α , akut ve kronik enflamatuvar durumlarda konak tepkilerine aracılık ederek hücreyi enfeksiyon ve maligniteden korunmakta rol oynamaktadır (87). Aynı zamanda osteoblast aktivitesini baskıladığı ve osteoklast proliferasyonunu ve farklılaşmasını indüklediği gösterilmiştir (88).



Şekil-6: STNF / MTNF (89)

TNF- α 'nın proinflamatuvar aktivitesi iyi bilinmekte ve çok sayıda hastalıkla ilişkilendirilmektedir (90). TNF- α salınımının düzensizliği enfeksiyon, malignite (91), otoimmün hastalık (92,93), ateroskleroz (94), Alzheimer hastalığı (95) ve inflamatuvar barsak hastalığı (96) gibi çok çeşitli patolojik durumlarla bağlantılıdır. TNF- α ayrıca enflamasyon, farklılaşma, lipid metabolizması ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli gelişimsel ve immünolojik süreçlerin modüle edilmesinde çeşitli roller oynamaktadır (97–99). İnsan immün sisteminin neredeyse tüm bileşenlerinin TNF- α ile fonksiyonel bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir (100). Yaygın olarak bir proinflamatuvar sitokin olarak bilinen TNF- α otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır (101).

Bu çalışmalar TNF- α 'nın endometriozis gelişiminde önemli bir rolü olduğunu göstermiştir (102). Örneğin, endometriozis tanılı hastaların peritoneal sıvı örneklerinde ölçülen TNF- α düzeyi hastalığın şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, TNF- α 'nın ektopik bölgelerdeki endometriyal stromal hücrelerin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (103). Aynı zamanda insanlarda endometriozis ve ağrı ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlarda da mevcuttur (104).

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada anti-TNF- α tedavisinin, deneysel olarak indüklemiş olan endometriozis gelişimini engellediği gösterilmiştir (105) bu bulgular ışığında günümüzde tedaviye yönelik çalışmalar bu yöne doğru şekillenmiştir.

Transforming Growth Faktör-Beta (TGF- β)

Transforming Growth Faktör-Beta (TGF- β) ailesi; hücre proliferasyonu, migrasyonu, hayatta kalması ve farklılaşması gibi bir çok

biyolojik yolakta rol alan sitokinlerdir. Bu aile üyeleri arasında kemik morfogenetik proteinleri, büyüme ve farklılaşma faktörleri, aktivinler ve TGF- β bulunur. Bunlar; salgılandıkları farklı dokularda salgılandıkları hücre tipine özgü etkiler ortaya çıkarmaktadır (106).

TGF- β , üç proteinden oluşan büyük bir kompleks içinde salgılanır. Bu üç TGF- β izoformu (TGF- β 1, - β 2 ve - β 3), hücre farklılaşması, migrasyonu, proliferasyonu ve gen ekspresyonunun merkezi düzenleyicileri olarak görev alırlar. TGF- β 'lerin ana kaynağı başta trombositler olmak üzere, T hücreleri, fibroblastlar ve mast hücrelerinden de salgılanır (107).

Birçok immün ve immün olmayan hücre TGF- β üretebilir, ancak her zaman fonksiyonel etkiler göstermek için aktive edilmesi gereken inaktif bir kompleks olarak üretilir. Bu nedenle, TGF- β 'nin aktivasyonu, TGF- β fonksiyonunu kontrol eden çok önemli bir düzenleme katmanı sağlar (108).

Ekstrasellüler matriks (ECM) ve proteaza bağlı mekanizmalar aracılığıyla yaralanmanın ardından salınabilen ve aktive edilebilen önemli TGF- β depoları (proteoglikanlara, kollajenlere veya fibronektine bağlı) mevcuttur. Ekstrasellüler matriks (ECM) proteinlerinin aşırı veya düzensiz birikimi sonucu oluşan fibrozis ile seyreden hastalıklarda TGF- β 'nin etkisi, her bir patolojik durumu karakterize eden spesifik hücre değişimlerinde rol oynar (107).

TGF- β 'ler yetişkin ve embriyonik büyüme ve gelişmesinde, anjiyogenez enflamasyon, onarım ve konak direnç mekanizmalarının düzenlenmesinde rol oynar. TGF- β 'ların hem otokrin hem de parakrin etkileri olduğu gibi, proinflamatuvar ve fibrojenik etkileri de mevcuttur. In vivo çalışmalarla, TGF- β 'nin yara reepitelizasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. (109)

Endoglin, fetal trofoblastlar gibi hücrelerde TGF- β 1 ve β 3'ün büyümeyi inhibe edici yanıtına aracılık ederek maternal uterus dokularının trofoblast istilasını inhibe edebilir (110). TGF- β 'lar, endometriyumda yüksek düzeylerde eksprese edilerek diferansiyasyonda rol oynar. Endometriozis tanılı hastalardan alınmış olan peritoneal sıvı örneklerinde TGF- β varlığının

tespit edilmiş olması, TGF- β 'nın endometriozis oluşumunda ve/veya idamesinde çok önemli olabileceği yönünde bilgi vermektedir (111).

TGF- β ailesi sinyal yollarında hatalı regülasyona sebep olan genetik değişimler, kanser, fibroz, kemik, kas, kardiyovasküler ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarla nedensel olarak ilişkilendirilmektedir (112).

Indoleamine-2,3-Dioksijenaz (IDO)

IDO, maternal-fetal toleransta immünsupresyonla ilişkili bir molekül olarak tanımlanmıştır (113). 2017'de ise Lewis-Ballester ve ark. IDO nun yapısını ve triptofan substratı ile etkileşim bölgelerini ortaya çıkardığını bildirmiştir (114).

İndoleamin 2,3-dioksijenaz (IDO), triptofanın parçalanmasındaki ilk ve hız sınırlayıcı adımı katalize eden heme içeren bir oksidoredüktaz enzimidir. IDO'nun çeşitli fizyolojik ve patolojik bağlamlarda immün sistem yanıtlarının merkezi bir düzenleyicisi olduğu, çoğunlukla bağışıklık yanıtında, kendini regüle etmede çok yönlü negatif geri bildirim mekanizması olarak hizmet ettiği ve böylece immün dengenin sağlanmasında anahtar bir role sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (115). IDO triptofanın ekstra hepatik dokularda yıkımını sağlayan kinürinin yolağının ilk ve hız sınırlayıcı enzimidir (116).

IDO hücre içerisinde plasenta, akciğer, bağırsaklar, dalak, karaciğer, mide ve beyin hücresinde gösterilmiştir. IDO miyeloid bağlantılı hücrelerde (monositler, makrofajlar ve eozinofiller) (117) epitelyal hücreler, fibroblastlar, vasküler düz kas hücreleri (116) ve de bazı tümör hücre hatlarında IFN- γ aracılığı ile indüklenebilir (118,119).

Sonuç olarak, mevcut kanıtlar, IDO'nun sadece Kyn yolundaki bir enzim olmadığını, aynı zamanda farklı mekanizmalar yoluyla katalitik olmayan fonksiyonlara aracılık eden bir protein olduğunu göstermektedir. IDO'nun enzim aktivitesine ek olarak allojenik fetüse karşı maternal toleransı desteklemek, transplant reddini bastırmak, otoimmün bozuklukları düzenlemek vb. görevleri mevcuttur (120).

Mevcut kanıtlar,IDO'nun trofoblast hücreleri, desidua stroma hücreleri, desidua bağışıklık hücreleri (örneğin, doğal öldürücü hücreler, T hücreleri ve makrofajlar), desidua ve koryonun vasküler endotel hücreleri gibi hücreler üzerindeki etkisi yoluyla maternal-fetal toleransta etkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca,IDO'nun ekspresyonu ve aktivitesi, gebe olmayan, gebe ve riskli gebe durumları arasında farklıdır. IDO, normal gebelikte, immün baskılama ve fetal invazyon ve dolaşımın düzenlenmesi yoluyla önemli roller oynar (121).

IDO, memelilerde gebelik, tümör direnci, otoimmünite ve kronik enflamasyon gibi çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik koşullar altında yerel T hücresi yanıtlarını baskılayarak immün sistem toleransını destekler (122).

Mezenkimal kök hücrelerin immünoşüpresif özellikleri, immün hücre alt kümelerinin proliferasyonu, farklılaşması müdahale eden çeşitli çözünür faktörlere, hücre yüzey moleküllerine ve hücre içi enzimlere bağlıdır. Bu moleküllerden IDO, en azından insanda, lenfosit proliferasyonunu inhibe etmede önemli bir rol oynar. İndoleamin 2,3-dioksijenaz, amino asit triptofanını mikro ortamdan tüketerek metabolik bir blokajı yükseltir. Triptofan eksikliği, lenfosit proliferasyonunu engeller ve böylece bir bağışıklık tepkisinin oluşmasını engeller (Hoogduijn, 2015). Bunlara ek olarak yapılan çalışmalarda IDO ekspresyonunun çeşitli malignitelere yükseldiği gösterilmiştir (123). Son olarak da; kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda da artan IDO seviyeleri gözlenmiştir (124).

IDO'nun normalde düşük bazal ekspresyona sahip olduğu, ancak tek başına IFN- γ tarafından hızla indüklendiği veya spesifik hücre tiplerinde IL-1 β ve TNF- α ve lipopolisakkarit dahil olmak üzere diğer proinflatuar uyaranlar ile sinerji oluşturduğu bildirilmiştir (125,126) . Bu proinflatuar sitokinler, endometriozisli kadınlardan alınan ektopik lezyon ve periton sıvısında da yüksek oranda bulunmuştur (127). Bu nedenle, bu proinflatuar sitokinler, endometrioziste değerlendirilmesi gereken yüksek IDO seviyesine de katkıda bulunabilir (128).

III.B.e. İnflatuar Değişiklikler

Endometriozise yatkınlıkta temelde değişmiş bir bağışıklık sistemi için daha fazla destek, etkilenmiş hastalarda otoimmün (sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Sjögren sendromu, otoimmün tiroid hastalığı) ve atopik hastalık (alerjiler, astım ve egzama) arasında yüksek bir uyum olduğunu gösteren çalışmalardan yola çıkarak düşünölmüştür (129). Endometriozis ile ilişkili bir dizi organa özgü olmayan antikor pozitifliği mevcuttur (130). Birçok çalışma, pozitif anti-TPO titresinin yüksek prevalansının kanıtladığı gibi, otoimmün tiroid hastalığının endometriozisle ilişkili infertilite ile kümelendiğini de göstermiştir (131,132).

III.B.f. Kök Hücre Kuramı

Endometriyal dokunun de-novo gelişiminin, endometriumdaki endojen kök hücrelerden meydana geldiği varsayılmaktadır (133,134). Son on yılda, kemik iliği kaynaklı hücrelerin de endometriyal hücrelere farklılaşabilme ve uygun şekilde ektopik endometriyal implantların gelişiminde rol oynayabilme olasılığını ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Eğer etyolojinde kök hücre kuramı varsa, bu, akciğer gibi periton boşluğu dışındaki yerlerde ektopik dokunun nasıl oluşabileceğini açıklamaya yardımcı olacaktır. Endometriyal hücrelerin kemik iliği mezenkimal kök hücrelerinden türetilebileceğinin kanıtı, hücrelerin HLA tipine göre tanımlanabilmesini sağlayan tek bir antijen uyumsuz ilgili donörden ilik alan kadın allojenik kemik iliği nakli alıcıları üzerinde yapılan çalışmadan gelir. Çalışma, alıcıların endometriyal biyopsilerinde donör kaynaklı endometriyal hücrelerin varlığını dikkat çekici bir şekilde göstermiştir (135). Bu bulgu, kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin insan uterin endometriyumuna farklılaşabileceğini düşündürdü. 2007'de yapılan ek bir çalışmada, bir fare modeli kullanıldı ve erkek donörden türetilmiş kemik iliği hücreleri kadın kemik iliğine nakledildi. Transplantasyondan sonra, erkek donör kaynaklı kemik iliği hücreleri (Y kromozomu tarafından tanınabilir) uterus endometriyumunda bulundu ve hem epidermal hem de stromal hücrelere farklılaştı. Bu, erkek donörlerden alınan

kemik iliği kök hücrelerinin endometrium de novo oluşturabileceğini kanıtlayan bir kanıttır ve mezenkimal kökenlerini kanıtlar. Bu çalışma ayrıca, daha önce histerektomi uygulanmış farelerde ektopik endometriyal implantlarda kemik iliği kaynaklı hücrelerin varlığını göstererek, kök hücrelerin endometriyozu aşılama yeteneğini de gösterdi. Endometriyal doku ektopik yerleşimine rağmen kök hücreleri kendine çekebilmelidir. Yukarıdaki kanıtlar, endometriyal olmayan bir kök hücre kaynağının hem uterusu hem de ektopik implantlarda endometriyal hücrelere yol açabileceğini göstermektedir. Bu, özellikle kemik iliğinden türetilen hücrelerden bazı endometriozislerin alternatif bir kaynağı olduğunu düşündürür (134).

Endometriozisin altından bir poligenetik/poliepigenetik mekanizma olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Fakat elimizdeki verilere göre tek bir sebep gösterilememiştir. Doğumda aktarılan bir dizi genetik ve epigenetik olay, kalıtsal yönleri, yatkınlığı ve endometriyum, immünoloji ve plasentasyondaki endometriozis ile ilişkili değişiklikleri açıklayabilir (136).

Sonuç olarak endometriozis neden olduğu net açıklanamamış ve birden fazla teori ile açıklanmaya çalışılan bir hastalıktır.

IV. Tanı ve Sınıflandırma

Tüm hastalıkların hassas tanı ve etkin tedavisinde en önde gelen basamaklardan biri ayrıntılı bir anamnezin alınmasıdır. Endometriozis tanısı alan hasta anamnezleri incelendiğinde, polikliniğe başvuru sebeplerinin sıklıkla ağrı ve infertilite şikayetleri olduğu göze çarpmaktadır (1).

IV.A. Semptomlar

IV.A.a. Ağrı

Endometriozis tanısı almış olan hastalarda, ağrı en sık görülen belirtidir. Endometrioziste ağrı semptomlarının artmasının çeşitli sebepleri bulunmaktadır (1).

Bu nedenlerden biri, pelvisin oldukça vaskülarize ve sinir demetleri ile çevrili bir yapı olmasıdır. , Bu bölgeden gelen ağrı impulsları işlenerek yoğun bir şekilde beyne gönderilir. Pelvisin bu özelliği, diğer birçok faktörle birlikte, endometriozis ile ilişkili ağrı sendromunu meydana getirmektedir. Endometriozis tanısı almış olan kadınlarda periton sıvısı, yüksek düzeylerde, nörogenezi destekleyen büyüme faktörü içermektedir. Bu nedenle endometriotik doku içinde, sempatik ve duysal sinir liflerinin oranı ve endometriotik nodüller içinde bulunan sinir yoğunluğu artar. (137,138).

Diğer bir ağrı sebebi olarak; endometriotik implantlarda sinir lifi sıkışması veya basısı olduğu tespit edilmiştir (139).

IV.A.b. İnfertilite

Endometriozis ve infertilite ilişkisi, henüz tüm bileşenleriyle aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, tüm infertil hastaların %25-50'sinin, özellikle infertilite tablosuna şiddetli dismenorenin de eşlik ettiği durumlarda, endometriozisten etkilendiği ve, tüm endometriozis hastalarının %30-50'sinin subfertil olduğu bilinmektedir. Endometriozis ve infertilite arasında bağlantı olduğu görülmekle birlikte ilişki mekanizması henüz tartışmalı bir konu olarak varlığını sürdürmektedir (140).

Endometriozis tanılı kadınların %50'den fazlasında cinsel aktivitelerini engelleyen dispareni şikayeti mevcuttur. Bu şikayet nedeniyle bu bireyler sağlıklı hemcinslerine kıyasla daha az cinsel ilişki deneyimlemektedirler. Bu da gebelik gerçekleşme ihtimalini azaltır. Uterusun, overler, periton ve pelviste endometriozise bağlı olarak gelişmiş olan enflamatuar ortam da başarılı gebe kalma oranlarını olumsuz etkilemektedir (141).

Periton boşluğundaki kronik inflamasyon, belirgin adezyonlara ve temel anatomik değişikliklere yol açar ve fizyolojik işlevi etkiler. Bu nedenle, yaygın adezyon ve anatomik değişikliklerin de fertilitate bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (142,143).

IV.B. Muayene

Endometriozis tanısı koymada görüntüleme yöntemlerinin başarısının yanı sıra, pelvik muayene de etkili yöntemlerden biridir. Karın palpasyonundan başlayarak yavaşça ve dikkatle gerçekleştirilerek pelvik muayeneye geçilmelidir. Uterin/mesane poşunun, Douglas poşunun ve adneksin bimanuel palpasyonu ile, endometrioziste tipik olarak gözlenen son derece ağrılı bölgelerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Uterosakral ligamanın tutulumu veya Douglas poşundaki adezyonlara bağlı olarak sıklıkla sabit uterus retroversiyonu gözlemlenebilmektedir., Endometriozisin başka bir tipik belirtisi de ağrılı uterin mobilizasyonudur. Adenomyozis varlığı durumunda uterin fundus kompresyonu sıklıkla ağrılı olarak izlenmektedir. Uterus-sakral bağların aşırı derecede ağrılı palpasyonu ise sıklıkla disparoniye işaret etmektedir. Muayene sırasında daima hastanın yüzüne bakılarak ağrının tam olarak nerede daha yoğun olduğu ve hastalığın klinik boyutu ile ilgili bilgi edinmek mümkündür (144).

IV.C. Laboratuvar Değerleri

Endometriozisin tanımlandığı yıllardan bugüne kadar gerçekleştirilmiş olan çok sayıda araştırmaya rağmen, endometriozis tanısının daha hassas konulabilmesine yardımcı olacak spesifik semptom ve testlerin bulunmuyor olması, hızlı teşhis ve tedaviye engel teşkil etmektedir. Çeşitli araştırmalar sonucunda tanıya destek olabilecek etkinlikte olması beklenen potansiyel biyobelirteçlerin büyük çoğunluğu hedeflenen klinik faydayı sağlamadığından çok azı klinik uygulamaya geçebilmiştir. Bu biyobelirteçler arasında CA-125 serumu en çok çalışılan ve kullanılan serumdur, ancak yapılan klinik çalışmalarda tanısız performansının düşük olduğu gösterilmiştir. Endometriozisin kronik inflamatuvar sürecine dahil olan hormonlar, sitokinler, kemokinler, anjiyojenik faktörler, oksidatif stres gibi çeşitli faktörler, hastalığın patogenezinde rol oynamakta olduğundan ve kapsamlı bir şekilde incelenmiştir, ancak hiçbiri tek başına hastalığı doğru bir

şekilde tanımlamakta yeterli olmamıştır. Endometriozis tanısını doğrudan koymakta kullanılabilen tek bir kan testi bulunmamaktadır (3).

IV.C.a. Kanser Antijeni 125 (CA-125)

CA-125, potansiyel bir belirteç olarak en yaygın olarak çalışılan glikoproteindir (145). CA125, embriyonik gelişim sırasında çöломik epitelde üretilen, yaygın olarak bilinen bir tümör belirteçidir (3). MUC16 geni tarafından kodlanan Müsin-16 olarak da bilinmektedir (146). MUC16, oküler yüzey epiteli, üst solunum yolunda plevral, peritoneal ve pelvik boşluklar gibi vücut boşluklarını kaplayan mezotelyum, iç organlar ve kadın üreme sisteminde endometriyum, tubalar ve overler gibi bileşenlerde ifade edilmektedir. (147). MUC16'nın hücre yapışmasını önlediği ve MUC16 kaybının, trofoblast adezyonunu ve embriyonun uterusu implantasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (148).

MUC16 hücre dışı fraksiyon kan dolaşımına salgılandığından kanser teşhis ve izleminde kullanılabilen bir biyobelirteçtir. MUC16/CA-125, over epitel hücrelerinin en iyi bilinen tümör belirteci olmakla birlikte tümör spesifik değildir. Meme, endometriyum ve akciğer kanseri tanısı almış olan hastaların yanısıra, gastrointestinal ve enflamatuar hastalıklarda konsantrasyonunda yükseliş gözlemlenmektedir. CA-125 seviyesindeki yükseliş, epitelyal over kanserinin tanımlanmasında en güvenilir belirteçtir. Endometriozis endometriyal ve mezotelyal hücreler tarafından CA-125'in dolaşıma salgılandığı inflamatuvar bir hastalık olduğundan, bu tanıyı almış hastalarda da yüksek düzeylerde CA-125 gözlemlenmiş (149–151) ve immünohistokimyasal çalışmalarla da endometriyotik lezyonda CA-125 varlığı gösterilmiştir (152).

CA-125 yaygın kullanıma girmiş olan bir belirteç olmasına rağmen tanıya eşlik eden sınır değeri belirlenememiştir. Çoğu çalışmada, 35 U/MI üst noktası olarak kabul edilmekle birlikte menopoz öncesi ve sonrası kadınlarda belirteç seviyesinin farklı olduğu varsayılmaktadır. En uygun tepe noktasının menopoz öncesi kadınlarda 37 U/mL, postmenopozal kadınlarda ise 35 U/mL olduğu gösterilmiştir (153). Ne yazık ki, CA-125'in 30 ünite/ml,'den düşük olarak gözlenmesi endometriyozis tanı olasılığını ortadan kaldırmaz (154)

CA-125'in duyarlılığının araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar gözlemlenmiştir (154,155). Bununla birlikte, CA-125 değerleri adet döngüsü boyunca farklı evrelerde dalgalanmalar göstermekte ve değer genellikle adet sırasında daha yüksek olarak gözlemlenmektedir. Bu durumun endometriyal hücrelerin artan inflamatuvar aktivitesinden kaynaklanmakta olduğu söylenebilir. Adet döngüsünün ortasında CA-125'in pozitif sonuç vermesi, kişinin endometriozis riskinin çok yüksek olduğunun göstergesi olarak tanımlanmaktadır (150).

CA-125 düzeyleri, endometriozis evreleri arasında da farklılık göstermektedir. Yüksek CA-125 düzeyi ile endometriozis evresi arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (156). CA-125'in endometriozis evre III ve IV'te hassasiyeti %63,1 iken, evre I ve II'de sadece %24,8'dir. Bu nedenle, adezyonların mevcut olduğu durumlar ile derin infiltratif endometrioziste CA-125 testi daha yüksek bir değer verebilmektedir (154).

CA-125 görece düşük duyarlılık ve özgüllüğüne rağmen günümüz klinik uygulamalarında endometriozis tanısında yaygın olarak kullanılan tek belirteç olmaya devam etmektedir. Bugüne kadar CA-125, tanısal bir belirteç olmaktan çok bir prognostik bir araç olarak kullanılmıştır. Tanı sürecinde, endometriozis semptomlarının yanısıra CA-125 düzeyinin ≥ 35 U/mL olarak gözlenmesinin tanı süresini kısaltabileceğine ve uygun tedavinin daha erken uygulanmasını sağlayabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (154,157).

Endometriozis tedavisi görmekte olan hastalarda, ikinci bakış laparoskopi sonucu negatif olarak gözlemlendiğinde ortalama CA-125 değeri,

endometriozisi tanısı olup tedaviye başlamamış olan kadınlara göre anlamlı derecede düşük olarak gözlenmiştir (158).

Mihalyi ve arkadaşları, adet döngüsünün sekretuar fazında CA-125 ölçümleriyle birlikte IL-8 ve TNF- α ölçümlerinin de yapılmasının endometriozisi %89.7 duyarlılık ve %71.1 özgüllük ile çalıştığını göstermişlerdir (159). Irungu ve arkadaşları ayrıca CA-125 ile birlikte VEGF ve 'in da ölçüldüğü bi başka panelin %64 duyarlılığa ve %80 özgüllüğe sahip olduğunu göstermişlerdir (160). Benzer panellerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar sürmekte olup, CA-125'in endometriozis tanısında tek belirteç olarak kullanılması önerilmemektedir (161). Ölçüm değerinin tanı amaçlı kullanıldığı durumlarda ise, elde edilen ölçüm değerinin hastalığın evresi, menstruasyon fazı, hastanın yaşı gibi bileşenler ile birlikte dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir.

IV.C.b. Kanser Antijeni 19-9 (CA 19-9)

Sialil-LewisA olarak da bilinen CA19-9, genellikle hücre yüzeyinde bulunan O-glikanlara bağlanan bir tetrasakarittir ve yaygın olarak pankreas kanseri tespitinde kullanılır (162). Bu yüzey antijeni, endometriozis tanılı hastalarda da ektopik endometriyum tarafından salgılanarak kan dolaşımına salınabilen epitel hücreleri tarafından üretilebilmektedir (163,164). Endometriozis tanılı hastalarda CA19-9 düzeylerinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek değerlerde bulunduğu gözlemlenmiştir. Ancak CA19-9 ölçüm duyarlılığının, CA-125'e göre anlamlı olarak daha düşük olduğu belirlenmiştir (165). CA19-9 özgüllük ve duyarlılığı CA-125 ile karşılaştırıldığında, sırasıyla %86-89 ve %52-61 olarak gözlemlenmektedir (166).

CA 19-9, özellikle mide-bağırsak kanserlerinin tanısında kullanılmakta olan bir tümör belirteçidir. Endometriyumun da CA 19-9 ürettiğinin anlaşılmasıyla, belirtecin endometriozis teşhisinde kullanılabilirliği araştırılmış ancak son derece tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Bir bilimsel çalışmada CA 19-9'un endometriozis ile ilişkili olmadığı gözlemlenirken (167)

başka bir çalışmada ise ileri evre endometriozis tanılı hastalarda CA19-9 düzeylerinin yüksek olduğu rapor edilmiştir (151).

IV.C.c. Anti-Müllerian Hormon (AMH)

Anti-müllerian hormon, adını müllerian kanalların gerilemesini indükleyerek erkek cinsiyet farklılaşmasında aldığı rolden alan transforming growth faktör beta (TGF- β) ailesinin bir üyesi olan dimerik bir glikoproteindir. AMH erkeklerde intrauterinden yaklaşık sekizinci haftada salgılanarak Müllerian kanalların gerilemesine yol açar. AMH, kadınlarda over rezervini gözlemlemede kullanılan bir serum belirteci olarak bilinir. AMH overde, birincil aşamadan küçük antral aşamaya kadar büyümekte olan foliküllerin granüloza hücreleri tarafından sentezlenir. AMH ekspresyonu folikül uyarıcı hormon (FSH) bağımlı dominant folikül seçimden sonra, kaybolur, ancak preovulatar foliküllerin kümülüs hücrelerinde ekspresyonu devam eder. 8 mm'ye kadar olan foliküllerde AMH ekspresyon seviyelerinin yükseldiği, 8 mm'den büyük foliküllerde ise AMH ekspresyonunun olmadığı gözlemlenmiştir (168,169).

Erken foliküler evrede sentezlenen AMH, folikülogenez üzerinde negatif kontrol sağlamaktadır. AMH, folikülogenezin iki temel mekanizması üzerinde etki gösterir. Bu mekanizmalardan ilki, AMH'nin premordiyal folikül aktivasyonu üzerinde durdurucu bir etki sağlayarak, her adet döngüsünde çok büyük bir folikül kohortunun toplanmasını önlemesidir (170); ikincisi, AMH'nin negatif feedback ile FSH düzeylerini düşürmesidir. Yani ne kadar çok folikül büyürse, o kadar az AMH sentezlenmektedir. Böylece olgun foliküllerin FSH'ye duyarlılığını sağlayan negatif feedback bir azalma gözlemlenmektedir (171).

Serum AMH seviyeleri yaşla ters orantılıdır (172,173) ancak adet döngüsü boyunca görece sabit seviyelerde bulunur (174) ve herhangi bir zamanda ölçülebilirler (175).

AMH'nin, IVF için overlerin hiperstimülasyonunu overyan tepkiyi ve menopoz zamanlamasını öngördüğü ve yumurtalık folikül rezervindeki iyatrojenik hasarı gösterdiği öne sürülmüştür (176).

IV.C.d. Görüntüleme Yöntemleri

Endometriozis tanısında altın standart, ektopik endometriyal dokunun laparoskopik operasyonla alınmasının ardından dokunun histolojik değerlendirilmesidir. Bunun yanısıra ultrasonografi kolay erişilebilir oluşu, invazyon derecesinin düşüklüğü ve düşük maliyetli oluşu nedeniyle pelvik endometriozisin değerlendirilmesinde birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin kısıtlılıkları ise, yöntemin sınırlı bir görüş alanı sağlaması ve görüntüleme kalitesinin operatör bağımlı olmasıdır. Günümüzde MRG de tanı ve ameliyat öncesi planlama için değerli bir araç olarak kabul edilmektedir. Daha pahalı ve zaman alıcı olmasına rağmen, MRG ultrasonografinin sahip olmadığı avantajlar sunmaktadır. MRG ultrasonografiye göre daha objektiftir ve çok yönlü geniş bir görüş alanı sağlamaktadır. Bunun yanısıra MRG'nin mükemmel kontrast çözünürlüğü nedeniyle, birkaç MR dizisinin kombinasyonu, endometriozis lokasyon ve histolojik özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi sağlayabilir (177).

V. Endometriozis ve Over Rezervi İlişkisi

Endometriozis varlığında over rezervinin çeşitli şekillerde etkilendiği saptanmıştır ancak endometriozis ve over rezervi ilişki mekanizması tüm bileşenleriyle aydınlatılabildiği değildir. Endometriozis hastalarının yaklaşık %17-44'ünde hastalık tablosuna endometriomaların da eşlik ettiği gözlenmiştir (178).

Endometriomanın kendi başına over rezervi üzerindeki etkisi hala kesinlik kazanmamıştır. Endometrioma varlığının kendiliğinden çevredeki sağlıklı over dokusunda hasara neden olabileceği ihtimaller arasındadır. Yapılan çalışmalarda endometriomayı çevreleyen dokuda gözlenen foliküler yoğunluğun sağlıklı overlere göre daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Endometrioma oluşumu gerçekleşirken çevre dokuda immünolojik sistemi harekete geçirerek yüksek konsantrasyonlarda serbest demir reaktif oksijen türleri (ROS), proteolitik enzimler ve enflamatuar moleküllerin sentezlenmesine sebep olur (179,180)

ROS normal hücre metabolizması sırasında, oksijen tüketiminin bir sonucu olarak üretilirken, antioksidanlar fazla ROS'u detoksifiye ederek oksidatif hasarı önler (181). ROS, süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerini içerir. Oksidatif stres, ROS üretimi, hücrel antioksidan savunmaların bu toksik ajanları uzaklaştırma kapasitesini aştığında ortaya çıkarır. Oksidatif stres, ROS üretimi ile antioksidan savunmalar arasındaki dengenin ROS üretimi lehine bozulması olarak tanımlanır. Bu dengenin bozulması lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu ve DNA hasarı gibi normal doku fonksiyonlarını bozabilen ve patolojik durumlara yol açabilen zararlara neden olabilir (182).

Kist sıvısında oksidatif strese spesifik faktörler değerlendirildiğinde laktoz dehidrogenaz seviyesi (doku hasarının bir belirteci olarak kullanılır), lipid peroksit konsantrasyonları ve aynı zamanda DNA hasarı belirteci olarak 8-hidroksideoksiguanozin de endometrioması olan hastalarda normal over kisti olan hastalara göre daha yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. Endometrioması olan hastalarda diğer over kistlerine kıyasla oksidatif stres belirteçlerinin ekspresyonunun artmış olması, endometriomanın çevre dokuda oksidatif strese neden olduğuna işaret ettiği söylenebilir. Endometriomadaki gözlenen yüksek ROS konsantrasyonu, bu kistlerin diğer kist tiplerine göre daha fazla oksidatif strese maruz kaldığı fikrini desteklemektedir. Aynı zamanda endometrioma içindeki sıvının canlı hücrelerde güçlü bir oksidatif stres indükleyicisi olduğu fikrini de desteklemektedir. ROS ile indüklenen oksidatif stres, proinflamatuar sitokinlerin, adezyon moleküllerinin, büyümenin ve anjiyojenik faktörlerin gen ekspresyonunu ve protein aktivitesini düzenleyerek ve ayrıca mitojenle aktive olan protein kinaz gibi önemli sinyal yollarının normal hareketini etkileyerek hücrel fonksiyonu değiştirir (183).

Endometriomanın neden olduğu oksidan ortamın, over dokusunda hasara neden olduğunu ve oosit kalitesini etkilediğini gösteren bir kanıtlar mevcuttur (184).

Bu sürece ek olarak endometriotik hücrelerde, gen ekspresyon modifikasyonları ve genetik mutasyonlar gibi önemli değişiklikler de gerçekleşmektedir. Normalde kist içeriği ile normal over dokusu arasında over korteksinin kendisinden veya fibro-reaktif dokudan oluşan, bariyer görevi yapan doku mevcuttur. Fakat overi çevreleyen dokulara nüfuz etme potansiyeli olan ROS ve salgılanan proteolitik maddeler, normal over dokusuna zarar verebilir. Bu da foliküler kayıp olarak yansımaktadır (185). Yani bir endometriomada bulunan toksik içerik, oksidatif stres artışı, fibrozis artışı, kortekse özgü stroma kaybı, düz kas hcreti metaplazisi, vaskülarizasyon kusuru sonucunda foliküler olgunlaşmada azalma gibi olumsuzluklara sebep olabilmektedir. (186).

Endometriozisin over rezervi üzerindeki olumsuz etkisi, infertilite sürecini akla getirmelidir. Endometriozis ve over rezervi arasındaki ilişki nedensel olarak açıklanamamasına rağmen, pek çok çalışmada gösterilmiş olan bu ilişkinin fertilitte üzerindeki olumsuz etkisi bilinmektedir (185–187). Endometriozis tanısı almış olan kadınların %30-50'sinin fertilitte sorunu yaşadığı ve infertilite tetkiklerinde endometriomalara sıklıkla rastlandığı bildirilmiştir. İnfertilite ile ilişkili endometriomanın patofizyolojisi ile ilgili tüm detaylar henüz aydınlatılmamıştır. Endometriomalar tubo-over anatomisini bozarak doğrudan doğurganlığa zarar verebilir (188) veya dolaylı olarak oositlerde inflamatuvar (181,189) ve oksidatif hasarı başlatarak daha düşük kaliteli oositlere neden olabilmektedirler (180,190). Bunun yanısıra hem endometrioma varlığının hem de mevcut endometriomanın çıkarılmasının over rezervini olumsuz etkilediği yönünde bulgular sunan çalışmalar bulunmaktadır (191).

Endometriozis tanılı oosit donörlerinden alınmış oositler ile, endometriozis olmayan donörlerden oosit alanlara göre daha düşük gebelik oranları elde ediliği yönündeki bulgular, hastalığın etkisinin yalnızca oosit sayısının azalmasına değil, oosit kalitesinin düşmesine de neden

olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, endometriozis tanılı ve sağlıklı kadınlardan alınan oosit örneklerinin temel morfolojisini ve embriyo gelişiminin incelendiği çalışmalarda, iki grup arasında herhangi bir fark gözlemlenmemiştir (192).

Gebelik oranları şiddetli endometriozisi olan kadınlarda, hastalığı hafif seyreden kadınlara göre önemli ölçüde daha düşüktür (193). Evre IV endometriozisi olan kadınların serum AMH seviyelerinin de önemli ölçüde düşük olarak gözlenmesi, bu bulguları destekler niteliktedir.

Endometriozis tanısı almış olan kadınların büyük çoğunluğu, gebe kalabilmek için ART (Assisted reproductive technology -yardımcı üreme teknolojisi) uygulamalarından yararlanması gerekmektedir. Endometrioma varlığında hastanın In-vitro fertilization / intracytoplasmic sperm injection – intrasitoplasmik sperm enjeksiyonu (IVF/ICSI) döngüsüne başlamadan önce tedavi edilip edilmemesi gerektiği ve hangi tedavinin daha uygun olduğu gibi önemli hususlarla ilgili kesin görüşler yoktur. Günümüzde hala bu konuların aydınlatılmasında büyük randomize çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç bulunmaktadır. Sonuç olarak, günümüzde endometrioma mevcudiyeti durumunda, IVF-ICSI döngülerinden önce sistematik cerrahi tedavi stratejisinin yararlı olabileceği fikrini destekleyecek yeterli kanıt yoktur (194). Bunun nedeni olarak da over rezervine cerrahinin de azaltması olarak düşünülmektedir.

Endometrioması bulunan hastalar arasında, IVF/ICSI öncesinde cerrahi tedavi görmüş olan kadınlar ile intakt endometriomalı kadınlar arasında benzer canlı doğum oranlarına gözlenmiştir (175).

Endometriomanın over rezervine potansiyel zararları göz önünde bulundurulduğunda, zararın derecesini ölçme gerekliliği ön plana çıkmaktadır. Buna yönelik olarak gerçekleştirilen bir çalışmada endometriomalı over ile kontralateral sağlıklı over yapısı gösteren bireylerde her iki over korteksine de biyopsi yapılmıştır. Biyopsi sonuçlarına göre, endometrioma bulunan tarafta erken fazda bulunan foliküllerin daha fazla tükenmiş olduğu, erken folikül alımı ve atrezide artış saptanmıştır. Endometrioması olan kadınlarda over rezervinde gerçekleşmiş olan hasarı

ölçmede uygulanacak optimal over rezerv testi hakkında da çalışmalar bulunmaktadır (194). Çalışma sonuçlarına göre endometriomalı kadınlarda olarak AMH ölçümünün daha güvenilir bir over rezervi biyobelirteci olabileceği söylenebilir (196).

Özetle, mevcut kanıtlara dayalı olarak, endometriomaların varlığının tek başına ovarian fonksiyonu olumsuz etkileme ve oosit toplanması sırasında zorluklar ve riskler oluşturma potansiyeline sahip olduğu söylenebilir. Endometriomanın over rezervi üzerinde olumsuz etki gösterme olasılığı bilinmekle birlikte, etki düzeyinin belirlenmesinde kullanılacak herhangi bir araç mevcut değildir. Bunun yanısıra mevcut endometriomaların tedavi edilmesinin, ya da endometriomalara yapılabilecek cerrahi müdahalelerin IVF başarısı üzerindeki etkisini gösteren kesin bulgular bulunmamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

I. Araştırmanın Özellikleri

Bu prospektif gözlemsel çalışmaya, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Endometriozis Polikliniği ve Jinekoloji Polikliniğine başvurmuş ve Mart 2020 -Aralık 2022 tarihleri arasında endometrioma varlığı saptanmış olan hastalar dahil edilmiştir. Tüm hastalar çalışmanın amacı, protokolü ve bilime katkısı hakkında aydınlatılmıştır. Hastalar, endometrioma varlığı saptanmış hastalardan rutin olarak istenen tetkik sonuçlarının yanısıra kendilerinden alınan kan numunelerinin etik kurallar çerçevesinde başka testlerde kullanılacağı; bu laboratuvar verilerinin kaydedileceği ve yalnızca bilimsel

Çalışma amacı ile kullanılacağı hususunda ayrıntılı olarak bilgilendirilmiştir. Kan örnekleri toplanmadan önce tüm hastalardan yazılı olarak aydınlatılmış onam alınmıştır.

Endometriozis kesin tanısı patolojik değerlendirme sonuçlarına dayalı olarak konulabilen bir hastalık olduğundan, çalışmaya yalnızca endometrioma tanısı ultrasonografik görüntüleme ile şüpheye yer bırakmayacak şekilde net olarak konulabilmiş olan 28 hasta dahil edilmiştir.

II. Etik Kurul Onayı

Etik kurul onayı, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18/03/2020 tarihli ve 2020-5/22 nolu toplantı kararı ile alınmıştır.

Çalışmada kullanılan veri, etik değerler çerçevesinde, yalnızca bilimsel araştırmanın amacına yönelik olarak kullanılmıştır. Hastaların kişisel, demografik, klinik, laboratuvar test sonuçları, görüntüleme sonuçları gibi verileri üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında herhangi bir kurum veya kuruluş ile çıkar ilişkisi kurulmamış ve çalışma etik ve deontolojik değerler göz önünde bulundurularak gerçekleştirilmiştir.

III. Araştırma Protokolü

Çalışma prospektif olarak planlanarak, Mart 2020-Aralık 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Endometriozis Polikliniği ve Jinekoloji Polikliniğine başvuran, ultrasonografik görüntüleme ile endometrioma mevcudiyetinin tespiti ile endometrioma tanısı almış olan hastalar arasından aydınlatılmış onam formunu imzalayarak çalışmaya dahil edilmeyi kabul eden hastalar, tanı anından itibaren hasta takip listesine eklenmiştir.

IV. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya 18-40 yaş arası, ultrasonografik görüntüleme ile endometrioma varlığı saptanan hastalar dahil edilmiştir.

Dışlanma kriterleri:

- 1) <18 yaş veya >40 yaş olması,
 - 2) Geçirilmiş over cerrahisi öyküsü olması,
 - 3) Sistemik romatolojik hastalık varlığı,
 - 4) Anti enflamatuar ilaç kullanımı,
 - 5) Over rezervini etkileyecek ilaç (Oral kontraseptif, GnRH analogu, progesteron) kullanımı,
 - 6) CA-125 düzeylerini etkileyecek hastalık (Perikardiyal efüzyon, bilinen malignite) mevcudiyeti,
- durumlarında, hasta çalışmaya dahil edilmemiştir.

V. Klinik ve Laboratuvar Verilerin Toplanması

V.A. Klinik verilerin toplanması

Çalışmaya dahil edilecek tüm hasta verisi çalışma öncesi planlanan şablonlar oluşturularak kaydedildi. Bu şablona hastanın yaş, vücut kitle indeksi (VKI), sigara kullanımı, sistemik hastalık mevcudiyeti olup olmadığı, mevcut ise hastalığın ne olduğu, hastanın düzenli kullandığı ilaç olup olmadığı ve varsa ne olduğu, polikliniğe başvuru şikayetleri ve şikayet dereceleri, ultrasonografik bulguları ve rutin ve çalışmaya spesifik ölçülen kan değerleri de kaydedildi.

V.B. Laboratuvar verilerinin toplanması

Çalışma boyunca inflamatuvar belirteçlerin over rezervi üzerindeki etkisinin araştırılması amacıyla hastalardan temin edilen periferik kan örnekleri kullanılarak over rezerv belirteçleri, inflamatuvar belirteçler ve akut faz reaktan değerlerinin ölçülmesini sağlayan laboratuvar testleri çalışılmıştır. Bu değerlerden bazıları (AMH, CA-125, C-Reaktif Protein (CRP) , prokalsitonin) hastane rutin laboratuvar testleri kapsamında ölçülebilirken, çalışma kapsamında ölçülen inflamatuvar belirteçler (IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , IL-1- β ve IDO) için ayrı immünojenik laboratuvar çalışmalarının gerçekleştirilmesi gerekmektedir. Bu çalışmalar, ELISA kitleriyle Bursa Uludağ Üniversitesi İmmünoloji Anabilim Dalı merkez laboratuvarında çalışılmıştır.

Hastaların over rezervinin değerlendirilmesi amacıyla başvuru anında ve ilk değerlendirmeyi izleyen 6 ay sonrasında siklus bağımsız AMH değeri ölçüldü. Serum AMH değerlerine ek olarak hastalar over rezerv değerlendirilmesi için ultrasonografik görüntüleme ile muayene edilerek her iki over için antral follikül sayıları kaydedildi.

Hastaların inflamatuvar markerlarının araştırma dışı bir faktörden (enfeksiyon, malignite vb.) etkilenip etkilenmediğinin araştırılması amacıyla rutin tetkiklerde CRP, Prokalsitonin, CA-125 değerleri ölçüldü ve patoloji saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Örnekler Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda endikasyon dahilinde analiz edilerek, çevrimiçi hastane laboratuvar sonuç sistemine kaydedildi.

Tanı anında endometrioma varlığı tespit edilen hastalarından klinik pratikte rutin olarak istenen laboratuvar testlerinde kullanılmak üzere alınan periferik kan numuneleri ile birlikte, 2 adet sarı kapaklı biyokimya tüpüne 10 ml örnek alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı hastanın isim ve protokol no bilgilerinin bulunduğu etiketler ile işaretlenmiş olan Eppendorf tüplerine ayrılarak -30 derecede uygun şartlarda saklanmıştır. IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , IL-1- β ve IDO değerlerinin saptanmasında kullanılacak olan özel kitler temin edilmiştir. Numune alınma aşamasında santrifüj edilerek serumu toplanan ve -30 derecede saklanmış hasta numuneleri ELABSCIENCE® ELISA kitleriyle

çalışılmıştır. Hastalar 6 ay sonra rutin kontrol için geldiklerinde, over rezerv belirteç testleri ve ultrasonografik değerlendirme tekrar edilmiştir.

Rutin Bakılan Değerler ve Referans Aralıkları:

• AMH	<1,2 ng/mL (Düşük over rezervi)
• C-reaktif protein	<2,0 mg/L
• Prokalsitonin	0,01 µg/L
• CA-125	< 34 U/ml düşük , >34 U/ml yüksek

Bu değerler Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Laboratuvarının referans değerleridir.

ELISA testi ile çalışılan inflamatuvar belirteçlerin literatürde kabul görmüş referans aralığı bulunmamaktadır.

V.C. İmmunolojik belirteçlerin ölçülmesi

İnflamatuvar belirteçlerin ölçülmesinde aşağıdaki laboratuvar protokolü uygulanmıştır.

Hasta serumları laboratuvar testinin gerçekleştirileceği gün buzdolabından oda sıcaklığına alınarak çözdürüldü.

Ardından TGF-B harici her bir belirteç için, testin standart solüsyonları seyreltilerek hazırlandı. Her bir belirteç için, hasta numunelerinin çalışılacağı plaklar üzerinde her bir hastaya ait kuyucuk ilgili hasta protokol numaraları ile işaretlendi. İçlerinde hazır olarak çalışılacak belirtecin antijeni bulunan kuyucuklara 100 µl numune eklendi. TGF-B için, kitin kullanma kılavuzunda tarif edildiği şekilde hasta serum örnekleri mevcut

olan asidik solüsyon ile enzimatik olarak aktiveleştirildikten sonra 1/10 dilüsyon uygulanarak kuyucuklara eklendi.

Plaklar 37°C'de 90 dakika inkübe edildi.

Ardından kuyucuklar boşaltılıp 100 µL Biotinylated Detection Ab eklenerek 37°C'de 1 saat inkübe edildi.

İnkübasyondan sonra her hazne boşaltılıp 350 µL ile yıkama solüsyonu ile yıkanıp aspire edildi. Uygun şartlarda kurutuldu. Ve bu işlem 3 kez tekrar edildi.

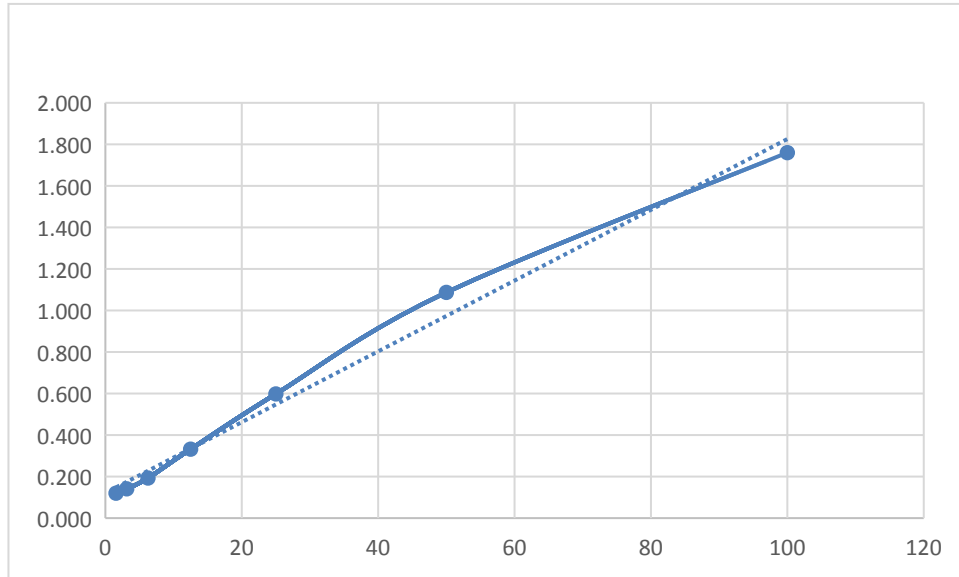
Sonrasında her kuyucuk 100 µL HRP Konjugat çalışma solüsyonu eklenerek 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

Solüsyon boşaltılıp daha önce yapılan yıkama işlemi 5 kez tekrar edildi.

Yıkama işlemi bittikten sonra her kuyucuğa 90 µL Substrat Reaktifi eklenerek 37°C'de yaklaşık 15 dakika karanlık ortamda inkübe edildi.

Gerekli renk değişimleri görüldükten sonra her hazneye 50 µL Durdurma Solüsyonu eklendi.

Standartlar uygun şekilde izlendi ve 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plak okuyucu ile her kuyucuğun optik yoğunluğunu (OD değeri) tek seferde belirlendi ve karşılık gelen sitokin seviyeleri, standart eğri kullanılarak ölçüldü (Grafik-1).



Grafik-1: IL-6 seviyeleri ELISA ışımaya değerleri ile ölçüldükten sonra, standart eğriye göre normalize edilerek gerçek kantitasyon değeri elde edilmiştir.

Hasta sonuçları Excel üzerinde standart eğriye göre normalize edildikten sonra elde edilen OD değerleri pg/mL biriminde kaydedildi. TGF-B için elde edilmiş olan sonuçlar, çalışma başlangıcında gerçekleştirilen dilusyon nedeniyle 10 ile çarpılarak hesaplanmıştır.

V.D. Hasta Takibi

Hastaların 6. ay kontrollerinde ultrasonografi ile over rezerv belirteci olarak antral folikül sayısı ve AMH değerleri ile birlikte CA-125 değerleri de rutin biyokimya laboratuvarında analiz edilerek, hastane sistemine yüklendi.

V.E. Verilerin Toplanması ve Analizi

Hastaların demografik verileri ve klinik bulguları anamneze dayalı olarak hasta dosyalarına kaydedildi. Rutin laboratuvar ölçümleri hastane bilgi yönetim sistemine merkez laboratuvar tarafından kaydedildi. Hasta dosyaları ve HBYS'den alınan veri ile immünolojik belirteçlerin ölçüm değerleri çalışmaya özel derlenmiş olan hasta kayıt dosyasına eklendi.

Hasta grubu demografik ve klinik özellikleri yönünden betimsel istatistikler kullanılarak incelenmiş ve çalışmaya dahil etme – hariç tutma kriterleriyle uyumluluğu kontrol edilmiştir. Hasta grubunun yaş, BMI ve benzeri demografik ve klinik özellikler yönünden homojen olup olmadığı araştırılmıştır.

Hastaların AMH değerlerinin yüzde değişimini hesaplamak için öncelikle hastaların 6. Ay AMH değerlerinden başlangıç AMH değerini çıkarıp aralarındaki farkı bulduk ardından yüzde değişimi hesaplamak için bulduğumuz değeri başlangıç AMH değerine bölüp yüz ile çarptık ve hastaların 6 aylık AMH değişimini bulmuş olduk.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Veriler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama \pm standart sapma (minimum – maksimum), normal dağılıma

uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan (minimum – maksimum) değerleri ile birlikte raporlanmıştır. Başlangıç AMH düzeyi ve AMH düzeyinin değişimi değerlendirilerek oluşturulan hasta grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Yaş, AMH düzeyleri, VAS skorları ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiştir. Analizler SPSS (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapılmış olup tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Bölümüne çeşitli şikayetlerle başvuran ve endometrioma tanısı alan, önceki bölümlerde bahsedilmiş olan kriterlere göre seçilmiş olan 28 kadın hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik değişkenlerine ilişkin dağılım Tablo-1 de verilmiştir.

Tablo-1: Hastaların demografik ve klinik karakteristikleri

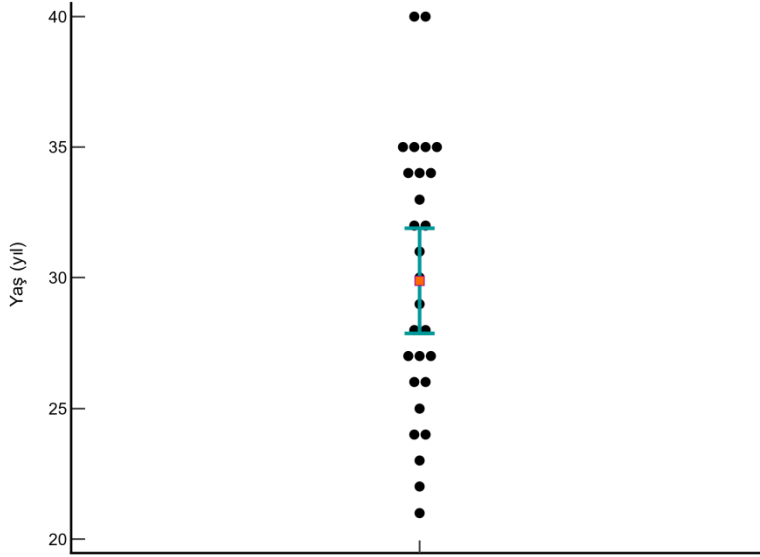
	n=28
Yaş (yıl)	29.89 ± 5.18
Gravida	

0	20(%71.40)
1	3(%10.70)
2	5(%17.90)
BMI (kg/m²)	22.50(17-35)
Sigara Kullanımı	8(%28.60)
Alkol Kullanımı	2(%7.10)
Sistemik Hastalık	9(%32.10)
Şikayet	
1. Dismenore	17(%60.70)
2. Kronik Pelvik Ağrısı	7(%25)
3. Disparoni	1(%3.60)
4. Infertilite	1(%3.60)
5. Amenore	1(%3.60)
6. Oosit Kriyo	1(%3.60)

Sonuçlar ortalama \pm st. sapma (minimum-maksimum), medyan (minimum – maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 29.89 ± 5.18 'dir (minimum: 21 yıl – maksimum: 40 yıl) (Şekil-7). Gravida sayısına göre incelendiğinde ise toplamda tek gebelik öyküsü bulunan hasta oranı %10.70 (n=3), iki gebelik öyküsü bulunan hasta oranı %17.90 (n=5) iken gebelik öyküsü bulunmayan hasta oranı ise %71.40'dir (n=20). Hastaların VKİ ölçümlerine ait medyan değer 22.50 kg/m^2 'dir (minimum: 17 kg/m^2 -maksimum: 35 kg/m^2). Hastaların sigara kullanım oranı %28.60 (n=8) olarak saptanmış olup, 2 hasta alkol kullandığını (sosyal içici) bildirmiştir. Sistemik hastalığı bulunan hasta oranı %32.10'dur (n=9). Bu hastalardan 3 hastada nörolojik sistem hastalığı, 2 hastada kardiyolojik sistemde hastalık, 1 hasta da endokrin sistem hastalığı, 2 hastada da allejik astım, 1 hastada da HCV mevcuttur.

Hastaların başvuru şikayetlerine göre dağılımı incelendiğinde ise %60.70'inin (n=17) dismenore, %25'inin (n=7) kronik pelvik ağrısı ile başvurduğu, disparoni, infertilite, amenore ve oosit kriyo istemi ile ise birer hastanın başvurduğu belirlendi.



Şekil-7: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı

KPA şikayeti ile başvuran hastaların Visual Analog Skala (VAS) skoruna ait medyan değer 5 (minimum:2 – maksimum:7), dismenore şikayeti ile başvuran hasta grubunun ise 8 (minimum: 2 – maksimum:10), disparoni şikayeti ile başvuran hasta grubunun ise 6 (minimum: 2 – maksimum:10)'dır.

Hastaların başlangıç ve 6. ay AMH ölçümleri, bu ölçümler arasındaki değişim ve inflamasyon belirteçlerine ait betimsel istatistikler Tablo-2'de gösterilmiştir.

Tablo-2: AMH düzeyleri ve inflamasyon belirteçlerine ait belirtici istatistikleri

	n=28
AMH (ng/mL)	
Başlangıç	1.98 (0.04-11.85)
6. Ay	1.70 (0.11-12.13)
% $\Delta_{6.ay \rightarrow \text{Başlangıç}}$	↓%10.52 (↓%82.51 - ↑%350)
IL-6 (pg/mL)	0.50 (0-144.77)
IL-8 (pg/mL)	6.72 (0-388.39)
IDO	16.48 (12.32-18.60)
TNF alfa (pg/mL)	1.20 (0.01-4.51)

TGF Beta 1 (pg/mL)	10.61± 2.62 (6.32-16.30)
CA-125 (U/L)	44 (11-204)

Veriler ortalama ± st. sapma (minimum-maksimum) ve medyan (minimum – maksimum) olarak ifade edilmiştir. $\Delta_{6.ay \rightarrow \text{Tedavi Başlangıcı}}$: 6.aya ait AMH ölçümünün tedavi öncesi AMH ölçümüne göre elde edilen % değişim miktarı. ↑: İlgili yüzde değişim değerinin artış gösterdiğini ifade etmektedir. ↓: İlgili yüzde değişim değerinin azalma gösterdiğini ifade etmektedir.

Hastaların tedavi başlangıcında elde edilen medyan AMH ölçümleri 1.98 ng/mL ve 6. ay sonunda elde edilen medyan ölçüm değeri 1.70 ng/mL olup, 6. ay ölçümlerinde başlangıca göre %10.52 düzeyinde azalma gözleendiği belirlenmiştir. Hastaların medyan IL-6 ölçümü 0.50 pg/mL, medyan IL-8 ölçümü 6.72 pg/mL, medyan IDO ölçümü 16.48, medyan TNF- α ölçümü 1.20 pg/mL, ortalama TGF Beta 1 ölçümü 10.61 pg/mL ve CA-125 (referans değer 34 U/L) ölçümüne ait medyan değer ise 44 U/L olarak saptandı.

Hastaların başlangıç AMH ölçümü ile antral folikül sayısı ve 6. ayda ölçülen AMH değeri ve folikül sayılarının başlangıç değerine göre hesaplanan yüzde değişim değeri ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiler Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo-3: İnflamasyon belirteçleri ile AMH düzeyleri ve folikül sayıları arasındaki ilişkiler

	AMH				Folikül Sayısı			
	Başlangıç		% $\Delta_{6.ay \rightarrow \text{Başlangıç}}$		Başlangıç		$\Delta_{6.ay \rightarrow \text{Başlangıç}}$	
	r_s	p	r_s	P	r_s	P	r_s	p
IL-6 (pg/mL)	0.05	0.78 3	-0.09	0.654	0.03	0.891	0.01	0.950
IL-8 (pg/mL)	-0.21	0.28 8	-0.02	0.929	-0.09	0.689	0.03	0.877
IDO	-0.03	0.86 7	0.23	0.180	0.39	0.065	-0.27	0.221
TNF alfa (pg/mL)	-0.19	0.34 2	0.06	0.759	0.17	0.445	-0.02	0.915
TGF Beta 1 (pg/mL)	-0.05	0.82 2	-0.18	0.359	0.03	0.903	-0.12	0.594
CA 125 (U/L)	0.23	0.23	-0.31	0.115	-0.20	0.358	0.21	0.345

		8						
--	--	---	--	--	--	--	--	--

r_s : Spearman korelasyon katsayısı, $\% \Delta_{6.ay \rightarrow \text{Başlangıç}}$: 6.aya ait AMH ölçümünün tedavi öncesi AMH ölçümüne göre elde edilen % değişim miktarı. $\Delta_{6.ay \rightarrow \text{Başlangıç}}$: 6.aya ait folikül sayısının ve başlangıç folikül sayısına göre elde edilen fark değeri

Tablo incelendiğinde hastaların başlangıç AMH ölçümleri ve 6. ayda ölçülen AMH ölçümlerinin başlangıç değerine göre hesaplanan yüzde değişim değeri ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki olmadığı görülmektedir. Benzer şekilde başlangıçtaki folikül sayısı ve 6. ay ölçümünde elde edilen folikül sayısının, başlangıç folikül sayısına göre hesaplanan fark değerinin de inflamasyon belirteçleri ile ilişkili olmadığı görülmektedir.

Tablo-4'te ise Tablo-3'te yer verilen ilişkiler yaş etkisi arındırılarak yeniden incelenmiştir.

Tablo-4: İnflamasyon belirteçleri ile AMH düzeyleri arasındaki ilişkiler

	AMH				Folikül Sayısı			
	Başlangıç		$\% \Delta_{6.ay \rightarrow \text{Başlangıç}}$		Başlangıç		$\Delta_{6.ay \rightarrow \text{Başlangıç}}$	
	r_s	p	r_s	p	r_s	P	r_s	p
IL-6 (pg/mL)	-0.16	0.419	-0.13	0.52	-0.15	0.501	0.11	0.61
				1				9
IL-8 (pg/mL)	-0.27	0.176	-0.02	0.94	0.18	0.433	-0.02	0.91
				2				9
IDO	-0.09	0.657	0.23	0.24	0.19	0.397	-0.14	0.54
				2				6
TNF alfa (pg/mL)	-0.13	0.518	-0.11	0.60	0.14	0.542	0.02	0.93
				3				6
TGF Beta 1 (pg/mL)	-0.14	0.487	-0.03	0.89	0.10	0.649	-0.09	0.70
				8				2
CA-125 (U/L)	0.07	0.744	-0.28	0.16	-0.28	0.21	0.31	0.16
				6				8

r_p : Spearman korelasyon katsayısı, $\% \Delta_{6.ay \rightarrow \text{Başlangıç}}$: 6.aya ait AMH ölçümünün başlangıç AMH ölçümüne göre elde edilen % değişim miktarı. $\Delta_{6.ay \rightarrow \text{Başlangıç}}$: 6.aya ait folikül sayısının tedavi öncesi folikül sayısına göre elde edilen fark değeri

Yaş değişkeninin etkisi arındırıldığında da AMH düzeyleri ve folikül sayısı ile inflamasyon belirteçleri arasında yine ilişki bulunmadığı belirlenmiştir.

Hastaların yaşları ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiler ise Tablo-5'te raporlanmıştır.

Tablo-5: Yaş ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiler

	Yaş	
	r_s	p-değeri
IL-6 (pg/mL)	0.12	0.951
IL-8 (pg/mL)	-0.05	0.814
IDO	-0.15	0.457
TNF alfa (pg/mL)	0.27	0.170
TGF Beta 1 (pg/mL)	-0.08*	0.678
CA 125 (U/L)	0.04	0.852

r_s : Spearman korelasyon katsayısı, r^* : Pearson korelasyon katsayısı

Tablo incelendiğinde yaş ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki olmadığı görülmektedir.

Ağrı VAS skorları ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiler Tablo-6 de verilmiştir.

Tablo-6: İnflamasyon belirteçleri ile AMH düzeyleri arasındaki ilişkiler

VAS Skorları	Dismenore		KPA		Disparuni		Diskinezi	
	r_s	p	r_s	P	r_s	p	r_s	p
IL-6 (pg/mL)	-0.19	0.33 2	0.23	0.23 5	-0.15	0.45	0.07	0.735
IL-8 (pg/mL)	0.21	0.28 5	0.24	0.21 1	-0.03	0.88	0.02	0.903
IDO	0.42	0.02 8	0.04	0.83 4	0.07	0.733	-0.24	0.212
TNF alfa (pg/mL)	-0.22	0.25 8	0.12	0.55 7	-0.29	0.14	-0.13	0.525
TGF Beta 1 (pg/mL)	-0.06	0.75 7	0.09	0.65 4	-0.02	0.91	-0.09	0.652

CA 125 (U/L)	-0.21	0.28	0.00	0.99	0.07	0.711	0.01	0.987
	8	8	7	7	7	7	7	7

r_s : Spearman korelasyon katsayısı

Tablo incelendiğinde dismenore skoru ve IDO düzeyi arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir ($r_s = 0.42$, $p=0.028$). Yaşın artmasıyla birlikte IDO ölçümünün de artış gösterdiği belirlenmiştir. Tabloda yer verilen diğer bulgular incelendiğinde VAS skorları ile inflamasyon belirteçleri arasında ilişki bulunmadığı görülmektedir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar tedavi başlangıcındaki AMH düzeylerine göre 3 grupta tabakalanmıştır. Grup-1 AMH ölçümü <0.5 ng/mL olan, grup-2 AMH ölçümü 0.5 ng/mL ve 1.2 ng/mL arası olan ve grup-3 hastalar ise AMH ölçümü >1.2 ng/mL olarak belirlenmiştir. Tablo-7 hasta grupları arasında inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin karşılaştırmasına ait bulguları içermektedir. Grup-1 örneklem büyüklüğünün istatistiksel analiz için yeterli olmamasından ötürü ($n=3$) bu hasta grubu, gruplar arasında yapılan karşılaştırmalara dahil edilmemiştir. Tablo-7 incelendiğinde başlangıç AMH düzeyi 0.5 ng/mL – 1.2 ng/mL arasında olan ve >1.2 ng/mL olan hasta grupları arasında inflamasyon belirteç düzeylerine göre farklılık olmadığı görülmektedir.

Tablo-7: Başlangıç AMH düzeyine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırması

	AMH			p-değeri ^a
	<0.5 ng/mL (n=3)	$0.5-1.2$ ng/mL (n=5)	>1.2 ng/mL (n=20)	
IL-6 (pg/mL)	0.04 (0-2.02)	1 (0-144.77)	0.50 (0-25.16)	0.575
IL-8 (pg/mL)	6.87 (6.57-8.39)	34.45 (0-388.39)	4.91 (0-365.36)	0.371
IDO	16.04 (14.18-17.12)	16.33 (12.32-17.24)	16.57 (12.42-18.60)	0.621
TNF alfa (pg/mL)	0.68 (0.27-1.92)	1.64 (0.38-2.30)	1.20 (0.01-4.51)	0.575
TGF Beta 1 (pg/mL)	9.39	10.19	10.29	0.767

	(6.43-10.82)	(6.43-15)	(6.32-16.30)	
CA 125 (U/L)	34 (30-88)	29 (11-68)	46 (16-204)	0.148

Veriler medyan (minimum – maksimum) olarak ifade edilmiştir. a:Mann-Whitney U Testi

Altıncı ay ölçümünün başlangıçta ölçülen AMH ölçümüne göre hesaplanan değişim miktarının persantil değerlerine göre çalışmaya dahil edilen hastalar 4 gruba ayrılmıştır. Birinci grup AMH azalma düzeyi %49.91 üzerinde olan hasta grubu, ikinci grup AMH azalma düzeyi %49.91 ile %10.51 arasında olan hasta grubu, üçüncü grup hastalar AMH azalma düzeyi %10.51 den az ve artma miktarı %19.29 dan az olan hastalar ve dördüncü grup hastalar ise başlangıç ölçümüne göre 6. ay AMH ölçümünün %19.29 dan daha fazla artış gösteren hasta grubu olarak belirlenmiştir. Tablo-8 hasta grupları arasında inflamasyon belirteçlerinin düzeylerinin karşılaştırmasına ait bulguları içermektedir. Tablo-8 incelendiğinde gruplar arasında inflamasyon belirteç düzeylerine göre farklılık olmadığı saptanmıştır.

Tablo-8: AMH değişim düzeyine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırması

	AMH Değişim Düzeyi				p- değeri^b
	Grup1 (n=7)	Grup2 (n=7)	Grup3 (n=7)	Grup IV (n=7)	
IL-6 (pg/mL)	0.38 (0-144.77)	1.25 (0.14-9.56)	0.14 (0-2.02)	0.04 (0-25.16)	0.260
IL-8 (pg/mL)	7.48 (0-388.39)	6.87 (0-146.57)	4.75 (0.81- 115.65)	6.57 (0-365.36)	0.975
IDO	16.43 (12.32- 17.24)	16.43 (14.35- 18.60)	16.24 (12.42- 16.87)	16.89 (16.04- 17.96)	0.303
TNF alfa (pg/mL)	0.97 (0.49-1.66)	1.22 (0.19-2.52)	1.92 (0.01-4.51)	0.68 (0.27-1.66)	0.158
TGF Beta 1 (pg/mL)	11.09 (8.50-15)	11.13 (9.60-13.70)	9.26 (6.43-12.91)	10.19 (6.32-16.30)	0.152

CA-125 (U/L)	68 (11-193)	48 (16-138)	40 (14-204)	30 (16-45)	0.304
-------------------------	----------------	----------------	----------------	---------------	-------

Veriler medyan (minimum – maksimum) olarak ifade edilmiştir. b:Kruskal Wallis Testi

TARTIŞMA ve SONUÇ

Endometriozis, endometrial bez ve stroma gibi histolojik yapıların normal anatomik pozisyonlardan yani uterin kavite dışındaki yapılarda gelişmesi ve ile karakterize kronik ve daha önce bahsedildiği gibi nedeni net bilinmeyen jinekolojik bir hastalıktır (1).

Kuramsal olarak endometriotik implantların yerleşiminde mikroçevre özellikleri de çok önemlidir. Ektopik endometriotik odakların varlığını devam ettirebilmesi için, bu odakların temasta olduğu peritoneal sıvının içeriği ve immün sistem aktivasyonu belirleyicidir. İmplantların yer aldığı mikroçevre, periton sıvısı, makrofajlar, mezotel hücreleri, lenfositler, eozinofiller ve mast hücreleri dahil olmak üzere bir çok hücre barındırmaktadır. Hücrelerin yanısıra Králíčková çalışmasında endometriozis tanılı hastalardan alınan ektopik lezyon ve periton sıvısında da yüksek oranda proinflamatuvar mediatörler bulunmuştur. İmmünolojik sistemin aktivasyonunun ve salgılanan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar mediatörlerin ve bu kaskadlar sonucu oluşan oksidatif stresin over rezervini hem kalitatif hem de kantitatif olarak etkilediği düşünülmektedir.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı; inflamatuvar mediatörler yani oksidatif stres belirteçleri olan IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , IL-1- β veIDO gibi belirteçlerin; endometrioma varlığında over rezerv göstergesi olan serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) düzeylerini nasıl etkilediğini araştırmaktır.

Literatürde endometriozisin infertilite proses patofizyolojisinin incelendiği pek çok çalışma mevcuttur. Bu bağlamda inflamatuvar belirteçler olan IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β , IL-1- β veIDO bugüne dek incelenmiş olan belirteçlerdendir. Ancak bu inflamatuvar belirteçlerin over rezervi üzerine etkisinin değerlendirildiği veya AMH ile korelasyonunun incelendiği herhangi bir çalışma literatürde mevcut değildir. Çalışma bu yönüyle literatürde ilktir.

Çalışmamızda hastalara ait serum örneklerinin IL-1 β belirteç düzeylerinin kantifiye edilmesinde kullanılan ELISA testinde kitin kontrol örneğine göre sinyal vermediği gözlemlenmiştir. Bu sonuç hastaların IL-1 β seviyelerinin ölçülemeyecek düzeyde düşük seviyelerde bulunduğunu göstermektedir. Literatürde IL-1 β ve endometriozis ilişkisinin araştırıldığı çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, çalışma bulguları arasında tutarlı sonuçların bulunmadığı gözlemlenmiştir. Gupta, Wunder, Mueller ve Birkhäuser, & Bersinger'in çalışmaları endometriozis hastalarının foliküler sıvısında IL-1- β , IL-6, TNF- α konsantrasyonlarının arttığını göstermiştir (197,198). Yine, Malutan ve arkadaşlarının çalışmasında da endometriozis hastaları ve kontrol grubunun IL-1 β seviyeleri kıyaslanmış ve IL-1 β düzeyleri endometriozis grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (199). Ayrıca, Lambert ve arkadaşları yüzeysel endometriozisli hastalara ve normal popülasyona kıyasla, derin infiltratif endometriozis hastalarında hem serum IL-1 β hem de IL-1sRII seviyelerinde önemli bir artış bulunduğunu göstermiştir (200). Öte yandan, Kalu ve ark. IL-6, IL-1 β , TNF- α 'nın serum seviyelerinde anlamlı bir fark saptamamıştır. (201).

Literatürde yer alan çalışmalar bir çoğunda ölçülen inflamatuvar belirteç değerleri peritoneal sıvı veya endometriomadan alınan sıvı materyalinden ölçülerek elde edilmiştir (188). Bu çalışmada örnekler kan plazmasından elde edilmiştir. Her ne kadar çalışmaya inflamatuvar süreci ekarte edebilmek için akut faz reaktanlarının negatif olduğu hasta grubu dahil edilmiş olsa da serum düzeyleri açısından hem plazma konsantrasyonunu etkileyen faktörler, hem sistemik inflamasyona neden olan endometriozis dışı faktörler olabileceği ve bunların serum düzeylerini etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle peritoneal sıvı veya endometriomadan

alınacak spesmenler üzerinde bu inflamatuvar mediatörlerin düzeylerinin araştırılması daha az karıştırıcı faktör varlığı ile daha doğru sonuçların elde edilmesini sağlayabilir. Serum belirteçlerinin değerlendirilmesi çalışmanın limitasyonlarından biridir. Fakat endometrioma için yapılan cerrahi müdahalenin over rezervini etkilediği de bilinmektedir. Bu çalışma da asıl istenilen over rezervi üzerine etkisi olduğundan örnekler plazmadan temin edilmiştir.

IDO daha endometriozis patofizyolojisinde yeni çalışılmaya başlanan bir molekül olup daha önce de bahsettiğimiz gibi maternal-fetal toleransta immünsupresyondan sorumlu etkisi ile tanımlanmıştır (111). IDO triptofan metabolizmasında rol almasıyla lenfosit proliferasyonunu engelleyerek immün sistemi baskılayıcı rol alır (202). Literatürde, IDO ve endometriozis ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur.

Mei ve arkadaşlarının çalışmasında, endometrioması olan 14 hasta ile endometrioması olmayan 16 hastanın endometrial stromal hücrelerindeki IDO seviyeleri incelenmiş ve IDO aşırı ekspresyonu olan endometrial stromal hücrelerinin normal endometrial stromal hücrelere kıyasla yüksek bir invazivliğe sahip olduğunu gösterilmiştir (203). Literatürdeki IDO ve endometriozis ile ilgili çalışmalar genel olarak IDO' nun etki mekanizması ile ilgili olup IDO nun endometriozis varlığında yükseldiğini göstermektedir (204,205). Bu çalışmada da literatürle uyumlu IDO seviyeleri gözlemlenmiştir. Ancak çalışmada IDO ve AMH arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda dismenore VAS skoru ile IDO düzeyleri arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bu Mei ve arkadaşlarının artmış stromal invazyon teorisine katkı sağlayabilir (203).

Literatürde TGF- β ile ilgili çalışmalar arasında fikir ayrılığı mevcut olmasına rağmen çalışmalar endometrioziste TGF- β seviyelerinin arttığı yönündedir. Hao ve ark. yaptığı çalışmada hasta ve kontrol gruplarında peritoneal sıvı örneklerinde ölçülen IL-6 ve IL-8 seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmasına rağmen TGF- β miktarlarında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (206). Bizim

çalışmamızda sonuçlarında ise istatistiksel olarak bu belirteçler yüksek saptanmamıştır. Fakat bu çalışma TGF- β açısından değerlendirildiğinde literatür ile uyumlu sonuçlar gözlemlenmiştir.

Shi ve ark 2017'de yaptığı bir çalışmada endometriozisi olan hasta grubu ve matür kistik teratomu olan kontrol grubu ile laparoskopi sırasında alınan doku örneklerindeki TGF- β düzeylerini araştırmışlardır. Endometriozisi olan kadınlarda özellikle TGF- β 1 seviyesinin artmış olduğu, evre III ve IV endometriozisi olan hasta grubunda bu artışın daha yüksek olduğu gösterilmiştir.(207). Aynı zamanda 2017 de Young ve ark yaptığı bir çalışmada tüm literatür taranıp 99 çalışma incelenmiştir ve sonuç olarak TGF- β 1'in, endometriozisi olmayan kadınlara kıyasla peritoneal sıvı, serum, ektopik endometriyum ve peritonda arttığı gözlemlenmiştir (208). Bizim çalışmamız da TGF- β seviyeleri ölçülemeyecek miktarda saptanmıştır. Bu yüzden de TGF- β ile over rezerv belirteçleri arasında da korelasyon gözlemlenmemiştir.

Lökositler, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak endometriyal veya endometriotik hücre tarafından salınan kemokinler tarafından uyarılarak ortama gelir ve proteolitik süreç, endometriotik implantlara inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak makrofajlar ve NK hücreleri tarafından salınan TNF- α tarafından indüklenir (209). Endometriozisli kadınlarda artan sitokin üretimi ile peritoneal makrofajların aktivasyonuna dair de birçok kanıt mevcuttur (210). TNF- α , pelvik adezyonlara, fibroza ve ektopik lezyonlara yol açan güçlü inflamatuvar sitotoksik ve anjiyojenik özelliklere sahip olduğu bilinen aktif makrofajların salgılayıcı bir faktördür (211). Çeşitli çalışmalar, endometriozisli kadınların peritoneal sıvıda yüksek konsantrasyonda TNF- α seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamız da TNF- α yüksek seviyede izlenmiş olup over rezerv belirteçleri arasında da korelasyon gözlemlenmemiştir.

Sitokinler, over fonksiyonunun kesinlikle önemli otokrin, parakrin ve endokrin düzenleyicileridir ve özellikle IL-6, çeşitli üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (212). Sitokinlerin AMH üzerinde doğrudan mı yoksa dolaylı olarak mı etkilediği bilinmemektedir. Pellicer ve ark. , derin

endometriozisi olan ve IVF uygulanan hastalarda serum ve foliküler sıvısı örneklerinde IL-1 β konsantrasyonlarında anlamlı olmayan bir artış ve IL-6 konsantrasyonlarında önlemlili ölçüde artış gözlemlenmiştir (213). Paradisi ve ark. 2016'da yaptığı bir çalışmada hodgkin lenfoma ve non-hodgkin lenfomalı hastalarda sitokin seviyelerinin over rezervi üzerine etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada bazal koşullarda hodgkin lenfoma ve non-hodgkin lenfomalı hastalarda IL-6 ve IL-8 seviyelerinin yüksek olduğu ve over rezervi olan AMH düzeylerinin azaldığını saptamışlardır ²¹². Bizim çalışmamız da literatürde yer alan bulgular ile uyumlu IL-6 ve IL-8 seviyeleri gözlemlenmiş olup over rezerv belirteçleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir.

Bu çalışmamızın birkaç limitasyonu mevcuttur. Bunlardan ilki örnek toplama stratejisi olarak inflamatuvar belirteçleri serumdaki alınan örnekler üzerinde ölçüm yapılmasıdır. Diğer bir limitasyon olarak da örneklem büyüklüğü öne çıkmaktadır. Bu kısıtlılığın sebeplerinden biri, çalışmaya dahil edilen hastaların bir kısmının takip ölçümlerini gerçekleştirilmemiş olmalarıdır. Bunun yanısıra, çalışmaya dahil edilen belli bir şikayetle poliklinik başvurusu olan hastaların herhangi bir tedavi uygulamadan spontan takip edilmekte olan grup olmasından dolayı, örneklem büyüklüğünde istenilen seviyeye ulaşılamamıştır. Spontan takibe alınan hasta grubu ile medikasyon veya cerrahi uygulanan hasta grubu arasında inflamasyon düzeylerinde farklılıkların bulunduğu, ve cerrahi müdahalenin gerekli olduğu evrede, inflamasyon düzeylerinin daha yüksek seyrettiği bilinmektedir. Buna bağlı olarak çalışmanın diğer bir limitasyonu da, çalışmaya dahil edilmiş olan grubun spontan takibe alınmış hasta grubu olması nedeniyle, inflamasyon belirteçlerinin ölçülen değerlerinin belirgin düzeyde yüksek gözlenmemesidir. Bu çalışmanın amacının inflamatuvar sürecin over rezervi üzerine etkisine bakılmak olduğundan dolayı medikasyon veya cerrahi uygulanan hasta grubunda yapılan tedavinin de over rezervine ne kadar düzeyde etkilediği ön görülemediğinden dolayı hasta grubu bu şekilde planlanmıştır.

Çalışmamızda inflamatuvar mediatör düzeyleri hastaların serum örneklerinden inceleyerek saptanması, bu belirteç düzeyleri için karıştırıcı

faktörleri dışlayamamak bir limitasyon olarak görülebilir. Ancak başlangıçta inflamatuvar süreci aktiveştiren enfeksiyon, otoimmün hastalık vb. durumları mevcut olan hastalar zaten çalışma dışı bırakılmıştır.

Limitasyonlarına karşın, çalışmamız endometriozis patofizyolojisinde yer alan inflamatuvar belirteçler ile over rezervini siklus bağımsız olarak gösteren AMH düzeylerini kıyaslaması açısından literatürde ilktir ve özgündür. Endometriozisli hastalarda over rezervinin mevcut inflamatuvar mediatörler varlığında azalma hızının gösterilmesi, endometriozis hastalarının önemli bir problemi olan infertilite açısından bizlere yol gösterici ve hatta anti-inflamatuvar tedavilerin geliştirilerek düşük over rezervine gidişin yavaşlatılması ve engellenmesi açısından ufuk açıcı olabilir. Hipotezimizin kanıtlanması ve kanıta dayalı tıp perspektifinde klinik pratiğimize yansması açısından daha geniş örneklem büyüklüğünde yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda immün sistem belirteçleri ile over rezervi arasında bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmalar yüksek olan sitokinlerin foliküler fizyoloji ve dolayısıyla endometriozisli kadınlarda oosit kalitesi üzerinde bir etkisinin olduğunu göstermekle birlikte; kalitatif olarak klinik kullanımda sıklıkla kullandığımız over rezerv belirteçleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi açısından örneklem büyüklüğü daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

TABLolar DİZİNİ

Şekil 1: Endometriosis yaygınlığı

Şekil 2: Dr. John Sampson'un endometriozisi histopatolojik incelemesi

Şekil 3: IL-6 işlevi

Şekil 4: IL-8'in aktifleşmesi

Şekil 5: IL-1 Ailesi

Şekil 6: STNF / MTNF

Şekil 7: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik karakteristikleri

Tablo 2: AMH düzeyleri ve inflamasyon belirteçlerine ait belirtici istatistikleri

Tablo 3: İnflamasyon belirteçleri ile AMH düzeyleri ve folikül sayıları arasındaki ilişkiler

Tablo 4: İnflamasyon belirteçleri ile AMH düzeyleri arasındaki ilişkiler

Tablo 5: Yaş ile inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkiler

Tablo 6: İnflamasyon belirteçleri ile AMH düzeyleri arasındaki ilişkiler

Tablo-7: Başlangıç AMH düzeyine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırması

KISALTMALAR

AÇIKLAMA

Tablo-8: AMH değişim düzeyine göre inflamasyon belirteçlerinin karşılaştırması

AMH

Anti-Müllerian Hormon

AFC

Antral Folikül Sayısı

ROS
Grafik 1: IL-6 Seviyeleri

Serbest Demir ,Reaktif Oksijen Türleri

FSH

Folikül Stimulan Hormon

IL-1

İnterlökin -1

IL-6

İnterlökin-6

IL-8

İnterlökin-8

TNF- α

Tümör Nekroz Faktör-Alfa

TGF- β

Transforming Growth Faktör-Beta

IDO

İndolamin 2, 3-Dioksijenaz

MRKH

KISALTMALAR

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Sendromu

NK

Natural Killer

IL-6 R

İnterlökin -6 Reseptörü

CRP

C-Reaktif Protein

VEGF

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

IL-1- β

İnterlökin -1-Beta

COX-2

Siklooksijenaz- 2

PGE 2	Prostaglandin-E2
M TNF	Transmembran TNF
S TNF	Solubl TNF
TNFR-1	Tümör Nekroz Faktör Reseptör Bir
TNFR-2	Tümör Nekroz Faktör Reseptör İki
ECM	Ekstracellüler Matriks
VAS	Visual Analog Skala

KAYNAKLAR

1. Garcia-Fernandez J, García-Velasco JA. Endometriosis and Reproduction: What We Have Learned. *Yale J Biol Med.* 2020;93(4):571-577. Accessed May 6, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7513434/>
2. Brasil DL, Montagna E, Trevisan CM, et al. Psychological stress levels in women with endometriosis: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Minerva Med.* 2020;111(1):90-102. doi:10.23736/S0026-4806.19.06350-X
3. Coutinho LM, Ferreira MC, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM. New biomarkers in endometriosis. *Adv Clin Chem.* 2019;89:59-77. doi:10.1016/bs.acc.2018.12.002
4. Kunitomi C, Harada M, Takahashi N, et al. Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma. *Mol Hum Reprod.* 2020;26(1):40-52. doi:10.1093/molehr/gaz066
5. Cedars MI. Evaluation of Female Fertility-AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):1510-19. doi:10.1210/clinem/dgac039
6. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood.* 2011;117(14):3720-32. doi:10.1182/blood-2010-07-273417
7. Dinarello CA. Immunological and Inflammatory Functions of the Interleukin-1 Family. *Annu Rev Immunol.* 2009;27(1):519-50. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132612

8. Tanaka T, Kishimoto T. The Biology and Medical Implications of Interleukin-6. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(4):288-94. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0022
9. Zhang W, Chen H. [The study on the interleukin-8 (IL-8)]. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi J Biomed Eng Shengwu Yixue Gongchengxue Zazhi.* 2002;19(4):697-702.
10. Vlahopoulos S, Boldogh I, Casola A, Brasier AR. Nuclear factor-kappaB-dependent induction of interleukin-8 gene expression by tumor necrosis factor alpha: evidence for an antioxidant sensitive activating pathway distinct from nuclear translocation. *Blood.* 1999;94(6):1878-89.
11. Pekalski ML, García AR, Ferreira RC, et al. Neonatal and adult recent thymic emigrants produce IL-8 and express complement receptors CR1 and CR2. *JCI Insight.* 2017;2(16):e93739, 93739. doi:10.1172/jci.insight.93739
12. El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N. TNF- α gene polymorphisms and expression. *SpringerPlus.* 2016;5(1):1508. doi:10.1186/s40064-016-3197-y
13. Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF- β . *Annu Rev Immunol.* 1998;16:137-161. doi:10.1146/annurev.immunol.16.1.137
14. Ball HJ, Sanchez-Perez A, Weiser S, et al. Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene.* 2007;396(1):203-13. doi:10.1016/j.gene.2007.04.010
15. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(4):535-49. doi:10.1016/j.ogc.2012.10.002
16. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):268-79. doi:10.1056/NEJMra0804690
17. Knapp VJ. How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease. *Fertil Steril.* 1999;72(1):10-14. doi:10.1016/s0015-0282(99)00196-x
18. Crause RW, Schrön DC. *Disputatio inauguralis medica de ulceribus uteri ... Literis Krebsianis*; 1690.
19. Duff A. *Dissertatio inauguralis medica de metritide.* apud Theodorum Haak; 1769.

20. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertil Steril.* 2012;98(6 Suppl):S1-62. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.08.001
21. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):177-200. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.01.007
22. Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. *Indian J Med Res.* 2021;154(3):446-54. doi:10.4103/ijmr.IJMR_817_18
23. Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A, Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1264-71. doi:10.1016/j.ajog.2003.12.004
24. Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, et al. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril.* 2002;78(4):767-72. doi:10.1016/s0015-0282(02)03342-3
25. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GMB. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1366-74. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.05.029
26. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14(4):422-69. doi:10.1016/S0002-9378(15)30003-X
27. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64(2):151-4.
28. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(1):39-43. doi:10.5555/uri:pii:0002937886903893
29. Dmowski WP, Radwanska E. Current concepts on pathology, histogenesis and etiology of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63(sup123):29-33. doi:10.3109/00016348409156978
30. Al-Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol.* 2003;101(1):164-6. doi:10.1016/s0029-7844(02)02446-8
31. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol.* 1987;69(3 Pt 1):412-5.

32. SAMPSON JA. Perforating Hemorrhagic (Chocolate) Cysts Of The Ovary: Their Importance And Especially Their Relation To Pelvic Adenomas Of Endometrial Type ("Adenomyoma" Of The Uterus, Rectovaginal Septum, Sigmoid, Etc.). *Arch Surg.* 1921;3(2):245-323. doi:10.1001/archsurg.1921.01110080003001
33. Suginami H. A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(1):214-8. doi:10.1016/0002-9378(91)90254-0
34. Pinkert TC, Catlow CE, Straus R. Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma. *Cancer.* 1979;43(4):1562-7. doi:10.1002/1097-0142(197904)43:4<1562::aid-cncr2820430451>3.0.co;2-w
35. Mh M, P M. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72(7). doi:10.3109/00016349309058164
36. Angioni S, D'Alterio MN, Coiana A, Anni F, Gessa S, Deiana D. Genetic Characterization of Endometriosis Patients: Review of the Literature and a Prospective Cohort Study on a Mediterranean Population. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5):1765. doi:10.3390/ijms21051765
37. Hansen KA, Eyster KM. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):403-12. doi:10.1097/GRF.0b013e3181db7ca1
38. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(12):4474-80. doi:10.1210/jcem.83.12.5301
39. Bulun SE, Cheng YH, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248(1-2):94-103. doi:10.1016/j.mce.2005.11.041
40. 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;85(8):2897-902. doi:10.1210/jcem.85.8.6739
41. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology.* 2007;148(8):3814-26. doi:10.1210/en.2006-1692

42. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
43. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, et al. Tissue integrity is essential for ectopic implantation of human endometrium in the chicken chorioallantoic membrane. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2003;18(1):30-4. doi:10.1093/humrep/deg033
44. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril.* 1991;56(1):45-51. doi:10.1016/s0015-0282(16)54414-8
45. Somigliana E, Viganò P, Gaffuri B, Guarneri D, Busacca M, Vignali M. Human endometrial stromal cells as a source of soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 molecules. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1996;11(6):1190-4. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a019353
46. Somigliana E, Viganò P, Gaffuri B, et al. Modulation of NK cell lytic function by endometrial secretory factors: potential role in endometriosis. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989.* 1996;36(5):295-300. doi:10.1111/j.1600-0897.1996.tb00179.x
47. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-9. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.06.029
48. Kishimoto T. Factors affecting B-cell growth and differentiation. *Annu Rev Immunol.* 1985;3:133-57. doi:10.1146/annurev.iy.03.040185.001025
49. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74(1):1-10. doi:10.1182/blood.V74.1.1.1
50. Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1237-47. doi:10.7150/ijbs.4989
51. Uciechowski P, Dempke W. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology.* 2020;98:1-7. doi:10.1159/000505099
52. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, Hermanns HM, Müller-Newen G, Schaper F. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J.* 2003;374(Pt 1):1-20. doi:10.1042/BJ20030407
53. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(8):a028456. doi:10.1101/cshperspect.a028456

54. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J*. 1990;265(3):621-36. Accessed May 7, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1133681/>
55. Ishibashi T, Kimura H, Shikama Y, et al. Interleukin-6 is a potent thrombopoietic factor in vivo in mice. *Blood*. 1989;74(4):1241-4.
56. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (*). *J Biol Chem*. 1996;271(2):736-41. doi:10.1074/jbc.271.2.736
57. Taniguchi K, Karin M. IL-6 and related cytokines as the critical lynchpins between inflammation and cancer. *Semin Immunol*. 2014;26(1):54-74. doi:10.1016/j.smim.2014.01.001
58. Tsudo T, Harada T, Iwabe T, et al. Altered gene expression and secretion of interleukin-6 in stromal cells derived from endometriotic tissues. *Fertil Steril*. 2000;73(2):205-11. doi:10.1016/s0015-0282(99)00496-3
59. Rier SE, Parsons AK, Becker JL. Altered interleukin-6 production by peritoneal leukocytes from patients with endometriosis. *Fertil Steril*. 1994;61(2):294-9. doi:10.1016/s0015-0282(16)56520-0
60. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1998;13(6):1686-90. doi:10.1093/humrep/13.6.1686
61. Koyama N, Matsuura K, Okamura H. Cytokines in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1993;43(1):45-50. doi:10.1016/0020-7292(93)90273-y
62. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(3):593-7. doi:10.1016/s0002-9378(97)70553-2
63. Keenan JA, Chen TT, Chadwell NL, Torry DS, Caudle MR. Interferon-gamma (IFN-gamma) and interleukin-6 (IL-6) in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 1994;32(3):180-3. doi:10.1111/j.1600-0897.1994.tb01111.x
64. Taylor RN, Ryan IP, Moore ES, Hornung D, Shifren JL, Tseng JF. Angiogenesis and macrophage activation in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1997;828:194-207. doi:10.1111/j.1749-6632.1997.tb48540.x

65. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2004;340(1-2):41-56. doi:10.1016/j.cccn.2003.10.021
66. Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine. *FEBS Lett.* 1992;307(1):97-101. doi:10.1016/0014-5793(92)80909-z
67. Matsushima K, Yang D, Oppenheim JJ. Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine.* 2022;153:155828. doi:10.1016/j.cyto.2022.155828
68. Zlotnik A, Morales J, Hedrick JA. Recent advances in chemokines and chemokine receptors. *Crit Rev Immunol.* 1999;19(1):1-47.
69. Balkwill FR, Burke F. The cytokine network. *Immunol Today.* 1989;10(9):299-304. doi:10.1016/0167-5699(89)90085-6
70. Laterveer L, Lindley IJ, Hamilton MS, Willemze R, Fibbe WE. Interleukin-8 induces rapid mobilization of hematopoietic stem cells with radioprotective capacity and long-term myelolymphoid repopulating ability. *Blood.* 1995;85(8):2269-75.
71. Sikora J, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Abnormal peritoneal regulation of chemokine activation-The role of IL-8 in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2017;77(4). doi:10.1111/aji.12622
72. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(4):232-41. doi:10.1038/nrrheum.2010.4
73. Dinarello CA. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin Immunol.* 2013;25(6):389-93. doi:10.1016/j.smim.2013.10.001
74. Kaneko N, Kurata M, Yamamoto T, Morikawa S, Masumoto J. The role of interleukin-1 in general pathology. *Inflamm Regen.* 2019;39:12. doi:10.1186/s41232-019-0101-5
75. Weber A, Wasiliew P, Kracht M. Interleukin-1beta (IL-1beta) processing pathway. *Sci Signal.* 2010;3(105):cm2. doi:10.1126/scisignal.3105cm2
76. Lipsky PE, Thompson PA, Rosenwasser LJ, Dinarello CA. The role of interleukin 1 in human B cell activation: inhibition of B cell proliferation and the generation of immunoglobulin-secreting cells by an antibody against human leukocytic pyrogen. *J Immunol Baltim Md* 1950. 1983;130(6):2708-14.

77. Perrault DP, Bramos A, Xu X, Shi S, Wong AK. Local Administration of Interleukin-1 Receptor Antagonist Improves Diabetic Wound Healing. *Ann Plast Surg.* 2018;80(5S Suppl 5):S317-S321. doi:10.1097/SAP.0000000000001417
78. Dinarello CA. The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(5 Suppl 27):S1-13.
79. Imtiyaz HZ, Williams EP, Hickey MM, et al. Hypoxia-inducible factor 2alpha regulates macrophage function in mouse models of acute and tumor inflammation. *J Clin Invest.* 2010;120(8):2699-2714. doi:10.1172/JCI39506
80. Fitzgerald KA, O'Neill LA. The role of the interleukin-1/Toll-like receptor superfamily in inflammation and host defence. *Microbes Infect.* 2000;2(8):933-43. doi:10.1016/s1286-4579(00)00396-8
81. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Imbalance in cytokines from interleukin-1 family - role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Reprod Immunol N Y N 1989.* 2012;68(2):138-45. doi:10.1111/j.1600-0897.2012.01147.x
82. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature.* 1997;385(6618):729-33. doi:10.1038/385729a0
83. Faustman D, Davis M. TNF receptor 2 pathway: drug target for autoimmune diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(6):482-93. doi:10.1038/nrd3030
84. Carpentier I, Coornaert B, Beyaert R. Function and regulation of tumor necrosis factor receptor type 2. *Curr Med Chem.* 2004;11(16):2205-12. doi:10.2174/0929867043364694
85. Kawakami M, Cerami A. Studies of endotoxin-induced decrease in lipoprotein lipase activity. *J Exp Med.* 1981;154(3):631-39. doi:10.1084/jem.154.3.631
86. Si G, Av T, Dj L, et al. Distinct and nonredundant in vivo functions of TNF produced by t cells and macrophages/neutrophils: protective and deleterious effects. *Immunity.* 2005;22(1). doi:10.1016/j.immuni.2004.11.016
87. Anderson GM, Nakada MT, DeWitte M. Tumor necrosis factor-alpha in the pathogenesis and treatment of cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4(4):314-20. doi:10.1016/j.coph.2004.04.004
88. Wang T, He C. TNF- α and IL-6: The Link between Immune and Bone System. *Curr Drug Targets.* 2020;21(3):213-27. doi:10.2174/1389450120666190821161259

89. Holbrook J, Lara-Reyna S, Jarosz-Griffiths H, McDermott M. Tumour necrosis factor signalling in health and disease. *F1000Research*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-111. doi:10.12688/f1000research.17023.1
90. Bazzoni F, Beutler B. The tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N Engl J Med*. 1996;334(26):1717-25. doi:10.1056/NEJM199606273342607
91. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001;104(4):487-501. doi:10.1016/s0092-8674(01)00237-9
92. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(9):745-56. doi:10.1038/nri1184
93. Dichamp I, Bourgeois A, Dirand C, Herbein G, Wendling D. Increased nuclear factor-kappaB activation in peripheral blood monocytes of patients with rheumatoid arthritis is mediated primarily by tumor necrosis factor-alpha. *J Rheumatol*. 2007;34(10):1976-83.
94. Ragab SM, Safan MA, Obeid OM, Sherief AS. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and their relation to premature atherosclerosis in β -thalassemia children. *Hematol Amst Neth*. 2015;20(4):228-38. doi:10.1179/1607845414Y.0000000180
95. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2010;68(10):930-41. doi:10.1016/j.biopsych.2010.06.012
96. Brynskov J, Foegh P, Pedersen G, et al. Tumour necrosis factor α converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2002;51(1):37-43. Accessed May 7, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1773288/>
97. Wallach D. The TNF family: only the surface has been scratched. *Semin Immunol*. 2014;26(3):181-2. doi:10.1016/j.smim.2014.06.002
98. Herbein G, Mahlknecht U, Batliwalla F, et al. Apoptosis of CD8+ T cells is mediated by macrophages through interaction of HIV gp120 with chemokine receptor CXCR4. *Nature*. 1998;395(6698):189-94. doi:10.1038/26026
99. Aggarwal BB, Gupta SC, Kim JH. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey. *Blood*. 2012;119(3):651-65. doi:10.1182/blood-2011-04-325225
100. Wallach D. The TNF cytokine family: one track in a road paved by many. *Cytokine*. 2013;63(3):225-29. doi:10.1016/j.cyto.2013.05.027

101. Jang DI, Lee AH, Shin HY, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2719. doi:10.3390/ijms22052719
102. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, et al. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;85(6):1667-75. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.11.060
103. Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):727-32. doi:10.1016/s0015-0282(02)03318-6
104. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF- α treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2008;23(9):2017-23. doi:10.1093/humrep/den177
105. D'Antonio M, Martelli F, Peano S, Papoian R, Borrelli F. Ability of recombinant human TNF binding protein-1 (r-hTBP-1) to inhibit the development of experimentally-induced endometriosis in rats. *J Reprod Immunol.* 2000;48(2):81-98. doi:10.1016/s0165-0378(00)00073-5
106. Hinck AP, Mueller TD, Springer TA. Structural Biology and Evolution of the TGF- β Family. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(12):a022103. doi:10.1101/cshperspect.a022103
107. Frangogiannis N. Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *J Exp Med.* 2020;217(3):e20190103. doi:10.1084/jem.20190103
108. Travis MA, Sheppard D. TGF- β activation and function in immunity. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:51-82. doi:10.1146/annurev-immunol-032713-120257
109. Clark DA, Coker R. Molecules in focus Transforming growth factor-beta (TGF- β). *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30(3):293-8. doi:10.1016/S1357-2725(97)00128-3
110. Caniggia I, Taylor CV, Ritchie JW, Lye SJ, Letarte M. Endoglin regulates trophoblast differentiation along the invasive pathway in human placental villous explants. *Endocrinology.* 1997;138(11):4977-88. doi:10.1210/endo.138.11.5475

111. Jones RL, Stoikos C, Findlay JK, Salamonsen LA. TGF- β superfamily expression and actions in the endometrium and placenta. *Reprod Camb Engl*. 2006;132(2):217-32. doi:10.1530/rep.1.01076
112. Schmierer B, Hill CS. TGFbeta-SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(12):970-82. doi:10.1038/nrm2297
113. Munn DH, Zhou M, Attwood JT, et al. Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*. 1998;281(5380):1191-3. doi:10.1126/science.281.5380.1191
114. Lewis-Ballester A, Pham KN, Batabyal D, et al. Structural insights into substrate and inhibitor binding sites in human indoleamine 2,3-dioxygenase 1. *Nat Commun*. 2017;8(1):1693. doi:10.1038/s41467-017-01725-8
115. Selvan SR, Dowling JP, Kelly WK, Lin J. Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO): Biology and Target in Cancer Immunotherapies. *Curr Cancer Drug Targets*. 2016;16(9):755-64. doi:10.2174/1568009615666151030102250
116. Mellor AL, Munn DH. IDO expression by dendritic cells: tolerance and tryptophan catabolism. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(10):762-74. doi:10.1038/nri1457
117. Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P. Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol*. 2003;24(5):242-8. doi:10.1016/s1471-4906(03)00072-3
118. Takikawa O. Biochemical and medical aspects of the indoleamine 2,3-dioxygenase-initiated L-tryptophan metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(1):12-9. doi:10.1016/j.bbrc.2005.09.032
119. Thomas SR, Stocker R. Redox reactions related to indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan metabolism along the kynurenine pathway. *Redox Rep Commun Free Radic Res*. 1999;4(5):199-220. doi:10.1179/135100099101534927
120. Jeffery CJ. Enzymes, pseudoenzymes, and moonlighting proteins: diversity of function in protein superfamilies. *FEBS J*. 2020;287(19):4141-9. doi:10.1111/febs.15446
121. Chang RQ, Li DJ, Li MQ. The role of indoleamine-2,3-dioxygenase in normal and pathological pregnancies. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2018;79(4):e12786. doi:10.1111/aji.12786
122. Fujigaki H, Seishima M, Saito K. Posttranslational modification of indoleamine 2,3-dioxygenase. *Anal Bioanal Chem*. 2012;403(7):1777-82. doi:10.1007/s00216-012-5946-2

123. Zhao X, Jiang Y, Xu M, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 regulates breast cancer tamoxifen resistance through interleukin-6/signal transducer and activator of transcription. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2022;440:115921. doi:10.1016/j.taap.2022.115921
124. Greenhill C. New role for indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(9):504. doi:10.1038/s41574-018-0063-8
125. Babcock TA, Carlin JM. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells. *Cytokine.* 2000;12(6):588-94. doi:10.1006/cyto.1999.0661
126. Fujigaki S, Saito K, Sekikawa K, et al. Lipopolysaccharide induction of indoleamine 2,3-dioxygenase is mediated dominantly by an IFN-gamma-independent mechanism. *Eur J Immunol.* 2001;31(8):2313-2318. doi:10.1002/1521-4141(200108)31:8<2313::aid-immu2313>3.0.co;2-s
127. Králíčková M, Vetvicka V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med.* 2015;3(11):153. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.06.08
128. Liu XT, Sun HT, Zhang ZF, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase suppresses the cytotoxicity of 1 NK cells in response to ectopic endometrial stromal cells in endometriosis. *Reprod Camb Engl.* 2018;156(5):397-404. doi:10.1530/REP-18-0112
129. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2002;17(10):2715-24. doi:10.1093/humrep/17.10.2715
130. Van Voorhis BJ, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: a review of the literature. *J Reprod Immunol.* 1997;33(3):239-56. doi:10.1016/s0165-0378(97)00025-9
131. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1991;6(3):338-45. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137335
132. Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2002;12(11):997-1001. doi:10.1089/105072502320908330
133. Chan RWS, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod.* 2004;70(6):1738-50. doi:10.1095/biolreprod.103.024109

134. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2007;25(8):2082-6. doi:10.1634/stemcells.2006-0828
135. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA*. 2004;292(1):81-5. doi:10.1001/jama.292.1.81
136. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertil Steril*. 2019;111(2):327-40. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.10.013
137. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000;15(8):1744-50. doi:10.1093/humrep/15.8.1744
138. Asally R, Markham R, Manconi F. The Expression and Cellular Localisation of Neurotrophin and Neural Guidance Molecules in Peritoneal Ectopic Lesions. *Mol Neurobiol*. 2019;56(6):4013-22. doi:10.1007/s12035-018-1348-6
139. Nezhat C, Paka BE, Nezhat C, Nezhat F. Video-assisted laparoscopic treatment of endometriosis. In: Nezhat's video-assisted and robot-assisted laparoscopy and hysteroscopy. New York, NY: Cambridge University Press; 2013. - Search Results. PubMed. Accessed May 7, 2023.
140. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril*. 1982;38(6):667-72. doi:10.1016/s0015-0282(16)46691-4
141. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril*. 2005;83(3):573-79. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.07.973
142. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet Lond Engl*. 2010;376(9742):730-8. doi:10.1016/S0140-6736(10)60490-4
143. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells*. 2021;10(6):1381. doi:10.3390/cells10061381
144. Rolla E. Endometriosis: advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Research*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-529. doi:10.12688/f1000research.14817.1

145. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, Scaetzi E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril*. 1986;45(5):630-4. doi:10.1016/s0015-0282(16)49333-7
146. Das S, Batra SK. Understanding the Unique Attributes of MUC16 (CA125): Potential Implications in Targeted Therapy. *Cancer Res*. 2015;75(22):4669-74. doi:10.1158/0008-5472.CAN-15-1050
147. Bafna S, Kaur S, Batra S. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene*. 2010;29(20):2893-904. doi:10.1038/onc.2010.87
148. Gipson IK, Blalock T, Tisdale A, et al. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: in vitro evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. *Biol Reprod*. 2008;78(1):134-42. doi:10.1095/biolreprod.106.058347
149. Jacobs I. Screening for ovarian cancer by CA-125 measurement. *Lancet Lond Engl*. 1988;1(8590):889. doi:10.1016/s0140-6736(88)91642-x
150. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1101-8. doi:10.1016/s0015-0282(98)00355-0
151. Oliveira MAP, Raymundo TS, Soares LC, Pereira TRD, Demôro AVE. How to Use CA-125 More Effectively in the Diagnosis of Deep Endometriosis. *BioMed Res Int*. 2017;2017:9857196. doi:10.1155/2017/9857196
152. Nisenblat V, Bossuyt PMM, Shaikh R, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(5):CD012179. doi:10.1002/14651858.CD012179
153. Karimi-Zarchi M, Dehshiri-Zadeh N, Sekhavat L, Nosouhi F. Correlation of CA-125 serum level and clinico-pathological characteristic of patients with endometriosis. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(11):713-8.
154. Hirsch M, Duffy J, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS, International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(11):1761-8. doi:10.1111/1471-0528.14055
155. Moretuzzo RW, DiLauro S, Jenison E, Chen SL, Reindollar RH, McDonough PG. Serum and peritoneal lavage fluid CA-125 levels in endometriosis. *Fertil Steril*. 1988;50(3):430-3. doi:10.1016/s0015-0282(16)60127-9

156. Tian Z, Chang XH, Zhao Y, Zhu HL. Current biomarkers for the detection of endometriosis. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(19):2346-52. doi:10.1097/CM9.0000000000001063
157. 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;116(1):85-8. doi:10.1016/j.ejogrb.2004.02.039
158. Pittaway DE, Fayez JA. The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril*. 1986;46(5):790-5. doi:10.1016/s0015-0282(16)49812-2
159. Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010;25(3):654-64. doi:10.1093/humrep/dep425
160. Irungu S, Mavrelou D, Worthington J, Blyuss O, Saridogan E, Timms JF. Discovery of non-invasive biomarkers for the diagnosis of endometriosis. *Clin Proteomics*. 2019;16:14. doi:10.1186/s12014-019-9235-3
161. Omwandho COA, Konrad L, Halis G, Oehmke F, Tinneberg HR. Role of TGF- β s in normal human endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010;25(1):101-9. doi:10.1093/humrep/dep382
162. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. *Am Fam Physician*. 2003;68(6):1075-82.
163. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):733-9. doi:10.1016/s0015-0282(02)03328-9
164. Matalliotakis I, Panidis D, Vlassis G, Neonaki M, Goumenou A, Koumantakis E. Unexpected increase of the CA 19-9 tumour marker in patients with endometriosis. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1998;19(5):498-500.
165. 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. doi:10.1093/humupd/dmq009
166. Kurdoglu Z, Gursoy R, Kurdoglu M, Erdem M, Erdem O, Erdem A. Comparison of the clinical value of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1761-3. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.05.022
167. Somigliana E, Viganò P, Tirelli AS, 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 Oxf Engl.* 2004;19(8):1871-6. doi:10.1093/humrep/deh312
168. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(8):519-27. doi:10.1093/molehr/gat024
 169. Ravel C, Jaillard S. [The Sertoli cell]. *Morphol Bull Assoc Anat.* 2011;95(311):151-8. doi:10.1016/j.morpho.2011.07.118
 170. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(6):603-10. doi:10.1111/j.1365-2265.2006.02533.x
 171. Chang HM, Klausen C, Leung PCK. Antimüllerian hormone inhibits follicle-stimulating hormone-induced adenylyl cyclase activation, aromatase expression, and estradiol production in human granulosa-lutein cells. *Fertil Steril.* 2013;100(2):585-92.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.04.019
 172. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum anti-müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One.* 2011;6(7):e22024. doi:10.1371/journal.pone.0022024
 173. Lie Fong S, Visser JA, Welt CK, et al. Serum anti-müllerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4650-5. doi:10.1210/jc.2012-1440
 174. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2005;234(1-2):81-6. doi:10.1016/j.mce.2004.09.008
 175. Streuli I, Fraisse T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, de Ziegler D. Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril.* 2009;91(1):226-30. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.10.067
 176. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):370-85. doi:10.1093/humupd/dmt062
 177. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases - PMC. Accessed September 5, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8961012/>

178. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 1986;67(3):335-8.
179. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2016;31(8):1765-75. doi:10.1093/humrep/dew093
180. Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2013;28(8):2140-5. doi:10.1093/humrep/det123
181. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2012;10:49. doi:10.1186/1477-7827-10-49
182. Sies H. What is Oxidative Stress? In: Keaney JF, ed. *Oxidative Stress and Vascular Disease.* Developments in Cardiovascular Medicine. Springer US; 2000:1-8. doi:10.1007/978-1-4615-4649-8_1
183. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2431-2. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.08.068
184. Ferrero H, Corachán A, Aguilar A, et al. Single-cell RNA sequencing of oocytes from ovarian endometriosis patients reveals a differential transcriptomic profile associated with lower quality. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2019;34(7):1302-12. doi:10.1093/humrep/dez053
185. Sanchez AM, Viganò P, Somigliana E, Panina-Bordignon P, Vercellini P, Candiani M. The distinguishing cellular and molecular features of the endometriotic ovarian cyst: from pathophysiology to the potential endometrioma-mediated damage to the ovary. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):217-30. doi:10.1093/humupd/dmt053
186. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet Lond Engl.* 2004;364(9447):1789-99. doi:10.1016/S0140-6736(04)17403-5
187. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ.* 2007;334(7587):249-53. doi:10.1136/bmj.39073.736829.BE
188. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reprod Camb Engl.* 2002;123(2):217-26. doi:10.1530/rep.0.1230217

189. T I, T H, N T. Role of cytokines in endometriosis-associated infertility. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53 Suppl 1. doi:10.1159/000049420
190. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(3):349-60. doi:10.1016/s1472-6483(10)61439-3
191. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):809-25. doi:10.1093/humupd/dmv035
192. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;77(6):1148-55. doi:10.1016/s0015-0282(02)03112-6
193. Marcellin L, Santulli P, Bourdon M, et al. Serum antimüllerian hormone concentration increases with ovarian endometrioma size. *Fertil Steril.* 2019;111(5):944-52.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.01.013
194. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril.* 2014;101(4):1031-37. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.12.049
195. Muzii L, Di Tucci C, Di Feliciantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2014;29(10):2190-8. doi:10.1093/humrep/deu199
196. Younis JS, Shapso N, Fleming R, Ben-Shlomo I, Izhaki I. Impact of unilateral versus bilateral ovarian endometriotic cystectomy on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019;25(3):375-91. doi:10.1093/humupd/dmy049
197. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril.* 2008;90(2):247-57. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.093
198. Wunder DM, Mueller MD, Birkhäuser MH, Bersinger NA. Increased ENA-78 in the follicular fluid of patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(3):336-42. doi:10.1080/00016340500501715
199. Malutan AM, Drugan T, Costin N, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. *Cent-Eur J Immunol.* 2015;40(1):96-102. doi:10.5114/ceji.2015.50840
200. Lambert S, Santulli P, Chouzenoux S, et al. [Endometriosis: increasing concentrations of serum interleukin-1 β and interleukin-1sRII is

- associated with the deep form of this pathology]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2014;43(9):735-43. doi:10.1016/j.jgyn.2014.06.014
201. Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(4):490-5. doi:10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x
 202. Hoogduijn MJ. Indoleamine 2,3-Dioxygenase Does It. *Transplantation*. 2015;99(9):1751-2. doi:10.1097/TP.0000000000000855
 203. Mei J, Li MQ, Ding D, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-1 (IDO1) enhances survival and invasiveness of endometrial stromal cells via the activation of JNK signaling pathway. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(3):431-44. Accessed May 7, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563200/>
 204. Mei J, Jin LP, Ding D, Li MQ, Li DJ, Zhu XY. Inhibition of IDO1 suppresses cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 expression and decreases proliferation, adhesion and invasion of endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(10):467-76. doi:10.1093/molehr/gas021
 205. Wei C, Mei J, Tang L, et al. 1-Methyl-tryptophan attenuates regulatory T cells differentiation due to the inhibition of estrogen-IDO1-MRC2 axis in endometriosis. *Cell Death Dis*. 2016;7(12):e2489. doi:10.1038/cddis.2016.375
 206. Hao M, Shi Y, Dong M. [Measurements of interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor-beta 1 levels in peritoneal fluid of patients with endometriosis]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2000;35(6):329-31.
 207. Shi LB, Zhou F, Zhu HY, et al. Transforming growth factor beta1 from endometriomas promotes fibrosis in surrounding ovarian tissues via Smad2/3 signaling†. *Biol Reprod*. 2017;97(6):873-82. doi:10.1093/biolre/iox140
 208. Young VJ, Ahmad SF, Duncan WC, Horne AW. The role of TGF-β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(5):548-59. doi:10.1093/humupd/dmx016
 209. Reis FM, Petraglia F, Taylor RN. Endometriosis: hormone regulation and clinical consequences of chemotaxis and apoptosis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(4):406-18. doi:10.1093/humupd/dmt010
 210. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;75(1):1-10. doi:10.1016/S0015-0282(00)01630-7

211. Richter ON, Dorn C, Rösing B, Flaskamp C, Ulrich U. Tumor necrosis factor alpha secretion by peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271(2):143-7. doi:10.1007/s00404-003-0591-9
212. Smolikova K, Mlynarcikova A, Scsukova S. Role of interleukins in the regulation of ovarian functions. *Endocr Regul.* 2012;46(04):237-53. doi:10.4149/endo_2012_04_237
213. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertil Steril.* 1998;70(3):425-31. doi:10.1016/S0015-0282(98)00204-0
214. Paradisi R, Macciocca M, Vicenti R, et al. New insights in the selection and management of cancer patients applicants for ovarian tissue cryopreservation. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(11):881-5. doi:10.1080/09513590.2016.1188373

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yolumu aydınlatan değerli hocam **Prof. Dr. Gürkan UNCU** 'ya, cerrahi bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkıları olan, cerrahisini her zaman hayranlıkla izlediğim ve her daim tüm samimiyetiyle yanımda olan kıymetli hocam **Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN** 'a, obstetriye olan sevgimi daha da arttıran ve doktorluğunun yanı sıra kişiliği ve adaleti ile de kendime örnek aldığım kıymetli hocam **Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR** 'e, çalışma disiplini ve becerileri ile her zaman bana örnek olan kıymetli tez danışmanım ve ablam **Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU** 'na, her zaman kapısını çalabildiğim, sorularımı güler yüzle ve sabırla yanıtlayan kıymetli ağabeyim **Doç. Dr. Adnan ORHAN** 'a, cerrahi becerileri ile örnek olan, tecrübelerini sabırla anlatan ve gösteren sevgili **Doç. Dr. Yakup YALÇIN** 'a,

Eğitim hayatımın ilk günlerinden itibaren bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen, mesleki hayatımın ilklerini yaşatan sevgili kıdemlilerim **Op. Dr. Nergis DÜZOK**'a, **Op. Dr. Ebru SÜER**'e bu zorlu süreci birlikte yaşayıp, iyi ki var dediğim her an yanımda olan canım arkadaşlarım **Op.Dr. Özge ÇELENK** ve **Op.Dr. Murat Deniz ÇELENK**'e, arka planda sürekli beni dinleyen ve yanımda olan canım arkadaşım **Dr. Emine Gülben YURDAGÜL**'e tezimi yapmamda en az benim kadar özenli çalışan immünolojik markerları çalıştığımız **Yağmur AYDIN ATALAY**'a ve her ihtiyacım olduğunda desteğini esirgemeyen canım arkadaşım **Zeynep ÖZKESERLİ**'ye, çok değerli sorumlu hemşirelerim **Gökçen ALADAĞ**, **Pervin MUTLU** ve **Sayfe AVCIOĞLU BİÇER**'e tezimde büyük emeği olan hemşiremiz **Hanife İZMİRLİ**'ye birlikte çalıştığım tüm ebe, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

En önemlisi de bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteğini her an hissettiren **CANIM AİLEM**'e, her koşulda sabırla yanımda olan beni hastane kapısında yılmadan bekleyen değerli eşim **Özgür GÖKTÜRK**'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gözde GÖKTÜRK 2023

ÖZGEÇMİŞ

1989 yılında Bandırma'da doğdum. İlköğrenimimi Zübeyde Hanım İlkokulu'nda, ortaöğrenimimi Bandırma Ortaokulu'nda, lise öğrenimimi Bandırma Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2007 yılında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesine başlangıç yaptım ve 2015 yılında eğitimimi tamamladım.

2015 yılında Karacabey Devlet Hastahanesi'nde mecburi hizmete başladım. 2018 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nı kazanarak uzmanlık eğitimime başladım. Uzmanlık eğitimim boyunca ulusal kongrelere katıldım.

2023

Gözde GÖKTÜRK