

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
SAKARYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**RAT MODELLERİNDE CERRAHİ OLARAK İNDÜKLENMİŞ
ENDOMETRİYOZİS TEDAVİSİNDE SOĞAN, KETEN TOHUMU
VE ZERDEÇALIN ENDOMETRİYOTİK ODAKLARIN
GELİŞİMİNİN ENGELLENMESİNDE YA DA
REGRESYONUNDA ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Şeyda DEMİRSOY**

**TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğretim Üyesi Hilal USLU YUVACI**

Temmuz-2020

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'ndan 06/02/2019 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 01/07/2020

Adı-Soyadı: Şeyda Demirsoy

İmza:

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir, tecrübe ve yüksek enerjisi ile, eğitimime ve hayatıma katkıda bulunan değerli hocam, anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN' e,

Tezime ve eğitimime olan katkılarından dolayı, çok değerli tez danışmanım sayın Dr. Öğretim Üyesi Hilal USLU YUVACI' ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü katkı ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Orhan ÜNAL, Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU, Prof. Dr. Nermin AKDEMİR ve Doç. Dr. Mehmet Sühha BOSTANCI' ya,

Asistanlığa başladığımız ilk günden itibaren uyum içinde çalıştığımız, karşılaştığımız her problemin üstesinden beraberce geldiğimiz kıymetli eş kıdem can arkadaşım, seyahat yoldaşım, güzel doktorum SEVALİM'e

Bu süreçte yanımda olan kliniğimizin yan dal uzman ve yan dal asistan hekimlerine, uzman ve asistan hekimlerine, çalışma arkadaşlarım ebe, hemşire, sekreter ve personellerimize teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Hayatım boyunca sevgi ve destekleriyle yanımda olan babam, benim doktorluk hayalimin temellerini atan, özveriden ve fedakarlıktan asla vazgeçmeyen canımın içi ANNEM, küçük MELEK kaptanım kardeşim ve hayatımın her daim diğer yarısı olan ve olacak ikizim ŞEMOŞ'uma sonsuz teşekkürü borç bilirim.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
ARAŞTIRMA ONAY BELGESİ

SAKARYA UNIVERSITY
ANIMAL EXPERIMENTS LOCAL ETHIC COMMITTEE
RESEARCH APPROVAL CERTIFICATE

Araştırmanın Adı <i>Title of the Research</i>	Rat Modellerinde Cerrahi Olarak İndüklenmiş Endometriosis Tedavisinde Soğan Kürü, Hint Yağı ve Zerdeçalın Endometriotik Odakların Gelişiminin Engellenmesinde yada Regresyonunda Etkisinin Araştırılması	
Yürütücü <i>Chief investigator</i>	Dr. Öğr. Üyesi Hilal Uslu YUVACI	
Yrd. Araştırmacı(lar) Co-investigator(s)	Asis. Dr. Şeyda KUL, Dr. Öğr. Üyesi Özcan BUDAK, Dr. Öğr. Üyesi Erdem ÇOKLUK	
Araş. Başlama Tarihi/Research Starting Date		
Proje Süresi/Total Time of Project	2 ay	
Kullanılan Hayvan Türü/Animal Species	Rat	
Kullanılan Hayvan Cinsiyeti ve Sayısı/Animal Sex and number	Dişi- 32 adet	
Araş. Destekleyen Kuruluş (varsa) <i>Funding institution(s) (if available)</i>	-	
Destek Şekli ve Miktarı <i>Type and amount of funding</i>	-	
Karar: Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 06 / 02 / 2019 tarih ve 04 sayılı kararı ile; yukarıda bilgileri verilen araştırma projesinin	<input checked="" type="checkbox"/> gerçekleştirilmesinin Uygun Olduğuna Karar Verilmiştir. <input type="checkbox"/> Yeniden düzenlenmesine Karar Verilmiştir. <input type="checkbox"/> gerçekleştirilmesinin Uygun Olmadığına Karar Verilmiştir.	
Decision: With the decision of the Local Ethics Committee of Animal Experiments of Sakarya University dated 06/02/2019 and numbered 04 ; it has been decided that above mentioned research project is	<input checked="" type="checkbox"/> Appropriate to carry out. <input type="checkbox"/> Rearranged <input type="checkbox"/> Not Appropriate to carry out.	
	BAŞKAN/CHAIR (<i>katılmadı</i>) Prof. Dr. M. Ramazan SEKEROĞLU	
ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> Prof. Dr. Ali Fırat ERDEM	ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> Dr. Öğr. Üyesi Hacıyın ÇAKIROĞLU (Veteriner Hekim)	ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> Doç. Dr. Ferit TANYERİ
ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> Doç. Dr. Kerem KARAMAN	ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> Doç. Dr. Hüseyin AKSOY	ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> Dr. Öğr. Üyesi Songül DOĞANAY
ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> Dr. Öğr. Üyesi. Ahmet KARA	ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> <i>katılmadı</i> Dr. Öğr. Üyesi Murat ÇİLLİ	ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> Dr. Öğr. Üyesi Havva SERT
ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> <i>katılmadı</i> Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Zahit YILDIZ	ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i> M. YILDIZ	ÜYE / MEMBER <i>(Signature)</i>

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 ENDOMETRİYOZİS.....	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyolojisi	3
2.1.3 Endometrozisin Risk faktörleri	3
2.1.3.1 Sosyoekonomik durum	3
2.1.3.2 Aile öyküsü	3
2.1.3.3 Üreme ve Jinekolojik faktörler.....	4
2.1.3.4 Kontrasepsiyon.....	4
2.1.3.5 Kilo ve periferik vücut yağ dağılımı	4
2.1.3.6 Pigment özellikleri ve güneş alışkanlıkları	4
2.1.3.7 Kişisel alışkanlıklar	5
2.1.3.8 Çevresel faktörler	6
2.1.3.9 Anatomik anomaliler.....	6
2.1.4 Endometriyozis ve komorbiditeleri	7
2.1.4.1 Gastrointestinal hastalıklar	7
2.1.4.2 İmmünolojik hastalıklar	7
2.1.4.3 Kardiyovasküler hastalıklar	8
2.1.5 Patogenez.....	8
2.1.5.1 Sampson'un retrograd menstrüasyon döngüsü (implantasyon teorisi)...	8
2.1.5.2 Çölemik metaplazi	9
2.1.5.3 Lenfatik ve Vasküler yayılım.....	9

2.1.5.4 İndüksiyon teorisi.....	9
2.1.6 Endometriyoziste Rolü Olduğu Düşünülen Diğer Durumlar	10
2.1.6.1 Hormonal etki.....	10
2.1.6.2 İmmün sistem etkisi	10
2.1.6.3 Genetik faktörler	14
2.1.6.4 Oksidatif stres	15
2.1.6.5 Çevresel faktörler	16
2.1.6.6. Tümör Biyolojisi ve Endometriyozis	16
2.1.6.7. Kök hücre ve endometriyozis.....	17
2.1.7 Endometrozisin Tipleri	17
2.1.8 Patoloji	20
2.1.8.1.Makroskopik Görünüm:	20
2.1.8.2. Mikroskopik Görünüm:.....	21
2.1.9 Endometriyozis sınıflaması.....	21
2.1.10 Endometriyozis semptomları	24
2.1.10.1 Ağrı.....	24
2.1.10.2 Dismenore	25
2.1.10.3 Disparoni	25
2.1.10.4 Dizüri	25
2.1.10.5 Kronik pelvik ağrı	25
2.1.10.6 Anormal kanama	25
2.1.10.7 İnfertilite.....	25
2.1.10.8 Ekstrapelvik endometriyozis	27
2.1.11 Endometriyozis tanı yöntemleri.....	27
2.1.11.1 Fizik muayene	27
2.2 SOĞAN EKSTRESİ(QUERCETİN)	42
2.3 ZERDEÇAL (KURKUMİN; CURCUMİN).....	43
2.4 KETEN TOHUMU (LİGNAN)	45
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	47
3.1 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ	47
3.2 ETİK KURUL	47

3.3 ARAŞTIRMA YERİ VE ORTAMI	47
3.4 ANESTEZİ	48
3.5 ARAŞTIRMA GRUPLARI	48
3.6 ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ VE YÖNTEMİ.....	49
3.7 Histopatolojik Değerlendirme	55
3.8 Biyokimyasal İnceleme	56
4. BULGULAR.....	60
5.TARTIŞMA	73
6.SONUÇ.....	77
7.ÖZET.....	78
8. ABSTRACT.....	81
KAYNAKLAR	84
ÖZGEÇMİŞ.....	120

KISALTMALAR DİZİNİ

AKT-1 KİNAZ:	Serin/Treonin kinaz 1
ASRM:	American Society for Reproductive Medicine
COX:	Siklooksijenaz
DİE:	Derin infiltratif Endometriyozis
E1:	Östron
E2:	Östradiol
GİS:	Gastrointestinal sistem
GnRH:	Gonadotropin releasing hormon
GÖR:	Gastroözafagial reflü
GWA:	Genome-wide association
HRT:	Hormon replasman tedavisi
İL-1:	İnterlökin 1
İL-6:	İnterlökin 6
İL-8:	İnterlökin 8
İBS:	İrritabil barsak sendromu
İGF-1:	İnsülin-like growth factor-1
KMD:	Kemik mineral dansitesi
KOK:	Kombine oral kontraseptifler
LDL:	Low-density lipoprotein
LH:	Lüteinleştirici hormon
LNG-RİA:	Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç
MMP:	Matriks metalloproteinaz

MSC:	Mezenşimal kök hücre
NK :	Natural Killer
NK-KB:	Nuclear Factor Kappa ligh-chain-enhancer of Activated B cells
NSAİD:	Nonsteroid anti-inflamatuar
Otokrin:	Aynı hücre üzerinde etkin
Parakrin:	Farklı hücre üzerinde etkin
PGE2:	Prostaglandin E2
ROS:	Reaktif oksijen radikalleri
SF-1:	Steroidojenik faktör-1
SHBG:	Sex-hormon binding globülin
SİS:	Salin infüzyon sonografisi
TGF- β:	Transforming Growth Factor-beta
TH1:	CD4 T hücre tip 1
TH2:	CD4 T hücre tip 2
TNF-α:	Tümör Nekrotik Faktör-alfa
TSG:	Tümör süpresör gen
VEGF:	Vascular Endotelial Growth Factor

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1:** Peritoneal Endometriyozis
- Resim 2:** Overyen Endometriyozis
- Resim 3:** Rekto-vajinal adenomyotik nodül
- Resim-4:** Endometriotik odakların 'barut yanığı' görüntüsü
- Resim-5:** Endometrioma
- Resim-6:** Endometriyozis semptomları
- Resim-7:** Endometriyozis fizik muayene bulguları
- Resim-8:** Endometriyozis ayırıcı tanı
- Resim-9:** Endometrioma (çikolata kisti) USG görüntüsü
- Resim-10:** Kisiing overler (Öpüşen overler)
- Resim-11:** Endometriyozisde MRI görüntüsü
- Resim-12:** Endometriyozisin histopatolojik görünümü
- Resim-13:** Çalışma öncesi ratlar
- Resim-14:** Ratlarda Endometriyozis modeli
- Resim 15:** Ratlarda otology endometrial doku implantasyonu
- Resim-16:** Ratlarda oluşan ektopik endometrial kistler
- Resim-17:** Ratlarda adezyon oluşumu
- Resim-18:** Ratlarda abse oluşumu
- Resim-19:** Batın ön duvarın sütür görüntüsü
- Resim-20:** Rat elisa kitlerinin temin edildiğı firma
- Resim-21:** Biyokimyasal kitlerin hazırlanması ve saklanması
- Resim-22:** Biyokimyasal kitlerin hazırlanması ve saklanması-2

TABLÖLAR DİZİNİ

- Tablo 3.1:** Fibrosis skoru
- Tablo 3.2:** Epitel skoru
- Tablo 4.1:** Deney gruplarının ağırlık, tedavi öncesi ve tedavi sonrası maksimum tümör çaplarının ortalama değerleri ve fark analizi sonuçları
- Tablo 4.2:** Deney gruplarının MMP 2 ve Caspase 3 ortalamalarının dağılımı ve fark analizi sonuçları
- Tablo 4.3:** Deney gruplarının TGF alfa, TGF beta ve VEGF ortalamalarının dağılımı ve fark analizi sonuçları
- Tablo 4.4:** Deney gruplarının patoloji sonucu ortalamalarının dağılımı ve fark analizi sonuçları
- Tablo 4.5:** Epitelizasyon ile ağırlık, tedavi öncesi ve sonrası maksimum tümör çapları ve biyokimya parametreleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları
- Tablo 4.6:** Fibrosis ile ağırlık, tedavi öncesi ve sonrası maksimum tümör çapları ve biyokimya parametreleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** Endometriyozis risk faktörleri
- Şekil 2 :** Endometriyozisin patogenetik sürecinin çeşitli aşamalarında epidemiyolojik faktörlerin rolü
- Şekil 3:** Endometriyozis ile otoimmün hastalıklar arasındaki benzer özellikler
- Şekil-4:** Endometriyozisin patogeneğinde rol oynayan faktörler
- Şekil-5:** ASRM Endometriyozis sınıflaması
- Şekil-6:** ASRM Endometriyozis sınıflaması
- Şekil-7:** Ovaryen Endometriyozisin folliküler etkileri
- Şekil-8:** Endometriyozis tanısında kullanılan belirteçler
- Şekil-9:** Progesterinlerin kullanım yol
- Şekil-10:** Çalışma sürelerini ve müdahaleleri gösteren çalışma akış şeması
- Şekil 4.1:** Grupların anlamlı çıkan ağırlık ve ikinci tedavi sonrası maksimum çap değerlerinin dağılımı ve değişim aralıkları
- Şekil 4.2:** Epitelizasyon ve fibrosis değerlerinin gruplar arasındaki farkı ve değişim aralıkları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Üreme çağındaki kadınların %10-15'ini, infertil kadınların da %30-50' sini etkileyen endometriyozis, fonksiyonel endometriyal dokunun uterin kavite dışında vücutta herhangi bir yerde bulunmasıdır.(1, 2)

Endometriyozis ile ilgili birçok kuram ortaya atılmış olmakla birlikte halen etiyojisini tam açıklayabilen bir teori olmadığından multifaktöriyel bir hastalık olarak değerlendirilmektedir. Lenfatik ve vasküler yayılım, çölemik metaplazi, hormonal etki, immün sistem etkisi gibi birçok kuram tanımlansa da, günümüzde en çok kabul gören teori 1927 yılında John Sampson'un ortaya attığı retrograd menstruasyon teorisidir.(3) Retrograd menstruasyon teorisi menstruasyonda endometriyal hücrelerin trans-tubal olarak peritoneal kaviteye dökülmesine dayanır.Yapılan çalışmalarda retrograd menstruasyon bazı kadınlarda endometriyozis yaparken bazılarında yapmadığı için peritoneal sıvıdaki oksijen radikalleri ile antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıyla beraber artan oksidatif stres suçlanmaktadır.(4) Ayrıca bu kuram endometriyotik implantasyondan sorumlu hücrel ve moleküler mekanizmaları açıklayamamaktadır.

İmmünolojik faktörlerin, inflamatuvar medyatörlerin, çeşitli genler ve oksidatif stresin hastalığın patogenezisinde rol aldığı düşünülmektedir.(5-8) İmmün sistem disfonksiyonu, oksidatif stres ve inflamatuvar mekanizmayla ilgili olarak günümüzde güncel birçok çalışma mevcuttur.(9) Endometriyozisi olan kadınların serum ve peritoneal sıvılarında proinflamatuvar sitokin düzeyleri anormal seviyededir(10) Ayrıca azalmış T lenfosit yanıtı, NK lenfositlerin fonksiyonlarında bozulma, hem VEGF üretimini hem hücre büyümesini sağlayan atipik peritoneal makrofaj sayısında artış vardır.(11, 12)Endometriyozisin bazı otoimmün hastalıklar (13) ve bazı kanser türleri ile birlikte daha sık görülmesi (14) anjiogenez, inflamasyon ve proliferasyon ile yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sağlıklı ve fertil kadınlarla karşılaştırıldığında oksidatif stress düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür.(15) Bununla birlikte inflamatuvar sitokinler(16-20), apoptotik yollar (Akt-1 kinaz, NF- KB) aktive olur ve endometriyozisde infertilitenin moleküler düzeyde ki asıl nedeni budur.(21)

Endometriyozis tedavisinde günümüzde sıklıkla gözlem, hormonal supresyonu ve analjeziyi amaçlayan medikal tedavi, özellikle kronik pelvik ağrı ya da infertiliteye sebep olan peritonel implantların koterizasyonu yada eksizyonunun yapıldığı cerrahi girişimler ve nonfarmakolojik yaklaşımlar uygulanmaktadır.

Günümüzde gıda ve bitkilerde bulunan doğal bileşikler, kanser de dahil olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.(22) Endometriyozis ile yeme alışkanlığı ve yemekle antioksidan alımları arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir.(23) Literatürde vit.C, aloe vera jel, vit. D, deniz çehri yağı ve St. John's bitkisi ile ilgili deneysel rat çalışmaları vardır ve bu çalışmaların hepsinde uygulanan fitoterapilerle kontrol gruba göre endometriyozis hacminde, boyutunda ve ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptanmıştır.(24-27)

Soğan (*allium cepa L.*) içinde bulunan flavonoidler nedeniyle güçlü anti oksidan ve anti inflamatuvar özellik içeren günümüzde çok sık kullanılan bir sebzedir.(28) Zerdeçal (*curcuma longa*) ise aktif polifenol türevi olan curcumin ile anti oksidan, anti inflamatuvar, anti tümoral, antimikrobiyal, anti anjiyogenik, antimutajenik, anti metastatik ve hormon düzenleyici etkilere sahiptir. Günümüzde özellikle Asya ülkelerinde daha sık olmakla beraber birçok yemekte hem baharat hem de sarı renk vermesi nedeniyle tercih edilmektedir.(29, 30) Son olarak keten tohumu (*Linum usitatissimum L.*) içindeki omega-3 yağ asidi alfa lineolenik asit ve lignan sekoisolarikiresinol (SDG) sayesinde anti inflamatuvar ve anti oksidan etkiye sahip olup yine günümüzde birçok yemekte hem yağ hemde tohum olarak kullanılmak üzere tercih edilmektedir.(31, 32)

Biz endometriyozis tedavisinde özellikle ülkemizde çok sık kullanılan soğan, keten tohumu ve zerdeçal ekstresinin deneysel endometriyozis oluşturulmuş ratlarda makroskopik ve mikroskopik düzeylerdeki etkinliğinin araştırılmasını amaçladık. Bizim çalışmamız bu konuda literatürde soğanın ve keten tohumunun kullanıldığı ilk çalışmadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 ENDOMETRİYOZİS

2.1.1 Tanım

Endometriyozis, fonksiyonel endometriyal dokunun uterin kavite dışında vücutta herhangi bir yerde bulunmasıdır.(1, 2) İlk olarak tıbbi literatürde 1800'lü yıllar da Rokitansky tarafından tanımlanmış olsa da klinik ve histolojik incelemelere dayanan klasik tanımlamasını John Sampson 1927 yılında yayımlamıştır.(3) En sık yerleştiği yerler Douglas, pelvik periton, overler (çikolata kisti ya da endometrioma), uterosakral ligamentler, ovaryen fossa, vesikouterin boşluktur. Ayrıca tubalar, apendiks, kolon (33) ve abdominal duvar cerrahi insizyon hattında da oluşabilirler(34) Çok nadir de olsa diyafram, akciğerler ve beyinde de tanımlanmıştır. (35)

2.1.2 Epidemiyolojisi

Endometriyozis, tüm dünya da kadınların önemli sağlık sorunlarının başında gelir. Kesin tanı cerrahi olarak koyulduğundan tam prevalans bilinmemektedir. Üreme çağında ki kadınların %6-10'unu, infertil kadınların %38'ini, kronik pelvik ağrısı olan kadınların ise ortalama%71-87 ini etkilemektedir. Tüp ligasyonu yapılan kadınlardaki prevalansı %4'tür. (36)

2.1.3 Endometrozisin Risk faktörleri

2.1.3.1 Sosyoekonomik durum

Birçok epidemiyolojik çalışmada yüksek sosyo ekonomik durumdaki kadınlarda endometriyozis sıklığının arttığını göstermektedir. Çünkü insanların sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyi yaşam tarzı alışkanlıklarının göstergesidir. Örneğin; üreme şekli, fiziksel aktivite, beslenme şekli, vücut kitle indeksi endometriyozisin risk faktörlerinden olup hepsi bu iki gösterge ile ilişkilidir. (37-39)

2.1.3.2 Aile öyküsü

Ailesinde öyküsü olan kadınlarda endometriyozisin daha yaygın olduğuna dair kanıtlar vardır. Yapılan ikiz çalışmaları endometriyozis gelişimindeki kalıtsal

hesaplamaların diğerkompleks hastalıklardakine benzer ölçüde olduğunu göstermiştir.(40) Endometriyozisin ailesel agregasyonu genetik bir altyapı olduğunu düşündürmektedir ki bazı genetik faktörler Genome-wide association (GWA) çalışmalarında tanımlanmıştır.(41)

2.1.3.3 Üreme ve Jinekolojik faktörler

2.1.3.3.1 Menarş yaşı, Menstrüasyon döngüsünün süresi ve miktarı ve parite

1980 lerden beri yapılan çalışmalar üreme sistemi, menstrüasyon ve hormonal faktörlere odaklandığı için erken menarş, uzun ve ağır mensrüel sikluslar ile nulliparitenin endometriyozisle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunların endometriyozisle olan ilişkisi mensrüel siklusa artmış maruziyettir.(42)

2.1.3.4 Kontrasepsiyon

Kombine oral kontraseptifler (KOK) mensrüel siklusun miktarını hacimsel olarak azaltırlar. Ayrıca içerdikleri progestinler endometriyozis üzerine östrojenin etkisini ortadan kaldırır. Endometriyozis ve KOK arasındaki ilişkiyi değerlendiren, 2010 yılında yayınlanan bir meta analizde; 6 kesitsel, 7 vaka kontrol ve 5 kohort çalışması alınmış ve çalışmanın dizaynından bağımsız olarak hala KOK kullananlarda relatif risk 0.63, geçmişte KOK kullanmış kullanıcılarda 1.21, hiç KOK kullanmamış kullanıcılarda ise 1.19 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte KOKların bu koruyucu etkisinin ağır semptomlarının baskılanması nedeniyle cerrahi değerlendirmenin ertlenmesinin bir sonucu olması olasılığını dışlamak mümkün değildir. (43)

2.1.3.5 Kilo ve periferik vücut yağ dağılımı

Yakın bir tarihte yapılan 11 çalışmanın yer aldığı bir literatür taramasında yetişkinlerde vücut kitle indeksi ile endometriyozis arasında ters bir ilişki tanımlandığı gösterilmiştir.(44) Bir başka kohort çalışmasında çocukluktaki beden boyutuyla endometriyozis arasında kesin bir ters ilişki olduğunu bildirilmiştir.(45)

2.1.3.6 Pigment özellikleri ve güneş alışkanlıkları

Kırmızı saç, nevüs, çil, güneşe maruz kalma duyarlılığı gibi özel fenotipik özellikler endometriyozisi olan kadınlarda daha sık görülmektedir.(46) Ayrıca açık göz rengi ile endometriyozis arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmada mevcuttur.(47)

2.1.3.7 Kişisel alışkanlıklar

2.1.3.7.1 Diyet

Endometriyozisin tüm psikolojik ve patolojik süreçleri diyetten etkilenebilir.(42) Ama yakın tarihli bir makale konuyla ilgili mevcut verileri gözden geçirdiğinde bilimsel verilerin yetersiz olduğunu ve sonuçların çok fazla değişken olduğunu göstermiştir. (48) Her ne kadar potansiyel biyolojik mekanizmalar diyet ve Endometriyozis riski arasındaki ilişkiyi desteklesede, epidemiyolojik çalışmalar bu konuda yeterli tutarlılıkta değildir.

2.1.3.7.2 Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite östrojen seviyesini azaltırken seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyesini artırır. Aynı zamanda endometriyal hücre proliferasyonunu uyaran İGF-1 ve östrojen konsantrasyonunu arttıran insülin direncini ve hiperinsülinemi seviyesinide azaltırlar. Düzenli fiziksel aktivite anti-inflamatuar sitokinlerin salınımını attırdığı için oksidatif stres ve inflamatuvar bir süreci kapsayan endometriyozise karşı koruyucu etkiye sahiptir. (49)

2.1.3.7.3 Sigara

Sigara ile endometriyozisin ilişkisinde endokrin ve inflamatuvar mekanizmalar rol oynamaktadır. Çünkü sigara hem östrojen-progesteron sentezini bozarken hem de vücuttaki pro-inflamatuar genlerin aşırı ekspresyonunu uyarak güçlü bir inflamatuvar etki yaratmaktadır. (50)

2.1.3.7.4 Alkol tüketimi

Alkol; testosteronun östrojene dönüşümünü sağlayan aromataz aktivitesini artırır.(51) Ayrıca alkolün hipofiz bezinden LH sekresyonunu arttırarak overdeki östrojen üretiminin arttığı gösterilmiştir. (51) Diğer yandan uzun dönem alkol alımı immün sistemi etkiler. Alkolün kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir.

(52) Son zamanlarda yapılan bir meta analizde alkol alımı ile endometriyozis arasında bir ilişki olduğu; herhangi bir alkol tüketiminin alkol almamaya kıyasla artan bir endometriyozis riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (53)

2.1.3.7.5 Kafein tüketimi

Kafeinin SHBG'nin hepatik üretimini etkilediği ve aromataz enzimini inhibe ettiği öngörülmesine rağmen son yıllarda yapılan bir meta analizde kahve/kafein tüketimi ve endometriyozis riski arasında herhangi bir kanıt bulunamamıştır. (54)

2.1.3.8 Çevresel faktörler

Bazı çalışmalar dioksinin endometriyozise neden olabileceğini raporlamışlardır. Son zamanlarda diğer çevresel toksinlerinde (fitalat, bisfenol A, organokloratlı maddeler) endometriyozis gelişiminde bir rolü olabileceğine dair kanıtlar vardır. (55, 56)

2.1.3.9 Anatomik anomaliler

Sampsonun teorisi göz önüne alındığında anatomik bozuklukların endometriyozise neden olabileceği öngörülmekle beraber non-kominike rudimenter hornlu, imperfere himenli ve transver septumlu kişilerde endometriyozisin görülme sıklığı artmıştır.(57)

Şekil-1: Endometriyozis risk faktörleri (58)

Risk faktörleri	İlişki gücü
Sosyo-ekonomik durum	↑ Limitli çalışma
Aile hikayesi	↑↑
Temel faktörler	
Ağırlık	↑ Tutarsız
Periferik vücut yağ dağılımı	↑ Limitli çalışma
Pigment özellikleri ve güneş alışkanlıkları	↑ Limitli çalışma
Kişisel alışkanlıklar	
Diyet	↓ Limitli çalışma
Fiziksel aktiviteler	↓ Limitli çalışma
Sigara	↔ Limitli çalışma
Alkol alımı	
Reproduktif ve jinekolojik faktörler	
Menarş yaşı	↑↑Tutarlı
Menstrüel siklus uzunluğu	↑↑Tutarlı
Akım süresi	↑ Limitli çalışma
Parite	↓↓Tutarlı
Kontrasepsiyon	
KOK kullanımı	Tutarsız
Çevresel faktörler	
Poliklorlu bifenil ve digoksin	↑ Limitli çalışma/tutarsız
Ko-morbidite	
Gastrointestinal hastalıklar	↑ Limitli çalışma
İmmunolojik hastalıklar	↑ Limitli çalışma
Kardiyovasküler hastalıklar	↑ Limitli çalışma

Şekil-2 Endometriyozisin patogenetik sürecinin çeşitli aşamalarında epidemiyolojik faktörlerin rolü (58)

	Patogenetik mekanizma	Epidemiyolojik faktörler
Duyarlılık	Genetik	Yakınlık derecesi
Başlangıç faktörleri	Menstrüel akım	Düzenli ve ağır menstrüel siklus, nulliparite, KOK
Arttırıcı faktörler	Hormonal faktörler (ör:değişken steroid biyosentez ve reseptör cevabı) İmmünite İnflamasyon	Parite, KOK, diyet, alkol alımı, sigara, fiziksel aktivite, Poliklorlubifenil (PCB) maruziyeti, VKİ İmmunolojik hastalık öyküsü, PCB maruziyeti PCB maruziyeti, Diyet

2.1.4 Endometriyozis ve komorbiditeleri

2.1.4.1 Gastrointestinal hastalıklar

Bazı çalışmalarda gastrointestinal sistem semptomlarının (karında şişlik, karın ağrısı, kabızlık, diyare, bulantı, kusma) ve irritable barsak sendromunun (İBS) nin endometriyozisli kadınlarda daha fazla görüldüğü raporlanmıştır.(59) Örneğin; Danimarka’ da yapılan, 37.661 kişinin alındığı bir çalışmada endometriyozisli kadınlarda İBS riskinde bir artış bulunmuş ve tanının üzerinden 20 yıl geçse bile bu riskin devam ettiği görülmüştür(60) Bu ilişki hastalığın bulunduğu bölge, hormonal faktörler, inflamatuvar aktivite, oksijen radikalleri ve lokal prostaglandinlerin salınımıyla ilgili olabilir.

2.1.4.2 İmmünolojik hastalıklar

İmmünolojik hastalıklar ve otoimmün hastalıklarla endometriyozis arasında bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Örneğin; farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalarda Endometriyozis ile romatoid artrit ve psöriazis arasında ilişki ortaya konulmuştur.(61, 62) Endometriyozis ve bahsedilen immünolojik hastalıkların temelinde immünolojik sürecin bozulması, lokal inflmasyonun ve kadınlık hormonlarının etkisinin olduğuna dair kanıtlar vardır.(36) Ayrıca alerji ve astım ile endometriyozis arasında ilişkiyi gösteren analizlerde mevcuttur. (63) Hatta tanımlayıcı epidemiyolojik çalışmalarda endometriyozisi olan hastalarda alerji ve astım oranlarının arttığı farkedilmiştir.(13) Bununla birlikte alerjisi, astımı, alerjik

riniti ya da birinci derece yakınlarında alerjik hastalık olan kadınlarda Endometriyozis riskinin daha yüksek olduğunu gösteren vaka-kontrol çalışmalarında vardır ama veriler yeterli değildir.(59)

2.1.4.3 Kardiyovasküler hastalıklar

Endometriyozis ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi gözden geçiren bir çalışma yapılmıştır ve bu çalışmada endometriyozisli kadınlarda miyokardial enfarktüs/koroner arter hastalığı riskinin 1.4-1.6 kat arttığı görülmüştür. (59) Bu ilişkide endometriyozisli kadınlarda artan inflamatuvar faktörler, oksidatif stres belirteçlerindeki artış ve serumda artan LDL etkili bulunmuştur. (59)

2.1.5 Patogenez

Etiyoloji hala belirsizliğini korusa da yıllar boyunca patogenezi açıklamak için birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlar dan en çok kabul görenleri;

2.1.5.1 Sampson'un retrograd menstrüasyon döngüsü (implantasyon teorisi)

Sampson'ın teorisi; endometriyal dokuların geriye reflü olarak tubalardan peritona ve overlere yayılması, bu hücrelerin canlı olması ve bu hücrelerin epitele yapışmasını takiben implante olması ve proliferasyon olması gibi temel şartlara dayanmaktadır. Bu teoriyi destekleyen ve günümüzde hala en yaygın şekilde kabul görmesini sağlayan bulgular vardır. Öncelikle menstrüasyon gören kadınlarda yapılan laparoskopi sırasında tüplerden kan akımı olduğu bildirilmiştir. (64)Ayrıca endometriyozis en sık pelvik alanda görülür. Bunlar overler, Douglas, rektouterin aralık, uterosakral ligamentler, broad ligamentlerdir. (65, 66)Diğer yandan uterin lavaj sonrası peritoneal kaviteden toplanan endometriyal dokuların kültürde üretilmesi onların canlı olduğunu desteklemektedir. (67)Maymunlarda yapılan bir çalışma da serviks transpoze edildikten sonra menstrüasyon peritoneal kavitede oluşturulunca endometriyozis olduğu raporlanmıştır. (68) Bir başka çalışma ise menstrüel akımı dışarı olmayan kadınlarda endometriyozisin daha sık görüldüğünü göstermiştir. (69) Menstrüel siklusu kısa ve miktarı fazla olan kadınlarda ise risk daha fazla bulunmuştur. (37)

Bununla birlikte bu teori maalesef vücudun değişik yerlerinde neden endometriotik odakların görüldüğünü ve neden her retrograd kanaması olan kadında görülmediğini açıklayamamaktadır.

2.1.5.2 Çölemik metaplazi

Bu teoriyi 1919 yılında Meyer ortaya atmıştır ve bu teoriye göre parietal periton (çölemik epitelden oluşur) pluripotent bir dokudur ve metaplastik transformayona uğrar ki plevra, genital sistemin mukozası, overler ve endometriyum çölemik epitelden oluşmuştur. Bu teoriyi; müllerian anomalisi olan genç kızlarda (70) ve ya menstrüel siklusa girmeyen kızlarda da endometriyozisin görüldüğünün bildirilmesi (71),hiç adet görmeyen kadınlarda da raporlanması destekler.Ayrıca başparmak, uyluk, diz gibi yerlerde çıkmasının sebebinin intrauterin dönemdeki mezenkimal tomurcuklanmalar çölemik epitele yakın kısımlardan oluştuğu için, burda görülen endometriyozislerin buraya yanlış entegre olan çölemik epitelin metaplazisi olabileceğinin savunulması (72); yüksek doz östrojen tedavisi alan erkeklerde de görüldüğünün bildirilmesi (73, 74) ve bir çalışmada over yüzey epiteli ve stromal hücrelerin üç boyutlu kollajen jel ortamına E2 ile ekildiğinde endometriyal dokular oluştuğunun gözlemlenmesi de (75) bu teoriyi desteklemektedir.

2.1.5.3 Lenfatik ve Vasküler yayılım

1920'li yıllarda Halban tarafından menstrüel döngü sırasında endometriyal hücrelerin uterin damarlar ve lenf sistemiyle uzaklara taşındığı iddia edilmiştir. Javert' in yaptığı çalışmalarda pelvik lenf düğümlerinde ve kanallarında endometrial dokulara rastlamasında bu hipotezi desteklemiştir.(76) Tavşanlarda yapılan bir deneysel çalışmada da endometrial hücreler intravenöz olarak verilmiş ve bunun akciğer endometriyozisine sebep olduğu gözlemlenmiştir. (77) Bunlardan yola çıkarak beyin, periferik sinirler, akciğer, kas, kemikteki endometriyozisler açıklanmıştır.(78)

2.1.5.4 İndüksiyon teorisi

Çölemik metaplazi teorisini uzantısı şeklindedir. Bilinmeyen bir endojen kimyasal undiferansiye peritoneal hücreleri indüklediği ve endometriyal hücrelere dönüştüğü düşünülmektedir ki bu tavşan çalışmalarında gösterilmiştir.(79, 80)

2.1.6 Endometriyoziste Rolü Olduğu Düşünülen Diğer Durumlar

2.1.6.1 Hormonal etki

Östrojen endometriyoziste etkin olduğu saptanan tek hormondur.(81) Üreme çağındaki kadınların östrojen üretimi için ana kaynak over olsa da periferik dokularda aromataz enzimi ile androstenodionlardan östrojen oluşumu vardır.Bu ektopik endometriyal dokularda da olmaktadır.Aromataz enzimi ile androstenedionlar önce östron (E1) ardından 17-β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 enzimi ile daha potent olan östrodiol (E2) dönüşür. Ancak onun tekrar inaktif form olan E1 e dönüşümünü sağlayan 17-β-hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimi bu ektopik endometriyal dokularda ekprese edilemediğinden hiperöstrojen durum devam eder.(82, 83) Bu hiperöstrojen durum COX2 enzimini aktive eder ve o da PGE2 sentezini arttırır ki PGE2, aromataz enziminin en potent uyarıcısıdır.(84) Böylece kısır döngü içinde bir pozitif feedback mekanizması oluşur. Böylece endometriyal implantlar proliferer olur ve peritonda kalıcı olurlar. Ayrıca endometriyozisli kadınlarda ötopik ve ektopik endometial dokularda progesterona karşı rezistans oluşur.(85) Aynı zamanda endometriyal odaklarda progesteron reseptör-B eksikliği olduğuda kanıtlanmıştır. (86)Progesteronun endometriyumda güçlü bir anti-inflamuar etkisi vardır.(87) Endometriyozisi olan kadınlarda tekrarlayan düşüklerin ve IVF’te oluşan implantasyon başarısızlığın bununla alakalı olduğu düşünülmektedir. (88, 89)

2.1.6.2 İmmün sistem etkisi

Yapılan birçok araştırmada immün sistemdeki değişimler ile endometriyozis arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür.(90) Normalde retrograd endometriyal hücreler ekstraselüler matrikse yapışmaz ve apoptozise uğrarlar.Bunun aksine endometriyozisli hastaların peritoneal sıvılarında NK hücrelerin aktivitelerinde azalma, fagositik makrofaj-monosit, sitotoksik T lenfositleri, B hücreleri, lökositler, inflamatuvar sitokinler, enflamatuvar mediatörler-komplemanlar, büyüme faktörleri, anjiyogenik faktörler ve matriks metalloproteinazların aktivitelerinde ise artma olduğu gösterilmiştir. (91, 92) ve böylece bunların hepsi peritoneal kaviteden reflü olan endometriyal hücreleri uzaklaştırmak yönünde hareket edeceklerine, ektopik

endometriyal odaktaki hücrelerin peritonun mezotelial hücrelerine yapışma, prolifer olma ve neoanjiogenezis oluşturma kapasitesi kazanmalarını sağlarlar.(93-95)

2.1.6.2.1 Hücresel immünite

Endometriyoziste otolog endometrial hücrelere karşı azalmış periferik lenfosit sitotoksitesi vardır. Bu sebeple endometrial hücre yıkımında azalma izlenmiştir. Bir çalışmada Endometriyozisli hastaların periferik kanında T-helper/T-süpresör oranının arttığı bildirilmiştir. (96) Başka çalışmalarda bu oranın periton sıvısında ve ektopik endometrial dokularda da arttığı bulunmuştur. (91, 97, 98). CD4 T hücreler Th1 ve Th2 olarak ikiye ayrılır ve sitotoksik T hücreler bu hücrelerin salgıladıklarına göre aktive ya da süprese olurlar. Th1 interferon γ , IL-2 salgılar. Th 2 ise IL-4 ve IL-10 salgılar. Endometriyozis sahibi olan kadınlarda denge Th2 yönüne kaydığı için sitotoksite azalmıştır. Aynı zamanda NK hücrelerinde sitotoksitesi azalır. (99) NK hücrelerin sitotoksitesi ile hastalığın şiddeti arasında zıt korelasyon vardır (100) ve bu sitotoksik etkide ki azalma nedeniyle endometrial dokuların kaviteye yerleşebildiği düşünülmüştür. Endometriyozisli kadınlarda peritoneal sıvının da NK hücrelerin aktivitesini azalttığı öne sürülmüş ve bu sıvıların bileşenlerinden monosit ve makrofajlar suçlanmıştır.(101, 102) Bir başka çalışmada peritoneal makrofajların periton sıvısında hem sayısal olarak arttığı hem de bunların aktivasyonunda ciddi bir artış olduğu vurgulanmıştır.(103) Makrofajların aktivasyonundaki artış büyüme faktörleri ve sitokinlerin artışı ile ilişkilendirilmiş ve böylece endometriyal hücre proliferasyonunda ve implantasyonunda, matrix metalloproteinaz regülasyonunda, doku remodülasyonunda artış olduğu gözlenmiştir.(104-108)

2.1.6.2.2 Humoral immünite

Endometriyozisli hastalarda total serum kompleman seviyesinde azalma bulunmuştur. (109) Ayrıca bu hastalarda serum, vajen ve servikal sekresyonlarda endometriyum ve over dokularına karşıda Ig A ve Ig G de artış gözlenmiştir. (110) Otoantikordaki artış endometriyozisin bir otoimmün hastalık olabileceğini düşündürmektedir ki (111) otoimmün hastalıkların sınıflandırma kriterlerini de karşılamaktadır.

Şekil 3: Endometriyozis ile otoimmün hastalıklar arasındaki benzer özellikler (112)

Doku kaybı
Poliklonal B lenfosit aktivasyonu
T-lenfosit immunolojik anormallikleri
B- lenfosit immunolojik anormallikleri
İlişkili otoimmün hastalıklar
Multiorgan tutulumu
Ailesel olması
Olası çevresel faktörler
Olası genetik geçiş
Değişmiş apoptoz
<i>Nothnick. Endometriosis and autoimmunity. Fertil Steril 2001.</i>

Ayrıca endometriyozis infertilite ve tekrarlayan gebelik kayıpları ile de ilişkilidir. Bu da otoimmüniteyi açıklayabilir. Ama bir hastalığa otoimmün demek için hastalardan alınan serum veya dokulardaki immunglobulinlerin normal hayvanlara aktarılınca hastalık oluştuğu gösterilmelidir ki böyle bir çalışma henüz yoktur.(112) Endometriyozisli kadınlarda peritoneal sıvıdaki artmış immün hücreler peritoneal dokudaki endometriyal dokuları uzaklaştırmak yerine onların proliferasyonunu, invazyonunu ve anjiyogenezini sağlayacak sitokin ve büyüme faktörlerini salgırlar.(93, 94) Adezyon moleküllerinin erken evrede rolü önemlidir.(113, 114) Bu endometriyal dokular bir kez peritona tutununca invazyon gerçekleşmektedir. Yapılan birçok çalışmada endometriyozisin invaziv bir hastalık olduğunu göstermektedir. (115-117) İnvazyonda özellikle Matriksmetalloproteinaz (MMP) ların önemli bir rolü vardır.(118, 119) Endometriyozisli kadınlarda apoptoz mekanizmalarıda değişmiştir. Apoptoz ve proliferasyon arasındaki denge bozulmuştur.(120) Ektopik endometriyumun proliferasyon hızı, steroid hormon seviyeleri ve apoptozis belirteçleri normal endometriyumdan farklı olarak bulunmakta ve dokunun apoptozise sensitivitesinin azalması yayılmasını ve implanta olmasını

kolaylaştırabilmektedir.(121) Bunun anlamı ektopik endometriyum apoptozise ve makrofaj aracılı immün yanıtı karşı direnç geliştirir demektir.

Endometriyozis aynı zamanda anjiyogenezis ile seyreden hastalıklar arasında da sayılır. Çünkü implante olan doku kendi neovaskularizasyonunu yapar. Bu yönüyle Endometriyozis kanserdeki metastaz implantasyonuna benzemektedir.(122)

2.1.6.2.3 Sitokinler ve büyüme faktörleri

Sitokinler ve büyüme faktörleri otokrin ya da parakrin hücelere etki gösteren geniş bir protein ve glikoprotein ailesindedirler (123) ve bunlar peritoneal kaviteye adezyonu, proliferasyonu, anjiyogenezi uyarırlar ve ektopik endometriyumun yapışmasına ve invazyonuna ve büyümesine katkıda bulunurlar.

İnterlökin-1 (IL-1)

Monosit, makrofaj, T ve B lenfositler ve NK hücelerinden salgılanır. İki formu vardır: IL-1 α ve IL- 1 β . IL- 1 β endometriotik dokularda anjiyojenik faktör olan VEGF ve IL-6 salınmasını ve adezyon moleküllerinin artışıını sağlarlar.(124)

İnterlökin- 6 (IL- 6)

İnsan endometriyal hücelerin proliferasyonunu engeller.(125) Ama ektopik endometriyal dokularda bu sitokine karşı direnç gelişir.(126) Östrojen konsantrasyonunun yüksek olduğu zamanda IL-6 düzeyi düşüktür.(127) Periton sıvısındaki IL-6 düzeyi hastalık şiddeti ile doğru orantılıdır ve ayrıca IL-6 reseptör düzeyinde de azalma görülür. (128)

İnterlökin-8 (IL-8)

Bu sitokin endometriotik ve endometriyal stromal hücelerin proliferasyonunu uyarır. (16, 129) TNF - α ise IL-8 gen ve protein ekspresyonunu artırır.(105) Ayrıca IL-8 endometriyal hücelerin fibronektine bağlanmasını da uyarır.(130)

TNF- α (Tümör nekroze edici faktör- α)

Öncelikle endometriyal hücelerin adezyonunu artırır.(106) Ayrıca başka bir çalışma da invazyonuda uyardığı bildirilmiştir.(131) Endometriyoziste periton sıvılarında TNF- α konsantrasyonu artmıştır. Sağlıklı endometriyumda, endometriyal hücre

proliferasyonunu baskılar ve apoptozu uyarırken; endometriyoziste ise hem ötopik hem ektopik endometriyal hücrelerde proliferasyonu uyarırken apoptozu azaltır ve hücrelerin uzun yaşamasını sağlar.(132)

VEGF (Vasküler endotelyal growth faktör)

En potent anjiyojenik faktörlerden biridir. Endometriotik odakalarda neovaskülarizasyondan sorumludur.(133) Hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olarak artar.(11)

2.1.6.3 Genetik faktörler

Endometriyozisin poligenik bir hastalık olduğu savunulmuştur. Bununla ilgili olarak monokoryonik monoamniyotik ikizlerde daha sık görüldüğü gözlenmiştir. Sampson bu hastalığa sahip kadınların birinci derece akrabalarında riskin 7 kat arttığını kanıtlamıştır.(134) Somatik kromozomlardaki genetik değişimler (135) ve Tümör supresör genleri (TSG) inaktive eden DNA delesyonlarının hastalığa katkıda bulunduğu iddia edilmiştir.(136) Genom düzeyinde yapılan bazı çalışmalarda endometriyozisli kadınlarda birkaç adet potansiyel lokuslar tanımlanmıştır.(137) En geniş sayıda hasta alınan çalışmalardan birinde, 1100 ailede iki veya daha fazla endometriyozisten etkilenmiş kardeş çiftleri incelenmiş ve 10q26 bölgesi duyarlılık açısından anlamlı olarak bulunmuştur.(138) Ayrıca endometriyumun steroid hormonlara olan cevabının epigenetik düzenlemelerle kontrol edildiği ve Endometriyoziste bu mekanizmaların bozulduğu gösterilmiştir.(139, 140) Diğer yandan endometriyozisteki progesteron direncinin dokudaki progesteron cevabını oluşturan promotor genlerin anormal metilasyonu sonucuyla oluştuğunu gösteren hayvan deneyleri vardır.(141)

Endometriyozisi olan kardeşler ve ebeveynlerinden elde edilen DNA ların sistematik analizini içeren dünya çapında bir proje olan, Oxford Endometriyozis Gen Çalışması endometriyozise yatkınlık oluşturan genleri belirlemek üzere organize edilmiştir ve çalışmalarına devam etmektedirler.(142) Galactoz -1-fosfat üridil transferaz (GALT) , Glutatyon S-transferaz M1 (GSTM1) (dioksin detoksifikasyonunda rol oynar), N-acetyl transferaz 2 (NAT2), Sitokrom p450 (CYP) 1A1 Mspl, IL-1 beta polimorfizmi, incelenen genlerden birkaçıdır.(143, 144)

Endometriyozis vakalarının %50' sinde 1. kromozomda delesyon izlenmiş ve bunlar endometriyozisin her tipinde, evresinde, periton implantlarında, Endometriyomalarda gösterilmiştir.(145)

Ayrıca endometriyozisli kadınların ötopik endometriyumundaki hücre adezyon moleküllerinin ekspresyon paterninde anormalliklerden bahsedilmiştir.(146) MMP, ekstrasellüler matriksi yıkan, normal endometriyal yıkım ve östrojenin uyardığı yeniden büyümenin düzenlenmesine yardımcı enzimlerdir ve bunlar siklusun erken dönemlerinde artar ve sonrasında sekretuar fazda progesteronun etkisiyle baskılanırlar.(147) MMP lerin anormal şekilde ekspre edilmesi yıkıcı ve invaziv hastalıklarla ilişkilidir ki endometriyoziste MMP ekspresyonu progesteron baskısına direnç gösterir.(148)Dökülen endometriyal hücrelerde devam eden MMP ekspresyonu bu hücrelerin peritoneal yüzeye invazyonunu ve invazyonunu sağlar.(148, 149) Bunun yanında ektopik endometriyal dokularda aromatazi uyaran transkripsiyon faktörleri (asıl SF-1) aşırı üretilirken, aromataz enzimini inhibe edenler az eksprese edilirler.(150, 151)

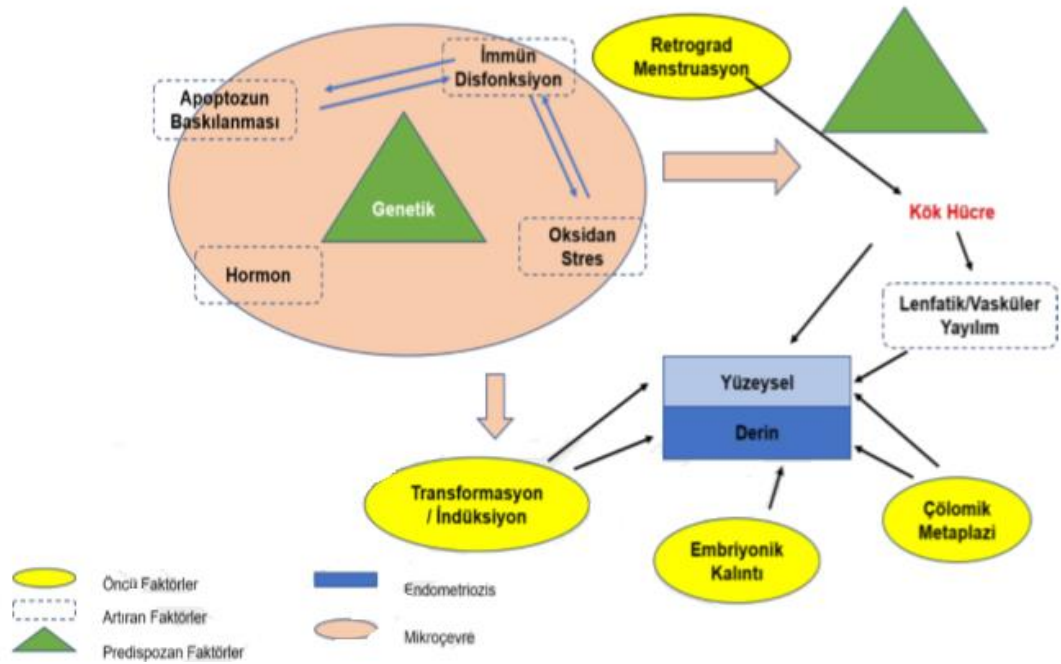
2.1.6.4 Oksidatif stres

Oksidatif stres reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıyla oluşur ve bu stres peritoneal kavitede enflamatuvar sürece sebep olur.(152) Aktive makrofajlar eritrositleri yıkar ve bunun sonucunda demir ve hem ortaya çıkar. Bu ikisi prooksidan ve proenflamatuvardır ve ROS artışına sebep olurlar ve bunlar hücre proliferasyonunu sağlar. Ayrıca bu stres VEGF üretimini arttırarak ektopik implantlarda angiogeneze neden olur. Bunuda Glikodelin adlı glikoproteini arttırarak yapar. (153) Oksidatif stres üreme hücre viabilitesini, sperm motilitesini, implante oosit gelişimini ve implantasyonu etkilemektedir. Antioksidan kaynağı gıdaları az tüketen kadınlar endometriyozis açısından artmış riske sahiptir ve endometriyozisli kadınlarda ise artan oksidatif stres bunların daha az tüketilmesiyle dahada artmıştır.(15) Sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında endometriyozisi olan kadınlarda vitamin A, C, E; çinko ve bakır daha düşüktür. Tavşanlar da yapılan bir deneyde antioksidan enzimleri peritoneal kaviteye enjekte edilmiş ve adezyonun azaldığı gözlenmiştir.(154) Başka bir çalışmada endometriyozis ile diyet biçimi arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.(23)

2.1.6.5 Çevresel faktörler

Diyet ve yaşam tarzı ile ilgili bazı çalışmalar var. Yüksek meyve ve sebze tüketimi ile düşük et tüketimi endometriyozis riskini azaltır. Vejetaryen diyetin serum seks hormon bağlayıcı globülin miktarını artırarak östrojen konsantrasyonunu azaltığını göstermişlerdir.(155) Ayrıca nullipar ve vücut kitle indeksi (VKİ) düşük kişilerde riskin arttığı da bilinmektedir. Kağıt sanayinde beyazlatmada kullanılan klorinin yan ürünü olarak ortaya çıkan ve aynı zamanda tampon üretiminde kullanılan dioksin çok güçlü bir kimyasal zehirdir ve Endometriyozise yol açtığı görülmüştür.(156) Bir Cochrane analizinde Magnezyum, vitamin B, Omega-3 alan endometriyozisli hastalardaki antienflamatuar etkileri kanıtlanmıştır.(157)

Şekil-4: Endometriyozisin patogenezinde rol oynayan faktörler (158)



2.1.6.6. Tümör Biyolojisi ve Endometriyozis

Endometriyozis benign bir hastalık olmasına rağmen, hücre büyümesi, invazyon, onkogenlerin mutasyonu, Tümör supresör genlerin (TSG) delesyonu, anjiyogenez ve apoptozisi regüle eden genlerdeki bozukluk açısından kanser gibi davranır. Endometriyozis epitelyal over kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Bir çalışmada endometrioid ve düşük dereceli seröz over ve clear cell tip over

kanserlerinde artış olduğu gösterilmiştir.(159) Endometriyozis sürecindeki enflamasyon, oksidatif stres, demir ve hiperöstrojenik durumun karsinogenezle ilgili olduğu düşünülmüştür. (160) Retrograd menstruasyon peritoneal serbest hemoglobin artar ve böylece hem ve demirin hidroksil radikallerine dönüşümü ile katalitik etki gösterir. Hem, yüksek derecede sitotoksiktir ve lipid peroksidasyonu ile DNA hasarı oluşturur. Ayrıca endometriyumda genetik bozukluğa ve mutasyonlara neden olur.(161) Yapılan bir çalışmada endometriyozisli kadınlardaki oksidatif stres parametreleri kontrol grubundan daha yüksek bulunmuş ve ayrıca antioksidan defans parametreleri ise düşük saptanmıştır. (162) Endometriyozis ile over kanserleri arasındaki bağlantı endometriyozis hücrelerinin transfarmasyonu ile birlikte genetik yatkınlık, immün disregülasyon ve çevresel faktörler gibi ortak risk faktörlerine sahip olması olarak vurgulanmaktadır. (163) Başka bir metaanaliz çalışmada endometriyozis ile ilişkili over kanserlerinin sağ kalımlarının daha iyi olduğunu kanıtlamıştır. (164)

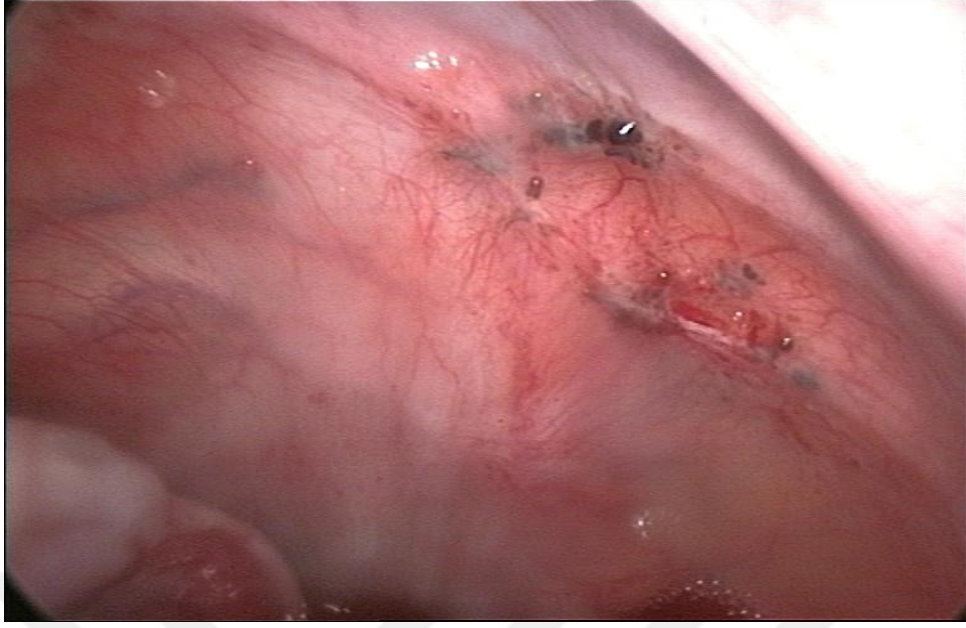
2.1.6.7. Kök hücre ve endometriyozis

Son zamanlarda insan endometriyumund az sayıda epitelyal kök progenitör hücreler ve mezeşimal kök hücreler (MSC) benzeri hücreler bulunmuştur.(165, 166) Retrograd olarak dökülen endometriyal kök hücreler kaviteye ulaşip endometriyal implantlar oluşturabildikleri düşünülmektedir. Ayrıca yeni çalışmalarda menstrüel siklusta MSC-benzeri hücrelerin olduğuna dair kanıtlar ve bu hücreleri saptayacak belirteçlerin tespit edilmesi; kök hücrelerin endometriyozis patogenezindeki rolüyle ilgili önemli bilgiler sağlayacaktır.(167, 168)

2.1.7 Endometrozisin Tipleri

Günümüzde farklı patogenetik mekanizmalarla 3 tip endimetriozis vardır;

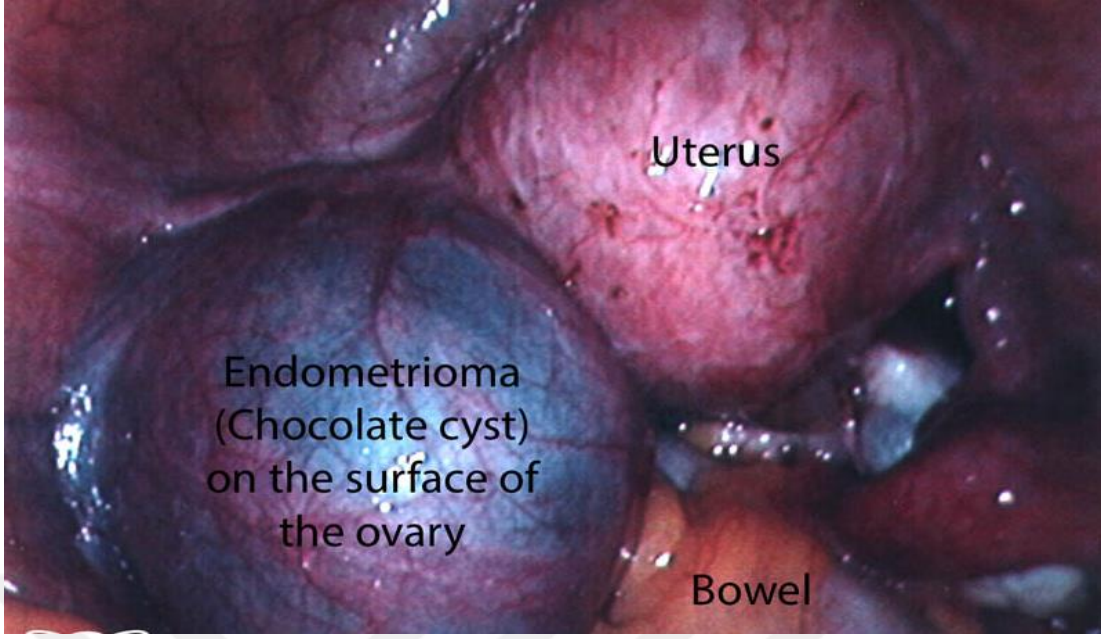
Peritoneal endometriyozis: Retrograd mensrüasyon ve implantasyon teorisini desteklemektedir. Ayrıca çöлом epitelden kaynaklanan periton ve plevrada lokalize mezotelyal hücrelerin spontan metaplazi ile olduğuda düşünülmektedir. (169)



Resim-1: Peritoneal Endometriyozis (170)

Ovaryan Endometriyoma (Çikolata kisti): Endometriotik odaklar overde kistik yapı oluşturduklarında onlara Endometriyoma denir ve patogenezi için 3 farklı model iddia edilmiştir; ilk model overin yüzeyine yapışan endometriyal implantların korteksin inversiyonu ile birlikte implantların overe invajinasyonudur. İkinci model; overdeki implantlar ile overin fonksiyonel kistlerinin sekonder tutulumu ve overin dokusunu örten çöломik epitelin metaplazisidir.

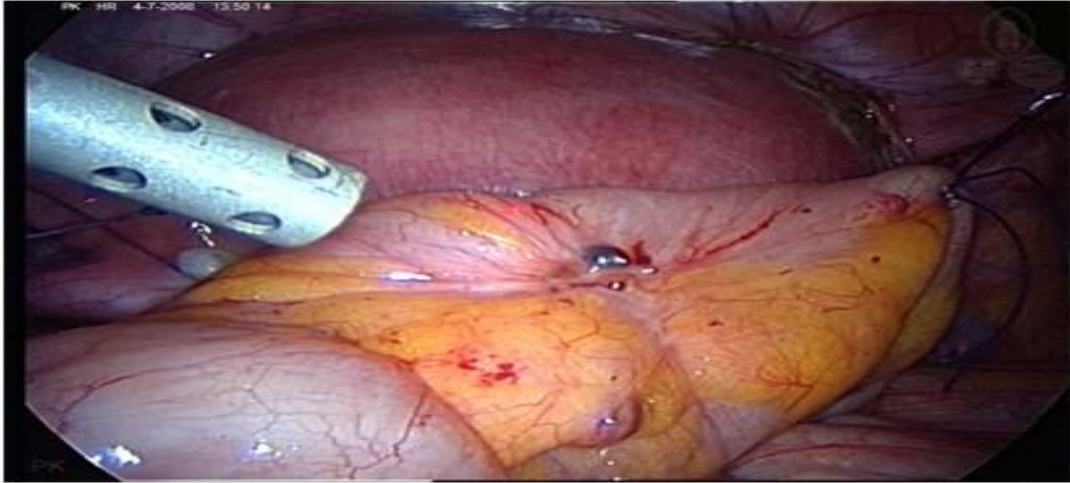
Bir çalışmada, Endometriyomaların laparoskopik inspeksiyonu ile burdan alınan biyopsiler incelendiğinde implantların kist inversiyon bölgelerine lokalize olduğu gösterilmiştir. (169)



Resim-2: Ovaryan endometrioma(171)

Rekto-vajinal adenomyotik nodül (Derin infiltratif Endometriyozis-DİE):

Patogenezin iki hipotezi vardır; ilki müller kalıntılarının metaplazi ile endometriyal bezlere farklılaşarak adenomyotik nodülleri oluşturmasıdır. İkinci hipotez ise; peritoneal endometriyozisin evrimi sonucu Douglas cebinin infiltrasyonudur.

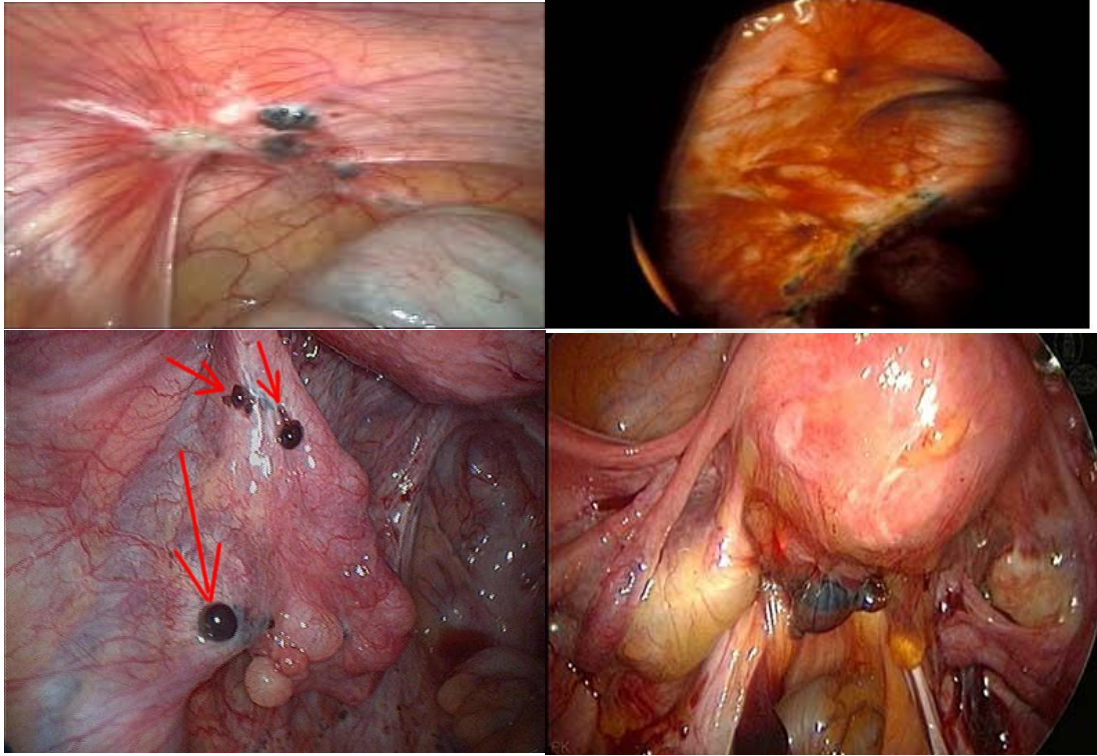


Resim-3: DİE (172)

2.1.8 Patoloji

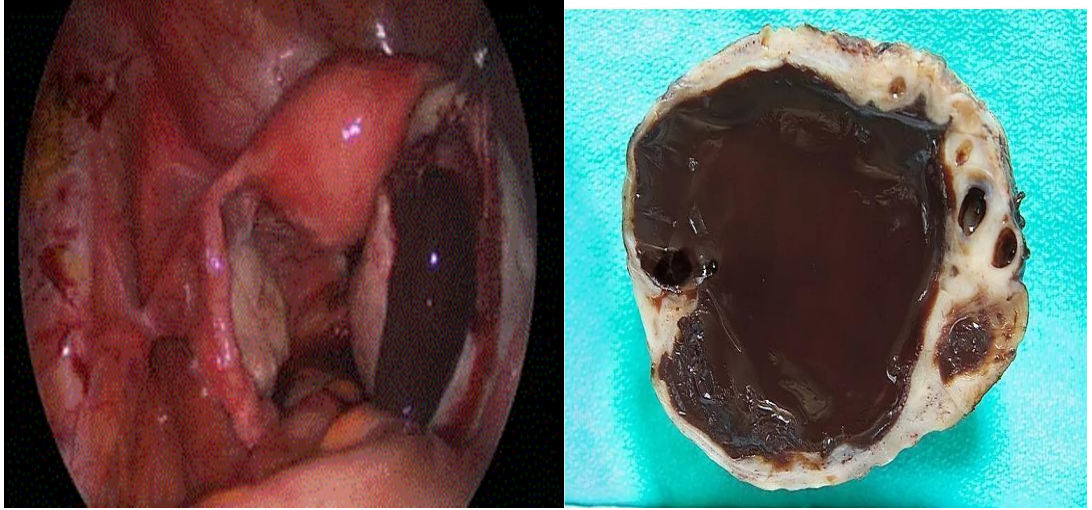
2.1.8.1.Makroskopik Görünüm:

Endometriyotik odaklar peritonda tipik olarak ‘Barut yanığı’ şeklinde izlenirler. Bu odaklar kırmızı kahverengi makül veya nodül olarak şekillenir. Bazıları ise beyaz opasiteler, polipoid implantlar şeklinde de görülebilirler.(173, 174)



Resim-4: Endometriyotik odakların ‘barut yanığı’ görüntüsü (175-177)

Endometriyotik odaklar over yüzeyini tutar ve zamanla kist halini alırsa bunlara Endometriyoma denir ve 10 cm’e kadar büyürler. Her menstrüel döngü ile birlikte bu kistler koyu kırmızı hemorajik bir renge dönüştükleri için çikolata kisti olarakta bilinirler. (173, 174)



Resim-5: Endometriyoma (178, 179)

2.1.8.2. Mikroskopik Görünüm:


Endometriyozis dokusu hücreleri de histopatolojik olarak endometriyum dokusuna benzer. Odakların dört komponenti endometriyal bez, stroma, fibrozis ve hemorajidir. Herbiri farklı oranlarda bulunmanın yanında her zaman birarada görülmeyebilirler.(173, 174) Endometriyomalar malign transformasyonda gösterebilir.10 cm'in üzerinde ve hızla büyüyen Endometriyomalar malignite açısından da patolojik olarak incelenmelidirler.(180)

2.1.9 Endometriyozis sınıflaması

Günümüzde kullanılan endometriyozis sınıflaması ASRM'nin 1996'da revize ettiği ve 1979 da ortaya konan klasifikasyon sistemidir.(181) Yapılan bir çalışmada hastalığın prognozu ve implantların özellikleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar nedeniyle revizyon yapılarak yüzeysel implantların görünümüne göre yüzdellik dilimler halinde not edilmiştir.(182) Başka bir çalışmada evreleme sisteminin ağrı ve infertilite ile ilgili korelasyon göstermediği bulunmuştur. (183). Altın standard laparoskopi olsada bu subjektif bir olaydır.

Şekil-5: ASRM Endometriyozis sınıflaması (181)

(*) Fallop tüpünün fimbrial ucu tamamen örtülü ise 16 puan verilmelidir



THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

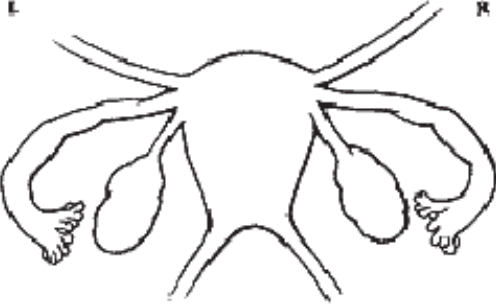
PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm	
		Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete		
		4	40		
OVARY	ADHESIONS	<1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	>2/3 Enclosure	
	R Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.


Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____







To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries



To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries



Şekil-6: ASRM Endometriyozis sınıflaması (181)

STAGE I (MINIMAL)	STAGE II (MILD)	STAGE III (MODERATE)
		
PERITONEUM Superficial endo - 1-3cm -2 R OVARY Superficial endo - < 1cm -1 Filmy adhesions - < $\frac{1}{3}$ -1 TOTAL POINTS $\frac{3}{4}$	PERITONEUM Deep endo - > 3cm -6 R OVARY Superficial endo - < 1cm -1 Filmy adhesions - < $\frac{1}{3}$ -1 L OVARY Superficial endo - < 1cm -1 TOTAL POINTS $\frac{-1}{9}$	PERITONEUM Deep endo - > 3cm -6 CULDESAC Partial obliteration -4 L OVARY Deep endo - 1-3cm -16 TOTAL POINTS $\frac{-16}{26}$
STAGE III (MODERATE)	STAGE IV (SEVERE)	STAGE IV (SEVERE)
		
PERITONEUM Superficial endo - >3cm -4 R TUBE Filmy adhesions - < $\frac{1}{3}$ -1 R OVARY Filmy adhesions - < $\frac{1}{3}$ -1 L TUBE Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -16* L OVARY Deep endo - <1cm -4 Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -4 TOTAL POINTS $\frac{-4}{30}$	PERITONEUM superficial endo - >3cm -4 L OVARY Deep endo - 1-3cm -32** Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -8** L TUBE Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -8** TOTAL POINTS $\frac{-8}{52}$ *Point assignment changed to 16 **Point assignment doubled	PERITONEUM Deep endo - >3cm -6 CULDESAC Complete obliteration -40 R OVARY Deep endo - 1-3cm -16 Dense adhesions - < $\frac{1}{3}$ -4 L TUBE Dense adhesions - > $\frac{2}{3}$ -16 L OVARY Deep endo - 1-3cm -16 Dense adhesions - > $\frac{2}{3}$ -16 TOTAL POINTS $\frac{-16}{114}$

Toplam skora göre Endometriyozis evresi;

Evre 1 (Minimal) : 1-5 puan

Evre 2 (Hafif) : 6-15 puan

Evre 3 (Orta) : 16-40 puan

Evre 4 (şiddetli) : > 40 puan

2.1.10 Endometriyozis semptomları

Endometriyozis hem asemptomatik olabilmekte; hemde yerleştiği bölgeye göre bulgu ve belirti veren geniş yelpazede semptomlara neden olabilmektedir.

Ağrı	Kanama bulguları	Mesane ve barsak semptomları	Diğer semptomlar
Dismenore	Menoraji	Ağrılı barsak hareketleri	Yorgunluk
Ovulasyon Ağrı	Polimonere	Barsak kanaması	Tükenmişlik
Ağrılı bimanuel muayene	Metroraji	İrritabl barsak semptomları	Depresyon
Disparoni	Siklus öncesi lekelenme	Tenezm	Sırt ağrısı
Kronik pelvik ağrı		Dizüri	Bacak Ağrısı

Resim-6: Endometriyozis semptomları

2.1.10.1 Ağrı

Endometriyoziste ağrının sebebi tam olarak bilinmesede 3 temel mekanizmada bahsedilmiştir: Bunlardan ilki sitokinlerden kaynaklı bölgesel peritoneal inflamasyondur. İkinci mekanizma endometriotik implantlardaki kanamanın etkileridir. Bu iki mekanizma da hafif hastalık evresinde olan ağrıdan sorumlu tutulurlar. Son mekanizma ise; pelvik taban sinirlerinin irritasyonu ve infiltrasyonudur ki bu da ileri hastalık evresindeki ağrının kaynağı olarak düşünülmektedir. En fazla suçlanan mekanizma ise 3. Mekanizmadır.(184)

Ayrıca bir çalışmada endometriyotik dokulardan kaynaklanan devamlı nöral uyarılmanın nosiseptif sistemin (ağrılı stimulusu alan nöronlar) santral olarak duyarlılaşmasına ve bunun sonucunda somatik hiperaljezi (ağrıya artmış duyarlılık) ve tarif edilebilen ağrılı alanlar şeklinde olabileceği gösterilmiştir.(185)

2.1.10.2 Dismenore

Endometriyozise bağlı ağrı kanamadan 24-48 saat önce başlar ve bu ağrı NSAİD ‘e ve KOK‘ lara cevap vermezler.(186)

2.1.10.3 Disparoni

Uterosakral ligament veya rektovajinal septuma yerleşmiş endmetriotik implantların sebep olduğu koitus sırasında şiddetlenen ağrıdır. (187) Ağrısız ilişkileri olan ama yıllar sonra koitusta ilişki şikayetüyle gelen hastalarda endometriyozis tanıda dūřünölmelidir. (188)

2.1.10.4 Dizüri

Endometriyozisli kadınlarda üriyer sistem %0.3-12 oranında tutulur. Dizüri seyrek görölen bulgulardandır. Hastalarda görölen diğer nadir semptomlar ise pollaküri, idrar yaparken ağrı, urgency inkontinanstır ve bu bulgularla beraber hastaların idrar költürü negatif olmaktadır.(189)

2.1.10.5 Kronik pelvik ağrı

Kronik stress ile hipotalamo-hipofizer adrenerjik sistem santral sensitizasyona neden olurlar ve glukokortikoid salgısı artar. Bunun sonucunda monoaminerjik nöronların tonüs kaybına yol açarlar. Bunun ortadan kalkması sonucu nosiseptif iletide frenleyici rol ortadan kalkar ve hastalarda ağrı eşiği dūřer ve ağrı algısı artar. (190)

2.1.10.6 Anormal kanama

Hastaların %15-20’sinde anormal kanama görölr. Kanama paternleri premenstrüel lekelenme, menoraji, anovulasyon, oligomenore, polimenore dahil olmak üzere geniş bir yelpaze şeklindedir.

2.1.10.7 İnfertilite

İnfertilite ve endometriyozis birarada %25-50 görölrken, endometriyozisli kadınlarda infertilite oranı %30-50 civarındadır.(191) Endometriyozisde infertilite için birkaç mekanizma olduğu dūřünölmektedir.

2.1.10.7.1 Bozulmuş pelvik anatomi

Endometriyoziste oluşan pelvik adezyonlar ovulasyona, ovumun fimbriya tarafından yakalanıp transfer edilmesine engel olurlar. (192)

2.1.10.7.2 Bozulmuş peritoneal fonksiyon

Endometriyozise sahip kadınlarda periton sıvısındaki inflamatuvar hücre ve kimyasal medyatörler ovumun transferini ve spermelerin fonksiyonlarını bozar. (193)

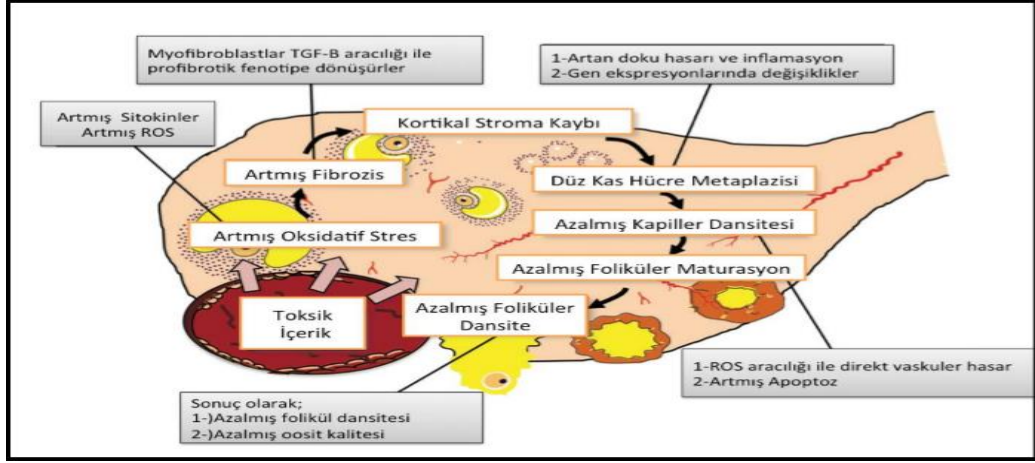
2.1.10.7.3 Bozulmuş implantasyon

Endometriyozisli kadınlarda integrinler ve selektinlerde azalmış ekspresyon saptanmıştır. (194) Yapılan bir çalışmada oosit donasyonu uygulanan endometriyozisli kadınlar ile endometriyozisi olmayan kadınlar karşılaştırıldığında; endometriyozisi olanlarda implantasyon ve gebelik oranları anlamlı düşük bulunmuştur. (195)

2.1.10.7.4 Azalmış oosit ve embriyo kalitesi

Endometriyoma içeriğindeki sıvıdaki demir molekülleri, sitokinler ve pro-inflamatuvar maddeler inflamasyonla beraber fibrozise sebep olur ve bunun sonucunda follikül dansite kaybına yol açmakta ayrıca oosit kalitesinide etkilemektedirler.(196) Yapılan başka bir çalışmada endometriyozisli kadınların embriyoları ile tubal obstrüksiyon nedenli infertilite gelişen kadınların embriyoları kıyaslandığında endometriyozisi olan hastaların embriyo gelişimi daha yavaş olmuştur. (197)

Şekil-7: Ovaryen endometriyozisin folliküler etkileri (196)



2.1.10.8 Ekstrapelvik endometriyozis

Endometriyozis akciğerleri, sinir liflerini, yara ya da cerrahi operasyon skarlarını, abdomen duvarı, göğüs kafesi, ekstremiteleri ve gastrointestinal sistemide tutabilir. Akciğeri ve göğüs duvarını tutarsa mensle birlikte hastada pnömotoraks, hemoptizi ve hemotoraks görülebilir. Gastrointestinal ve üriner sistemi tutarsa menstruasyonla birlikte ağrı, dizüri, pollaküri, urgency, suprapubik ağrı, hematüri, hidronefroz bulguları olabilir. (198)

2.1.11 Endometriyozis tanı yöntemleri

2.1.11.1 Fizik muayene

Endometriyozis için en sık başvuru nedeni kronik pelvik ağrı olsa da endometriyozisde çeşitli semptomlar görülebilir. Bununla birlikte bu semptomların hiçbirisi endometriyozis için spesifik değildir. Fizik muayenede en sık görülen bulgu ise posterior fornikte palpasyon ile hassasiyettir. Bimanüel muayene bu nedenle çok değerlidir. Özellikle virgo hastalarda rektal muayene daha önemlidir. Uterosakral nodüller en iyi rektovajinal muayene ile tespit edilmektedir. Birçok hastada belirgin olmasa da aşağıdaki bulgularda Endometriyozisi düşündürmelidir. (Resim 7)

Endometriyozis Klinik Bulguları

Douglasta veya uterosakral ligamanda lokalize hassasiyet
Douglasta, uterosakral ligamanda veya rektovajinal septumda ele gelen hassas nodüller
Kollum veya uterusun hareketle ağrılı olması
Büyümüş ve hassas adneksiyel kitle
Fikse adneksler ve/veya uterus

Resim-7: Endometriyozis fizik muayene bulguları(199)

Jinekolojik	Non-jinekolojik
Dış gebelik ve komplikasyonları	İnflamatuvar bağırsak hastalığı
Salpenjit	İrritabil bağırsak sendromu
Primer dismenore	İnterstisyel sistit
Pelvik inflamatuvar hastalık	Kronik idrar yolu infeksiyonu
Hemorajik over kisti	Divertikülit
Dejenere miyom	Mezenterik lenfadenit
Tubo- ovaryan apse	Nefrolitiazis / Üreterolitiazis
Over torsiyonu	Kas-iskelet sistemi bozuklukları
Endometrit	

Resim-8: Endometriyozis ayırıcı tanı (200)

2.1.11.2 Laboratuvar testleri

2.1.11.2.1 CA-125 (Carbohydrate antigen 125/Cancer antigen 125)

En yaygın kullanılan belirteçtir. Yüksek molekül ağırlıklı (200.000 DA) karbonhidat yapılı bir glikoproteindir.(201)Ama endometriyozise spesifik bir belirteç değildir. Pelvik inflamatuvar hastalık, gebelik, ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve epitelyal kanserlerde de artmaktadır. Sensivite %27-94, spesifite %83-93 arasındadır.(202) Ayrıca yapılan bir çalışmada endometriyozisli olan ve olmayan kadınlarda menstrüel döngü sırasında arttığını ve bu dönemde bakılmaması

önerilmiştir.(203) CA-125 in en önemli kullanım yeri over kanserlerinin tedaviye cevabının takibidir.

2.1.11.2.2 CA-19-9

Endometriyozisin şiddeti ile pozitif örtüşen bir serum belirteçidir. (204) Sensivitesi CA -125 ten daha düşüktür o yüzden kullanımı kısıtlıdır.

2.1.11.2.3 Diğer belirteçler

İL-6, TNF- α , aromataz p450, serum antiendometrial antikorlar gibi birçok belirteç teşhis ve tarama testi olarak kullanılmak için araştırılmış ve hala araştırılmaya devam etmektedir. Çünkü Endometriyozis sık görülen bir hastalıktır ve kesin tanısı hala cerrahi olarak konulmaktadır. Fakat henüz spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bir test bulunamamıştır.

Şekil-8: Endometriyozis tanısında kullanılan belirteçler (205)

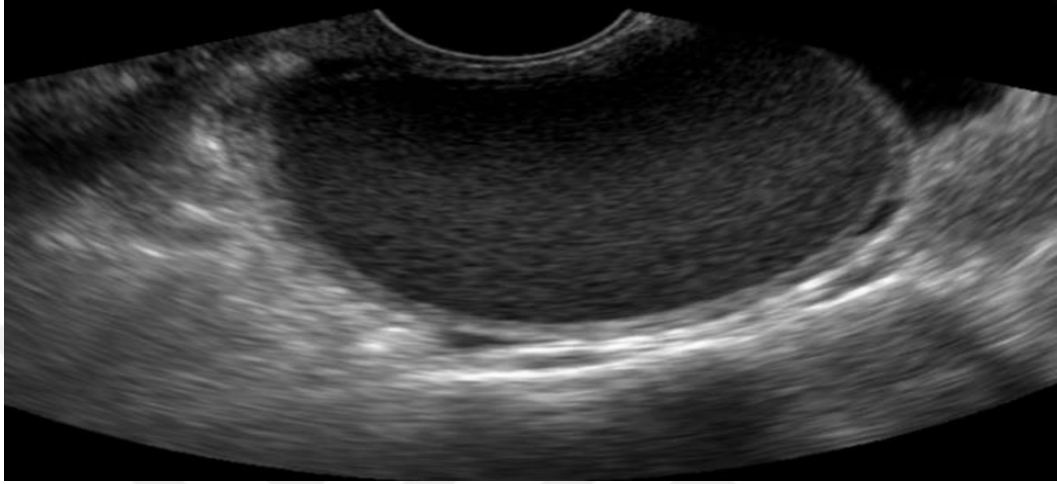
Tümör belirteçleri ve polipeptitler	Ca 125, Ca 19-9 sICAM-1(Solubl form intercellüler adezyon molekül-1) Glycodelin-A (PP-14)
İmmünolojik belirteçler	<u>Sitokinler:</u> IL-6, TNF- α <u>Otoantikorlar</u> Antiendometrial antikorlar Oksidatif stresi gösteren otoantikorlar
Genetik belirteçler	Early Growth Response (EGR)-1 geni p450 Aromataz
	Plesental Protein 14 (PP 14)
Doku belirteçleri	Aromataz p450 Sitokinler Hormon Reseptörleri

2.1.11.3 Görüntüleme yöntemleri

2.1.11.3.1 Ultrasonografi

Endometriozis tanısında ultrasonografinin (USG) tek kullanım yeri endometriyomalardır. USG' de endometriyomalar homojen görümlü, hipoeoik, genelde septasız ve dopplerde internal kanlanma göstermeyen kistik kitleler şeklinde görülürler. Bu görünüme 'Buzlu cam' görüntüsü denir.(206) Özellikle 2 cm ve

üzerindeki ovaryan endometriyomalar için sensivite %90, spesifite ise %100 lere ulaşabilmektedir. (207) Hemorajik korpus luteum kisti ile genelde karıştırılır ve ayırımında kist duvarı değerlendirmesi yapılır. Genelde hemorajik kistin duvarı ince iken endometriomanın duvarı kalındır ve düzensiz olabilmektedir.



Resim-9: Endometriomanın USG görüntüsü (208)

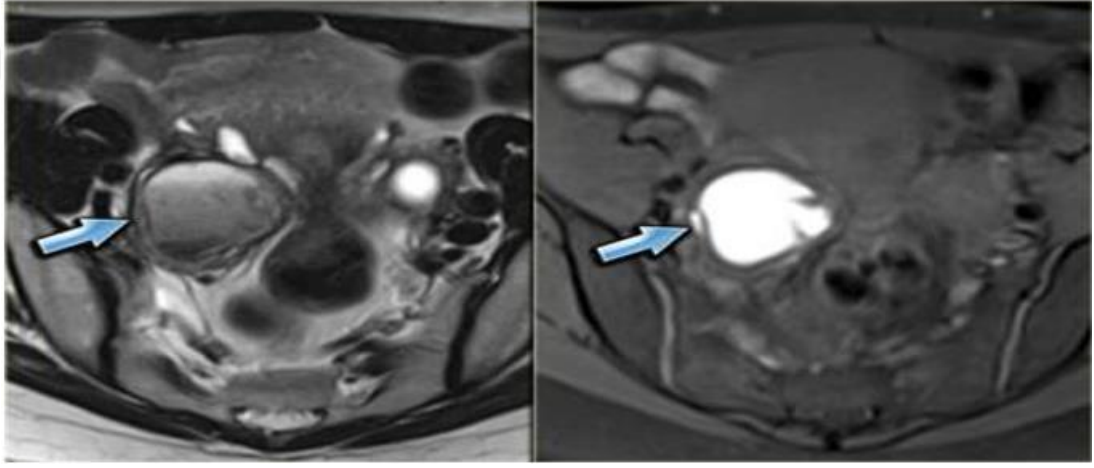


Resim-10: Kissing overler (208)

DİE (rektovajinal ve rektoposterior pelvik endometriyozis) tutulumunda transvajinal ultrasonografi (TVS) ve transrektal USG ve salin infüzyon sonografi (SİS)'in yararı vardır. (209)

2.1.11.3.2 MRI-MRG-MR (Manyetik rezonans Görüntüleme)

MRI özellikle endometriyotik nodüllerin, plak tarzındaki implantların, ürüner sistem tutulumları ve adezyonların görüntülemesinde sensitivite ve spesifitesi yüksektir. Endometriyozis T1 ağırlıklı serilerde hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hipointens olarak görülür ve sensitivite %61-71 spesifite ise %60-98 şeklindedir. (210) Siklusun erken dönemlerinde kan T1 de hiperintens görüleceği için pelvik MRI'ların siklusun 8. gününden sonra çekilmesi daha uygundur. (211) Ameliyet planlanan ve DİE düşünülen hastalarda preoperatif dönemde MRI yarar sağlamaktadır. (212) Laparoskopide bile subperitoneal lezyonların belirlenmesinde göreceli zorluk nedeniyle, DİE semptomları olan hastalarda MRI kullanımı artmaktadır.



Resim-11: T1 ve T2 MRI görüntüsü (213)

2.1.11.3.3 BT (Bilgisayarlı tomografi) (CT)

Batın duvarı cerrahi skar Endometriyozisi ve pulmoner Endometriyozis gibi ekstrapelvik yerleşimli Endometriyozisleri göstermede faydalıdır. (214)

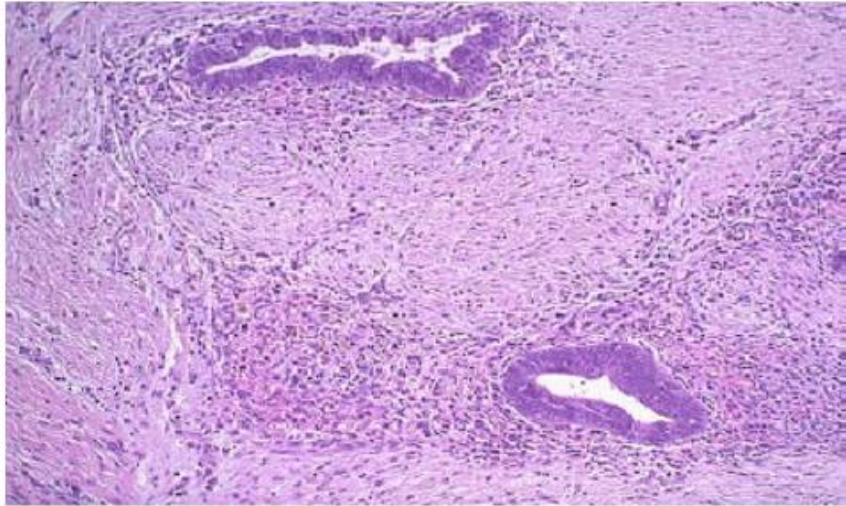
2.1.11.3.4 Tanısal laparoskopi (Diagnostik L/S)

L/S altın standart tanı yöntemidir. Aynı zamanda tedavi aracı olarakta kullanılmaktadır. Çünkü operasyon sırasında; implantlar eksize edilebilir, ablate edilebilir, adezyonlar açılabilir, endometriomalar çıkarılabilir. Laparoskopinin sensitivitesi %97 spesifite ise %95 civarındadır.(215) Pozitif L/S bulgularından ziyade L/S' nin negatif olması daha güvenilir bir durumdur.(216) Tanının atlanmasını önlemek için cerrahi planlanan hastalar en az 3 ay öncesinden hormonal tedaviyi bırakmış olmalıdır. Mümkünse L/S sırasında lezyonlardan örnekler alınıp

histopatolojik olarak doğrulanmalıdır. Ama cerrahi olarak tanısı konulan endometriozislerin yalnızca %50' si histopatolojik olarak konfirme edilebilmektedir.(217) Bu yüzden doğru cerrahi yaklaşım operasyon notuna tüm lezyonların ve adezyonların tipinin, yerleşiminin, uzanımlarının tüm ayrıntılarının belirtilmesi ve gerekirse bunların video ile kaydedilmesidir. (218)

2.1.11.3.5 Histopatolojik tanı

Uterin kavite dışında hem stroma hem de glandüler elemanları içeren endometrial dokuların saptanması gerekir. Endometriyozisin 4 ana komponenti vardır; endometriyal stroma, endometrial glandlar, fibrozis ve hemoraji. (219) Pozitif bulgular tanıyı doğrularken negatif bulgular tanıyı dışlamaya yetmez. DİE ve 3 cm'den büyük endometrioma vakalarında nadirde olsa maligniteyi dışlamak için biyopsi yapılmalıdır.(218) Ektopik implantların stromal dokusu ötopik endometrial dokularinkine benzerlik gösterirken bir yandan da irregüler görünümde morfoloji ve büyüklükte glandüler yapılar ile birlikte hemosiderin yüklü makrofajlar ve fibromüsküler metaplazilerde gösterebilmektedir.(209)



Resim-12: Endometriyozisin histopatolojik görünümü (219)

2.1.11.4 Tedavi

Endometriyoziste tedavi hedef semptomlara yönelik olmaktadır. Ağrının giderilmesi, infertilitenin giderilmesi ve fertilitenin korunması, endometriyotik odaklardaki tekrarlama ya da ilerlemenin geciktirilmesi ya da önlenmesi şeklindedir.

Tedavilere rağmen yıllık rekürrens %5-10 olmakla beraber yaklaşık %50 sinde sorun tekrar oluşmaktadır.



2.1.11.4.1 Medikal tedavi

Amaç, ağrı yakınmasının tedavi edilmesi ve siklik kanamaların azaltılarak yeni oluşacak peritoneal ekilmeyi ve implantları azaltmak, endometriumun gelişim ve aktivitesini baskılamaktır. Ayrıca medikal tedavi sonrası nükslerde görülebilmektedir. İnfertilite üzerinde kanıtlanmış hiçbir etkisi yoktur. Medikal tedavi hastayı yalancı menopoz ya da yalancı gebelik durumuna sokarak amenore yapmaktadır.

2.1.11.4.1.1 Analjezikler (NSAİD)

Non-selektif COX inhibitörleri COX-1 ve -2'yi inhibe ederken, COX-2 inhibitörleri ise selektif olarak COX-2'yi inhibe ederler. COX inhibitörleri endometriyoziste ağrı ve inflamasyondan sorumlu prostaglandinlerin sentezini baskırlar. Bazı yapılan çalışmalar da endometriyozis dokusunun daha fazla COX-2 ekprese ettiği gösterilmiştir. (220) Bu ajanların dispepsi, epigastrik ağrı, gastroözofageal reflü (GÖR) , bulantı, GİS kanamalar gibi yan etkilerinin yanında uzun dönem kullanımında kardiyovasküğer hastalık riskini arttırdıkları için en kısa süre ve en düşük dozda kullanılmalıdırlar.(209) En sık kullanılan NSAİD'ler;naproksen,ibuprofen, ketoprofen ve mefenamik asittir.

Üzerinde çalışmaların devam ettiği ajanlar; anjiyogenezis inhibtörleri, GnRH antagonistleri, östrojen reseptör beta agonistleri, selektif progesteron veya östrojen modülatörleri, antigestagenler, immunmodilatörler, aromataz inhibitörleri, COX-2 ve TNF- α inhibitörleri, MMP inhibitörleri ve pentoksifilindir. (221)

2.1.11.4.1.2 Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)

KOK' lar hem kontinü hem de siklik rejimler şeklinde verilebilirler. Çocuk isteyen çiftlerde bir seçenek değildir. Bu ilaçlar hem ötopik hem de ektopik endometriyumda atrofi yaratırlar aynı zamanda menstrüel süreyi kısaltarak dismenoreyide azaltırlar. (222)Bir çalışmada siklik tedavi ile karşılaştırıldığında devamlı kullanımının daha etkili olduğu gösterilmiştir. (146)

2.1.11.4.1.3 Progestinler (Progestasyonel ilaçlar)

Bu preparatlar, östrojenlerin endometriyum üzerindeki etkilerini antogonize ederek endometrial desidualizasyon ve takibinde endometrial atrofi sağlarlar. Yüksek dozlarda ovulatuvar fonksiyonları inhibe ederek amenore yaparlar. (223, 224) Ayrıca ektopik endometriumun implantasyon ve büyümesinde rol alan MMP ve enzimleri inhibe ederler.(225) Birçok farklı yolla verilebilirler.

Şekil-9: Progestinlerin kullanım yolları (226)

Endometriozisin medikal tedavisinde farklı progestinlerin kullanımı
Oral yol
Noretisteron asetat(NETA)
Siproteron asetat
Dienogest
İntramusküler yol
Medroksiprogesteron asetat
İntrauterin yol
Levonorgestrel salgılayan IUD

NETA, sentetik bir 19-nortestosteron progestini bir ajandır. Başlangıçta 5 mg olarak başlanıp hastada amenore oluşturuluncaya kadar doz günlük 2.5 mg artırılır ve günlük çıkılabilecek maksimum doz 20 mg'dır. Bu tedavi ile dismenore ve pelvik ağrıda %90 civarında azalma tespit edilen bir çalışma vardır. (227)

Dienogest de bir 19-nortestosteron ajanıdır ve oral biyoyaralanımı yüksektir ve dokuda birikmez. Ayrıca bu preparatın anti-androjenik etkiside mevcuttur. Ayrıca östrojenin lipid metabolizması üzerindeki olumlu etkilerini baskılamaz. Endometriyozisli hastalarda etkisi ve toleransı iyidir.

Medroksiprogesteron asetat (MPA) en sık kullanılan preparattır. MPA, günlük 20-100 mg oral alınabilir ya da aylık 100-150 mg ya da 3 aylık depo formunda da alınabilirler. Bir randomize çalışmada plasebo ile 6 ay boyunca oral MPA alımı karşılaştırılmış; sonrasında ikinci bakış L/S yapılmış ve implantların hastaların %60'ında kısmi ya da tam olarak gerilediği görülmüş ve ayrıca pelvik ağrı ve ağrılı defakasyon şikayetlerinde azalma olduğu söylenmiştir.(228) Progestinlerin yan etkileri düzensiz kanama ve lekelenmeler, sıvı tutulumu, kilo artışı, baş ağrısı, yorgunluk, depresyon ve libido kaybı olabilmektedir.

Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) daha çok kontrasepsiyon ve anormal uterin kanamalar için kullanılsada son zamanlarda Endometriyozis tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu RİA lar 5 yıla kadar etkindirler ve gözlemsel yapılan bir çalışma da Endometriyozisli hastalarda yakınmaların düzeldiği ve bunun 30 aya kadar devam ettiği gösterilmiş ancak kanama, inatçı ağrı ve kilo alımı gibi yan etkiler nedeniyle devam etme oranı 3 yıl için yalnızca %56 olarak bulunmuştur.(229)

2.1.11.4.1.4 Androjenik ajanlar

2.1.11.4.1.4.1 Danazol

17 α -etinil testosteron derivativesidir ve testosteron reseptörlerine agonist etki yaparak anovulasyon ve amenore sağlar. Serumda androjen yükselir, SHBG ve östrojen ise düşer sonuçta da hipoöstrojenik hiperandrojenik bir ortam oluşur. (230) Günde 3 kez oral yoldan 200 mg danazol alınarak 6 aylık bir tedavinin etkin olduğu gösterilmiştir.(231) RİA ve vajinal yolla da kullanılabilirler. En önemli yan etkileri hirsutizm, geri dönüşümsüz olarak seste kalınlaşma, akne, kilo alımı, bulantı, kusma, vajinal atrofi, sıcak basması, serum LDL ve total kolesterolde artış, HDL de azalmadır ki bu etkiler sistematik alındığında daha sıktır.(231)

2.1.11.4.1.4.2 Gestrinone (Etilnorgestrinon; R2323)

19 norsteroid türevidir ve antiprogestejonik, antiöstrojenik ve androjenik etkisi vardır. Haftada 2.5- 10 mg dozunda günlere bölünerek ya da haftada 3 kez oral alınır. Yan etkileri danazol gibidir ama etkinliği GnRH analoglarına benzer ve kemikte olumsuz etkileri yoktur.

2.1.11.4.1.5 GnRH Agonistleri

GnRH agonistleri başlangıçta bir agonist etki gösterir (flare etki), daha sonra hipofizde desensitizasyon sağlayarak hipogonadotropik hipogonadizm (medikal hipofizektomi; medikal ooferektomi) ortamı oluşturarak menopoz benzeri bir durum yaratırlar. Bununla birlikte aromataz aktivitesini ve periferik aromatazasyonu etkilemedikleri için ekstraovaryen östrojen sentezini etkilemezler. Leuprolid asetat, goserelin asetat, nafarelin asetat bu ilaç grubundan birkaçıdır.(232, 233) İntranasal,

günlük enjeksiyon ve aylık ya da 3 aylık depo formları vardır. İlacın yan etkileri hipoöstrojen etkiler endeniyle oluşur; sıcak basması, uykusuzluk, libido kaybı, vajinal kuruluk, baş ağrısı olmakla beraber uzun dönemde en büyük yan etki kemik mineral dansitedeki (KMD) azalmadır.(234) O yüzden kullanımları 6 ay ile sınırlandırılmıştır. Buna rağmen dahi kalça ve vertebrada trabeküler kemik kaybı %6-8 olmakta ve tedavi bittikten sonra ortalama 2 yılda ancak düzelebildiği ve bunun her zaman tamamen olmadığı gösterilmiştir.(233) Bu yüzden tedaviye ek olarak Hormon replasman tedavisi (HRT) amaçlı KOK'lar eklenmektedir. Buna 'Add-back tedavi'denir ve birçok preparat vardır. Bunlar; östradiol ve noretindron asetat kombinasyonu, transdermal 17 β -östradiol ve oral Medroksiprogesteron asetat kombinasyonu, sadece progesteron ve de tibolondur.

FDA tarafından onaylanan tek add-back tedavi ajanı noretindron asetatıdır. Bu tedavi rejimleri GnRH analoglarının 1 yıllık tedavi süresince kemik dansitesinin korunmasını sağlamaktadır.(235) Tedavi dozu 12 ay süreyle oral 5 mg/gün noretindron asetatıdır. Ama oral kalsiyumda tedaviye eklenmelidir ve hastanın KMD ve lipid profil takibi yapılmalıdır.Yapılan çalışmalarda HRT tedavisinin GnRH analoglarının etkisini azaltmadığı ve endometriyozisi alevlendirmediği gösterilmiştir.(236) Endometriyozis cerrahisinden sonra 6 aylık GnRH analog tedavisi ağrıyı azaltmada ve hastalığın nüksünü engellemede 12-24 ay etkin olduğu gözlemlenmiştir.(237)

2.1.11.4.1.6 Yeni ve deneysel medikal tedavi ajanları

Bu grup ajanlar henüz klinik onay almamış ama yüz güldürücü sonuçları olan çalışmalardır.

2.1.11.4.1.6.1 Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRMs)

Bunlar progesteron-reseptör ligandlarıdır ve hem agonist, hem antagonist, hem de mikst agonist-antagonist olarak görev yaparlar.(238) Bu görevleri doza, dokuya ve ortamdaki progesteron reseptörlerine bağlı olarak değişir. Bunlardan en sık bilinen asoprisinildir.Östrojenin sistematik yararlı etkilerini değiştirmeden endometriyumda proliferasyonu baskırlar ve amenore yaparlar.Ayrıca PGF-2 α ve COX-2 sitokinleri azaltarak dismenorende azalmasını sağlarlar.(239) Bir diğer ajan Mifepriston (RU-

486) progesteron reseptörlerine bağlanarak endometriyumda apoptozis yapan bir antiprogestagen ajandır ve 6 aylık günde 50 mg kullanımda endometriyozise bağlı ağrıların azaldığı ve implantların regrese olduğu bildirilmiştir.(240)

2.1.11.4.1.6.2 Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERMs)

Ortamdaki östrojene göre agonist ya da antagonist etki gösterirler. Bunlardan biri postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılan östrojen reseptör alfa antagonisti Raloksifendir. Hayven deneylerinde endometriotik odaklarda anlamlı derecede azalma yaptığı görülmüştür.(241) Bir diğer ajan Genisteindir ve bu ilaç protein tirozin kinazve topoizomeraz-2 inhibisyonu yapan bir fitoöstrojendir. Ayrıca anjiyogenezis inhibitörüdür. Ratlarda yapılan bir deneyde istatikselsel olarak implantlarda ve anjiyogeneziste anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir. (242)

2.1.11.4.1.6.3 Aromataz inhibitörleri

Aromataz enzimi normal endometrial dokuda yoktur buna karşın endometriyozisi oluşturan dokularda bu kapasitenin olduğu gözlemlenmiştir. Bu enzim östrojen hız kısıtlayıcı basamak olan aromataz P-450 enziminin aktivitesini baskılar. Anastrozol ve letrozol bu amaçla çok sıklıkla kullanılmaktadır. Anastrozol 1mg/gün letrozol 2.5 mg/gün şeklinde 6 ay kullanıldığında ağrıda anlamlı azalma olmaktadır ama bu peraparatlarında yan etkileri GnRH agonistlerine benzer. Bir çalışmada 6 ay boyunca bunlarla beraber devamlı KOK'lar hastalara verilmiş ve hastalardaki inatçı ağrılarda azalma ile birlikte KMD yoğunluğunda azalma olmadığı görülmüştür.(243)

2.1.11.4.1.6.4 GnRH antagonistleri

GnRH antagonistleri hipofiz bezinde down regüleyasyonu yaparak overlerden steroid salgısını baskırlar. Ayrıca etkileri hızlı başlar ve flare etkisi olmaz; yüksek doz GnRH verilmesiyle etkileri döner ve Endometriyoziste ağrıyı azalttıkları iddia edilmiştir. (244) Endometriotik odakları azalttıklarını gösteren çalışmalarda(245) olmasına rağmen yüksek maliyet, lokal reaksiyon ve histamin deşarjı kullanımını sınırladılmaktadır.

2.1.11.4.1.6.5 İmmünomodülatör Ajanlar

Bu ilaçların endometrial hücrelerin peritona implantasyonunu engelledikleri düşünülmektedir. Bunlardan loksoribin, TNF- α inhibitörleri, pentoksifilin, IL-12 endometriyoziste üzerinde çalışılan ajanlardır.

Pentoksilin; immün hücrelerde proteolitik enzimlerin ve radikal oksijen türlerinin salgılanmasını azaltır ve sitokinlerin enflamatuvar etkisini azaltırlar. Günlük 400-1200 mg alınır ve endometrial implantlarda gerileme yapar. (246)

Loksoribinin; NK hücrelerinin aktivitesini uyararak ektopik implantasyonu geriletği öngörölmüş ve yapılan hayvan çalışmalarında hastalığın yayılımını anlamlı olarak azalttığı iddia edilmiştir.(247)

TNF- α inhibitörlerinden leflunomidinin makrofajın aktivitesini engelleyip TNF- α yı azaltarak endometriotik implantları küçölttüğü rat Endometriyozis modellerinde gösterilmiştir(248) ancak bu ilaçların kullanımını destekleyecek yeterli veri henüz yoktur.

2.1.11.4.1.6.6 MMP inhibitörleri

MMP'ler ekstrasellöler matriksin protein turnoverından sorumlu endopeptidaz ailesindedirler. Östrojen endometriumdaki MMPs aktivitesini artırırken; progesteron azaltır. Endometriyoziste artmış MMPs aktivasyonuna bağı doku invazyonunun ve implantasyonun olduğı iddia edilmiş ve MMPs inhibitörlerinin Endometriyozisi önleyebileceğine dair bir çalışma yapılmıştır ki; bu yapılan tek deneysel çalışmada adenomyozis oluşması engellenmiştir.(225)

2.1.11.4.1.6.7 Anjiyogenez inhibitörleri

Endometriotik hücrelerin invazyonu ve implantasyonu için vaskölarizasyon önemlidir. Yapılan çalışmalar da Endometriyozis ile en çok ilişkili bulunan VEGF'tir. VEGF konsantrasyonu ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişkiyi anlamlı bulan çalışmalar vardır. Hayvan çalışmalarında da VEGF inhibitörleri (endostatin, rapamisin vb.) ile lezyonların progresyonunda azalma gösterildiğı kanıtlar mevcuttur.(249)

2.1.11.4.2 Cerrahi Tedavi

Gebe kalmak isteyen ya da medikal tedaviden fayda göremeyen hastalarda tercih edilen bir yöntemdir. Laparoskopik ya da laparotomik ya da robotik tercih edilebilmektedir. Ayrıca tanıda altın standart hala laparoskopidir ve aynı zamanda tedavi imkanında sağladığı için günümüzde tercih edilmektedir.

Endometriyozisdeki peritoneal implantlar elektrocerrahi araçlarla ablasyon yapılarak ya da keskin diseksiyonlarla eksize edilerek çıkarılabilirler. Aynı zamanda adezyonlarında hastalığı içerdiği düşünüldüğünden eksizyonu önerilmektedir. Pelvik anatomisinin restorasyonunun pelvik ağrıyı azaltmada ve yardımcı üreme teknikleri tedavisine katkısı olduğu düşünüldüğünden adezyonların lizisi ya da eksizyonu yapılmaktadır ama bu konuda tartışmalar hala devam etmekte ve yeterli kanıtlar yoktur.(250)

Ovaryan endometriyomalarda; kama rezeksyonu, kist kapsülünün soyulması ya da internal kist duvarının ablasyonu ya da drenaj yöntemleri mevcuttur. Bir çalışma da kistektomi yapılan hastalar ile sadece ablasyon ve drenaj yapılanlar karşılaştırılmış ve kistektomi yapılanlarda ağrı %10 iken diğer grupta %53 olarak tespit edilmiştir.

Endometriyoma (>3 cm büyük) olan infertil hastalarda ise laparoskopik kistektomi tercih edilmelidir. Normal over dokusunun zarar görmemesi ve azalan over rezervini daha da azaltmamak için kist duvarları koagüle edilmemelidir. Hastalar post-op IVF'e yönlendirilmelidir. Postoperatif dönem gebelik oranları en yüksek ilk 6 ay-1 yılda gözlendiği için hemen gebelik tedavisine başlanmalıdır.(251)

DİE de uygulanacak cerrahi tedavi zordur ve iyi bir cerrahi deneyim gerektirmektedir. Cerrahinin başarısı eksizyonun radikalliği ile doğru orantılı olarak değişmektedir ve vajina, bağırsak, üretra veya mesaneyi tutan hastalıkta multidisipliner yaklaşım önemlidir.(252)

Gebelik istemeyen, fertilitasını tamamlamış ya da tüm tedavilere rağmen cevap alınamayan hastalarda histerektomi ve/veya bilateral salpingooferektomi yapılabilir. Post-op dönemde tek başına karşılanmamış östrojen verilmesi rekürrens riskini arttırdığı için hastaya kombine östrojen-progesteron desteği verilmesi tercih

edilmelidir. Radikal cerrahiye rağmen endometriyozisin %5-15 civarında tekrarlama oranı unutulmamalıdır. (253)

2.1.11.4.3 Diğer alternatif tedavi yöntemleri

Sentetik ilaçların yan etkileri ve toksisiteleri nedeniyle doğal ürünlerin kullanımı insan sağlığı için tercih edilir hale gelmiştir. (254) Dünya nüfusunun yaklaşık %80'i birinci basamak sağlık hizmetleri için geleneksel tedaviler kullanmaktadır. Ayrıca, insanlar ve hayvanlardaki hastalıkları tedavi etmek için kullanılan birçok modern ilaç zaten bitkilere dayanmaktadır.(255) İlaçların yaklaşık %70'i doğal kaynaklardan elde edilmektedir (256) ve günümüzde de gıda ve bitkilerde bulunan doğal bileşikler, kanserde dahil olmak üzere artık birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.(22) Endometriyozis tedavisinde kullanılan medikal tedaviler sistemik östrojen seviyelerinde azalmaya odaklanırlar. Bu tedavilerin tam etkin olmamakla beraber birçok farklı yan etkileri ve toksisiteleri vardır.(257) Bu nedenle, bu hastalığın tedavisi için yeni ilaçların keşfedilmesi ve tanımlanması gerekli görünmektedir. Bununla birlikte bazı medikal bitkilerin, çeşitli jinekolojik bozuklukların tedavisinde etkili olduklarının gösterilmesi; alternatif tedavi yöntemlerini değerli kılmaktadır. (258, 259) Endometriyozis de diyet alışkanlıklarının değiştirilmesi ağrı, kramp, iltihaplanma, şişkinlik, östrojen seviyeleri, ağırlık ve toksinlerin azaltılmasına yardımcı olabilir. İyileştirilmiş bir diyet aynı zamanda enerji seviyelerini artırır, bağışıklık sistemini güçlendirir ve genel sağlığı iyileştirir.(4, 154) Vücudun bağışıklık sisteminin büyük bir kısmı sindirim sisteminden kaynaklandığından, sağlıklı bir sindirim sistemi etkili bir bağışıklık sistemi için gereklidir

Binlerce yıldır tıbbi (şifalı) bitkilerin kullanımı ile oluşan bilgiler tedavide kullanmak için önemli olmuştur.(260) Geleneksel bilgiler, yeni ilaç keşfi ve gelişimine yol açan çeşitli fitokimyasal, farmakolojik ve klinik çalışmaların altında yatan ilkelere dönüşmüştür.(256) Bilim adamları, son yıllarda yaptıkları etnomedikal araştırmalarda şifalı bitkilerin kullanımı hakkında bilgiler elde etmişlerdir. (261)Ayrıca endometriyozisin hala tam olarak tedavisinin bulunamaması ve tüm dünyada fitoterapiye artan bu ilgi endometriyozis hastalarında alternatif tedavi yöntemlerine yönelmesini sağlamaktadır. Alternatif tedavi yöntemleri, dünyanın gelişmekte olan tüm bölgelerinde popülerdir ve kullanımı sanayileşmiş (gelişmiş)

ülkelerde de hızla yayılmaktadır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da, nüfusun %50' den fazlası en az bir kez tammalayıcı ve alternatif tedavileri kullanmıştır.(262) Tarihsel olarak, Çin kültürü birçok hastalığın bitkisel tedavisine olanak sağlamıştır. Geleneksel bitkisel preparatlar hala Çin'deki toplam tıbbi tüketimin %30-50'sini oluşturmaktadır. Çin bitkisel tıbbının 3000 yıl öncesine kadar dayandığını gösteren yazılı kayıtlar vardır. Çin tıbbında endometriozise 'Neiyi' denir ve endometriyotik lezyonların oluşumuyla sonuçlanan bir 'Kan staz sendromu' olarak kabul edilir.(263) Endometriyozis tedavisi için tasarlanmış tüm Çin bitki formülleri bu kan stazını çözmeyi hedeflemiştir. Bitkisel tedavi yöntemleri yurtdışında yüzyıllardır kullanılmasına rağmen ABD'ne 1980'lerin ortalarında girmiştir.

Endometriozis ile ilişkili semptomların tedavisi için tarihsel olarak reçete edilen birkaç şifalı bitki bugün bile hala kullanılmaktadır.(264, 265) Bununla birlikte tanımlanan tıbbi bitkiler ve onların aktif bileşenleri antiproliferatif, antioksidan, analjezik ve antienflamatuar özellikler göstermiştir. Bu özellikler endometriozisin tedavisinde veya gerilemesinde yardımcı olabilirler. (266, 267)

Ağrı endometriyozis hastalarının en ciddi problemidir ve bu nedenle tedavisinin büyük önemi vardır. Bu amaçla, *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt. (*Ranunculaceae*) (karayılan otu), *Viburnum prunifolium* L. (*Caprifoliaceae*) (karaahç) ve *Viburnum opulus* L. (*Adoxaceae*) (gilaburu), *Matricaria chamomilla* L. (*Asteraceae*) (sahici papatya), *Corydalis* sp. (*Papaveraceae*) (mor renkli çin çiçeği), *Pulsatilla* sp. (*Ranunculaceae*) (pulsatila), *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels (*Apiaceae*) (melek otu), *Zingiber officinale* Roscoe (*Zingiberaceae*) (zencefil), and *Piscidia piscipula* (L.) Sarg. (*Fabaceae*) (Jamaika kızılıcıği) gibi birçok bitki kullanılmıştır.(268)

2.2 SOĞAN EKSTRESİ(QUERCETİN)

Soğan Liliaceae grubunda Allium ailesinin çok yıllık bir bitkisidir ve dünyada en çok tüketildiği için "Sebzelerin Kraliçesi" ününe sahiptir.(269) Güney batı Asya'ya özgüdür ama tüm dünyada yetiştirilir ve rengine göre kırmızı, sarı ve beyaz olarak üçe ayrılmaktadır. En yaygın kullanılan kırmızı soğandır. Fitokimyasal olarak soğanın ana biyoaktif bileşenleri polifenolik bileşikler grubuna giren Flavonoidlerdir.(270, 271) İçerisinde 15 flavonoid buluduran soğanda en çok Quersetin (%36.94) ve Quersetin-4-O-β-D-glukopiranozid (%15.81) vardır.(272)

Flavonoidler içerdikleri birçok fenolik hidroksi grubu nedeniyle güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar kapasiteleri olan ve Reaktif Oksijen Türlerini (ROS) temizleyen bileşenlerdir(273, 274) Özellikle *Allium cepa Linn* (Red or Brown onion-kırmızı ya da kahverengi soğan) yemek pişirmede ve çeşitli uygulamalarda çeşni ve baharat olarak yaygın olarak kullanılan doğal bir bitkidir. Kanıtlanmış anti-oksidan özelliklere ve detoksifikasyon sistemlerini modüle eden bitkisel fitokimyasalların iyi kaynaklarından biridirler.(275, 276) Bu fonksiyonel etkiler, çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanımları için büyük önem taşırlar.(277) Soğanın terapötik ve tıbbi değerleri birçok araştırmanın konusu olmuş ve birçok çalışma da, serum kolesterolünü ve kan basıncını düşürerek kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılmasında fonksiyonel sağlık yararlarını göstermiştir.(278) Ayrıca soğanın; antikanserojenik, antidiyabetik, antitrombosit agregasyonu ve antibiyotik etkileri olduğu da kanıtlanmıştır.(279, 280) Bazı çalışmalarda anti-oksidan etkileride gösterilmiştir.(281, 282). *Allium cepa Linn*'nin antioksidan etkisi içeriğindeki glutasyon, selenyum ve C vitamini ile birlikte özellikle içerdiği quersetin ve isorhamnetin gibi flavonoidlerden gelir.(283) Bu antioksidan özellikler, *Allium cepa Linn*'nin serbest radikal süpürücü olarak hareket etmesini sağlar.(284) Ratlarda yapılan başka bir çalışmada kırmızı soğanın antioksidan etkisi değerlendirilmiş ve kırmızı soğanın SOD ve GPx aktivitelerinin uyarılmasıyla antioksidan savunma mekanizmasını geliştirebildiği ve karaciğer lipit peroksidasyonunu inhibe ettiği ve böylece kırmızı soğanın oksidatif strese bağlı hastalıklara karşı önemli koruyucu etkiler yapabileceği bulunmuştur.(284) Çalışmalar *Allium cepa Linn*'nin üreme fonksiyonu üzerindeki yararlı etkiside açıklamaktadır. Önceki çalışmalarda *Allium cepa L.* suyu ile tedavi edilen sıçanlarda epididimal malondialdehit (MDA) seviyesinde bir azalma olduğunu bildirmiştir.(281, 284) Ayrıca bir başa çalışma da *Allium cepa L'nin* kadmiyum kaynaklı testiküler oksidatif hasar ve sperm toksisitesindeki koruyucu rolünün muhtemelen lipit peroksidasyonunu azaltarak ve sıçanlarda antioksidan durumunu iyileştirerek olduğunu ileri sürmektedir.(285)

2.3 ZERDEÇAL (KURKUMİN; CURCUMİN)

Curcuma longa L.'nin (Zingiberaceae) köksapından türetilen zerdeçal, tüm dünyada bir baharat, çeşni ve renk olarak kullanılır. Asya'ya özgüdür ve Ayurveda ve Tibb-

Unani'de antik çağlardan beri kolik, diş ağrısı, göğüs ağrısı, sindirim sorunları, yaralar, jinekolojik problemler ve menstrüel bozukluklar gibi çok sayıda insan hastalığının tedavisinde kullanılmıştır.(286, 287) Bu etkilerden sorumlu ana etken fenolik bileşikler içeren ve bir polifenol grubu etken madde olan Kurkuminoidlerdir ve bunlar ayrıca sarı renkten de sorumludurlar. Üç ana kurkuminoid; kurkumin, desmetoksikürümin ve bisdesmetoksikürümindir.(288) Bunların antioksidan, antiinflamatuvar, antianjiyogenik, antimutajenik, hormonal regülasyon etkisi ve antiproliferatif aktiviteler dahil olmak üzere çeşitli farmakolojik özelliklere sahip olduğunu gösteren in vitro ve hayvan çalışmaları mevcuttur.(286, 287, 289) Kurkuminin antiinflamatuvar ve antioksidan etkisi yapısındaki hidrosi ve metil gruplarından kaynaklanmaktadır.(290, 291) Ayrıca proinflamatuvar interlökinlerin (IL-1,IL-2,IL-6,IL-8,IL-12), COX-2 ve sitokinlerin (TNF- α) negatif regülasyonunu sağlarlar.(291)Çeşitli moleküler hedefler aracılığıyla inflamatuvar hücre proliferasyonunu, metastazı ve anjiyogenezi inhibe ettiğide gösterilmiştir.(292) Bir çalışmada da serum ROS ve lipit peroksidasyonunda önemli bir azalma sağlayarak antioksidan etkisi kanıtlanmıştır.(293) Ayrıca Kurkuminin EGF, HER-2, FGF, VEGF, PDGF ve IGF-1 gibi ektopik hücrelerin proliferasyonunda ve anjiyogeneizde kritik rol oynayan bazı büyüme faktörlerinin ekspresyonunu ve aktivitesini modüle ederek antianjiyogenik etkiside gösterilmiştir.(294) Bir başka çalışmada kurkumin'in endometrioziste hücre proliferasyonu ve apoptoz üzerindeki etkileri araştırılmış ve bunu değerlendirmek için bazı 24-45 yaş arası endometriyozis hastalarından alınan ektopik endometriyotik stromal ve epitel hücreleri ile normal endometriyal stromal ve epitel hücreleri izole edilerek kurkumin içeren kültürlerle ekilmiş ve kurkumin'in endometriyotik stromal hücrelerin büyümesini ve sayısını doza bağlı bir şekilde azalttığını göstermiştir.Ayrıca yine endometriyozis oluşturulmuş dişi ratlarda bir çalışma yapılmış ve bunun sonucunda endometriyal lezyonların invazyonunu, bağlanması ve anjiyogenezi inhibe ettiği ;hücre çoğalmasını engellediği ve hücre döngüsünün durmasına ve apoptoza neden olduğu gösterilmiştir.(29). Ayrıca insan denemelerinde toksisite doz seviyesi 8 g / gün olarak gösterilmiş (295) ve bununla birlikte ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) kurkumini 'Genel olarak güvenli olarak tanınır'olarak sınıflamıştır.(296) Bu nedenle bu biyolojik güvenlik, maliyet

etkinliğiyle birlikte hastalığın önlenmesi için kurkumin kullanımını haklı çıkarmaktadır.

2.4 KETEN TOHUMU (LİGNAN)

Keten tohumu (*Linum usitatissimum*, *Linseed*) Kanada'nın en yüksek oranda üretilmekle beraber tüm dünyada yaygın olarak yetiştirilmektedir. Keten bitkisi soluk mavi çiçekler ve küçük, kahverengi tohumlarla dolu meyve kapsülleri üretir.(297) Dünyada “Süper yiyecek” olarakta bilinir ve vitaminler, mineraller, proteinler ve peptidler, lipidler (omega-3 ve omega-6), karbonhidratlar, lignanlar ve diyet lifleri açısından güvenilir olarak kabul edilmektedir(298-300) Yeni genomik teknolojiler, karsinogenez yollarının beslenme modülasyonunun besin maddeleri, mikrobeyinler ve fitokimyasallarla araştırılmasını mümkün kılmıştır.(301) Keten tohumu küspesi ve keten tohumu yağı Asya, Avrupa ve Afrika'da yüzyıllardır yiyecek olarak kullanılmaktadır. Keten tohumu, insan ve hayvan beslenmesinde faydalı kılan üç ana bileşene sahiptir: çok yüksek miktarda alfa linolenik asit (omega-3 yağ asidi), hem çözünür hem de çözünmez yüksek oranda bir diyet lifi yüzdesi ve içinde en yüksek içerik olarak bulunan ‘lignanlar’dır.(302) Besleyici ve sağlıklı keten tohumu yağının dışında keten tohumunun sahip olduğu bu protein, peptid ve lignanları içeren yapısının canlı vücut sisteminde antioksidan, antiinflamatuvar, bağışıklık sistemini baskılama/geliştirme gibi istenilen biyolojik olarak aktif özellikleri indüklediğini gösteren çalışmalar vardır.(303-305) Keten, lignan secoisolariciresinol diglikosid (SDG) açısından özellikle zengindir ve ayrıca az miktarda matairesinol, pinoresinol ve izolarisiresinol içerir. Keten tohumu, diğer yağlı tohumlar, tahıllar, baklagiller, meyve ve sebzelerinkinden 75-800 kat daha fazla lignan sağlar.(306) Keten tohumundan gelen lignanların, kanserojen kaynaklı sıçanlarda meme tümör boyutunu ve tümör sayısını azalttığı gösterilmiştir. (307) Bu lignanlar polifenolik bileşiklerdir ama ayrıca büyük bir fitoöstrojen grubu içerirler ve yüksek dozlarda östrojenik etkiler ortaya çıkarırlar. Lignanların ROS’u temizleyerek anti-oksidan etki gösterirler. Özellikle en çok bulunan lignan secoisolariciresinoldiglikoside (SDG)dir.(31) Hatta keten tohumu SDG nin en zengin diyet kaynağı kabul edilmektedir. Kolon bakterileri in vivo olarak bunu memeli lignanları olan enterodiol ve enterolaktone metaboli ederler ki bu bileşiklerin güçlü antioksidan ve

antiinflamatuvar etkileri vardır. (308, 309) Hayvan modellerinde, keten lignanlarının aterosklerozun ilerlemesini (310, 311), obezite, santral obezite ve kan basıncını azalttığını da göstermiştir.(312)



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 ÇALIŞMANIN YÖNTEMİ

Çalışmamız prospektif bir vaka-kontrol çalışma olup Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırmaları Merkezi (SÜDETAM) ve SÜEAH Biyokimya bölümü ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Lbroratuvarında yürütüldü.

3.2 ETİK KURUL

Çalışmamızın protokolü Sakarya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 06/02/2019 tarihinde onaylanmış olup kayıt numarası 04'tür.

3.3 ARAŞTIRMA YERİ VE ORTAMI

Araştırma, Sakarya Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'nun onayı alınarak gerçekleştirildi. Araştırma için deney hayvanları Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırmaları Merkezi (SÜDETAM)'nden sağlandı ve araştırma aynı ünite de yürütüldü. Araştırmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen ortalama 3-6 aylık 32 adet Sprague-Dawley albino cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Hayvanların yaşam ortamı tabanı ve yanları plastik, üst kısmı demir tel örgü ile kapalı altlık materyali olarak ince sarı samanın kullanıldığı standart kafeslerde araştırma merkezinde 21 ± 2 °C sıcaklıkta, ortam nemliliği 60 ± 5 oranında, gün ışığı 12'şer saat gece ve gündüz olacak şekilde düzenlendi ve beslenmeleri için Türk Standartları Enstitüsü (TSE) standartlarına uygun olarak yaptırılan pelet rat yemi verilerek deneye hazırlandı.**(Resim-13)** Ratların bakımı Deney Hayvanları Ünitesi'de yapıldı. Hayvanlar deneyden 12 saat önce aç bırakılarak sadece su içmelerine izin verildi.



Resim-13: Çalışma öncesi ratlar (SÜDETAM)

3.4 ANESTEZİ

İşlemlerden önce hayvanlara 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar; eczacıbaşı Warner-Lambert ilaç sanayi, Levent-İstanbul) ve 10 mg/kg xylazine hidrokloritin (Rompun-Bayer Şişli-İstanbul) aseptik şartlarda intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı

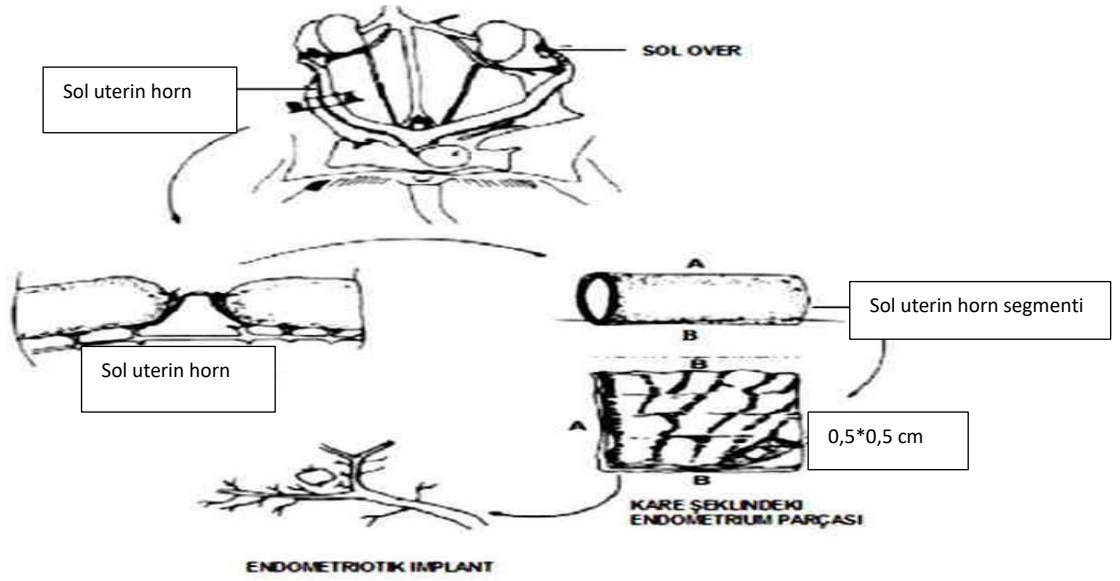
3.5 ARAŞTIRMA GRUPLARI

Deneysel çalışma, daha önceki çalışmalarda geçerliliği kanıtlanmış hayvan modeline uygun olarak planlandı.(242) Laparotomi ile ratlarda endometrial implantlar oluşturulduktan sonra 4 hafta beklendi. Dört hafta sonra yapılan ikinci laparotomide endometrial implant odaklarının başarılı biçimde oluştuğu tespit edildi. Daha sonra, randomizasyon için tüm ratlar numaralandırıldı ve rastgele numara çekilerek 4 grup oluşturuldu. Her laparotomi sonrası yara yeri enfeksiyon riskine karşı ratlara 125 mg ampisilin profilaktik olarak uygulandı.

3.6 ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ VE YÖNTEMİ

Deneysel çalışma 3 aşamada yapıldı:

1.Birinci Laparotomi: Araştırmaya 32 adet rat ile başlandı. Hayvanların başlangıç ağırlıkları ölçülüp, kayıt edildi. İlk işlem sırasında ratların tamamına %10 povidone iodin solusyonu kullanılarak cilt antisepsisi sağlandı. Tüm ratlarda, 50 mg/kg ketamin HCL ve 8 mg/kg Xylazin HCL aseptik şartlarda intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı. Laparotomi ile üretral açıklığın üzerinden 3-4 cm'lik transvers insizyon ile batına girilerek operasyona başlandı. Bikornus uterusu sahip olan sıçanların, sol taraftaki uterin horn 1 cm kadar eksize edildikten sonra steril salin ile yıkayıp longitudinal olarak insize edilip endometrium ortaya çıkarıldı. **(Resim-14)** Elde edilen 0,5x0,5 cm'lik endometrium dokusu sağ pelvik yan duvara, vaskülarizasyonun fazla olduğu alana, endometrial yüzey parietal periton yüzeyine bakacak şekilde 6/0 Vicryl (Polyglactin 910-Ethicon Ltd. ABD) kullanılarak 2 suturele implante edildi. **(Resim-15) (Otolog endometrial doku implantasyonu).** İmplantasyon işlemi sonrasında yeniden kanama kontrolü yapıldı. Ardından abdominal duvar kapatılmadan önce kuruluşun önlenmesi ve adezyon oluşumunun minimal olması için 2 ml salin ile abdominal kavite yıkandı. Periton, kaslar, fascia 3/0 vicryl suturele tek kat halinde, tek tek ve cilt 3/0 vicryl ile tek tek suturele edilip kapatıldı. Operasyon süresi ortamın dokuların kurumalarına etkisini minimize etmek amacıyla 15 dk ile sınırlandı ve tüm operasyonlar aynı iki çalışmacı tarafından yapıldı. İşlemlerin ardından ratlar, 3-4 ratın bulunduğu kafeslere alındı, bütün grupların beslenmesi standart olarak aynı biçimde yapıldı. Tüm ratlar, 4 hafta boyunca sadece günlük besinlerini alacak şekilde ek bir ilaç ve östrojen verilmeden lezyonların oluşması için takip edildi. Bu işlem sonrasında 1 rat öldüğü için çalışmaya 31 rat ile devam edildi.



Resim-14:Ratlarda Endometriyozis modeli (313)



Resim-15: Ratlarda otolog endometrial doku implantasyonu

2.İkinci Laparotomi: Dört haftalık takip süresi sonrası bütün ratlara endometrial implantların durumlarını gözlemek ve implantların boyutunu ölçmek için ikinci laparotomi işlemi aynı yöntemler ile yapıldı. Tüm ratlarda endometrial implantların başarı bir şekilde oluştuğu literatürlerdeki diğer çalışma kriterleri göz önüne alınarak değerlendirildi.(314) Ektopik uterin doku tanımlandı. İşlem sırasında 2 rat dışında tüm ratlarda endometrial implantların oluştuğu gözlemlendi (**Resim-16**). Bazı ratlarda adezyonlar oluştuğu da gözlemlendi (**Resim-17**). Ayrıca 2 rat da abse oluştuğu için çalışma dışı bırakıldı (**Resim-18**). Sonuçta 27 rat ile devam edildi. Ardından ektopik uterin dokunun büyüklüğü mikrometre yardımıyla in vivo olarak uzunluk, genişlik

olacak şekilde iki farklı boyutta ölçülerek ortalama boyut (uzunluk+ genişlik) /2 olarak hesaplandı. Dokular fotoğraflandı ve ölçümler kaydedildi. Ardından batin ön duvarı ve cilt yine 3/0 vicryl kullanılarak önceki laparotomideki usule uygun kapatıldı (**Resim-19**).



Resim-16: Ratlarda oluşan ektopik endometrial kistler



Resim-17: Ratlarda adezyon oluşumu



Resim-18:Ratlarda abse oluşumu



Resim-19: Batın ön duvarın suture görüntüsü

3.Üçüncü Laparotomi: İkinci Laparotomiden üç gün sonra, ratlar rastgele sayılar tablosu kullanılarak yedişerli dört eşit gruba ayrıldı. Altı ratın bulunduğu grup sham grubu (kontrol grubu) olarak alınıp, bu gruptaki ratlara iki hafta boyunca oral gavaj yoluyla günlük 3 cc distile su verildi. Diğer üç gruptaki ratlar ise denek grubu olarak

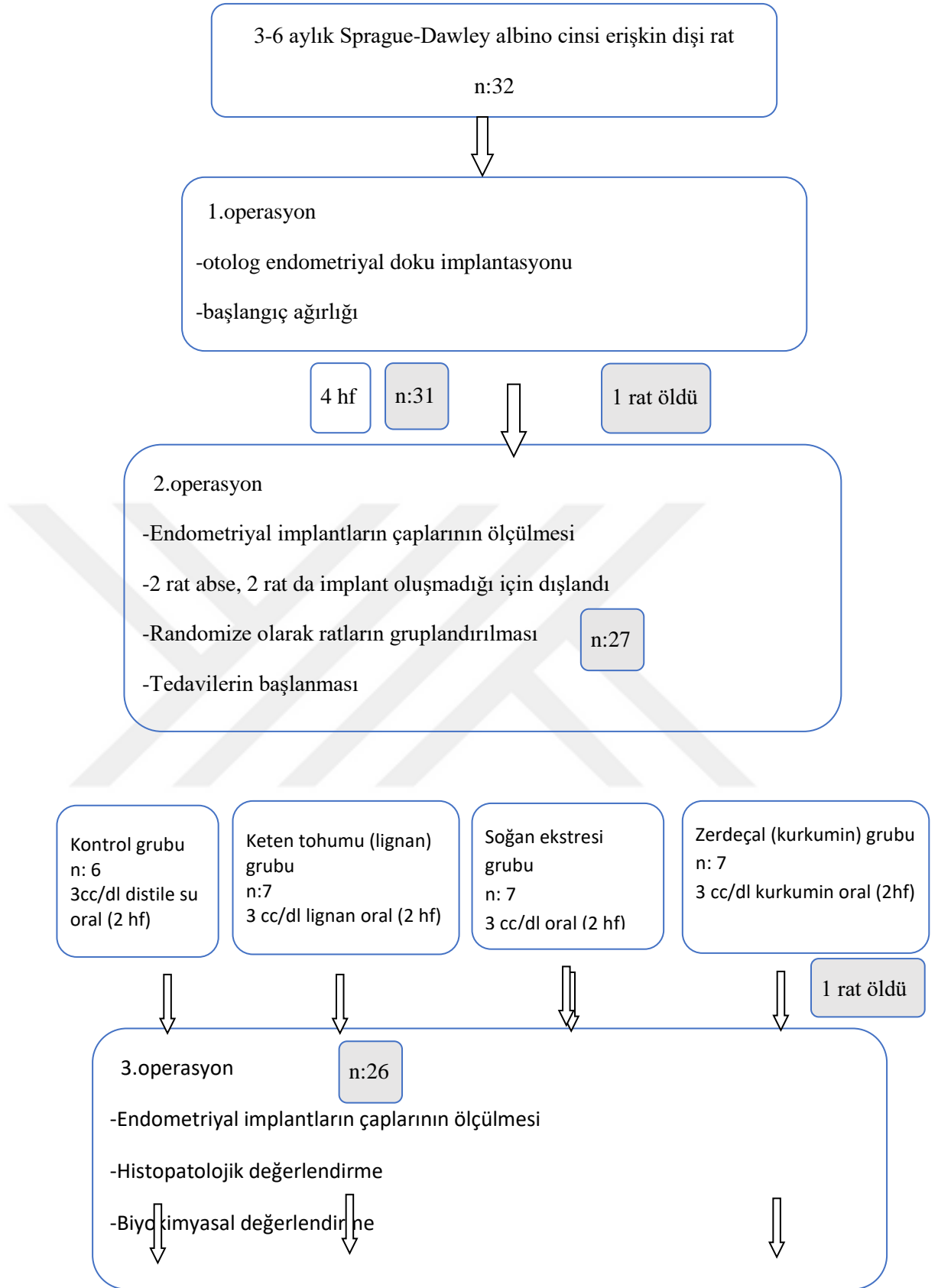
alındı ve bu gruptaki ratlara da iki hafta boyunca oral gavaj yoluyla sırasıyla günlük 3 cc/gün soğan ekstresi (Denek grubu 1: Soğan ana etken maddesi; quercetin), 3 cc/gün zerdeçal (Denek grubu 2: Zerdeçalın ana etken maddesi; curcumin) ve 3 cc/gün keten tohumu (Denek grubu 3: Keten tohumunun ana etken maddesi; lignan), her gün aynı saatte aynı uygulayıcı tarafından verildi. Sham (kontrol) grubuna aynı stres mazurietini sağlamak amacıyla deney boyunca her gün 3 cc/gün şekilde distile su verildi.

Denek-1 grubuna verilecek kırmızı kuru soğan ekstresi ‘Ola-Mudathir ve ark.’nın metoduna göre hazırlandı.(285) Lokal bir marketten kırmızı kuru soğanı alındı. (Serdivan, Sakarya, Türkiye) Taze (100 gr) Allium cepa ampülleri yıkandı, küçük parçalar halinde kesildi ve bir blenderda homojenize edildi. Ardından oluşan bulamaç filtre edildi ve bu filtre edilen su hergün 3 cc/gün şekilde verildi. Bu oluşturulan soğan ekstresi her sabah günlük taze şekilde hazırlandı. Denek-2 grubuna verilecek zerdeçal için, Turmeric/Curcumin (Puritan’s Pride %100 pure extract; Holbrook, NY, USA) (inc. 5 mg karabiber (curcuminin emilimini x 2000 kat artırır) (<https://www.amazon.com/>) kullanıldı. Her gün 150 mg/kg/gün olacak şekilde hazırlandı ve 3 cc/gün verildi. Bu karışım her sabah günlük olarak hazırlandı.

Denek-3 grubuna verilecek keten tohumu için, Flaxseed lignans (Lignans for Life, standartize edilmişSDG25mg; FLX %40 Chandler, AZ) (https://www.amazon.com) kullanıldı. Her gün 100 mg/kg/gün olacak şekilde 3 cc/gün verildi. Bu karışım her sabah günlük olarak hazırlandı.

Bu süreçte denek grubu 2’den 1 rat daha öldü. Toplamda 26 rat ile devam edildi. 2 haftalık tedavi bittikten beş gün sonrasında üçüncü laparotomi daha önceki prosedürlerle aynı şekilde yapıldı. Tüm ratların endometriotik odaklarının çapları tek tek ölçülerek not edildi; endometrial implantlar histopatolojik inceleme için eksize edildi ve intrakardiak olarak caspaz 3, MMP-2, VEGF, TGF-beta, TGF-alfa için kan örneği alındı. Ardından kansızlaştırma yöntemiyle ratlara ötenazi yapıldı.

Kontrol ve denek gruplarındaki endometriotik kistler in vivo olarak ve bu kistlerden alınan spesimenlerden yapılan histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme materyalleride in vitro olarak fotoğraflandılar ve veriler istatistiksel olarak değerlendirildiler.



Şekil-10: Çalışma sürelerini ve müdahaleleri gösteren çalışma akış şeması

Kontrol (Sham) grubu: 3cc/gün distile su oral (6 rat)

Denek grup 1: 3cc/gün soğan ekstresi oral (7 rat)

Denek grup 2: 3 cc/gün zerdeçal (kurkumin) oral (6 rat)

Denek grup 3: 3 cc/gün keten tohumu (lignan) oral (7 rat)

3.7 Histopatolojik Değerlendirme

Ratların sakrifikasyonu sonucu alınan doku örnekleri doku tespiti için yüzde onluk formaldehit içerisinde aktardık, rutin doku takip işlemleri sonrasında doku örnekleri parafine gömüldü. Parafin bloklardan 5 mikrometre (μm) kalınlığında elde edilen kesitler, Hemotoksilen Eozin (H-E) ve Masson -Trichrome (MT) ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Çalışmamız da endometriyum epitel skoru ile fibrosus incelenmesi histopatolojik olarak değerlendirilmesinde Tablo 1 ve Tablo 2 de belirtilen skorlama sistemi kullanıldı. Her bir rat için belirlenen skorlar gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tüm histolojik incelemeler örneklerin bulunduğu tedavi grupları hakkında bilgisi olmayan aynı histolog tarafından yapıldı.

Tablo 3.1. Fibrosis Skoru (315, 316)

0	Fibrosis yok
1	Minimal Fibroz Doku Gelişmesi
2	Düzensiz Fibroz Doku Gelişimi

3	Konsantrik Fibroz ve Hyalinizasyon
---	------------------------------------

Tablo 3.2. Epitel Skoru (247)

0	Epitel yok
1	Kötü Korunmuş Epitel
2	Orta Derecede Korunmuş Epitel ve Lökosit İnfiltrasyonu
3	İyi Korunmuş Epitel Tabakası

3.8 Biyokimyasal İnceleme

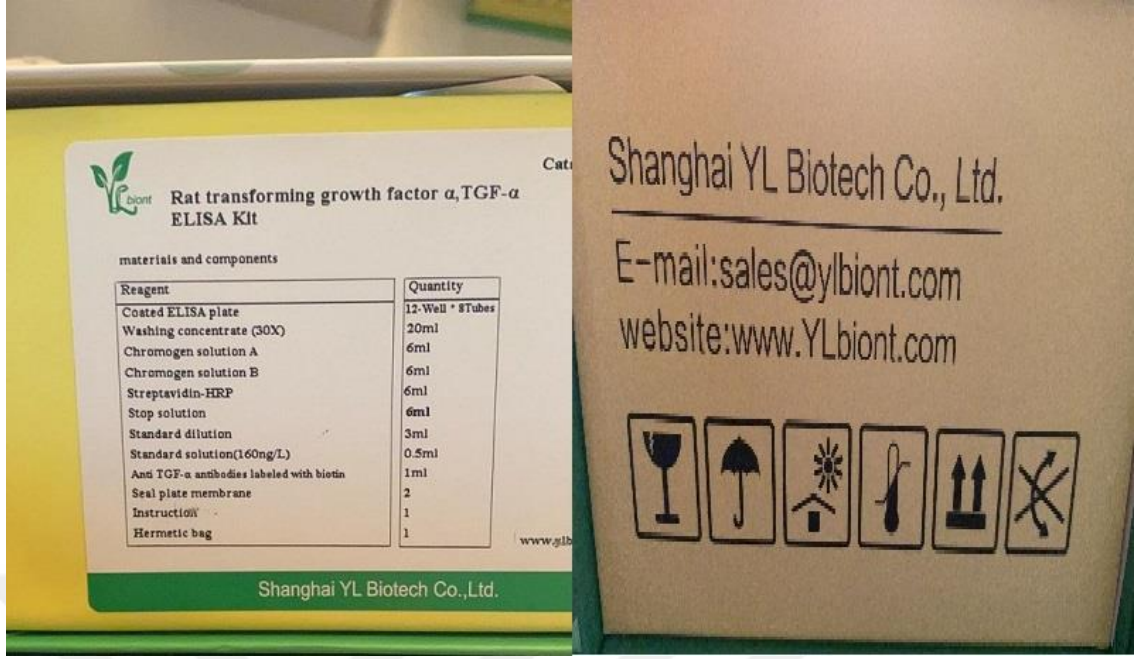
26 rat deneğinden intrakardiak olarak alınan kanlardan, antikoagülan içermeyen sarı kapaklı biyokimya tüplerine numuneler alınıp SÜEAH Biyokimya Anabilim Dalı'na gönderildi. Antikoagülan içermeyen tüplerde gelen numunelerin pıhtılaşma süreci tamamlandıktan sonra santrifüj edilip serumlarına ayrıldı. Numuneler porsiyonlanıp çalışma gününe kadar -40°C ' de muhafaza edildi.

Rat caspaz 3, MMP-2, VEGF, TGF-B, TGF-A seviyeleri, 'Shanghai YL Biotech Co., Ltd.' marka ticari rat elisa kitleri (**Resim-20**) ile sandviç modeli çift antikor enzim bağlı immünoabsorbent yöntemi ile çalışıldı. Tüm incelemeler örneklerin bulunduğu tedavi grupları hakkında bilgisi olmayan aynı biyokimyager tarafından yapıldı.

Çalışma şu şekilde yapıldı:

- 1- Monoklonal antikorları ile kaplı kuyucuklara numuneler uygun hacimde pipetlendi.
- 2- Kuyucuklardaki antikorlara bağlanmış numunedeki partiküllere bağlanmak üzere işaretli monoklonal antikorları pipetlendi.

- 3- K r kuyucuğu hariç tüm kuyucuklara streptavidin-HRP konjugatı pipetlendi ve reaksiyona girmesi için 37⁰C'de 60 dakika inkübe edildi.
 - 4- Inkübasyon sonrası numune ile bağlanmamış antikorları uzaklaştırmak için yıkama işlemi uygulandı.
 - 5- Oluşan bileşiği renkelendirmek için kromojen A ve B solusyonlarından sırası ile eklendi ve 37⁰C'de 10 dakika inkübe edildi.
 - 6- Reaksiyon sonunda mavi renk oluştu ve reaksiyonu sonlandırmak için her bir kuyucuğa stop solusyonundan eklendi. Reaksiyonun sonlandığı oluşan mavi rengin sarıya dönmesi ile anlaşıldı. Oluşan sarı rengin yoğunluğu ile numunelerde bulunan rat kan  rneklarinin konsantrasyonu doğru orantılı olarak korelasyon göstermektedir.
 - 7- Ölüm uygun dalga boyuna ayarlanan mikroelisa okuyucuda 450nm'de kolorimetrik olarak yapıldı.
 - 8- Standart değerleri ve karşılık gelen optik yoğunluk değerleri eşleştirildikten sonra standartların doğrusal regresyon eşitlik grafiği oluşturuldu. Numunelerin optik yoğunluk değerleri ile standart grafiğindeki konsantrasyonlar eşleştirildikten sonra numune konsantrasyonları otomatik olarak hesaplandı. Sonuçlar tüm veriler için ng/ml olarak hesaplanmıştır.
- Üretici firma tarafından yapılmış presizyon çalışmasında kitlerin çalışma içi ve çalışmalar arası %CV'si <%10 olarak verilmiştir.



Resim-20: Rat elisa kitlerinin temin edildiği firma



Resim-21: Biyokimyasal kitlerin hazırlanması ve saklanması



Resim-22: Biyokimyasal kitlerin hazırlanması ve saklanması-2

4. BULGULAR

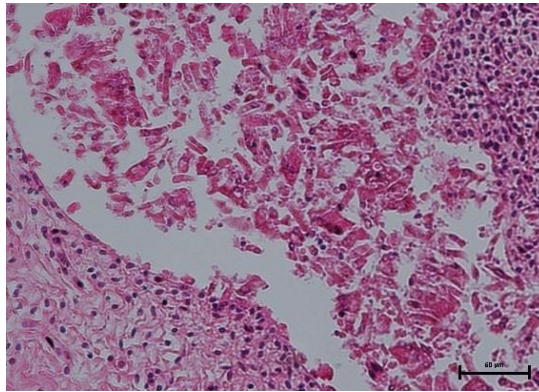
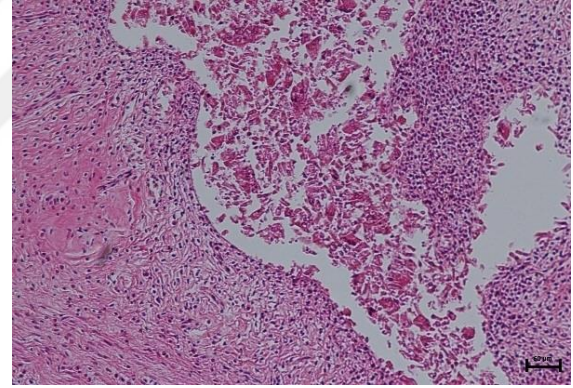
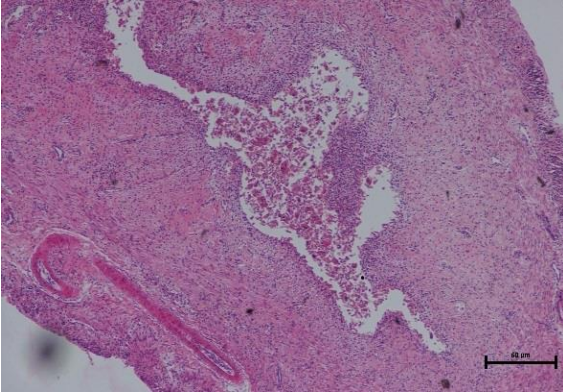
Çalışmaya sham grubunda (kontrol grubu) 8 ve üç denek grubunda da 8 olacak şekilde toplam da 32 rat ile başlandı. Ama çalışma sham grubunda ve zerdeçal grubunda 6 ve soğan ekstresi ve keten tohumu grubunda 7 rat olarak tamamlandı.

Çalışmaya dahil edilen ratların 1 tanesi ilk operasyon sonrası öldüğü, 2 tanesinde endometrial kist gelişmediği ve 2 tanesinde de abse geliştiği için çalışma dışı bırakıldılar. Tedavi sırasında denek-2 grubundan 1 rat daha öldü ve deney 26 rat ile tamamlandı.

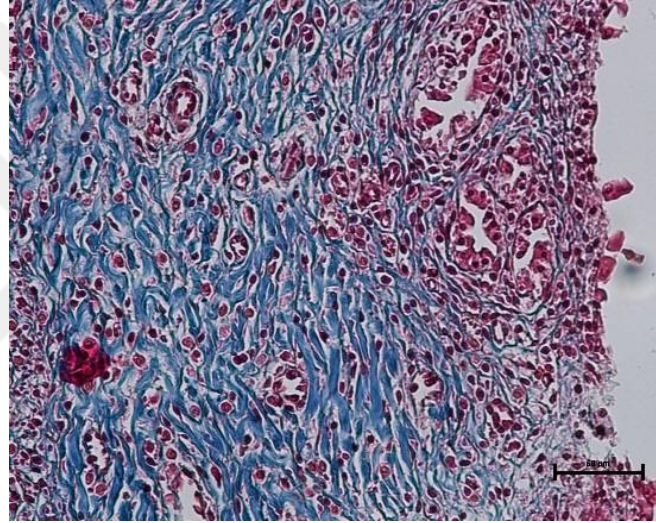
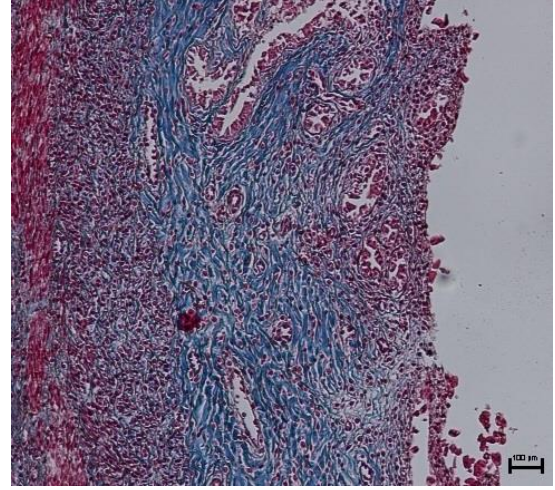
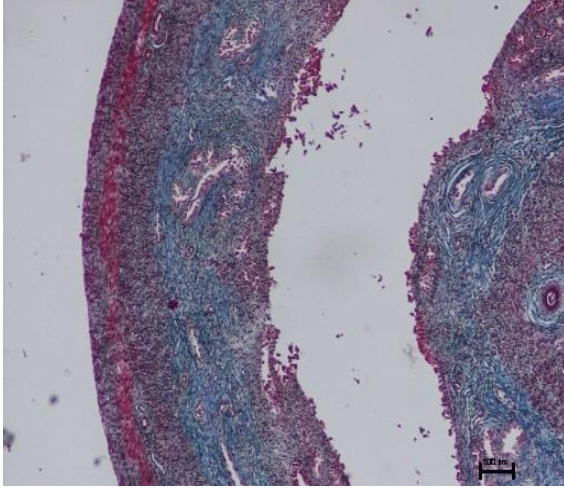
Bulunan bulgular şu şekildedir:

4.1 Histopatolojik Bulgular

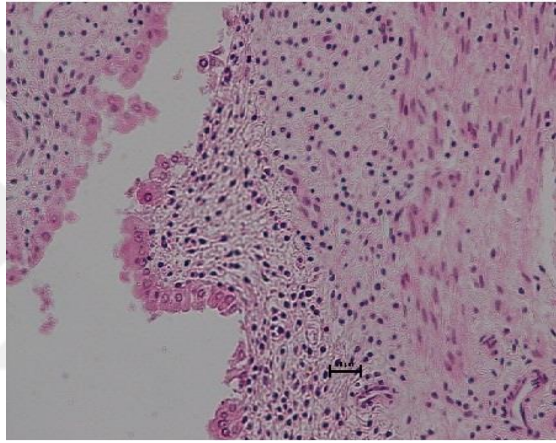
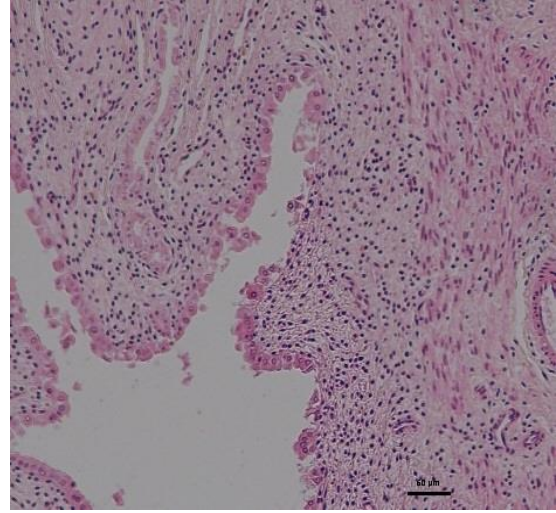
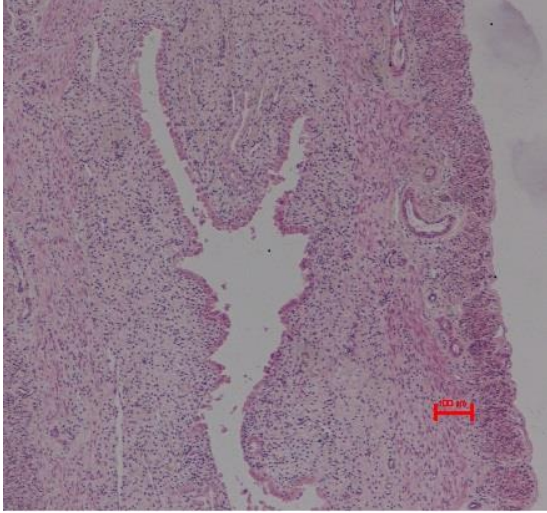
Aşağıda histopatolojik örneklemelerden bazı fotoğraflar yer almaktadır.



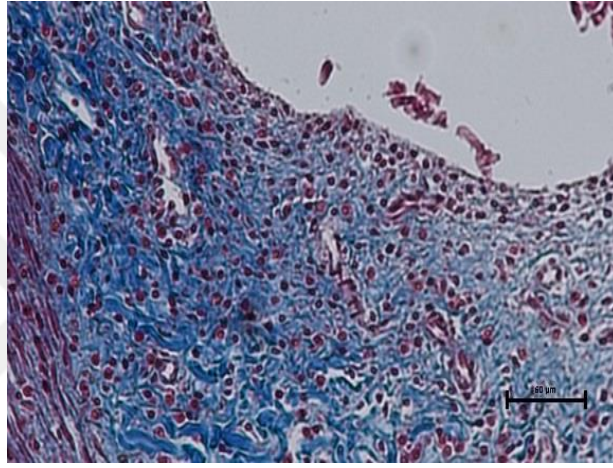
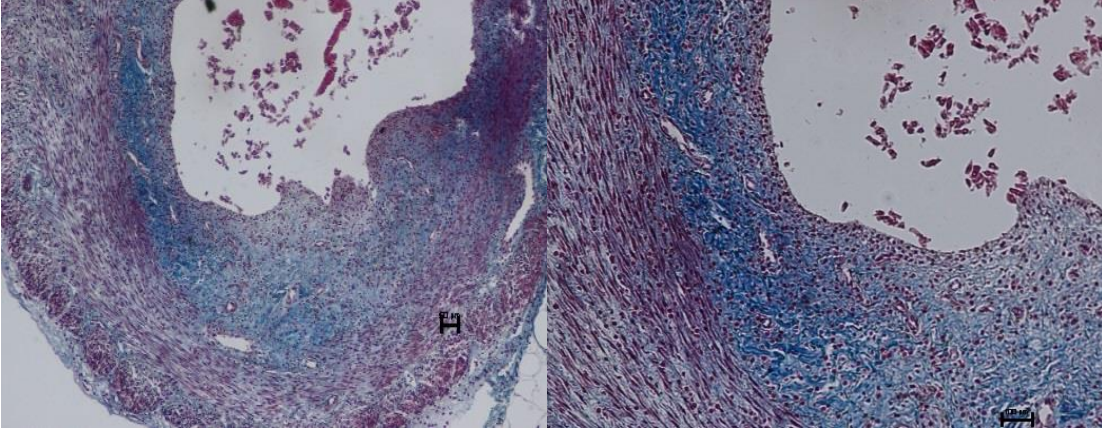
Kontrol grubu: Sol üstteki 40X, sağ üstteki 100X ve alttaki 200 X büyütmede çekilmiş H.E ile boyanmış görüntüler. Epitel skoru 1, endometriyum epiteli çoğu alanda dökülmüş, yer yer varlığını korumuş.



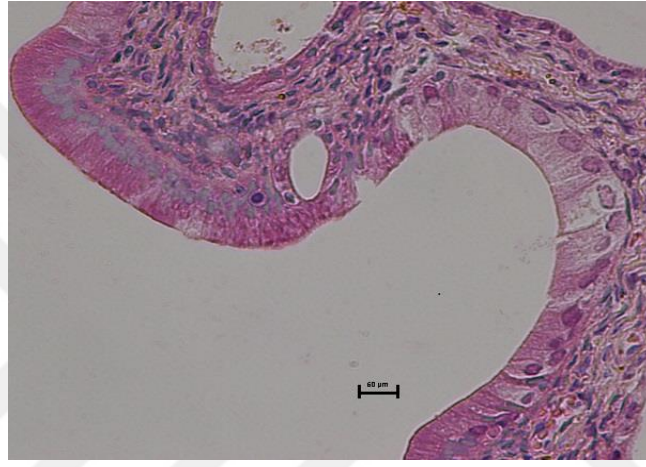
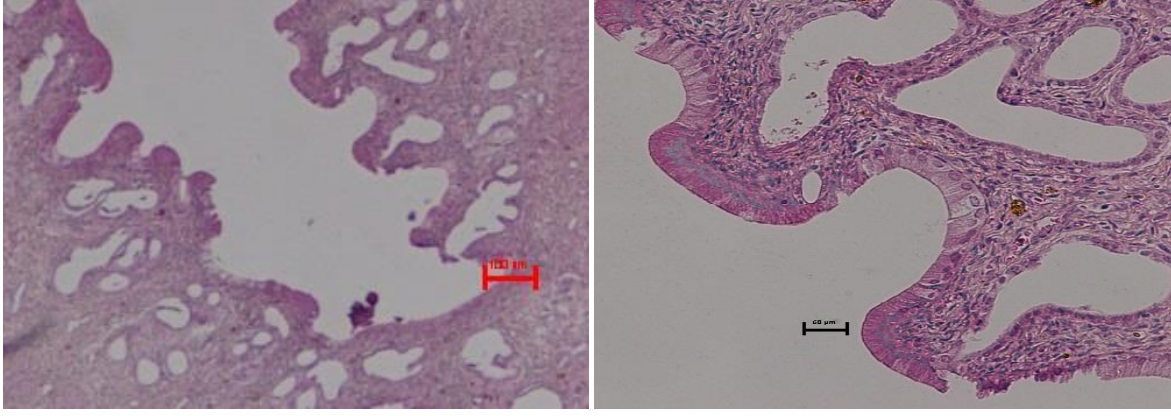
Kontrol grubu: Sol üstteki 40X, sağ üstteki 100X ve alttaki 200 X büyütmede çekilmiş MT ile boyanmış görüntüler. Kontrol grubu epitel skoru 1 dir fakat dikkati çekicek şekilde fibrosis ve kollejen lif alanları skoru 2 olarak gözükmekte.



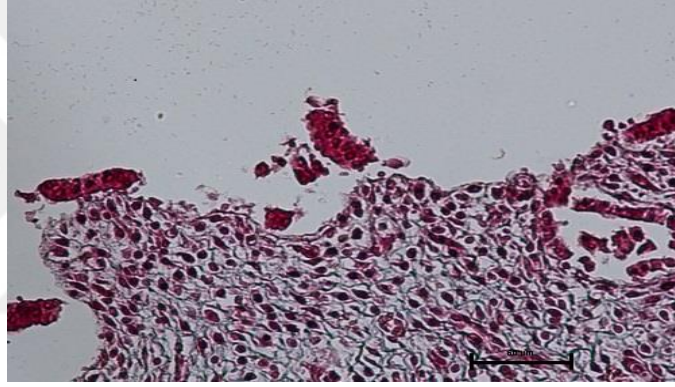
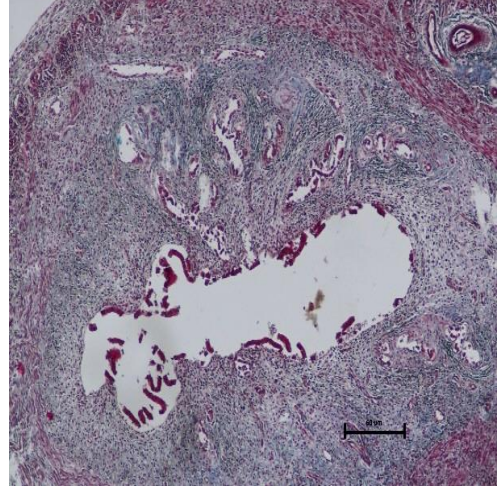
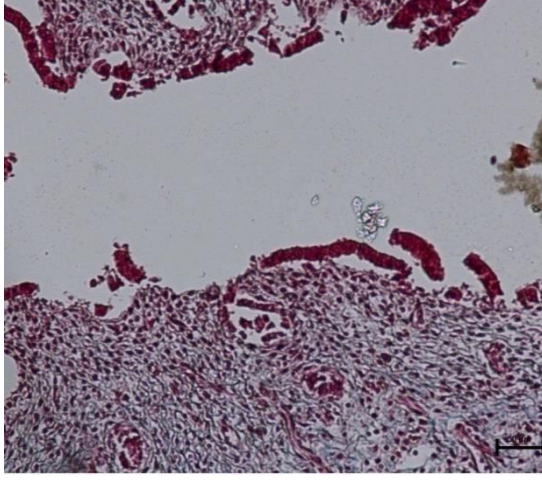
Soğan ekstresi (kürü) grubu: Sol üstteki 40X, sağ üstteki 100X VE alttaki 200 X büyütmede çekilmiş H.E ile boyanmış görüntüler. Epitel skoru 2 dir, lümeneye bakan alandaki endometriyal epitel hücreleri görülmektedir.



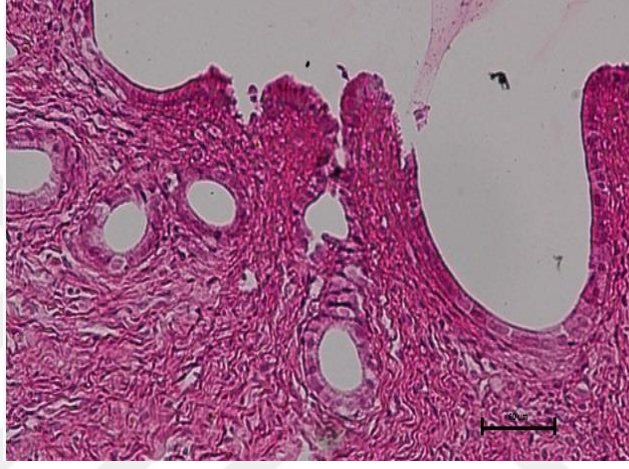
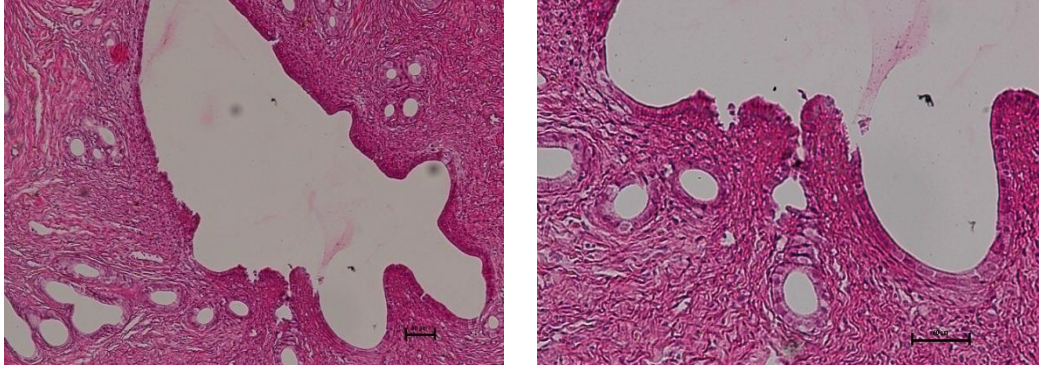
Soğan ekstresi grubu: Sol üstteki 40X, sağ üstteki 100X ve alttaki 200 X büyütmede çekilmiş MT ile boyanmış görüntüler. Epitel skoru 2 dir, fibrosis ve kollejen lif alanları skoru 3 olarak gözükmekte. Yoğun kollejen lif yoğunluğu görülmekte.



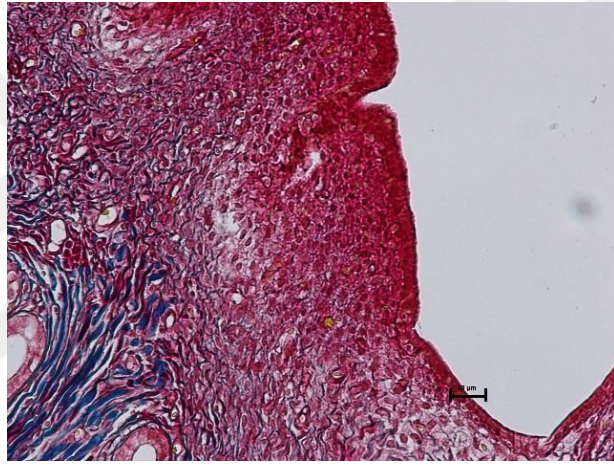
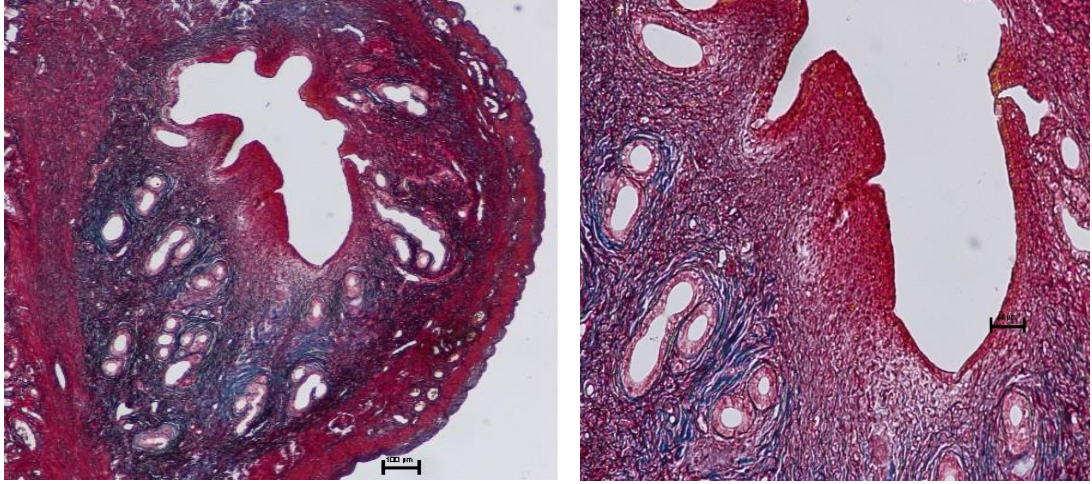
Zerdeçal ekstratı (curcumin) grubu: Sol üstteki 40X, sağ üstteki 100X ve alttaki 200 X büyütmede çekilmiş H.E ile boyanmış görüntüler. Epitel skoru düzgün ve 3 olarak dikkati çekmekte



Zerdaçal ekstratı (curcumin) grubu: Sol üstteki 40X, sağ üstteki 100X ve alttaki 200 X büyütmede çekilmiş MT ile boyanmış görüntüler. Epitel skoru 3 olmasına rağmen fibrozis ve kollejen lif alanları skoru 1 olarak değerlendirildi.



Keten tohumu ekstratı (lignan) grubu: Sol üstteki 40X, sağ üstteki 100X ve alttaki 200 X büyütmede çekilmiş H.E ile boyanmış görüntüler. Epitel skoru 1 olarak değerlendirildi. Düzenli alanlar görülsede, yer yer endometriyal epitel kayıp alanları görüldü.



Keten tohumu ekstratı (lignan) grubu: Sol üstteki 40X, sağ üstteki 100X ve alttaki 200 X büyütmede çekilmiş MT ile boyanmış görüntüler. Epitel skoru 2, fibrosis ve kollejen lif içeren alanlar 3 olarak değerlendirildi.

4.1 İSTATİKSEL BULGULAR

Deney gruplarının ağırlık, tedavi öncesi ve tedavi sonrası maksimum tümör çaplarının ortalama değerleri ve fark analizi sonuçları Tablo 4.1’de verildi.

Tablo 4.7. Deney gruplarının ağırlık, tedavi öncesi ve sonrası maksimum endometriyal implant çaplarının ortalama değerleri ve fark analizi sonuçları

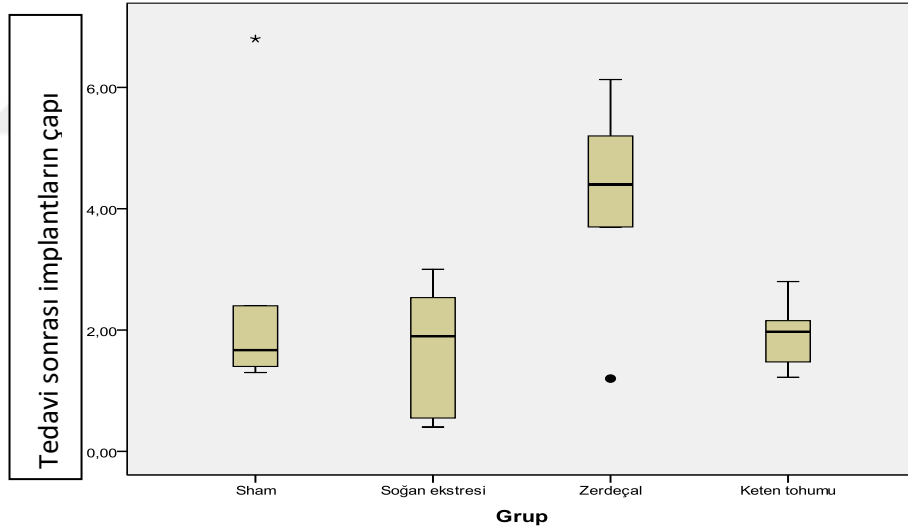
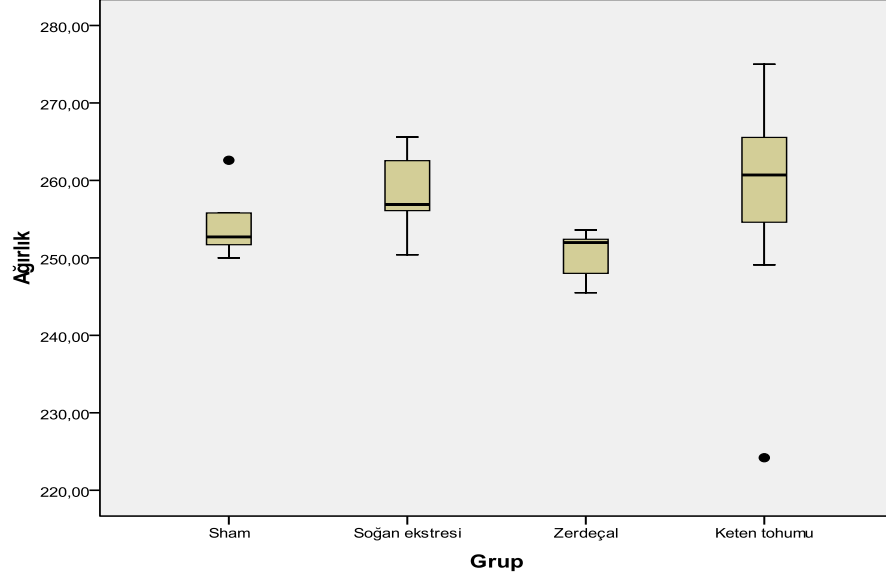
	Sham		Soğan ekstresi		Zerdeçal		Keten tohumu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Ağırlık	254.25	4.54	258.60	5.25	250.57	3.12	257.17	16.56	0.043 ^a
İlk maks. çap	5.07	2.21	7.75	4.68	5.36	2.69	4.52	1.25	0.232 ^b
İkinci maks. çap	2.54	2.12	1.64	1.15	4.17	1.69	1.89	0.55	0.023 ^b

a. Welch Testi, b. One Way ANOVA F testi.

Tedavi öncesi maksimum endometriyal implantların çapı 7.75 ± 4.68 mm ortalama ile en yüksek soğan ekstresi grubunda olup, bunu sırasıyla zerdaçal, sham ve keten tohumu grubu izledi. Fark analizi sonuçlarına göre tedavi öncesi gruplar arasındaki maksimum endometriyal implantların boyut farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tedavi sonrası endometriyal implantların çapı 4.17 ± 1.69 mm ortalama ile en yüksek zerdeçal grubunda olup, bunu sırasıyla sham, keten tohumu ve soğan ekstresi izledi. Fark analizi sonuçlarına göre tedavi sonrası maksimum implant çapının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). Post Hoc olarak yapılan Tukey testi sonuçlarına göre soğan ekstresi-zerdeçal grubu arasındaki fark ile ($p = 0.023 < 0.05$) keten tohumu-zerdeçal grubu arasındaki farklar ($p = 0.046 < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlıydı. Grupların anlamlı çıkan ağırlık ve tedavi sonrası maksimum çap değerlerinin dağılımı ve değişim aralıkları Şekil 4.1’de verildi.

Şekil 4.3. Grupların anlamlı çıkan ağırlık ve tedavi sonrası maksimum çap değerlerinin dağılımı ve değişim aralıkları



Şekil 4.1’de görüleceği gibi, ağırlık değişim aralığı keten tohumu grubunda daha fazla olup, bunu soğan ekstresi izlemekteydi. Tedavi sonrası maksimum implant çapı değişim aralığı ise en fazla soğan ekstresi grubunda görüldü. Sham grubunda hem ağırlık hem de plasebo tedavisi sonrası implant çapında birer tane uç değer vardı.

Deney gruplarının MMP 2 ve Caspase 3 ortalamalarının dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 4.2’de verildi.

Tablo 4.8. Deney gruplarının MMP 2 ve Caspase 3 ortalamalarının dağılımı ve fark analizi sonuçları

	Sham		Soğan ekstresi		Zerdeçal		Keten tohumu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
MMP 2	19.48	2.01	20.99	6.92	21.47	1.98	20.36	9.15	0.957 ^a
Caspase 3	3.75	0.36	3.72	0.39	3.92	0.52	3.16	1.48	0.675 ^b

a. One Way ANOVA, b. Welch, SS: Standart Sapma.

Hem MMP 2 değeri, hem de caspase 3 değeri zerdeçal grubunda daha yüksek düzeydeydi. MMP 2 en düşük düzeyi sham grubunda, Caspase 3 en düşük düzeyi ise keten tohumu grubunda gözlemlendi. Ancak MMP 2 ve Caspase 3 ortalamalarının gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Deney gruplarının TGF alfa, TGF beta ve VEGF ortalamalarının dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 4.3'te verildi.

Tablo 4.9. Deney gruplarının TGF alfa, TGF beta ve VEGF ortalamalarının dağılımı ve fark analizi sonuçları

	Sham		Soğan ekstresi		Zerdeçal		Keten tohumu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
TGF alfa	158.80	13.95	147.43	25.64	152.50	15.16	163.00	11.45	0.435 ^a
TGF beta	718.00	158.85	636.86	94.21	738.83	156.32	704.29	99.71	0.508 ^b
VEGF	934.40	197.80	776.29	127.73	839.67	78.52	859.14	181.88	0.380 ^b

a. Welc Testi, b. One Way ANOVA Testi, SS: Standart Sapma.

TGF alfa değeri keten tohumu grubunda, TGF beta değeri zerdeçal grubunda, VEGF düzeyi ise sham grubunda daha yüksekti. Fark analizi sonuçları ise her üç parametrenin de gruplar arasındaki farklarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi ($p>0.05$).

Deney gruplarının patoloji sonucu ortalamalarının dağılımı ve fark analizi sonuçları Tablo 4.4'te verildi.

Tablo 4.10. Deney gruplarının patoloji sonucu ortalamalarının dağılımı ve fark analizi sonuçları

	Sham		Soğan ekstresi		Zerdeçal		Keten tohumu		p
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
Epitelizasyon	0.50	0.55	2.29	0.49	1.33	0.52	1.43	0.53	0.000 ^a
Fibrosis	1.33	0.52	2.43	0.53	1.67	0.52	1.71	0.76	0.021 ^a

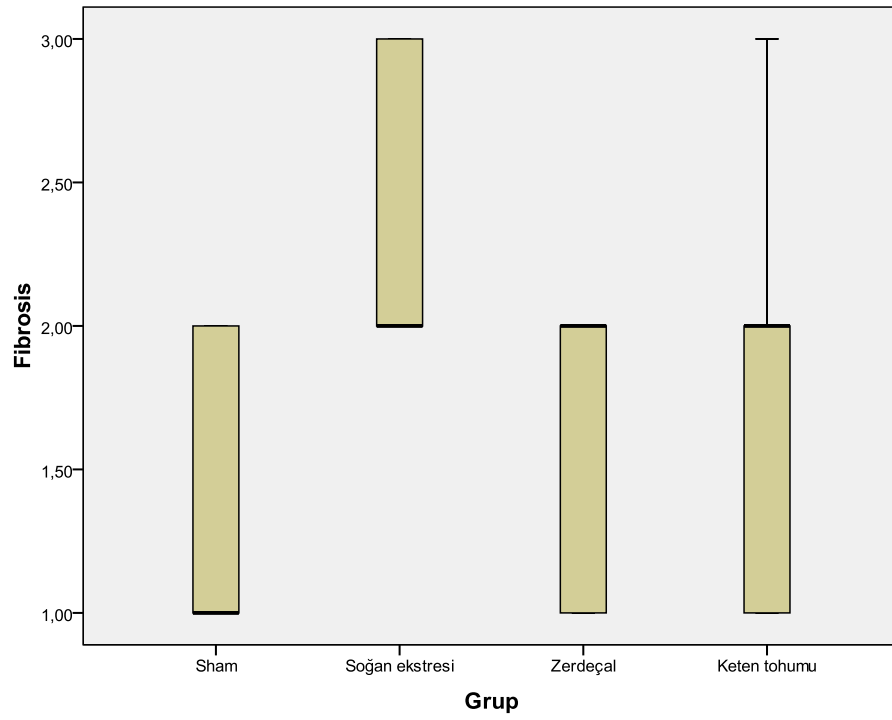
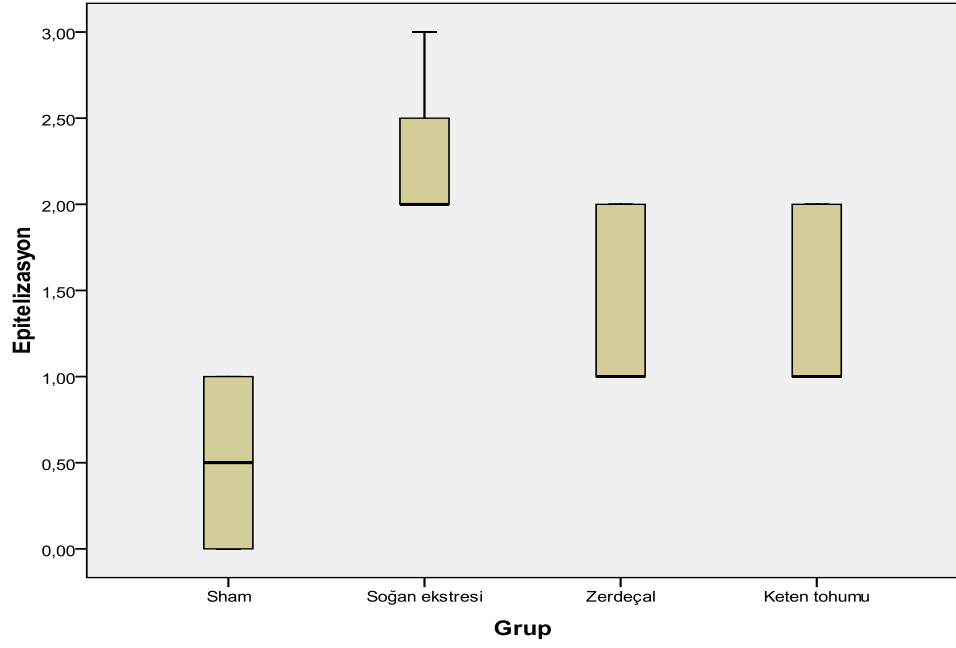
a. One Way ANOVA Testi

Epitelizasyon düzeyi 2.29 ± 0.49 ortalamayla en yüksek soğan ekstresi grubunda olup, bunu sırasıyla keten tohumu, zerdeçal ve sham grubu izlemekteydi. Fark analizi sonuçlarına göre epitelizasyon ortalamalarının gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Post Hoc olarak yapılan Tukey Testi sonuçlarına göre Sham grubu-keten tohumu grubu ($p=0.020<0.05$), soğan ekstresi-sham grubu ($p=0.000<0.05$), soğan ekstresi-zerdeçal grubu ($p=0.017<0.05$), soğan ekstresi-keten tohumu ($p=0.026<0.05$) grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Fibrosis düzeyi 2.43 ± 0.53 ortalama ile soğan ekstresi grubunda en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla keten tohumu, zerdeçal ve sham grubu izlemekteydi. Post Hoc yapılan Tukey testi sonuçlarına göre sham-soğan ekstresi arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.016<0.05$).

Epitelizasyon ve fibrosis değerlerinin gruplar arasındaki farkı ve değişim aralıkları Şekil 4.2'de gösterildi.

Şekil 4.4. Epitelizasyon ve fibrosis değerlerinin gruplar arasındaki farkı ve değişim aralıkları



Grupların değişim aralıkları birbirine yakın olsada, soğan ekstresi grubu diğer gruplara göre belirgin olarak hem epitelizasyonda, hemde fibrosis değerlerinde daha yüksek ortalamalara sahiptir.

Epitelizasyon ile ağırlık, tedavi öncesi ve sonrası maksimum endometriyozis implant çapları ve biyokimya parametreleri arasındaki ilişki için yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.5'te verildi.

Tablo 4.11. Epitelizasyon ile ağırlık, tedavi öncesi ve tedavi sonrası maksimum tümör çapları ve biyokimya parametreleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

	Sham		Soğan ekstresi		Zerdeçal		Keten tohumu	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Ağırlık	-0.683	0.135	0.316	0.490	0.828*	0.042	0.289	0.530
ilk maks. ap	-0.098	0.854	0.791*	0.034	0.414	0.414	-0.722	0.067
ikinci maks. ap	0.293	0.573	0.399	0.375	-0.414	0.414	-0.289	0.530
MMP 2			-0.632	0.127	0.621	0.188	-0.433	0.332
Caspase 3	0.148	0.812			0.621	0.188		
TGF alfa			-0.316	0.490	0.207	0.694	-0.866*	0.012
TGF beta	-0.866	0.058	-0.158	0.735	0.621	0.188	-0.577	0.175
VEGF	-0.289	0.638	-0.474	0.282			0.289	0.530

Korelasyon analizi sonuçlarına göre soğan ekstresi grubunda tedavi öncesi maksimum çap ile epitelizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde ilişki bulundu ($r=0.791$; $p<0.05$). Zerdeçal grubunda epitelizasyon ile ağırlık arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde idi ($r=0.828$; $p<0.05$). Keten tohumu grubunda epitelizasyon ile TGF alfa arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde ilişki bulundu ($r=-0.866$; $p<0.05$). Bunun dışındaki

epitelizasyon ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Fibrosis ile ağırlık, tedavi öncesi ve sonrası maksimum endometriyal implant çapları ve biyokimya parametreleri arasındaki ilişki için yapılan korelasyon analizi sonuçları Tablo 4.6'da verildi.

Tablo 4.12. Fibrosis ile ağırlık, tedavi öncesi ve tedavi sonrası maksimum tümör çapları ve biyokimya parametreleri arasındaki ilişki için yapılan Spearman's rho korelasyon analizi sonuçları

	Sham		Soğan ekstresi		Zerdeçal		Keten tohumu	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Ağırlık					-0.207	0.694	0.347	0.445
İlk maks. çap	-0.621	0.188					-0.193	0.679
İkinci maks. çap	-0.414	0.414	-0.583	0.170	-0.414	0.414	-0.039	0.935
MMP 2	-0.577	0.308	0.866*	0.012	-0.207	0.694	0.694	0.083
Caspase 3	-0.889*	0.044	-0.144	0.758			0.386	0.393
TGF alfa	0.289	0.638	0.577	0.175			0.424	0.343
TGF beta	0.289	0.638					0.733	0.061
VEGF	-0.866	0.058	0.144	0.758	-0.207	0.694	-0.193	0.679

Korelasyon analizi sonuçlarına göre sham grubunda fibrosis ile Caspase 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve negatif yönde ilişki vardı ($r=-0.889$; $p<0.05$). Soğan ekstresi grubunda ise fibrosis ile MMP 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif yönde ilişki vardı ($r=0.866$; $p<0.05$).

5.TARTIŞMA

Literatürde belirtildiği gibi yapılan çalışmalarda *Achillea biebersteinii* Afan. (sarı civan perçemi,pire otu), *Tripterygium wilfordii* Hook. F (gök gürültüsü tanrısı asma özü), *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC. (kedi pençesi), *Viburnum opulus* L. (Gilaburu meyvesi), *Alchemilla mollis* (Buser) Rothm.- *Alchemilla persica* Rothm. (Aslan pençesi) bitkiler endometriyozis tedavisinde kullanıldıklarında endometriyotik odakların boyutlarında küçülmeye yol açtıkları gözlenmiştir.(317)

Bizim çalışmamızda; son zamanlarda antioksidan, antienflamatuvar, antitrombosit ve antitümoral etkileri gibi çeşitli biyolojik aktivitelerinin gösterildiği (318-320) *Allium cepa* (soğan) suyunda endometriyotik odak boyutlarında diğer bitkilere göre daha fazla azalmaya neden olduğu görülmüştür. ($p=0.023<0.05$)

Deney gruplarının tedavi öncesi maksimum endometriyal implant çaplarının ortalamaları değerlendirildiğinde (**Tablo 4.1**) tedavi öncesi implant çapı 7.75 ± 4.68 mm ortalama ile en yüksek soğan ekstresi grubunda izlenmesine rağmen, gruplar arasındaki maksimum endometriyal implant boyutu farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Tedavi sonrası endometriyal implant çapı 4.17 ± 1.69 mm ortalama ile en yüksek zerdeçal grubunda olup, bunu sırasıyla sham, keten tohumu ve soğan ekstresi izledi. Tedavi sonrası maksimum implant çapının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Bu çalışmada tüm tedavi gruplarının çapları ilk çaplarına göre ve sham grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalmıştır. Ayrıca soğan grubunun tedavi öncesi endometriyal implant çaplarının ortalaması en yüksek olup tedavi sonrası en düşük ortalama çapa ulaşmış ve bu fark da anlamlı bulunmuştur. Buna göre sham grubundaki kendiliğinden iyileşme canlı organizmasının kendini iyileştirme çabasına bağlı olabilir. Bununla birlikte ek tedavilerin bu iyileşmeye etkin bir şekilde fayda sağladığı ve bu faydanın da en çok soğan ekstresi grubunda bulunduğu şeklinde yorumlanabilir. Belirli dozlarda alınan bitkisel ilaçlar canlı organizmasına iyi yönde katkı sağlayabilmekte ve iyileşme oranlarını artırabilmektedir.

Hücre dışı matris (ECM) homeostazı ve apoptozdaki dengesizlik, endometriozis etiolojisinde önemli bir rol oynar.(321) Birçok çalışma, endometriyozis hastalarından gelen endometriyumun apoptoza karşı sağlıklı kontrol gruplarından daha az duyarlı olduğuna işaret etmiştir.(322) Endometriyotik hücrelerin apoptotik aktivitesi, insan vücudundaki çeşitli düzenleyici faktörler tarafından düzenlenir. Hormonlar, büyüme faktörleri ve antikanser ilaçlar dahil olmak üzere çok sayıda uyarının çeşitli hücre tiplerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir.(323) Kaspazlar (sisteil aspartata özgü proteazlar) hücre sinyal molekülleri ailesidir ve bunların aktivasyonu hücre hasarının bir göstergesidir.(324) Bu proteazlar hücre ölümü basamaklarının başlangıcıyla ilişkilendirilmiştir ve apoptotik sinyal yolu için önemli bir markördür.(325) Endometriyozis ile ilgili çalışmalarda caspaz 3 düzeylerinde değişiklikler saptanmış ve bu caspaz 3 düzeylerinin endometriyozisin şiddeti ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.(326) Bunun aksine bazı çalışmalarda ise endometriyozisli hastaların ektopik ve ötopik endometriyumunda kontrol grubuna kıyasla caspaz-3 proteininin ekspresyonunun anlamlı derecede daha düşük olduğu bulunmuştur.(327, 328)

Çinko (Zn) bağımlı endopeptidaz ailesinden olan MMP'ler, endometriyozis de dahil olmak üzere çeşitli enflamatuar hastalıklarda invazyon ve doku remodelingten önemli bir rol oynar.(329) Endometriyotik lezyonlarda MMP-1, MMP-2 ve MMP-7 ekspresyonunda artış gösterilmiştir.(148) Son zamanlar da endometriyozis gelişiminde MMP-3 artışından da bahsedilmektedir ama mekanizma net değildir.(330) Literatürde, apoptozun yanı sıra MMP ekspresyonları üzerinde etkili olabilen farmakolojik ajanlar tarafından endometriyozisin azaltılabildiğini gösteren çalışmalarda mevcuttur.(331, 332)

Bizim çalışmamızda ise deney gruplarının MMP 2 ve Caspaz 3 ortalamalarının dağılımı incelendiğinde hem MMP 2 değeri, hem de caspaz 3 değeri zerdeçal grubunda daha yüksek düzeydeydi. (**Tablo 4.2**) MMP 2 en düşük düzeyi sham grubunda, Caspaz 3 en düşük düzeyi ise keten tohumu grubunda gözlemlendi. Ancak MMP 2 ve Caspaz 3 ortalamalarının gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Bununla birlikte ayrıca endometriyozis hastalarında normal kadınlara göre azalmış apoptotik indeks beklense de, bizim çalışmamızda görülen bu istatistiksel anlamsızlık endometriyozisin ratlarda deneysel olarak oluşturulmuş olmasına, kendiliğinden olmamasına ve bu nedenle sistemin otomatik olarak kendini iyileştirmesi ile ilişkili olabilir.

Apoptoz direncinin yanı sıra; endometriyotik lezyonlar yeni damarlar oluştururlar ve bu oluşum endometriyotik hücrelerin başarılı bir şekilde implantasyonu için gereklidir.(333) Anjiyogeneziste önemli bir rol oynayan, potent bir anjiyogenetik faktör olan VEGF-A endometriyotik lezyonların anjiyogeneze katkıda bulunur.(334, 335) VEGF-A büyüme faktörleri, hormonlar, sitokinler ve hipoksi tarafından uyarılır.(336) Endometriyoziste tüm bu uyarıların kaynağı ektopik endometriyum ve peritoneal makrofajlardır.(337) Birçok çalışma, endometriyoz hastalarının periton sıvısında sağlıklı kontrol grubu hastalarına kıyasla VEGF seviyelerinin önemli ölçüde arttığını göstermiştir.(338) Bununla birlikte endometriyozis hastalarının serumlarında da VEGF ve diğer büyüme faktörlerinin, TNF değerlerinin arttığını gösteren çalışmalarda vardır.(339, 340) Ayrıca bir çalışmada post-operatif endometriyozis hastalarının periferik kandaki VEGF seviyelerinde iyileşme olduğu gösterilmiştir.(341) Çeşitli çalışmalar kurkumin kullanılan rat endometriyozis modellerinde bu ektopik endometriyumda VEGF ekspresyonu ve mikrodamarlanmalarda azalma olduğunu göstermiş ve ayrıca TNF-alfa ile indüklenmiş hücre yüzey mRNA ekspresyonu, ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 proteinlerinde azalma saptamıştır. (29, 342)

Bizim çalışmamızda TGF alfa, TGF beta, VEGF düzeyi soğan ekstresi grubunda diğer tüm tedavi gruplarına göre düşük değerlerde olmasına rağmen, her üç parametrenin de gruplar arasındaki farklarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk($p>0.05$).(**Tablo 4.3**) Çalışmamızda soğan ekstresi grubunda kandaki biyokimyasal tüm değerler diğer tedavi gruplarına ve sham grubuna göre en düşük izlense de ve ayrıca VEGF teki kan değerleri sham grubuna göre tüm tedavi gruplarında azalmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı çıkmamasının nedeni tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmanın yapılamaması ya da endometriyozisin mekanizması tam olarak bilinmese de daha çok lokal etkenlere bağlı olabileceği

teorisinin sonucuna bağlı olarak çalışmanın literatürdeki bazı çalışmalardaki gibi peritoneal sıvı lavajında incelenmemesi olabilir.

Literatürdeki endometriyozis çalışmalarında implantlardaki histopatolojik değerlendirmelerde epitel ve fibrozis skorlarının tedavi gruplarında kontrol gruplarına göre daha iyi olduğu bildirilmiştir. Tedavi gruplarında epitelizasyon daha iyi olmuş ve inflamatuvar hücrelerin yerini iyileşmenin bir göstergesi olan ve bağ dokusu yerine geçen fibrozisin aldığı gösterilmiştir.(26, 27, 343) alışmamızda deney gruplarının histopatolojik değerlendirmelerine bakıldığında epitelizasyon düzeyi 2.29 ± 0.49 ortalamayla en yüksek soğan ekstresi grubunda olup, bunu sırasıyla keten tohumu, zerdeçal ve sham grubu izlemekteydi. (**Tablo 4.4**) Epitelizasyon ortalamalarının gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Fibrozis düzeyide yine 2.43 ± 0.53 ortalama ile soğan ekstresi grubunda en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla keten tohumu, zerdeçal ve sham grubu izlemekteydi. Ayrıca sham-soğan ekstresi arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.016<0.05$). Bizim alışmamızda tüm tedavi gruplarında sham grubuna göre epitelizasyon ve fibrozis düzeyleri istatikselsel olarak anlamlı olacak şekilde yüksekti. Ayrıca grupların değişim aralıkları birbirine yakın olsa da (şekil 4.2), soğan ekstresi grubu diğer gruplara göre belirgin olarak hem epitelizasyonda, hemde fibrosis değerlerinde daha yüksek ortalamalara sahiptir. Bu sonuçlar doğal bitkisel ürünlerin endometriyozis tedavisinde ek tedaviler olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Hem maliyet hem ulaşılabilirlik düşünöldüğünde hem de hasta uyumu açısından alternatif bir yöntem olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Epitelizasyon ve fibrozis ile, tedavi sonrası maksimum implant çapları ve biyokimya parametreleri arasındaki ilişki için yapılan korelasyon analizi sonuçlarına bakıldığında, epitelizasyon ve fibrozis ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). (**Tablo 4.5**) (**Tablo 4.6**) Bunun sebebi biyokimyasal parametrelerin serum kanında istatikselsel olarak anlamlı çıkmaması olabilir.

6.SONUÇ

Endometriyozis tedavisinde etkisi gösterilmiş birçok medikal tedavi yöntemleri mevcuttur. Bu medikal tedaviler yan etkileri ve toksisiteleri nedeniyle uzun süreli kullanılamamaktadır. Medikal tedaviden fayda göremeyen hastalarda ise cerrahi tedaviler tercih edilmektedir. Medikal tedavilerin sona ermesinden sonra ya da radikal cerrahiye rağmen hastalık tekrarlayabilmektedir. Bu nedenle, daha güvenli ve daha etkili uzun süreli tedaviler araştırılmaktadır. Ayrıca yaşam ve diyet değişiklikleri gibi nonfarmakolojik yaklaşımlar da tedavi de ve hastalığın yönetiminde tercih edilmektedir. Son çalışmalar; diyet ve bitkilerde bulunan doğal bileşiklerin, endometriyozisde bağışıklık sistemini güçlendirerek genel sağlığı iyileştirirken hastalığın semptomlarında da iyileşmelere yol açtığını göstermiştir.

Günümüzde gelişmiş ülkeler yaşta olmak üzere tüm dünyada kronik hastalıkların tedavisinde fitoterapiye artan bir ilgi ve yaygın kullanım sözkonusudur. Endometriyozisin hala tam olarak tedavisinin bulunamaması, endometriyozis hastalarının tıbbi bitkiler ve botanik ürünleri içeren tedavileri tercihine neden olmaktadır. Günümüzde, antioksidan, antinflamatuar, antianjiyotik özellikleri gösterilmiş birçok bitkinin endometriyozisde semptomatik hastalarda kullanılması yaygınlaşmıştır. Bizim çalışmamız da da zerdeçal (*curcuma longa*), Soğan (*allium cepa L.*) ve keten tohumu (*Linum usitatissimum L.*) gibi güçlü anti oksidan ve anti inflammatuar özellikleri olan yaygın kullanılan bitkilerin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Soğan (*allium cepa*) ekstresi grubunda endometriyal implant boyutlarında diğer gruplara göre anlamlı azalma, epitelizasyonda ve fibrozisde belirgin artış izlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre endometriyotik implantların regresyonunda soğan (*allium cepa*) ekstresinin, zerdeçal ve keten tohumuna göre daha etkili olabileceği söylenebilir. Geleneksel olarak yaygın olarak kullanılan bu bitkisel tedavilerin endometriyozis rat modellerinde ve hasta kadınlarda endometriyozis üzerine etkilerini araştıran serum ve peritoneal lavaj sıvısının da birlikte değerlendirildiği daha fazla prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır

7.ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Üreme çağındaki kadınların %10-15'ini, infertil kadınların da %30-50' sini etkileyen endometriyozis, fonksiyonel endometriyal dokunun, uterin kavite dışında vücutta herhangi bir yerde bulunmasıdır. Semptomları sıklıkla kronik pelvik ağrı, dismenore, derin disparoni ve infertilitedir. Endometriyozisin patogenezi hala tam olarak bilinmemekle birlikte immünolojik faktörlerin, inflamatuvar medyatörlerin, çeşitli genlerin ve oksidatif stresin etiopatogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir.

Endometriyozis için son tıbbi tedavilerin, uzun süreli kullanımlarını sınırlayan olumsuz etkileri vardır. Ayrıca, tedavinin sona ermesinden sonra hastalığın tekrarlamaı oldukça yaygındır. Bu nedenle, daha güvenli ve etkili uzun süreli tedaviler araştırılmaktadır.

Ayrıca endometriyozisde bazı yaşam ve diyet değişiklikleri gibi non-farmakolojik yaklaşımların da semptomlarda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Günümüzde kronik bir hastalık olan endometriyozisin kesin tedavisinin olmaması, kanser dahil birçok hastalığın tedavisinde fitoterapiye ilginin artması, dünyada olduğu gibi ülkemizde de endometriyozis tedavisinde bitkisel tedavileri başvuru olan bir yöntem haline getirmiştir. Literatürde endometriyozis tedavisinde özellikle anti oksidan, anti inflamatuvar, anti tümoral, anti mikrobiyal, anti anjiyogenik, anti mutajenik, anti metastatik ve hormon düzenleyici etkilere sahip zerdeçal (*curcuma longa*) ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ayrıca Soğan (*allium cepa L.*) ve keten tohumu (*Linum usitatissimum L.*) da güçlü anti oksidan ve anti inflamatuvar özellikleri olan yaygın kullanılan bitkilerdir.

Bu çalışmanın amacı, endometriyozis tedavisinde özellikle ülkemizde çok sık kullanılan soğan ekstresi, keten tohumu ve zerdeçalın, deneysel endometriyozis oluşturulmuş ratlarda makroskopik ve mikroskopik düzeylerdeki etkinliğinin karşılaştırılmasıdır. Bizim çalışmamız bu konuda literatürde soğanın ve keten tohumunun kullanıldığı ilk çalışmadır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız prospektif bir vaka-kontrol çalışma olup Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Uygulamaları ve Araştırmaları

Merkezi (SÜDETAM) ve SÜEAH Biyokimya bölümü ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarında yürütüldü. Araştırmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen ortalama 3-6 aylık 32 adet Sprague-Dawley albino cinsi erişkin dişi rat kullanıldı. Laparotomi ile ratlarda endometrial implantlar oluşturulduktan sonra 4 hafta beklendi. Dört hafta sonra yapılan ikinci laparotomide endometrial implant odaklarının başarılı biçimde oluştuğu tespit edildi. Daha sonra, randomizasyon için tüm ratlar numaralandırıldı ve rastgele numara çekilerek 4 grup oluşturuldu. Ratlara iki hafta boyunca oral gavaj yoluyla sırasıyla günlük 3 cc/gün soğan ekstresi, 3 cc/gün kurkumin ve 3 cc/gün lignan her gün aynı saatte aynı uygulayıcı tarafından verildi. Sham grubuna da aynı stres mazuriyetini sağlamak amacıyla deney boyunca her gün 3 cc/gün distile su verildi. Kontrol ve denek gruplarındaki kistlerden alınan spesimenler histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak, alınan kanlar biyokimyasal (Caspaz 3, TGF alfa, TGF beta, VEGF) olarak incelendi.

BULGULAR: Deney gruplarının ağırlıkları, tedavi öncesi ve tedavi sonrası maksimum endometriyal implantların ortalama değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında tedavi öncesi endometriyal implantların maksimum boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$). Bitkisel tedaviler sonrası maksimum endometriyal implantların çapının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). Tedavi sonrası endometriyal implant çapı 4.17 ± 1.69 mm ortalama ile en yüksek zerdeçal grubunda olup, bunu sırasıyla sham, keten tohumu ve soğan ekstresi izledi. MMP 2 ve Caspase 3 ortalamalarının gruplar arasındaki farkları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). TGF alfa değeri keten tohumu grubunda, TGF beta değeri zerdeçal grubunda, VEGF düzeyi ise sham grubunda daha yüksek bulunmasına rağmen fark analizi sonuçlarına göre her üç parametrenin de gruplar arasındaki farklarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p>0.05$). Histopatolojik incelemelerde epitelizasyon ortalamaları gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p<0.05$). Fibrosis düzeyleri ise 2.43 ± 0.53 ortalama ile soğan ekstresi grubunda en yüksek düzeyde olup, bunu sırasıyla keten tohumu, zerdeçal ve sham grubu izlemekteydi. Fark analiz sonuçlarına göre sham-soğan ekstresi grupları arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamli bulundu ($p=0.016<0.05$). Epitelizasyon ve fibrozis ile diğer parametrelerin arasındaki ilişkiler istatistiksel olarak anlamli değildi ($p>0.05$).

SONUÇ: Endometriyozis için güncel tıbbi tedavilerin, uzun süreli kullanımlarını sınırlayan olumsuz etkileri vardır. Günümüzde, antioksidan, anti inflamatuvar, anti anjiojenik özellikleri gösterilmiş birçok bitkisel tedavinin endometriyozisde kullanılması yaygınlaşmıştır. Bu sonuçlara göre soğan (*allium cepa*) ekstresi grubunda endometriyal implant boyutlarında diğer gruplara göre anlamli azalma, epitelizasyonda ve fibrozisde belirgin artış izlenmiştir. Sonuç olarak, endometriyotik implantların regresyonunda soğan (*allium cepa*) ekstresinin etkili olabileceği söylenebilir. Geleneksel olarak yaygın kullanılan bu bitkilerin endometriyozis üzerine etkilerini değerlendiren prospektif randomize kontrollü çalışmalara gerek vardır.

Anahtar Kelimeler: Endometriyozis, fitoterapi, soğan, zerdaal, curcumin, keten tohumu, lignan, Ratlarda endometriyozis modeli, Rat

8. ABSTRACT

Introduction and Aim: Endometriosis is disorder in growth of tissue outside uterus, in which it lines inside uterus under normal conditions and 10-15% of the women in reproductive age and 30-50% of infertile women suffers from it. The most common symptoms are chronic pelvic pain, dysmenorrhea (painful periods), dyspareunia (painful intercourse) and infertility. Although the pathogenesis of endometriosis is still unknown, it has been thought that the immunological factors, mediators of inflammation, some related genes and oxidative stress could be effectors. The current medical treatments unfortunately give limited and short-term solution due to negative side effects in long term. In fact, the relapse of the disease is seen in common and frequent after completing of treatment. Therefore, these limitations encourage researchers to look for a long-term and safer treatments and keeps the field in hot agenda. Of note, it has been showed that non-pharmacological approaches such as changes in lifestyle and diet may contribute the recovery of the symptoms and disease. Nowadays the tendency to search in an alternative medicine such as phytotherapy in endometriosis has been increased in our country like all over the world due to the limitations of current treatments in endometriosis and also increased interest in phytotherapy in many disease such as cancer to support treatment and/or treat the disease. In literature some studies have been already reported the positive effect of turmeric (*Curcuma longa*) in the treatment of endometriosis, in which it might possess antioxidant, anti-inflammatory, anti-tumoral, anti-mutagenic and anti-metastatic properties and hormonal regulator. Moreover, an onion (*Allium cepa* L.) and flax seeds (*Linum usitatissimum* L.) have been used commonly as antioxidant and anti-inflammatory. Due to all reasons above, we purposed in this case-control study that we observed the effects of commonly used onion, turmeric and flax seeds used in our country as alternative medicine on rats with experimentally induced endometriosis and compared the macroscopic and microscopic results. Our study was the first study using and showing the effects of the onion and flax seeds in endometriosis.

Materials and Methods: This study is a case-control study and has been conducted in SUDETAM (Experimental Medical Practices and Research Center, Faculty of

Medicine, University of Sakarya) and Department of Biochemistry at SUEAH and Laboratory of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, University of Sakarya. In this research mature (3- 6 months old) Sprague Dawley female rats were used in which their weights were between 250-300 and their age. Firstly, we formed endometriotic implants by laparotomy and then waited for 4 weeks. After that we checked whether or not the endometriotic implants were successful. After confirmation of success, we numerated the rats for randomization, and we formed 4 different random group by lottery. The subjects have been fed daily by same person at same time by oral gavage during following two weeks with 3 cc/day of onion water or curcumin or lignan. We also fed the control groups (Sham Group) with same amount of distilled water to provide the same external disturbances and conditions. While we performed the histopathological and immunological experiments on the cysts, we did biochemical experiments with some parameters such as cas3, TGF α , TGF β and VEGF on the blood withdrawn from the subjects and control groups.

Results: Weights of the subjects and average values of the maximum and minimum endometriotic implants s after and before treatment were compared. We could not observe any significant differences in maximum values of endometriotic implants before treatment ($p>0.05$). That values were significantly different after phytoherapy ($p<0.05$). After treatment the maximum difference, 4.17 ± 1.69 mm in endometriotic implants was in group fed by turmeric, followed by sham, flax seeds and onion extraction, respectively. The changes in MMP-2 and caspase 3 expression were not significant ($p>0.05$). Although the values of TGF α in flax seed, TGF β in turmeric and VEGF in sham groups were high, there were no significant changes in all three parameters between groups ($p>0.05$). However, the differences in epithelialization averages were significantly changed between groups ($p<0.05$). The levels of fibrosis were highest in group fed by onion extraction with 2.43 ± 0.53 averagely, followed by flax seed, turmeric and sham, respectively. According to variation analyses, the differences between groups fed by sham and onion extraction was significant ($p=0.016<0.05$). Nonetheless there were no significant correlation between epithelialization and fibrosis with other parameters ($p>0.05$).

Conclusion: Endometriosis is disorder growth disease of tissue out of uterus with limited medical treatments, followed by side effects with long term use. This also causes increase in use of herbs with properties such as antioxidant, anti-inflammation and anti-angiogenesis in endometriosis. In our study we observed that in the group fed with onion extraction (*Allium cepa*) the size of endometriotic implants were significantly reduced and there was a marked increase in epithelialization and fibrosis. It might be concluded that the onion (*Allium cepa*) extraction may influence the regression of endometriotic implants. Nevertheless, more prospective randomized control case reports are needed to understand the effect of traditional use of herbs on endometriosis.

Keywords: Endometriosis, Phytoherapy, Onion, Turmeric, Curcumin, Flax seeds, Lignan, Endometriosis induced rat models and Rats.

KAYNAKLAR

1. Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2007;334(7587):249-53.
2. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril*. 2009;92(1):68-74.
3. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927;3(2):93-110 43.
4. Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Hum Reprod*. 2005;20(7):2014-20.
5. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2003;50(1):48-59.
6. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003;30(1):41-61.
7. Prieto L, Quesada JF, Cambero O, Pacheco A, Pellicer A, Codoceo R, et al. Analysis of follicular fluid and serum markers of oxidative stress in women with infertility related to endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(1):126-30.
8. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77(5):861-70.
9. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(1):99-103.
10. Akoum A, Kong J, Metz C, Beaumont MC. Spontaneous and stimulated secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage migration inhibitory factor by peritoneal macrophages in women with and without endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77(5):989-94.

11. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1996;11(1):220-3.
12. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65(1):1-10.
13. 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.* 2002;17(10):2715-24.
14. Oral E, Ilvan S, Tustas E, Korbeyli B, Bese T, Demirkiran F, et al. Prevalence of endometriosis in malignant epithelial ovary tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003;109(1):97-101.
15. Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(3):252-6.
16. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Tanikawa M, Onohara Y, Terakawa N. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1998;69(5):924-30.
17. Maas JW, Calhaz-Jorge C, ter Riet G, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA. Tumor necrosis factor-alpha but not interleukin-1 beta or interleukin-8 concentrations correlate with angiogenic activity of peritoneal fluid from patients with minimal to mild endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(1):180-5.
18. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47 Suppl 1:23-33.
19. D'Hooghe TM, Xiao L, Hill JA. Cytokine profiles in autologous peritoneal fluid and peripheral blood of women with deep and superficial endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2001;265(1):40-4.

20. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction*. 2002;123(2):217-26.
21. Vitonis AF, Vincent K, Rahmioglu N, Fassbender A, Buck Louis GM, Hummelshoj L, et al. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: II. Clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1223-32.
22. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Baston JI, Singla JJ, Meresman GF, et al. Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(1):178-88.
23. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19(8):1755-9.
24. Erten OU, Ensari TA, Dilbaz B, Cakiroglu H, Altinbas SK, Caydere M, et al. Vitamin C is effective for the prevention and regression of endometriotic implants in an experimentally induced rat model of endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(2):251-7.
25. Durak Y, Kokcu A, Kefeli M, Bildircin D, Celik H, Alper T. Effect of vitamin C on the growth of experimentally induced endometriotic cysts. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(7):1253-8.
26. Abbas MA, Taha MO, Disi AM, Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol*. 2013;715(1-3):72-5.
27. Bostanci MS, Bakacak M, Kizilkale Yildirim O, Yildirim G, Attar R, Ozkan F, et al. Effects of aloe vera gel on the induction of endometriosis and regression of endometrial explants in a rat model. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(4):529-33.
28. Qiulin L YW, Yongxin M, Haiyan L, Zhe W, Jingwen X, and Xiangjiu H. Health Benefit of the Flavonoids from Onion: Constituents and Their

- Pronounced Antioxidant and Anti-neuroinflammatory Capacitie. *J Agric Food Chem*. 2020.
29. Arablou T, Kolahdouz-Mohammadi R. Curcumin and endometriosis: Review on potential roles and molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother*. 2018;97:91-7.
 30. Kocaadam B, Sanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2889-95.
 31. Dzuovor CKO, Taylor JT, Acquah C, Pan S, Agyei D. Bioprocessing of Functional Ingredients from Flaxseed. *Molecules*. 2018;23(10).
 32. Parikh M, Neticadan T, Pierce GN. Flaxseed: its bioactive components and their cardiovascular benefits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(2):H146-H59.
 33. Mason BR, Chatterjee D, Menias CO, Thaker PH, Siegel CL, Yano M. Encyclopedia of endometriosis: a pictorial rad-path review. *Abdom Radiol (NY)*. 2020.
 34. Khan Z, Zanfagnin V, El-Nashar SA, Famuyide AO, Daftary GS, Hopkins MR. Risk Factors, Clinical Presentation, and Outcomes for Abdominal Wall Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(3):478-84.
 35. Chamie LP, Ribeiro D, Tiferes DA, Macedo Neto AC, Serafini PC. Atypical Sites of Deeply Infiltrative Endometriosis: Clinical Characteristics and Imaging Findings. *Radiographics*. 2018;38(1):309-28.
 36. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:11-22; discussion 34-6, 396-406.
 37. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA*. 1986;255(14):1904-8.

38. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol.* 1997;7(4):267-741.
39. Marmot M, Feeney A. General explanations for social inequalities in health. *IARC Sci Publ.* 1997(138):207-28.
40. Vigano P, Somigliana E, Vignali M, Busacca M, Blasio AM. Genetics of endometriosis: current status and prospects. *Front Biosci.* 2007;12:3247-55.
41. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update.* 2014;20(5):702-16.
42. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod.* 2010;25(6):1528-35.
43. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):159-70.
44. Vigano P, Somigliana E, Panina P, Rbellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(3):248-59.
45. Vitonis AF, Baer HJ, Hankinson SE, Laufer MR, Missmer SA. A prospective study of body size during childhood and early adulthood and the incidence of endometriosis. *Hum Reprod.* 2010;25(5):1325-34.
46. Kvaskoff M, Mesrine S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Endometriosis risk in relation to naevi, freckles and skin sensitivity to sun exposure: the French E3N cohort. *Int J Epidemiol.* 2009;38(4):1143-53.

47. Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Gentilini D, Parazzini F, Benaglia L, et al. 'Here comes the sun': pigmentary traits and sun habits in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2010;25(3):728-33.
48. Parazzini F, Vigano P, Candiani M, Fedele L. Diet and endometriosis risk: a literature review. *Reprod Biomed Online.* 2013;26(4):323-36.
49. Wu MH, Shoji Y, Chuang PC, Tsai SJ. Endometriosis: disease pathophysiology and the role of prostaglandins. *Expert Rev Mol Med.* 2007;9(2):1-20.
50. Goncalves RB, Coletta RD, Silverio KG, Benevides L, Casati MZ, da Silva JS, et al. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res.* 2011;60(5):409-24.
51. Fernandez SV. Estrogen, alcohol consumption, and breast cancer. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35(3):389-91.
52. Di Giuseppe D, Alfredsson L, Bottai M, Askling J, Wolk A. Long term alcohol intake and risk of rheumatoid arthritis in women: a population based cohort study. *BMJ.* 2012;345:e4230.
53. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, et al. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(2):106 e1-10.
54. Chiaffarino F, Bravi F, Cipriani S, Parazzini F, Ricci E, Vigano P, et al. Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2014;53(7):1573-9.
55. Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril.* 2013;100(1):162-9 e1-2.

56. Porpora MG, Resta S, Fuggetta E, Storelli P, Megiorni F, Manganaro L, et al. Role of environmental organochlorinated pollutants in the development of endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2013;40(4):565-7.
57. Schattman GL, Grifo JA, Birnbaum S. Laparoscopic resection of a noncommunicating rudimentary uterine horn. A case report. *J Reprod Med*. 1995;40(3):219-20.
58. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S, Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:3-7.
59. Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015;21(4):500-16.
60. Jess T, Frisch M, Jorgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM. Increased risk of inflammatory bowel disease in women with endometriosis: a nationwide Danish cohort study. *Gut*. 2012;61(9):1279-83.
61. Nielsen NM, Jorgensen KT, Pedersen BV, Rostgaard K, Frisch M. The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Hum Reprod*. 2011;26(6):1555-9.
62. Harris HR, Costenbader KH, Mu F, Kvaskoff M, Malspeis S, Karlson EW, et al. Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1279-84.
63. Bungum HF, Vestergaard C, Knudsen UB. Endometriosis and type 1 allergies/immediate type hypersensitivity: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:209-15.
64. Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986;93(8):859-62.

65. Ishimura T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(1):210-4.
66. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol.* 1986;67(3):335-8.
67. Kruitwagen RF, Poels LG, Willemsen WN, de Ronde IJ, Jap PH, Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril.* 1991;55(2):297-303.
68. Scott RB, Te Linde RW, Wharton LR, Jr. Further studies on experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1953;66(5):1082-103.
69. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol.* 1987;69(3 Pt 1):412-5.
70. Schifrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1973;116(7):973-80.
71. Clark AH. Endometriosis in a young girl. *J Am Med Assoc.* 1948;136(10):690.
72. El-Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(1):137-40.
73. Olikier AJ, Harris AE. Endometriosis of the bladder in a male patient. *J Urol.* 1971;106(6):858-9.
74. Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol.* 1980;124(5):722-3.
75. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47 Suppl 1:18-20; discussion -2.
76. Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol.* 1952;64(4):780-806.

77. John E. Hobbs MD, A.R. Bortnick, M.D. Endometriosis of the Lungs: An Experimental and Clinical Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1940;40:882-43.
78. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril*. 1993;60(1):1-14.
79. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1955;34(4):366-98.
80. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;94(6):780-90.
81. Gurates B, Bulun SE. Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2):125-34.
82. U. Ç. *Reproduktif Endokrinoloji ve Ğnfertilite*, 1. Baskı. 10. Endometriyozis. 2006:109-29
83. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(12):4474-80.
84. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Sebastian S. Estrogen production and metabolism in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;955:75-85; discussion 6-8, 396-406.
85. Bruner-Tran KL, Carvalho-Macedo AC, Duleba AJ, Crispens MA, Osteen KG. Experimental endometriosis in immunocompromised mice after adoptive transfer of human leukocytes. *Fertil Steril*. 2010;93(8):2519-24.
86. 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.
87. Lea RG, Sandra O. Immunoendocrine aspects of endometrial function and implantation. *Reproduction*. 2007;134(3):389-404.

88. Iborra A, Palacio JR, Ulcova-Gallova Z, Martinez P. Autoimmune response in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2000;44(4):236-41.
89. Olivennes F. [Results of IVF in women with endometriosis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003;32(8 Pt 2):S45-7.
90. 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.
91. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1981;141(4):377-83.
92. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1997;38(6):400-12.
93. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(1):1-10.
94. Sidell N, Han SW, Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:159-73; discussion 99-200, 396-406.
95. Aplin AE, Howe A, Alahari SK, Juliano RL. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev.* 1998;50(2):197-263.
96. Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Tice D. Immune rosettes of T and B lymphocytes in infertile women with endometriosis. *J Reprod Med.* 1987;32(3):194-7.
97. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1988;50(2):216-22.

98. Witz CA, Montoya IA, Dey TD, Schenken RS. Characterization of lymphocyte subpopulations and T cell activation in endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1994;32(3):173-9.
99. Wilson TJ, Hertzog PJ, Angus D, Munnery L, Wood EC, Kola I. Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Fertil Steril.* 1994;62(5):1086-8.
100. Ho HN, Chao KH, Chen HF, Wu MY, Yang YS, Lee TY. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2671-5.
101. Kanzaki H, Wang HS, Kariya M, Mori T. Suppression of natural killer cell activity by sera from patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(1):257-61.
102. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR, Vandeputte M. Immunosuppressive activity of peritoneal fluid in women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1993;82(2):206-12.
103. Dunselman GA, Hendrix MG, Bouckaert PX, Evers JL. Functional aspects of peritoneal macrophages in endometriosis of women. *J Reprod Fertil.* 1988;82(2):707-10.
104. Hammond MG, Oh ST, Anners J, Surrey ES, Halme J. The effect of growth factors on the proliferation of human endometrial stromal cells in culture. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(4):1131-6; discussion 6-8.
105. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikawa M, et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):824-9.
106. Zhang RJ, Wild RA, Ojago JM. Effect of tumor necrosis factor-alpha on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril.* 1993;59(6):1196-201.

107. Osteen KG, Keller NR, Feltus FA, Melner MH. Paracrine regulation of matrix metalloproteinase expression in the normal human endometrium. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48 Suppl 1:2-13.
108. 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.
109. Weed JC, Arquembourg PC. Endometriosis: can it produce an autoimmune response resulting in infertility? *Clin Obstet Gynecol.* 1980;23(3):885-93.
110. Mathur S, Peress MR, Williamson HO, Youmans CD, Maney SA, Garvin AJ, et al. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol.* 1982;50(2):259-66.
111. Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol.* 1987;70(1):115-22.
112. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril.* 2001;76(2):223-31.
113. Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, Schenken RS. Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertil Steril.* 1999;71(1):56-60.
114. Witz CA, Takahashi A, Montoya-Rodriguez IA, Cho S, Schenken RS. Expression of the alpha2beta1 and alpha3beta1 integrins at the surface of mesothelial cells: a potential attachment site of endometrial cells. *Fertil Steril.* 2000;74(3):579-84.
115. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet.* 1995;346(8988):1463-4.
116. Spuijbroek MD, Dunselman GA, Menheere PP, Evers JL. Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil Steril.* 1992;58(5):929-33.

117. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril*. 1990;53(6):978-83.
118. Saito T, Mizumoto H, Kuroki K, Fujii M, Mori S, Kudo R. [Expression of MMP-3 and TIMP-1 in the endometriosis and the influence of danazol]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1995;47(5):495-6.
119. Osteen KG, Bruner KL, Sharpe-Timms KL. Steroid and growth factor regulation of matrix metalloproteinase expression and endometriosis. *Semin Reprod Endocrinol*. 1996;14(3):247-55.
120. Beliard A, Noel A, Foidart JM. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;82(1):80-5.
121. Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S. Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(5):1044-9.
122. Healy DL, Rogers PA, Hii L, Wingfield M. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(5):736-40.
123. Kayisli UA, Mahutte NG, Arici A. Uterine chemokines in reproductive physiology and pathology. *Am J Reprod Immunol*. 2002;47(4):213-21.
124. Lebovic DI, Bentzien F, Chao VA, Garrett EN, Meng YG, Taylor RN. Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1beta. *Mol Hum Reprod*. 2000;6(3):269-75.
125. Zarmakoupis PN, Rier SE, Maroulis GB, Becker JL. Inhibition of human endometrial stromal cell proliferation by interleukin 6. *Hum Reprod*. 1995;10(9):2395-9.
126. Yoshioka H, Harada T, Iwabe T, Nagano Y, Taniguchi F, Tanikawa M, et al. Menstrual cycle-specific inhibition of the proliferation of endometrial stromal cells by interleukin 6 and its soluble receptor. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1088-94.

127. Tabibzadeh SS, Santhanam U, Sehgal PB, May LT. Cytokine-induced production of IFN-beta 2/IL-6 by freshly explanted human endometrial stromal cells. Modulation by estradiol-17 beta. *J Immunol.* 1989;142(9):3134-9.
128. Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X, Becker JL. Dysregulation of interleukin-6 responses in ectopic endometrial stromal cells: correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(4):1431-7.
129. Arici A, Seli E, Zeyneloglu HB, Senturk LM, Oral E, Olive DL. Interleukin-8 induces proliferation of endometrial stromal cells: a potential autocrine growth factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1201-5.
130. Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 stimulates the adhesion of endometrial stromal cells to fibronectin. *Fertil Steril.* 1999;72(2):336-40.
131. Liu YG, Tekmal RR, Binkley PA, Nair HB, Schenken RS, Kirma NB. Induction of endometrial epithelial cell invasion and c-fms expression by transforming growth factor beta. *Mol Hum Reprod.* 2009;15(10):665-73.
132. 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.
133. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;59(3):681-4.
134. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC, Jr. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137(3):327-31.
135. Kosugi Y, Elias S, Malinak LR, Nagata J, Isaka K, Takayama M, et al. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180(4):792-7.

136. Jiang X, Morland SJ, Hitchcock A, Thomas EJ, Campbell IG. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res.* 1998;58(8):1707-12.
137. Stilley JA, Birt JA, Sharpe-Timms KL. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res.* 2012;349(3):849-62.
138. Treloar SA, Wicks J, Nyholt DR, Montgomery GW, Bahlo M, Smith V, et al. Genomewide linkage study in 1,176 affected sister pair families identifies a significant susceptibility locus for endometriosis on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet.* 2005;77(3):365-76.
139. Zhang X, Ho SM. Epigenetics meets endocrinology. *J Mol Endocrinol.* 2011;46(1):R11-32.
140. Houshdaran S ZZ, Tamareisis JS, Irwin JC, Giudice LC. Abnormal epigenetic signature in eutopic endometrium of subjects with severe endometriosis. *Reprod Sci.* 2011.
141. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2009;15(10):587-607.
142. Kennedy S. Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches. *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):111-8.
143. Baxter SW, Thomas EJ, Campbell IG. GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer. *Carcinogenesis.* 2001;22(1):63-5.
144. Attar R, Agachan B, Kucukhuseyin O, Toptas B, Attar E, Isbir T. Association of interleukin 1beta gene (+3953) polymorphism and severity of endometriosis in Turkish women. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):369-74.
145. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M, Stojkoski A, Levardon M. Cellular and genetic constitution of human endometriosis tissues. *J Soc Gynecol Investig.* 2000;7(2):79-87.

146. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):643-9.
147. Rodgers WH, Matrisian LM, Giudice LC, Dsupin B, Cannon P, Svitek C, et al. Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones. *J Clin Invest.* 1994;94(3):946-53.
148. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):155-64.
149. Osteen KG, Igarashi TM, Bruner-Tran KL. Progesterone action in the human endometrium: induction of a unique tissue environment which limits matrix metalloproteinase (MMP) expression. *Front Biosci.* 2003;8:d78-86.
150. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod.* 1997;57(3):514-9.
151. Bulun SE, Mahendroo MS, Simpson ER. Polymerase chain reaction amplification fails to detect aromatase cytochrome P450 transcripts in normal human endometrium or decidua. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(6):1458-63.
152. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:7265238.
153. Park JK, Song M, Dominguez CE, Walter MF, Santanam N, Parthasarathy S, et al. Glycodelin mediates the increase in vascular endothelial growth factor in response to oxidative stress in the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1772-7.
154. Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Mendez S, Jimenez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, et al. Women with endometriosis improved their

peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. *Reprod Biol Endocrinol.* 2009;7:54.

155. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):243-54.
156. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol.* 1993;21(4):433-41.
157. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD003678.
158. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96(1):21-34.
159. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012;13(4):385-94.
160. Mikami Y. Endometriosis-related ovarian neoplasms: pathogenesis and histopathologic features. *Diagnostic Histopatholog.* 2014;20:357-63.
161. Kobayashi H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis. *Redox Rep.* 2016;21(3):119-26.
162. Turgut A, Ozler A, Goruk NY, Tunc SY, Evliyaoglu O, Gul T. Copper, ceruloplasmin and oxidative stress in patients with advanced-stage endometriosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(11):1472-8.
163. Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol.* 2006;101(2):331-41.

164. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(7):1878-90.
165. Dimitrov R, Timeva T, Kyurkchiev D, Stamenova M, Shterev A, Kostova P, et al. Characterization of clonogenic stromal cells isolated from human endometrium. *Reproduction*. 2008;135(4):551-8.
166. Wolff EF, Wolff AB, Hongling D, Taylor HS. Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis. *Reprod Sci*. 2007;14(6):524-33.
167. Caroline E. Gargett KES, James A. Deane. Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years *Human Reproduction Update*. 2016;22:137-63.
168. Hufnagel D, Li F, Cosar E, Krikun G, Taylor HS. The Role of Stem Cells in the Etiology and Pathophysiology of Endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2015;33(5):333-40.
169. Rızk JAGVBRMB. *Endometriosis Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar*. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2010.
170. nunc He. endometriosis of the peritoneum. https://enmwikipediaorg/wiki/File:Peritoneal_endometriosisjpg. 2008.
171. Aurelia Busca MD, Ph.D., Carlos Parra-Herran, M.D. Endometriosis ovary. <http://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarynontumorendometriosishtml>. 2020.
172. surgery of deep endometriosis. <http://www.gynsurgeryorg/>.
173. Memarzadeh S MjK, Fox MD. Endometriosis, Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, International Edition. Endometriosis, Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment, International Edition. 2003:767-75.
174. Jansen RPS RP. Non-pigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition. *AJOG*. 1986;115:1154-59.

175. G. U. endometriozis. <http://www.gurayunlu.com/endometriozis>.
176. file:///C:/Users/Drseyda87/Desktop/tez%20dosyaları/267479.pdf.
file:///C:/Users/Drseyda87/Desktop/tez%20dosyaları/267479pdf.
177. [http://www.esratonguc.com/kadin-hastaliklari-\(jinekoloji\)/endometriozis](http://www.esratonguc.com/kadin-hastaliklari-(jinekoloji)/endometriozis).
[http://www.esratonguc.com/kadin-hastaliklari-\(jinekoloji\)/endometriozis](http://www.esratonguc.com/kadin-hastaliklari-(jinekoloji)/endometriozis).
178. <https://www.jinekoloji.net/cikolata-kisti-endometriyozis>.
<https://www.jinekolojinet/cikolata-kisti-endometriyozis>.
179. <http://www.clinicsinsurgery.com/full-text/cis-v3-id2142.php>.
<http://www.clinicsinsurgery.com/full-text/cis-v3-id2142.php>.
180. Rock JA JIH. Endometriosis, Te Linde's Operative Gynecology 9th editio. Endometriosis, Te Linde's Operative Gynecology 9th editio. 2005;25:553-90.
181. MDJ. C. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. Fertil Steril. 1997;67(5):817-21.
182. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. Hum Reprod. 1996;11(2):387-91.
183. Gibbs RS KB, Haney AF, Nygaard IE. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 10th Ed, Lippincott Williams & Wilkins 2001:230-45.
184. Donnez J, Nisolle M, Smoes P, Gillet N, Beguin S, Casanas-Roux F. Peritoneal endometriosis and "endometriotic" nodules of the rectovaginal septum are two different entities. Fertil Steril. 1996;66(3):362-8.
185. Bajaj P, Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. J Pain. 2003;4(7):372-80.
186. Trippia CH, Zomer MT, Terazaki CR, Martin RL, Ribeiro R, Kondo W. Relevance of Imaging Examinations in the Surgical Planning of Patients with Bowel Endometriosis. Clin Med Insights Reprod Health. 2016;10:1-8.

187. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2577-86.
188. 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):573-9.
189. Vercellini P, Meschia M, De Giorgi O, Panazza S, Cortesi I, Crosignani PG. Bladder detrusor endometriosis: clinical and pathogenetic implications. *J Urol.* 1996;155(1):84-6.
190. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro R. Pain in the brain: are hormones to blame? *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(1):20-7.
191. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol.* 2004;160(8):784-96.
192. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and sterility.* 2012;98:591-8.
193. D. I. Lebovic MDM, R. N. Taylor. Immunobiology of endometriosis. *fertility and sterility.* 2001;75:1-10.
194. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology.* 2003;144(7):2870-81.
195. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remoh J, Pellice A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update.* 2002;8(1):95-103.
196. Sanchez AM, Vigano 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.
197. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod*. 1995;10 Suppl 2:91-7.
 198. AA M. clinical aspects of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;955(1):1-10.
 199. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. *BMJ*. 2014;348:g1752.
 200. md BM. <https://slideplayer.biz.tr/slide/3141755/>. 2016.
 201. Yin BW, Dnistrian A, Lloyd KO. Ovarian cancer antigen CA125 is encoded by the MUC16 mucin gene. *Int J Cancer*. 2002;98(5):737-40.
 202. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1101-8.
 203. Crosby DA, Glover LE, Martyn F, Wingfield M. CA125 measured during menstruation can be misleading. *Ir Med J*. 2018;111(4):738.
 204. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78(4):733-9.
 205. Amelie Fassbender ROB, [...], and Linda Giudice. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
 206. Noventa M, Saccardi C, Litta P, Vitagliano A, D'Antona D, Abdulrahim B, et al. Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015;104(2):366-83 e2.
 207. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology*. 1999;210(3):739-45.

208. <https://www.mertgol.com>). <https://www.mertgol.com>).
209. Schorge OJ SJ, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Endometriosis. Chapter 10 Williams Gynecology, The McGraw-Hills Compan. 2008:225-43.
210. Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearn-Stokes R, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. Fertil Steril. 2003;79(5):1078-85.
211. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. Eur Radiol. 2006;16(2):285-98.
212. Di Paola V, Manfredi R, Castelli F, Negrelli R, Mehrabi S, Pozzi Mucelli R. Detection and localization of deep endometriosis by means of MRI and correlation with the ENZIAN score. Eur J Radiol. 2015;84(4):568-74.
213. file:///C:/Users/Drseyda87/Desktop/tez%20dosyaları/539650.pdf.
file:///C:/Users/Drseyda87/Desktop/tez%20dosyaları/539650.pdf.
214. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2014;28(5):655-81.
215. Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L, Rognoni MT, Carinelli SG, Candiani GB. Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis. Fertil Steril. 1991;56(6):1198-200.
216. Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. BJOG. 2004;111(11):1204-12.
217. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. Am J Obstet Gynecol. 2001;184(7):1407-11; discussion 11-3.

218. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2698-704.
219. Connie E A, Robert N, Taylor MD, Alan H, De Cherney MD. endometriosis, chapter 9. 2010.
220. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod.* 2001;16(3):561-6.
221. Chlouber RO, Olive DL, Pritts EA. Investigational drugs for endometriosis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;15(4):399-407.
222. Edelman A, Gallo MF, Nichols MD, Jensen JT, Schulz KF, Grimes DA. Continuous versus cyclic use of combined oral contraceptives for contraception: systematic Cochrane review of randomized controlled trials. *Hum Reprod.* 2006;21(3):573-8.
223. Grandi G, Mueller M, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflamm Res.* 2016;65(3):183-92.
224. Roman H. [Guidelines for the management of painful endometriosis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007;36(2):141-50.
225. U Ç. Endometriyozis. *Reproduktif Endokrinoloji ve infertilite*, 1 Baskı. 2006:109-29.
226. file:///C:/Users/Drseyda87/Desktop/tez%20dosyaları/435614.pdf.
file:///C:/Users/Drseyda87/Desktop/tez%20dosyaları/435614.pdf.
227. Muneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med.* 1998;43(1):24-7.
228. Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of

- endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1(4):363-71.
229. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod.* 2005;20(3):789-93.
230. Barbieri RL, Canick JA, Makris A, Todd RB, Davies IJ, Ryan KJ. Danazol inhibits steroidogenesis. *Fertil Steril.* 1977;28(8):809-13.
231. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update.* 2006;12(2):179-89.
232. Taga M, Minaguchi H. Reduction of bone mineral density by gonadotropin-releasing hormone agonist, nafarelin, is not completely reversible at 6 months after the cessation of administration. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75(2):162-5.
233. Orwoll ES, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs L, Buttram VC, Jr., Hornstein MD. Nafarelin therapy in endometriosis: long-term effects on bone mineral density. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(5):1221-5.
234. Sowers MR, Zheng H, Jannausch ML, McConnell D, Nan B, Harlow S, et al. Amount of bone loss in relation to time around the final menstrual period and follicle-stimulating hormone staging of the transmenopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2155-62.
235. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol.* 2002;99(5 Pt 1):709-19.
236. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 1998;69(6):1056-62.

237. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group. *Obstet Gynecol.* 1999;93(1):51-8.
238. Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. *Steroids.* 2000;65(10-11):713-23.
239. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev.* 2005;26(3):423-38.
240. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertil Steril.* 1996;65(1):23-8.
241. Yao Z, Shen X, Capodanno I, Donnelly M, Fenyk-Melody J, Hausamann J, et al. Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel SERM compounds. *J Invest Surg.* 2005;18(4):177-83.
242. Yavuz E, Oktem M, Esinler I, Toru SA, Zeyneloglu HB. Genistein causes regression of endometriotic implants in the rat model. *Fertil Steril.* 2007;88(4 Suppl):1129-34.
243. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril.* 2005;84(2):300-4.
244. Ezzati M, Carr BR. Elagolix, a novel, orally bioavailable GnRH antagonist under investigation for the treatment of endometriosis-related pain. *Womens Health (Lond).* 2015;11(1):19-28.
245. Altintas D, Kokcu A, Tosun M, Cetinkaya MB, Kandemir B. Comparison of the effects of cetrorelix, a GnRH antagonist, and leuprolide, a GnRH agonist, on experimental endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(6):1014-9.

246. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Martinez-Roman S, Manau D, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 1997;12(9):2046-50.
247. Keenan JA, Williams-Boyce PK, Massey PJ, Chen TT, Caudle MR, Bukovsky A. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril.* 1999;72(1):135-41.
248. Uygur D, Aytan H, Zergeroglu S, Batioglu S. Leflunomide--an immunomodulator--induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13(5):378-83.
249. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(2):275-306.
250. Hammoud A, Gago LA, Diamond MP. Adhesions in patients with chronic pelvic pain: a role for adhesiolysis? *Fertil Steril.* 2004;82(6):1483-91.
251. D'Hoodge TM HJ. Endometriosis. In Novak Gynecology 12th ed. Williams and Wilkins Baltimor. Endometriosis In Novak Gynecology 12th ed Williams and Wilkins Baltimor. 1996;26:887-914.
252. Adamson D. Surgical management of endometriosis. in seminars in reproductive medicine. 2003.
253. Jackson B, Telner DE. Managing the misplaced: approach to endometriosis. *Can Fam Physician.* 2006;52(11):1420-4.
254. Shukla A. A Case study of medicinal plants used by local women for gynecological disorders in Karaikal (U.T. of Puducherry). *J Phyto.* 2012;4:9-12.
255. Shukla RC, M.; Gautam, M.P. . Indigenous medicine used for treatment of gynecological disorders by tribal of chhattisgarh, India. 2008;2:356-60.

256. Behera KK. Plants used for gynecological disorders by tribals of Mayurbhanj district, Orissa, India. *Ethnobot Leaflets*. 2006;15.
257. Zhao Y, Gong P, Chen Y, Nwachukwu JC, Srinivasan S, Ko C, et al. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis. *Sci Transl Med*. 2015;7(271):271ra9.
258. Mehriardestani M, Aliahmadi A, Toliat T, Rahimi R. Medicinal plants and their isolated compounds showing anti-*Trichomonas vaginalis*- activity. *Biomed Pharmacother*. 2017;88:885-93.
259. Mobli M, Qaraaty M, Amin G, Haririan I, Hajimahmoodi M, Rahimi R. Scientific evaluation of medicinal plants used for the treatment of abnormal uterine bleeding by Avicenna. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(1):21-35.
260. Sahu PK. Plants used by Gond and Baiga women in ethnogynaecological disorders in Achanakmar wild life sanctuary, Bilaspur. *CG Int J Pharm Life Sci*. 2011;2:559-61.
261. Goswami PKK, A.; Ogale, S. Natural remedies for polycystic ovarian syndrome (PCOS): A review. *Int J Pharm Phytopharm Res*,. 2017;1:396-402.
262. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern Ther Health Med*. 2005;11(1):42-9.
263. B. F. Endometriosis, Infertility & Traditional Chinese Medicine: A Laywomens's Guide. Boulder, CO, . USA: Blue Poppy Press,. 1989.
264. K H. The Pharmacology of Chinese Herbs, 2nd edn. USA: CRC Press,. The Pharmacology of Chinese Herbs, 2nd edn USA: CRC Press,. 1998.
265. Chen J CT. Chinese Medical Herbology and Pharmacology. City of Industry, CA, USA: Art of Medicine PressCity of Industry, CA, USA. 2004.

266. Wieser FC, M.; Gaeddert, A.; Yu, J.; Burks-Wicks, C.; Berga, S.L.; Taylor, R.N. Evolution of medical treatment for endometriosis: Back to the roots? *Hum Reprod Update*. 2007;13:487-99.
267. Wieser FY, J.; Park, J.; Gaeddert, A.; Cohen, M.; Vigne, J.L.; Taylor, R.N. . A botanical extract from channel flow inhibits cell proliferation, induces apoptosis, and suppresses CCL5 in human endometriotic stromal cells. . *Biol Reprod*. 2009;81:371-7.
268. Mert Ilhan FTGDaEKA. *Novel Drug Targets with Traditional Herbal Medicines for Overcoming Endometriosis* Bentham Science Publishers 2019.
269. Ly TN, Hazama C, Shimoyamada M, Ando H, Kato K, Yamauchi R. Antioxidative compounds from the outer scales of onion. *J Agric Food Chem*. 2005;53(21):8183-9.
270. Ramos FA, Takaishi Y, Shirotori M, Kawaguchi Y, Tsuchiya K, Shibata H, et al. Antibacterial and antioxidant activities of quercetin oxidation products from yellow onion (*Allium cepa*) skin. *J Agric Food Chem*. 2006;54(10):3551-7.
271. Slimestad R, Fossen T, Vagen IM. Onions: a source of unique dietary flavonoids. *J Agric Food Chem*. 2007;55(25):10067-80.
272. Li Q, Wang Y, Mai Y, Li H, Wang Z, Xu J, et al. Health Benefits of the Flavonoids from Onion: Constituents and Their Pronounced Antioxidant and Anti-neuroinflammatory Capacities. *J Agric Food Chem*. 2020;68(3):799-807.
273. Hirota SS, T.; Takahama, U. Tissue and spatial distribution of flavonol and peroxidase in onion bulbs and stability of flavonol glucosides during boiling of the scales. *J Agric Food Chem*. 1998;46:3497-502.
274. Walle T, Otake Y, Walle UK, Wilson FA. Quercetin glucosides are completely hydrolyzed in ileostomy patients before absorption. *J Nutr*. 2000;130(11):2658-61.
275. Guyonnet D, Belloir, C., Suschetet, M., Siess, M.H., Lebon, A.M. Antimutagenic activity of organosulfur compounds from *Allium* is associated

- with phase 2 enzyme induction. . *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2001;495:135-45.
276. El-Demerdash FM, Yousef, M.I., Kedwany, F.S., Bahadadi, H.H., . Cadmiuminduced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and b-carotene. *Food Chem Toxicol* 2004;42:1563-71.
277. Griffiths G, Trueman, L., Crowther, T., Thomas, B., Smith, B.,. Onions – a global benefit to health. . *Phytother Res* 2002;16,:603–15.
278. Banerjee SK, Maulik, S.K.,. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. . *Nutr J* 2002;1 (4):1-14.
279. El-Demerdash FM, Yousef, M.I., Abou, EI-Naga, N.I. Biochemical study on the hypoglycemic effects of onion and garlic in alloxan-induced diabetic rats. . *Food Chem Toxicol* 2005;43:57-63.
280. Lau BHS. Detoxifying, radio-protective and phagocyte-enhancing effects of galic. *Int Clin Nutr Rev*. 1998;9:27-31.
281. Ige SF, Akhigbe RE. The role of *Allium cepa* on aluminum-induced reproductive dysfunction in experimental male rat models. *J Hum Reprod Sci*. 2012;5(2):200-5.
282. Helen A, Krishnakumar K, Vijayammal PL, Augusti KT. Antioxidant effect of onion oil (*Allium cepa*. Linn) on the damages induced by nicotine in rats as compared to alpha-tocopherol. *Toxicol Lett*. 2000;116(1-2):61-8.
283. Markham KR. *Techniques of Flavonoid Identification*. Academic Press, London. 1982.
284. Khaki A, Farnam, A., Badie, A.D., Nikniaz, H. Treatment effects of onion (*Allium cepa*) and Ginger (*Zingiber officinale*) on sexual behavior of rat after inducing an antiepileptic drug (lamotrigine). *Balkan Med J*. 2012;29:236-42.

285. Ola-Mudathir KF, Suru SM, Fafunso MA, Obioha UE, Faremi TY. Protective roles of onion and garlic extracts on cadmium-induced changes in sperm characteristics and testicular oxidative damage in rats. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(12):3604-11.
286. Gupta SC, Sung B, Kim JH, Prasad S, Li S, Aggarwal BB. Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Mol Nutr Food Res.* 2013;57(9):1510-28.
287. J. Lal. Turmeric, curcumin and our life: a review. *Bull Environ Pharmacol Life Sci* 1. 2012:11-7.
288. M. Akram SU, A. Ahmed, K. Usmanghani, A. Hannan, E. Mohiuddin, et al. Curcuma longa and curcuminn: a review article,. *Rom J Biol –Plant Biol.* 2010;55:65-70.
289. T. Harris AV. Can herbal medicines improve cellular immunity patterns in endometriosis? *Med Aromat Plants* 2015;4(<http://dx.doi.org/10.4172/21670412.1000184>).
290. Deogade SaG, S. Curcumin: Therapeutic applications in systemic and oral health. *Int J Biol Pharm Res.* 2015;6:281-90.
291. Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(11):1439-52.
292. Shehzad A, Rehman G, Lee YS. Curcumin in inflammatory diseases. *Biofactors.* 2013;39(1):69-77.
293. S.K. Jana BC, K. Chaudhury, . Letrozole and curcumin loaded-PLGA nanoparticles: a therapeutic strategy for endometriosis,. *J Nanomed Biother Discov.* 2014;4.
294. Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett.* 2008;269(2):199-225.

295. Swarnakar s GK, Kundu P, Banerjee A, . Maity P& Sharma A V. J Biol Chem. 2005;280:9409-15.
296. J. Epstein IRA, T.T. MacDonald. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro animal and human studies. Br J Nutr. 2010;103:1545–57.
297. Caligiuri SP, Edel AL, Aliani M, Pierce GN. Flaxseed for hypertension: implications for blood pressure regulation. Curr Hypertens Rep. 2014;16(12):499.
298. Goyal A, Sharma V, Upadhyay N, Gill S, Sihag M. Flax and flaxseed oil: an ancient medicine & modern functional food. J Food Sci Technol. 2014;51(9):1633-53.
299. 256. U-FHlafflo-gn. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRASNotices&id=256> Available online. 27 August 2018.
300. Bekhit AE-DAS, A.; Jodjaja, T.; Birch, J.; Teh, S.; Mohamed, A.I.A.; Al-Juhaimi, F.Y.; Saeedi, P.; Bekhit, A.A. . Flaxseed: Composition, detoxification, utilization, and opportunities. . Biocatal Agric Biotechnol 2018;13:129-52.
301. Go VLW, Wong, D., Butrum, R. Nutrition and cancer prevention: where are we going from here? J Nutr 2001;131:3121S–6.
302. Lay C, Dybing, D., . Linseed in oil crops of the world. . In: Robbelen, G, Downey, R, Ashri, A (Eds) McGraw Hill, New York,. 1989:121–9.
303. Shakir KA, Madhusudhan B. Hypocholesterolemic and hepatoprotective effects of flaxseed chutney: Evidence from animal studies. Indian J Clin Biochem. 2007;22(1):117-21.
304. Sharav O, Shim YY, Okinyo-Owiti DP, Sammynaiken R, Reaney MJ. Effect of cyclolinopeptides on the oxidative stability of flaxseed oil. J Agric Food Chem. 2014;62(1):88-96.

305. Kaneda T, Yoshida H, Nakajima Y, Toishi M, Nugroho AE, Morita H. Cyclolinopeptides, cyclic peptides from flaxseed with osteoclast differentiation inhibitory activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2016;26(7):1760-1.
306. Thompson LU, Robb, P., Serraino, M., Cheung, F. Mammalian lignan production from various foods. . *Nutr Cancer* 1991;16:43-52.
307. Thompson LU, Rickard, S.E., Orcheson, L.J., Seidl, M.M. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 17. 1996 F;17:1373-6.
308. Prasad K. Antioxidant Activity of Secoisolariciresinol Diglucoside-derived Metabolites, Secoisolariciresinol, Enterodiol, and Enterolactone. *Int J Angiol*. 2000;9(4):220-5.
309. Hu C, Yuan YV, Kitts DD. Antioxidant activities of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside, its aglycone secoisolariciresinol and the mammalian lignans enterodiol and enterolactone in vitro. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(11):2219-27.
310. Prasad K. Flaxseed: a source of hypocholesterolemic and antiatherogenic agents. *Drug News Perspect*. 2000;13(2):99-104.
311. K: P. Hypocholesterolemic and antiatherosclerotic effect of flax lignan complex isolated from flaxseed. *Atherosclerosis*. 2005; 179:269-75.
312. Park JB, Velasquez MT. Potential effects of lignan-enriched flaxseed powder on bodyweight, visceral fat, lipid profile, and blood pressure in rats. *Fitoterapia*. 2012;83(5):941-6.
313. file:///C:/Users/Drseyda87/Desktop/tez%20dosyaları/501415.pdf.
file:///C:/Users/Drseyda87/Desktop/tez%20dosyaları/501415.pdf.
314. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril*. 1985;44(5):684-94.
315. PJ. M. Trichrome stainings and their preliminary techniques. . *J Tech Met*. 1929;12:75.

316. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod.* 2000;15(8):1744-50.
317. Bina F, Soleymani S, Toliat T, Hajimahmoodi M, Tabarraei M, Abdollahi M, et al. Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2019;139:76-90.
318. Chen HY, Huang TC, Shieh TM, Wu CH, Lin LC, Hsia SM. Isoliquiritigenin Induces Autophagy and Inhibits Ovarian Cancer Cell Growth. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10).
319. Tian T, Sun J, Wang J, Liu Y, Liu H. Isoliquiritigenin inhibits cell proliferation and migration through the PI3K/AKT signaling pathway in A549 lung cancer cells. *Oncol Lett.* 2018;16(5):6133-9.
320. Wu CH, Chen HY, Wang CW, Shieh TM, Huang TC, Lin LC, et al. Isoliquiritigenin induces apoptosis and autophagy and inhibits endometrial cancer growth in mice. *Oncotarget.* 2016;7(45):73432-47.
321. Foyouzi N, Berkkanoglu M, Arici A, Kwintkiewicz J, Izquierdo D, Duleba AJ. Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells. *Fertil Steril.* 2004;82 Suppl 3:1019-22.
322. Dmowski WP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, Braun DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod.* 2001;16(9):1802-8.
323. Masahiko Harada NS, Madoka Furuhashi, Tetsuro Nagasaka, Nobuo Nakashima, Fumitaka Kikkawa, Yutaka Tomoda, Kenji Furui. Cell Proliferation and apoptosis: Detection of apoptosis in human endometriotic tissues. *Molecular Human Reproduction.* 1996;2(5):307-15.
324. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1825-33.

325. Vodolazkaia A, El-Aalamat Y, Popovic D, Mihalyi A, Bossuyt X, Kyama CM, et al. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(9):2698-711.
326. Kaya C, Alay I, Guraslan H, Gedikbasi A, Ekin M, Ertas Kaya S, et al. The Role of Serum Caspase 3 Levels in Prediction of Endometriosis Severity. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(6):576-85.
327. Delbandi AA, Mahmoudi M, Shervin A, Heidari S, Kolahehdouz-Mohammadi R, Zarnani AH. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Womens Health.* 2020;20(1):3.
328. Wei WD, Ruan F, Tu FX, Zhou CY, Lin J. [Expression of suppressor of cytokine signaling-3 and caspase-3 in endometriosis and their correlation]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2013;42(8):515-8.
329. Kundu P, Mukhopadhyay AK, Patra R, Banerjee A, Berg DE, Swarnakar S. Cag pathogenicity island-independent up-regulation of matrix metalloproteinases-9 and -2 secretion and expression in mice by *Helicobacter pylori* infection. *J Biol Chem.* 2006;281(45):34651-62.
330. Paul S, Bhattacharya P, Das Mahapatra P, Swarnakar S. Melatonin protects against endometriosis via regulation of matrix metalloproteinase-3 and an apoptotic pathway. *J Pineal Res.* 2010;49(2):156-68.
331. Swarnakar S, Paul S. Curcumin arrests endometriosis by downregulation of matrix metalloproteinase-9 activity. *Indian J Biochem Biophys.* 2009;46(1):59-65.
332. Anto RJ, Mukhopadhyay A, Denning K, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of Bcl-2 and Bcl-xl. *Carcinogenesis.* 2002;23(1):143-50.

333. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1686-90.
334. Young VJ, Ahmad SF, Brown JK, Duncan WC, Horne AW. Peritoneal VEGF-A expression is regulated by TGF-beta1 through an ID1 pathway in women with endometriosis. *Sci Rep.* 2015;5:16859.
335. Pupo-Nogueira A, de Oliveira RM, Petta CA, Podgaec S, Dias JA, Jr., Abrao MS. Vascular endothelial growth factor concentrations in the serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007;99(1):33-7.
336. Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res.* 2007;74(2-3):121-30.
337. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update.* 2000;6(1):45-55.
338. Cho S, Choi YS, Jeon YE, Im KJ, Choi YM, Yim SY, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor-1 in endometriosis. *Microvasc Res.* 2012;83(2):237-42.
339. Matalliotakis IM, Goumenou AG, Koumantakis GE, Athanassakis I, Dionyssopoulou E, Neonaki MA, et al. Expression of serum human leukocyte antigen and growth factor levels in a Greek family with familial endometriosis. *J Soc Gynecol Investig.* 2003;10(2):118-21.
340. Xavier P, Belo L, Beires J, Rebelo I, Martinez-de-Oliveira J, Lunet N, et al. Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;273(4):227-31.
341. Bourlev V, Iljasova N, Adamyan L, Larsson A, Olovsson M. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;94(1):52-7.

342. Kim KH, Lee EN, Park JK, Lee JR, Kim JH, Choi HJ, et al. Curcumin attenuates TNF-alpha-induced expression of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and proinflammatory cytokines in human endometriotic stromal cells. *Phytother Res.* 2012;26(7):1037-47.
343. Bakacak M, Ercan O, Kostu B, Bostanci MS, Inanc F, Yaylali A, et al. The effects of thalidomide in a rat model of surgically-induced endometriosis. *Turk J Obstet Gynecol.* 2015;12(3):125-31.



ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Şeyda Demirsoy

Doğum yeri ve tarihi: Çankaya/ANKARA 01/07/1987

Uyruğu: T.C.

İletişim adresi ve telefonu: seyda87@gmail.com 05465468702

Yabancı dili: İngilizce, Almanca

II- Eğitimi:

<u>2016- /2020</u>	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı – Uzmanlık eğitimi
<u>2012-2014</u>	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp fakültesi
<u>2008-2012</u>	Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp fakültesi (İng., burslu)
<u>2007-2008</u>	İzmir Ege Üniversitesi, Fen fakültesi Biyokimya bölümü
<u>2005-2001</u>	Batıkent Y.D.A lisesi
<u>1993-2001</u>	Öğretmen Kubilay İlköğretim okulu

III- Ünvanları

Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

2014 – 2016 İskenderun 112 İstasyon Hekimliği

2015 Aralık-2016 Mart Türkiye-Suriye sınırı, Mülteci kampı Sahra Hastanesi

IV- Bilimsel İlgi Alanları

Bilimsel yayın olgu sunumu: Geç tanı almış sezeryan skar gebeliği: Nadir Görülen Bir Ektopik gebelik, Olgu sunumu (Mehmet Musa Aslan, Şeyda Demirsoy, Tuğçe Yiğit, Nermin Akdemir, Arif Serhan Cevrioğlu; International Journal of Gynaecology and Obstetrics Sciences)

Poster bildirimini: Geç tanı almış sezeryan Skar gebeliği: Nadir Grglen Bir Ektopik gebelik, Olgu sunumu 2019 Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği USG kursu

V-Bilimsel Etkinlikleri, Eğitim Programları ve Seminerler

2015- Acil sağlık hizmetleri personeli için yasal durumlarda maddi delil için perspektif ve iř birliği eğitim protokolü sertifikası

2015-ocuk ileri yaşam desteği uygulama sertifikası

2015-Erişkin ileri yaşam desteği uygulama sertifikası

2017-UMKE eğitim sertifikası- aktif UMKE yesi

2018-INSARAG tatbikat eğitimi

2018-Minimal invaziv jinekolojik cerrahi kursu katılım sertifikası

2018- Deney Hayvanları Kullanımı Sertifikası

2019-Kadın hastalıkları ve doğum son yıl asistanları için Acil Obstetrik Bakım Eğitimi

2019-Neonatal Resutasyon Programı uygulayıcı sertifikası

CİSED 44. Cinsel Terapi Eğitimi

2016: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı tarafından ‘Yılın Doktoru’ belgesi

VI-Ekstra

Diğer iř deneyimleri

- 2008 Yaz: Balık fabrikası alışanı (Work&Travel 2008)
- 2010 Yaz: Dunkin’s Donuts kasiyer (Work&Travel 2010)
- Yeni rnlerin reklamını / tanıtımını yapmak veya yeni ürüne insanların dikkatini çekmek için farklı alanlarda farklı yerlerde farklı marketlerde tanıtım hostesliği