

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
KOORDİNASYON BİRİMİ**

**KANDA SFİNGOSİN-1-FOSFAT DÜZEYİ VE ENDOMETRİOMA  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Sevil MAMMADOVA**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2017**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**KANDA SFİNGOSİN-1-FOSFAT DÜZEYİ VE ENDOMETRİOMA  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Sevil MAMMADOVA**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. G. Serdar GÜNALP**

**Ankara  
2017**

## TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında tüm aşamalarında gösterdiği ilgi, sabır ve katkılarından dolayı Sayın Anabilim Dalı Başkanı ve Danışman Hocam Prof. Dr. Serdar GÜNALP'e, tezin tüm aşamalarında yardım etmesinden ve sabır, ilgi ve yol göstermesinden dolayı Uzm. Dr. Sezcan MÜMÜŞOĞLUN'a sonsuz şükranlarımı sunarım.

Ayrıca asistanlık eğitimim boyunca eğitimime yapmış oldukları katkılarından dolayı tüm hocalarıma da teşekkürlerimi sunarım. Gene çalışmayı benimle beraber sürdüren ve çalışmanın her evresinde yardımını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim. Sevgilerini ve desteklerini benden esirgemeyen, tüm başarılarımın temel mimarı olan annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Huzur ve mutluluk kaynaklarım olan oğullarım Said ve Samir'e, desteği, emeği çok büyük olan eşim'e bu zorlu süreçte bana göstermiş oldukları anlayış ve sevgilerinden dolayı minnettarım. Bu tezin hazırlanmasında Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma projeleri birimine desteğinden dolayı teşekkür ederim.

**Dr. Sevil MAMMADOVA**

## ÖZET

**Mammadova S, Kanda Sfingosin-1-fosfat Düzeyi ve Endometrioma İlişkisi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017.**

Üreme çağındaki hastalarda endometriozisin genel yaygınlığı %3-10 arasındadır. Endometriozis tanısı ektopik endometrial bez ve stromanın histolojik olarak görülmesi ile konur fakat bu tanı yöntemi invazivdir bu nedenle endometriozis tanısı için birçok belirteç araştırılmış fakat hiçbiri laparoskopiyeye alternatif olamamıştır. Sfingosin-1-fosfat, bioaktif bir lipiddir. Yapılan çalışmalarda daha çok S1P malign hastalıklardaki angiogenetik özelliklerinin üzerinde durulmaktadır. Endometrial hücrelerde proliferasyon hızı malign hastalılardakine benzer olarak artmakta ve apoptotik duyarlılık azalmaktadır. Bu yüzden endometriozisi olan hastalarda S1P endometriozis tanısının non-invaziv olarak konulmasında yardımcı bir tanı markeri olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmamızda endometrioması olan hastalarda kanda sfingosin-1 fosfat düzeyi ile hastalık arasında korelasyon olup olmadığının araştırılmayı planladık ve bu çalışmanın ileride endometriozisin non invaziv tanısının konulmasında S1P kullanılabileceği düşünmekteyiz. Çalışmamıza Aralık 2016 – Mart 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran hastalardan, 3cm'den büyük endometrioması tespit edilen ve çalışma kriterlerine uyan 30 kişi hasta grubu olarak, herhangi bir nedenle polikliniğe başvuran ve endometrioma tespit edilemeyen 30 kişi kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması her iki grupta benzerdi. Gruplar arası S1P değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (P=0.8). Gruplar arası AMH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (P=0.2). Gruplar arası bakılan CA125 değeri endometrioma olan grupta ortalama  $32.3 \pm 28$  U/mL, kontrol grubunda ise ortalama  $18.8 \pm 22.1$  U/mL olarak hesaplanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P=0.002). Çalışmada gruplar arası bakılan AFC sayısı endometrioma olan grupta ortalama  $8.6 \pm 5.9$ , kontrol grubunda ise ortalama  $16.4 \pm 12.2$  olarak bulunmuştur

ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.01$ ). Gruplar arası bakılan VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Tekli analizde kist çapı ile S1P arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). S1P seviyesini bağımsız olarak etkilemeyen değişkenler yaş, infertilite, AFC sayısı, VKİ, AMH, CA125, hastalık süresi olarak saptanmıştır ve bu etkenlerle birlikte değerlendirildiğinde endometriomalı hastalarda kist boyutunun S1P düzeyini etkilediği saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,03$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Endometriozis, Endometrioma, Sfingozin-1 fosfat, AMH, CA125



## ABSTRACT

**Mammadova S, S1P blood level and Endometrioma relation.** The overall prevalence of endometriosis in reproductive age patients is 3-10%. Endometriosis is diagnosed by histologic examination of ectopic endometrial gland and stroma but this method is invasive. Therefore, many markers for endometriosis have been investigated, but none have been an alternative to laparoscopy. Sphingosine-1-phosphate is a bioactive lipid. Yapılan çalışmalarda daha çok S1P malign hastalıklardaki angiogenetik özelliklerinin üzerinde durulmaktadır. In endometrial cells, the rate of proliferation is similar to that of malignant diseases and the apoptotic sensitivity is decreased. Therefore, it is thought that patients with endometriosis may be a useful diagnostic marker for non-invasive diagnosis of S1P endometriosis. In this study, we aimed to investigate whether there is correlation between sphingosine-1 phosphate level and disease in patients with endometrioma and we think that S1P may be used in the future for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Thirty patients who were diagnosed with endometriomas greater than 3 cm and who met the criteria of the study were admitted to the outpatient clinic of Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology between December 2016 and March 2017 for 30 cases Control group. The mean age of the patients was similar in both groups. There was no statistically significant difference between groups in terms of S1P value ( $P = 0.8$ ). There was no statistically significant difference between groups in terms of AMH value ( $P = 0.2$ ). The mean value of CA125 value between the groups was calculated as  $32.3 \pm 28$  U / mL in the endometrioma group and  $18.8 \pm 22.1$  U / mL in the control group and statistically significant difference was found ( $P = 0.002$ ). The number of AFCs in the study group was  $8.6 \pm 5.9$  in the endometrioma group and  $16.4 \pm 12.2$  in the control group and statistically significant difference was found ( $p = 0.01$ ). There was no statistically significant difference between the groups in terms of VKI ( $p > 0.05$ ). There was no statistically significant difference between cyst diameter and S1P in single analysis ( $p > 0,05$ ). Variables that did not independently affect

S1P level were determined as age, infertility, AFC count, VKI, AMH, CA125, disease duration and when evaluated together with these factors, it was determined that cyst size affects S1P level in endometriated patients and statistically significant difference was found ( $p = 0,03$ )

**Key words:** Endometriosis, Endometrioma, Sphingosine-1 phosphate, AMH, CA125



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiii
GRAFİKLER	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanımı ve Prevalanse	2
2.2. Risk Faktörleri	3
2.3. Etyopatogenez	3
2.4. Endometriozis Tipleri	20
2.5. Endometrioziste Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri	24
2.6. Sfingozin-1-Fosfat	40
2.6.1. Özellikleri	41
2.6.2. S1P Metabolizması	42
2.6.3. Görevleri	51
3. GEREÇ VE YÖNTEM	59
4. BULGULAR	61
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇ	76
7. KAYNAKLAR	77



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>AMH</b>	: Anti Mulleryan Hormon
<b>AFC</b>	: Antral Follikul Sayı
<b>AFS</b>	: Amerikan Fertilité Derneği
<b>DFO</b>	: Desferrioksamin
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nukleik Asit
<b>DİE</b>	: Derin İnfiltratif Endometriozis
<b>EGF</b>	: Endometrial büyüme faktörü
<b>E2</b>	: Estradiol
<b>FGF</b>	: Fibroblast büyüme faktörü
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
<b>İVF</b>	: İn vitro fertilizasyon
<b>İL-6</b>	: İnterlökin
<b>LH</b>	: Lüteinizan hormon
<b>MSC</b>	: Mezenşimal kök hücre
<b>NK</b>	: Naturel killer
<b>PGE2</b>	: Prostoglandin E2
<b>PKOS</b>	: Polikistik over sendrom
<b>S1P</b>	: Sfingozin-1 fosfate
<b>SLE</b>	: Sistemik lüpus eritematozus
<b>STAR</b>	: Steroidogenic Acute Regulatory Protein
<b>Sph</b>	: Sfingolipid
<b>SphK</b>	: Shingolipid kinaz
<b>Ser</b>	: Seramid
<b>TCDD</b>	: Tetraklorodibenzo-p-dioksin

**TGF-b** : Transformik growth

**VEGF** : Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü



## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2. 1. Peritona yapışmaya aracılık eden mediatörler (Fertil Steril 2001;76:1012-8 Mol Hum Reprod 2008;7:377-85)	9
2. 2. Fe, makrofajlar, oksidatif stres ve endometriozis.(Mol Hum Reprod 2008;7:377-85)	12
2. 3. Endometriozisle ilişkili aday genler.(Best Pract & Res Clin Obstet Gynecol 2004; 18:219-32Obstet Gynecol Survey 2007;9:616-28)	13
2. 4. Ötopik ve ektopik endometrial dokuda progesteronun etkisi.(Semin Immunopathol 2007;29:193-210)	15
2. 5. Dioksinlerin etkisi. (Bellelis P, Rev Assoc Med Bras, 2011)	20
2. 6. Endometriozisin peritoneal lezyonları	21
2. 7. Derin İnfiltratif Endometriozis.Douglasta (kul de sac) endometriotik nodül ( <a href="https://www.endometriosi.it">https://www.endometriosi.it</a> )	24
2. 8. Endometrioma ultrason görüntü ( <a href="http://www.pinterest.com">www.pinterest.com</a> )	35
2. 9. Endometrioma MR Görüntüsü( <a href="https://www.Femedicine.medscape.com">https://www.Femedicine.medscape.com</a> )	37
2. 10. Sfingolipid kimyasal yapısı	40
2. 11. Sfingozin 1-fosfat kimyasal yapısı	40
2. 12. Sfingolipidlerin metabolizması. SM: Sfingomiyelin, SMase: Sfingomiyelinaz, Cer: Seramid, CDase: Seramidaz, Sph: Sfingozin, SphK: Sfingozin kinaz	42
2. 13. Sfingozin-1-Fosfat metabolizması	43
2. 14. Sfingozin-1-Fosfat metabolizmasının biyokimyasal basamakları. AcidSMase: Asid sfingomiyelinaz, NeutralCDase: Nötral seramidaz, NeutralSMase: Nötral sfingomiyelinaz	44
2. 15. Sfingozin-1-Fosfat metabolizması enzimleri SM: Sfingomiyelin, SMase: Sfingomiyelinaz, Cer: Seramid, CDase: Seramidaz, Sph: Sfingozin, SphK: Sfingozin kinaz, S1Pase: Sfingozin 1 fosfataz, S1PL: Sfingozin 1 liyaz, P-Eth: Etanolaminfosfat, Hex: Heksadekenal	44
2. 16. S1P oluşum ve yıkımı. 5 S1P reseptörleri (S1PRs), CD, seramidaz; CS, seramid sentaz; SphK, sfingozin kinaz; SPP, S1P fosfataz	45
2. 17. S1P'in trombosit, damar endoteli ve eritrositle olan ilişkisi	46
2. 18. Sfingozin-1-fosfat'ın hücre içi etkileri	47
2. 19. S1P spesifik reseptörleri ve fonksiyonları	49
2. 20. S1P reseptörleri, G-protein-çiftleri ve ileti yolları. A) Gi/o, Gq ve G12/13 proteinlere bağlı S1P reseptörleri B) Gi/o, Gq, ve G12/13 proteinleri yoluyla major ileti yolları	50

<b>2. 21.</b> Sfingozin 1-fosfat'ın hücre içi ve dışı görevleri	51
<b>2. 22.</b> Sfingomiyelin metabolizması ve görevleri	52
<b>2. 23.</b> S1P hücre içi ikincil haberci olarak hücre yaşamı ve apoptozisi başlatan oluşumları.	54



**TABLÖLAR**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>2. 1.</b> Amerikan Fertilité Derneği Endometriozis Sınıflandırması	31
<b>2. 2.</b> American Society for Reproductive Medicine: Revised Classification of Endometriosis (1997)	32
<b>2. 3.</b> Edg reseptörleri	48
<b>4. 1.</b> Demografik Özellikler	61
<b>4. 2.</b> Gruplar Arası Analiz	62
<b>4. 3.</b> S1P üzerine etkin ve etkin olmayan değişkenler	66



**GRAFİKLER**

<b>Grafik</b>	<b>Sayfa</b>
4. 1. Gruplar arası yaş karşılaştırması	62
4. 2. Gruplar arası S1P karşılaştırması	63
4. 3. Gruplar arası AMH karşılaştırması	63
4. 4. Gruplar arası ca125 karşılaştırması	64
4. 5. Gruplar arası toplam afc sayılarının karşılaştırması	65
4. 6. Gruplar arası VKİ karşılaştırması	65



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrioma ve endometriozis, kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine en sık başvuru nedenleri arasında yer almaktadır. Genel popülasyonda endometriozis tanısı koymadaki zorluklarla birlikte üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unda endometriozis olduğu tespit edilmiştir. Endometriozis prevalansı %2, ve yıllık insidansının ise %0.3'ten daha azdır. Endometriozis tanı kriterleri standardize olmadığından ve konu ile ilgili araştırmaların heterojenitesi nedeniyle endometriozisin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Günümüzde endometriozisi olan hastalarda kesin tanı laparoskopi ile konulmaktadır. Non-invazif yöntemlerle ise kesin tanı konulması günümüzde mümkün değildir ve tanı konulmasında bilinen herhangi bir yardımcı marker yoktur. Sfingozinin tümörögeneziste, inflamasyonda, bağışıklık sistemi ve damar hastalıklarda rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Sfingosin-1-fosfat, bioaktif bir lipid olarak bu süreçleri aktive eder. Son yıllarda yapılan çalışmalarda daha çok Sfingosin-1 fosfatın malign hastalıklardaki angiogenetik özelliklerinin üzerinde durulmaktadır ve bilindiği üzere endometriozisin malign hastalıklarla benzer özellikleri mevcuttur. Endometrial hücrelerde proliferasyon hızı malign hastalılardakine benzer olarak artmakta ve apoptotik duyarlılık azalmaktadır. Bu sebepten endometriozisi olan hastalarda sfingosin-1 fosfatın endometriozis tanısının non-invaziv olarak konulmasında yardımcı bir tanı markerı olarak kullanımı söz konusu olabilir.

Biz bu çalışmamızda endometrioması olan hastalarda kanda sfingosin-1 fosfat düzeyi ile kist boyutu, hastalığın tespiti, AFC, AMH, arasında korelasyon olup olmadığının araştırılmayı planladık ve bu çalışmanın ileride endometriozisin non invaziv tanısının konulmasında, hastalığın takibinde ve sfingosin-1 fosfat yolağı üzerinden geliştirilebilecek ilaç tedavisi açısından yol gösterici olacağını düşünülmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanımı ve Prevalansı

Endometriozis endometrial dokunun uterin kavite dışarısında yerleşmesi sonucunda oluşan üreme çağındaki kadınları etkileyen dismenore, disparoni, siklik olmayan pelvik ağrı ve infertiliteye sebep olan hormon bağımlı kronik bir hastalıktır. Bu ektopik endometriotik implantlar overler, uterin ligamanlar, rektovajinal septum, parietal periton, barsak serozası, mesane, üreter, böbrek ve appendiksi içerecek şekilde tüm pelvik kavitede yerleşebilir. Nadir olarak tutulum gösteren yerler ise serviks, herni keseleri, umblikus, laparotomi ve epizyotomi skarları ile plevral ve perikardial kavitelere dir. Endometriozis en sık pelviste görülmekle birlikte vücutta herhangi bir yerde de görülebilir. Kadınların endometriozis için hayat boyu riskleri ise % 2.2 olarak hesaplanmıştır [1]. Endometriozis daha çok reproduktif yaştaki kadınlarda saptanır ancak adolesanlarda ve hormon replasmanı yapılan postmenopozal kadınlarda da rapor edilmiştir [2]. Pelvik ağrısı olan infertil kadınlarda yüksek endometriozis prevalansı (%20-90) rapor edilmiştir [3, 4]. Bildirilen prevalans oranındaki bu büyük varyasyon kullanılan tanısal metoda bağlıdır. Bunun dışında geniş serili araştırma sonuçlarına göre fertil olguların %0.5-5 inde infertil olguların ise %25-40'ında [5] görülmektedir ve infertil olgularda daha ileri evre endometriozis saptanmaktadır [6] fakat genel popülasyonda %10 oranında olduğu tahmin edilmektedir [7] [8] .

Bazı yazarlar endometriozisi, endometriozis hastalığı ve fizyolojik endometriozis veya "hastalık olmayan endometriozis" şeklinde ayırmaktadır. Hastalık olmayan endometriozis kadınların çoğunda üreme hayatlarının bir döneminde ortaya çıktığına kaştı çıkanlar da vardır [9].



Normal populasyonda endometriozis vakalarının çoğu evrel ve II endometriozistir. Hemmings ve arkadaşları kendi çalışmalarında hastalığın evre III ve IV olma oranlarını, histerektomi olan olgularda %30, laparoskopi yapılan olgularda %23 ve tubal ligasyon-reanastamoz olgularında sadece %3 olarak beyan etmişlerdir [10]

## 2.2. Risk Faktorleri

Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalıktır. Menarşdan önce çok nadir görülürken menopozdan sonra insidansı belirgin olarak azalmaktadır. Beyaz ırkta ve yüksek sosyo-ekonomik sınıftaki kadınlarda daha sıklıkla görüldüğü saptanmıştır. Epidemiyolojik verilere göre erken menarş, kısa ve aşırı kanama paterni ile giden menstrual siklus düzeni endometriozis riskini arttırmaktadır. Nuliparite; endometriozis için ayrı bir risk faktörüdür. Uzun süreli kombine oral kontraseptif kullanımı endometriozis gelişimini azaltmaktadır [11]. Anne ve kızkardeşlerde endometriozis riski 7.2 olarak tespit edilmiştir ve endometriozisli homozigot ikiz eşlerinde insidans %75 olarak bildirilmiştir [12]. Sistemik lupus eritematozis [13], displastik nevus ve reproduktif çağda melanom öyküsü [14], digoksin maruziyeti, immun bozukluklar ve non-hodgkin lenfomanın da endometriozis riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca endometriozis bireysel insan lökosit antijenlerinin mevcudiyeti ile ilişkili bulunmuştur [15, 16]. Endometriozis uzun-ince vücut tipi ve düşük body mass indeksine sahip kadınlarda daha sıktır [17].

## 2.3. Etyopatogenez

Önemli bir jinekolojik problem olan endometriozisin patogenezi hala net olarak anlaşılamamıştır. Patogenezin belirsizliği nedeniyle uygun, yan etkisi az medikal veya cerrahi tedavi seçeneklerinin olmaması, endometriozisin histopatogenezini daha çok araştırmaya yönlendirmiştir.

Öne sürülen teoriler;

1. Sampson'un retrograd menstrasyon teorisi (implantasyon teorisi)
2. Çöломik metaplazi ve indüksiyon teorileri,
3. Lenfatik ve vasküler metastaz teorileri,
4. İndüksiyon teorisi,

Bunun dışında hücre sel immünitede değişiklik, metastaz, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve spesifik genlerin çevresel etkileşimi sonucu oluşan multifaktöryel kalıtımda eklenebilir.

Bu teorilerin hiçbir i tam olarak dışlanmasa da günümüzde peritoneal implantların olduğu tipte endometriozis oluşumundaki en çok kabul gören teori, retrograd menstrasyon teorisidir. Özellikle peritoneal lezyonların oluşumundaki genel görüş, menstrasyon esnasında fallop tüplerinden karın içine geri akan endometrial dokunun canlı kalması, tutunması, invazyonu, vaskülarizasyonu ve çoğalmasını içeren "implantasyon teorisi" fikridir. Peritoneal endometriozisin tersine overde görülen endometriozis (endometrioma) ve derin infiltran endometriozis gibi özgün tiplerin patogenezi halen tartışılmaktadır. Günümüzde en önemli araştırma bu farklı endometriozis formlarının tek bir ortak etyolojiden mi kaynaklandığı yoksa her üç teorideki farklı patenezleri temsil eden farklı hastalıklar mı olduğu üzerinedir [18].

### **Sampson'un Retrograd Menstrasyon Teorisi**

Halen en yaygın kabul edilen teori olmakla birlikte endometriozisin, endometrial dokunun fallop tüplerinden peritoneal kaviteye retrograd menstrasyonu sonucunda oluşmasını desteklemektedir. Sampson teorisine göre endometriozis gelişimi için üç koşul gereklidir;

1- Fallop tüplerinden retrograde menstrasyon. Yapılan laparoskopik çalışmalarla tüpleri açık olan kadınların %76-90'ında çeşitli düzeylerde

retrograd mensturasyon olmasına rağmen, hepsinde endometriozis gelişmemektedir [19].

2- Peritoneal kavitede reflü olan hücrelerin canlı olarak bulunması.

3- Reflü olan endometrial hücrelerin peritoneal epitele yapışması, implante ve proliferasyonu olması gerekmektedir.

Scott ve TeLinde, 1950'de dökülmüş endometrial hücrelerin implantasyon kapasitelerinin olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgular ile canlı endometrial hücrelerin adezyon ve implantasyon kabiliyetleri ispatlanmış ve endometriotik lezyon oluşturma potansiyelleri gösterilmiştir. İmplantasyon olan hücrelerin canlılığını sürdürmesi için mutlak vaskülarizasyon gerektiği öne sürülmüştür [20].

Epizyotomi yerinde, sezaryen ve diğer cerrahi skaralarda endometriozis oluşumu doğrudan implantasyon ile açıklanmaktadır. Pelvis dışındaki dokularda endometriozis gelişimi ise hücre veya dokuların lenfatik veya hematojen yolla yayılımı ile olabileceğini düşündürmektedir.

Transplante olan endometriotik hücrelerin lenfatik ve vasküler kanallarla veya iatrojenik olarak her ne kadar diğer yollarla taşınabildiği gösterilmişse de şu ana kadar gözlenen en sık yayılım yolu transtubal yayılım olarak tespit edilmiştir.

### **Çöломik Metaplazi Teorisi**

Bu teori; embriyolojik çalışmaların sonucuna dayanarak, endometriumu da içeren tüm pelvik organların, çöломik kaviteyi döşeyen hücrelerden türemiş olduğunu savunmaktadır [21]. Çöломik kavitede (periton) farklılaşmamış hücreler ve endometrial dokuya dönüşme potansiyeli olan hücreler bulunmaktadır. Endometriozisin plevral kavite gibi

atipik yerlerde görülmesi, hiç menstrüasyon kanaması olmamış veya müllerian agenezili kadınlarda gösterilmesi, prepubertal vaka sunumlarının olması ve bazı erkeklerde de endometriozisin tespit edilmesi bu teoriyi destekleyen bulgulardır. Fakat bu hastalığın neden çok nadir durumlar dışında kadınlarda ve özellikle de reproduktif çağda görüldüğü, bu teori tarafından açıklanamamaktadır [22]. Çöломik metaplazi teorisinin bir formu olan indüksiyon teorisinde, peritona yayılan endometrial debrisin farklılaşmamış periton hücrelerini aktive ederek metaplaziye gitmesini sağlayan faktör salgıladığını ileri sürer. Yakın zamanda Matsuura ve ark. invitro over yüzey epitelindeki endometrial stromal hücrelerin 17 beta östradiole maruz bırakıldığında çöломik metaplaziye uğradıklarını göstermiştir [21].

### **Lenfatik ve Vasküler Metastaz Teorileri**

Lenfatik ve vasküler metastaz teorisi, kemik, kas, beyin, sinir, akciğer parankimi, vertebra ve ekstremiteler gibi nadir yerlerde görülen endometriozis odakların patogenezi açıklayan teoridir [23]. Endometrial hücrelerin lenfatik ve hematojen sistem aracılığı ile uzak bölgelere metastaz yapması, mesela plevra, umblikus, retroperitoneal bölge, alt ekstremiteler, vajen ve serviks ulaşması anatomik olarak lenfovasküler sistem ile olmaktadır. Yapılan çalışmalarda lenfadenektomi yapılan 153 kadında % 6,5 oranında, otopsi yapılan 178 kadının da % 6,7'sinde lenf nodunda endometriozis tespit edilmiştir. Ayrıca endometrial adenokarsinomun lenfatik yolla yayılma eğilimi, endometriumun bu yolla kolaylıkla taşınabildiğini göstermektedir [24].

### **İndüksiyon Teorisi**

Bu teori esasen, bazı hormonal ve biyolojik faktörlerin farklılaşmamış hücrelerin endometrium dokusuna farklılaşmaya neden olduğunu öne sürer [25]. Bu maddeler ekzojen olabilir ya da direkt endometriumdan salınabilir [26]. İn vitro çalışmalar, over yüzey epitelinin, östrojene yanıt olarak

endometriotik lezyon oluşturmak için dönüşüme uğrama potansiyelini göstermiştir [22].

### **Embriyonik Kalıntı Teorisi**

Bu teoriye göre müllerien sisteminin kalıntısı olan hücrelerin spesifik uyarılarla endometrial hücrelere farklılaştığı öne sürülmüştür. Bu teori ile embriyonik kalıntı hücrelerin farklılaşarak endometrial hücrelere dönüşmesi erkeklerde rapor edilen nadir endometriozis vakalarını açıklayabilmektedir [27].

Son yıllarda yapılan araştırmalarda endometriozisin etyopatogeneziyle ilgili yeni bir teori sunulmuştur. Buna teoriye göre kemik iliğinden kaynaklanan kök hücrelerin farklı anatomik bölgelerde endometriotik dokulara dönüşebileceğidir [28].

### **Enflamasyon immünoloji ve Endometriozis**

%90 kadında retrograd menstrüasyon implantların yerleşim ve yayılımında yer alsa da, %15 kadında endometriozis gelişir. Adet sırasında endometrial döküntülerin peritoneal kaviteye reflüsü çok yaygın bir olay olmakla birlikte her kadında endometriozis gelişmemesi immün sistemle ilgili teorinin gelişmesine neden olmuştur. Endometrioziste, peritoneal kavitenin lokal steril enflamasyonu mevcut olup, bu hastaların periton sıvıları normal kadınlara kıyasla farklı sentezlere sahiptir [29].

Endometrioziste, kronik enflamatuar reaksiyonun defektif bir immun sistem aracılığıyla ilişkili olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Normal durumlarda reflü olan endometrial hücreler ekstraselüler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adhezyon reseptörlerinden farklı uyarıları alarak apoptozise uğrarlar. İmmun sistem hücresi olan natural killer hücreleri (NK),

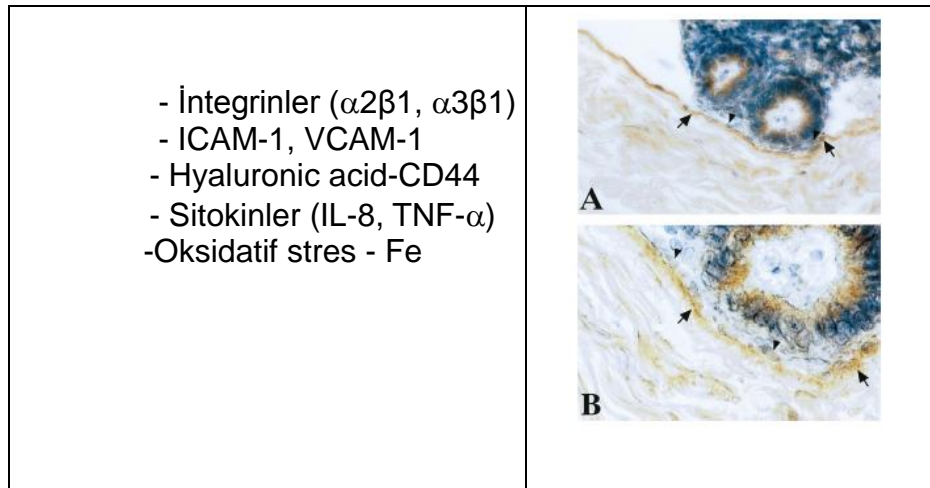
yabancı hücelere karşı sitotoksik aktivite kullanırlar. Bir çok çalışmada endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında natural killer hücelerin aktivitelerinde azalma, fagositik makrofaj-monosit, sitotoksik T lenfositleri, B hüceleri, lökositler, inflamatuvar sitokinler, enflamatuvar mediatörler-komplemanlar, büyüme faktörleri, anjiyogenik faktörler ve matriks metalloproteinazların aktivitelerinde ise artma görülmüştür [29, 30]. Endometriozisli kadınlardaki aktive olmuş peritoneal makrofajlar ve dolaşımdaki monositler, ektopik endometrial hüceleri ortadan kaldırmak yerine, ektopik endometriumun proliferasyonunu uyaran ve çöpçü fonksiyonlarını inhibe eden büyüme faktörleri ve sitokinleri salarak hastalığın gelişmesine neden olduğu kanısına varılmıştır [31]. Endometriozisli kadınlarda reflü sayesinde dökülen hüceler, peritonun mezotelial hücelerine yapışma, proliferere olma ve neoangiogenesis oluşturma kapasitesine sahip olurlar. Sonuçta aktive endometriozis geliştiği düşünölmektedir [32]. Enflamasyonun, endometriozis nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu net olarak bilinmemektedir. Babunlarda ve farelerde yapılan çalışmalar enflamasyonun endometriozisin nedeninden çok sonucu olduğunu göstermektedir [33, 34].

Yapılan çok sayıda çalışmalarda, SLE ve Sjögren sendromlu hastalarda endometriozis sıklığının, bu otoimmün hastalıkları olmayan kadınlarla benzer olduğu görülmüştür [35]. Diğer bir çalışmada ise endometriozis ,hipotiroidi, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, otoimmün hastalıklar, alerji ve astım olan kadınlarda , normal kadın popölasyonuna göre daha sık görüldüğü tespit edilmiştir [36]. Genel olarak, makrofaj kökenli sitokinler, büyüme ve adezyon faktörleri ile NK hücre disfonksiyonu yüksek olasılıkla ektopik endometrial hücelerin yapışma ve gelişimini kolaylaştıran temel etiyopatogenetik faktörlerdir. Ayrıca lokal olarak üretilen anjiogenetik faktörlerde endometriotik odakların mikroneovaskülarizasyonunu sağladığı düşünölmektedir. Yapılan tüm çalışmalara rağmen, endometriozis patogenezinde rol alan enflamasyon, hücresele, kimyasal immünolojik değışiklikler, hormonal faktörler ve bu

faktörlerin birleştiği ortak yol halen net değildir.

Endometriozis hastalarında hücrel immünite bozuktur ve T lenfositlerindeki kapsamaktadır. Yapılan çalışmalarda normal ve endometriozisli kadınlar karşılaştırıldığında, toplam lenfosit sayısı veya hiper/superior alt grup oranı, periferik kanda farklı değildir, fakat endometriozisli hastalarda periton sıvısında lenfosit sayısı artmıştır [37]. Endometriozisli kadınlarda, T lenfositlerin otolog endometriuma karşı sitotoksik etkisi bozulmuştur [38]. Humoral bağışıklığın endometriozisli hastalarda değiştiği gösterilmiş olup, endometriozis gelişiminde rol oynadığı öne sürülmüştür. Endometriozisli kadınların serumlarında IgG sınıfı endometrium antikorlarına daha çok rastlanmıştır [39]. Yapılan bir çok çalışmanın sonucunda endometriozisin kısmen otoimmün bir hastalık olabileceğini gösterilmiş ve endometriozisli olgularda düşük gebelik ve in vitro fertilizasyon (IVF) oranlarını etkileyen bazı faktörleri açıklanabilmiştir [40].

Çok sayıda sitokin, özellikle interlökinler, endometriozis patogeneğinde rol oynar (Şekil 2.1)



**Şekil 2. 1.** Peritona yapışmaya aracılık eden mediatörler (Fertil Steril 2001;76:1012-8 Mol Hum Reprod 2008;7:377-85)

İL-6'nın endometriozis patogeneziindeki rolü detaylı olarak çalışılmıştır. Endometriozisli hastalarda peritoneal makrofajlardaki, endometrial stromal hücrelerdeki ve periferik makrofajlardaki İL-6 cevabı bozulmuştur. Çalışmalarda esasen endometriozisli hastaların endometrial sıvılarında interlökin-1b (İL-1b) seviyeleri artmıştır [41]. Ayrıca, etkilenmiş kadınların endometrial stroma hücrelerinde İL-6 seviyesi artmıştır [42]. Benzer şekilde İL-8'in de peritoneal sıvı düzeyi artmış ve endometrial stromal hücrelerin artışı uyardığı gözlenmiştir [42]. İnterlökin dışındaki diğer sitokinler, TNF- $\alpha$  ve büyüme faktörleri endometriozis patogenezi ile ilişkilidir.

Endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında ve serumlarında VEGF düzeyleri yüksek tespit edilmiş. VEGF endometriyotik implantların epitelyumunda ve özellikle kırmızı lezyonlarda (barut yanığı) lokalize olduğu izlenmiştir. VEGF'in ayrıca, endotelial hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu da arttırmada rolü olduğu öne sürülmüştür [43].

VEGF'in endometriyotik odaklarda fazlaca eksprese olduğu, bu endometriyotik odakların VEGF etkisi ile proliferasyon yeteneği kazanıp, immün sistemden kaçtıkları son yapılan moleküler ve hücre kültürü çalışmalarında gösterilmiştir. Endometriozis riskinde artışa yol açan birçok VEGF gen polimorfizmi gösterilmiştir. Yine yapılan moleküler incelemelerde retrograd dökülen menstrüel endometrial hücrelerin periton yüzey epiteline adezyonu, proliferasyonu ve angiogenezi başlıca VEGF aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Östradiol, VEGF'in direkt artışına sebebiyet vermesi nedeniyle anjiogenezin güçlü bir uyarıcısıdır. Anjiogenezi endometriozis patogeneziinde yer almaktadır ve bunun inhibisyonu hastalığın tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir [44, 45].

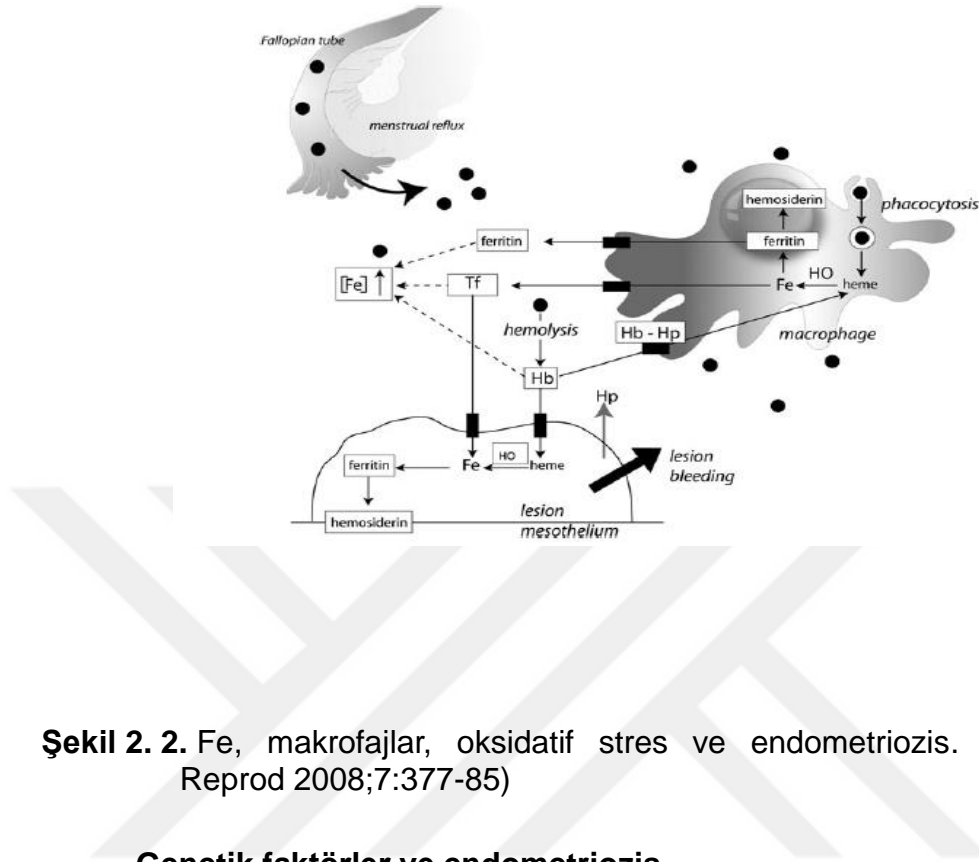
Endometriozisli hastaların periton sıvılarında TNF- $\alpha$  konsantrasyonunun arttığı izlenmiştir. Bazı çalışmalarda artmış konsantrasyonun hastalığın evresi ile paralellik gösterdiği [46], bazılarında ise TNF- $\alpha$  seviyesinin endometriozisli olgularda farklı olmadığı tespit edilmiştir. Kanıtlar endometrial hücrelerde hücre siklusu ile ilgili olayların,



yani proliferasyonun ve apoptozun, monosit ve makrofajların ve onların ürünü olan TNF-alfa tarafından kontrol edildiğini göstermiştir. TNF- $\alpha$ 'nın etkileri endometrial hücrelerin kökenine göre değişmektedir. Sağlıklı endometriumda, endometrial hücre proliferasyonunu baskılamakta ve apoptozu stimüle etmektedir. Endometrioziste ise hem ötopik hem ektopik endometrial hücrelerde proliferasyonu stimüle ederek ve apoptozu azaltarak hücrelerin uzun süre yaşamasına neden olur [46]. Bu durumda, hem konjenital hem de adaptif-spesifik immunitenin bir medyatörü olarak fonksiyon gören bir sitokin olan TNF-alfa'nın endometriozis oluşumu ile ilgili önemli fonksiyonları olduğuna dair kanıtlar oldukça güçlü gibi görünmektedir.

### **Oksidatif Stres ve Endometriozis**

Oksidatif stresin, VEGF üretimini arttırarak ektopik endometrial implantlarda angiogeneze neden olduğu düşünülmektedir. Bu etkiye kısmen Glikodelin aracı olmaktadır. Glikodelin oksidatif stresle ekspresyonu artan bir glikoprotein olup ektopik endometrial dokuda VEGF ekspresyonunu arttırmaktadır [47]. Ayrıca artan serbest radikal üretimi ve azalan antioksidan düzeyleri sonucu oluşan oksidatif stres ile endometriozis riski artmaktadır. Oksidatif stres ile ilgili diğer bir konu demir yükünün epitelyal hücre proliferasyonunu arttırarak endometriozis gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Son zamanlarda lezyonların büyümesini engellemede bir demir şelatörü olan Desferrioksamini (DFO) rol oynadığı yeni bir araştırma konusudur. (Şekil 2.2) Defere ve ark. ektopik endometriumda aşırı demir yükünün etkisini araştırmak için yaptıkları fare endometriozis modelinde, eritrosit enjeksiyonunun endometriotik lezyonlarındaki epitelyal hücrelerin proliferatif aktivitesini arttırırken, desferoksamin (DFO) uygulamasının bunu şiddetle inhibe ettiğini göstermiştir.



**Şekil 2. 2.** Fe, makrofajlar, oksidatif stres ve endometriozis. (Mol Hum Reprod 2008;7:377-85)

### Genetik faktörler ve endometriozis

Endometriozise eğilim oluşturan DNA varyantlarının ve yatkınlığa neden olan genlerin belirlenmesi son zamanlarda ilgi çeken bir konudur. Endometriozisli kadınlarda yapılan genetik çalışmada simpson ve arkadaşları, etkilenen kadınların kız kardeşlerinde %5.9 ve annelerinde %8.1 oranında endometriozis saptamışlardır. Daha sonraki araştırmalarda; etkilenen birinci derece akrabası olan endometriozisli kadınlarda (%61), etkilenen birinci derece akrabası olmayan kadınlara (%24) kıyasla daha fazla endometriozis olduğu gösterilmiştir.

-Sitokin/inflamasyon genleri (ILs, TNF $\alpha,\beta$ )  
 -Steroid ilişkili genler (ER, aromataz)  
 -Apoptosis genleri (Fas-FasL)  
 -ICAM-1, MMPs, anjiogenik faktörler  
 -GALT  
 -Faz I detoksifikasyon genleri (Ah reseptör, CYP1A1, NAT2)  
 -Faz II detoksifikasyon genleri (GSTM1,T1)  
 -DNA tamir genleri  
 -Tm süpresör genler (PTEN, p53)

**Şekil 2. 3.** Endometriozisle ilişkili aday genler. (Best Pract & Res Clin Obstet Gynecol 2004; 18:219-32Obstet Gynecol Survey 2007;9:616-28)

Bugüne kadar yapılmış olan en büyük çalışmada ,1000'in üzerinde etkilenmiş kız kardeş çiftleri araştırılmış,10q26 kromozomunda anlamlı bağlantı gösterilmiştir. Bu lokus içinde veya yakınındaki iki aday gen tanımlanmıştır. Bunlardan biri üreme sisteminin gelişimi için gerekli olan transkripsiyon faktörü EMX2' dir. Bunun endometriozisli kadınların endometriyumlarında anormal olarak eksprese edildiği gösterilmiştir [48]. İkinci gen ise, overyan endometriozisin malign transformasyonunda ortaya çıkan tümör süpresör gen olan PTEN'dir [49]. Bu genlerin endometriozisteki rolleri halen araştırılmaktadır (Şekil 2.3).

Endometriozisten etkilenmiş kardeşler ve ebeveynlerinden elde edilen DNA'ların sistematik analizini içeren dünya çapında ortak bir proje olan, Oxford Endometriozis Gen Çalışması endometriozise yatkınlık oluşturan genleri belirlemek için organize edilmiştir ve çalışmalarına halen devam eden bir projedir [50].

- Galactoz -1-fosfat üridil transferaz (GALT)
- Glutatyon S-transferaz M1 (GSTM1) (dioksin detoksifikasyonunda rol oynar)
- N-acetyl transferaz 2 (NAT2)
- Sitokrom p450 (CYP) 1A1 MspI

- IL-1 beta polimorfizmi, kodlayan genler incelenenlerden birkaçıdır [51, 52]

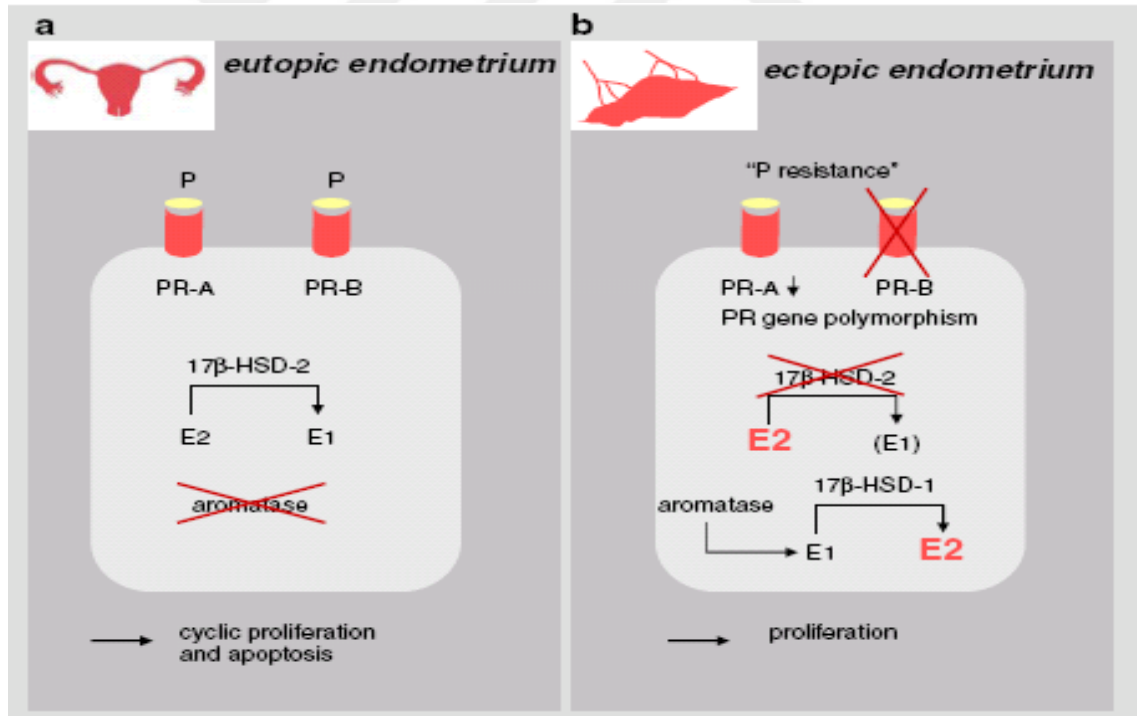
Genetik değişiklikler overde meydana gelen endometrioid adenokanserin, endometriozis kaynaklı olduğunu düşündürebilir. Maligniteye dönüşüm mekanizması tam olarak bilinmese de, genetik değişimlere bağlı olduğu düşünölmektedir. Endometriotik lezyondaki heterozigosenin kaybı ve bir tümör supresör gen olan p53'teki değişim, kromozomlardaki sapmalarla açıklanabilmektedir [53-55].

### **Hormonal bağımlılık**

Östrojen, endometriozis gelişiminde rol oynadığı kesin olarak gösterilen en önemli faktördür [56]. Endometriozis gelişimi ve ilerlemesi östrojen hormonuna bağlıdır. Endometriozisin genellikle üreme yaşlarındaki kadınlarda görölməsi, menopozla birlikte hastalığın bulgularının gerilemesi, östrojen replasman tedavisi alan bazı postmenopozal kadınlarda semptomların yeniden ortaya çıkması, endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu göstermektedir. Kadınlardaki östrojenin çoğu direkt overlerden üretilse de çok sayıda periferik dokunun da over ve adrenal kaynaklı androjenlerin aromatzasyonu ile östrojen ürettikleri bilinmektedir. Günümüzde östrojen üretiminin ve metabolizmasının, endometrioziste hastalığı ilerletecek şekilde değişikliğe uğradığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur [57]. Yapılan çalışmalarda endometriotik odakların invazyonu ve gelişiminden sadece over ve adrenal kaynaklı östrojenin sorumlu olmadığı, endometriotik dokunun kendisinin de, yüksek miktarda östrojen ürettiği gösterilmiştir [58, 59].

Östrojen üretiminde, StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) ve aromataz enzimi en önemli iki basamağı oluşturmaktadır. StAR, kolesterolun stoplazmadan mitokondriye alınmasını kolaylaştırır [60]. Aromataz ise steroid sentezinin son basamağını katalize eden enzimdir. Normal endometriumda aromataz bulunmaz. Ancak endometriozisli

hastaların hem ötopik hem ektopik endometriumlarında aromataz üretimi için gereken transkripsiyon faktörleri bulunduğu görülmüştür [61], bu da endometriozisli hastaların hem ötopik hem ektopik endometriumlarında aromataz üretildiğini göstermektedir. Periferik dokularda ve ektopik endometrial dokularda aromataz enzimi ile androstenediondan üretilen östronun yine bu dokularda sentezlenen 17- $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-1 enzimi ile daha potent bir östrojen olan östradiole dönüştüğü görülmüştür. Östradiolu östrona dönüştüren 17- $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip-2 enzimi ise ektopik endometrial dokulardan ekspres edilmediğinden östrojenin inaktivasyonu da bu dokularda sağlanamamaktadır [62]. Ayrıca endometriozisli kadınlarda ötopik ve ektopik endometrial dokuda progesterona karşı azalmış endometrial sensitivite olduğu gösterilmiştir [63] (Şekil 2.4)



Şekil 2. 4. Ötopik ve ektopik endometrial dokuda progesteronun etkisi.(Semin Immunopathol 2007;29:193-210)

### Malignite ve Endometriozis

Endometriozis, kanser gelişimi ve metastazlara benzer özelliklere

sahiptir. Benign bir hastalık olmasına rağmen, hücre büyümesi ve invazyon özellikleri ile kanser gibi davranır. Endometrioziste onkogenik temelli bir takım genetik değişiklikler tespit edilmiştir. Çeşitli kanser tiplerinde görülen genetik değişikliklere, endometriozisli hastalarda da rastlanılmaktadır.

Endometrioziste en önemli gelişim basamakları olan proliferasyon ve implantasyon; onkogenlerin mutasyonu, tümör baskılayıcı genlerin delesyonu, apoptozisi regule eden genlerdeki mutasyonlar sonucunda gelişebilmektedir. Anjiyogenezis ile, implantasyon ve proliferasyon için gerekli damar desteği sağlanır. Anjiyogenezisi uyaran sitokinler arasında; VEGF, IL8, Fibroblast büyüme faktörü 1 (FGF1), FGF2, Endotelial büyüme faktörü (EGF), apoptoziste rolü olan ve anjiyogenez için gerekli olan matriks metalloproteaz aktivasyonuna yol açan Sfingozin-1-fosfatın (S1P) gibi kanser ve metastaz gelişiminde de rol oynadıkları bir çok çalışmada gösterilmiştir. Endometriozis epitelyal over kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Bir çalışmada, ovarian endometriozisin malign transformasyon riskinin yaklaşık %2,5 olduğu görülmüştür. Endometriozis tanısı alan hastalarda, endometrioid karsinom, şeffaf hücreli ve mixt tipte over kanserleri de tespit edilmektedir [64, 65].

Seromüsinöz borderline, squamoz cell karsinom, adenosarkom, karsinosarkom, endometrioid stromal sarkom endometriozis ile ilişkili olabilen çok nadiren izlenen malignansilerdendir. Enflamasyon, reaktif oksijen türleri, oksidatif stres, endometriomadaki demir ve hiperöstrojenizm bu tümörlerin karsinogenezinde sorumlu tutulmaktadır [66]. Endometriozis tanısı alan kadınlarda yapılan diğer bir çalışmada over, Hodgkin dışı lenfoma ve meme kanseri sıklığında artış olduğu öne sürülmüştür. Atipik endometriozis ve over kanserleriyle birlikte görülen endometrioziste, p53 tümör supresör gende yüksek oranda mutasyonlar olduğu bildirilmiştir. PTEN/MMAC/TEP1 gibi tümör baskılayıcı genlerde heterozigot yapı kaybı ve somatik mutasyonlar da saptanmıştır. Endometriozis ile ilişkili ovarian kanserler, daha genç yaşlarda görülen, low grade, erken evre ve sağkalımı daha iyi olan kanserlerdir [67, 68]. Endometriozis ve ovarian kanser

arasındaki bağlantıyı açıklayacak mekanizmalar; endometriozis hücrelerinin transformasyona uğraması ya da endometriozis ve ovaryan kanserin genetik yatkınlık, immün disregülasyon ve çevresel faktörler gibi ortak risk faktörleri içermesi olabilir şeklinde düşünülmektedir.

Endometriozis ve ovaryan karsinomların spesifik tipleri arasında nedensel bir ilişki var gibi görünmektedir. Ancak çok az malignite riski olsa bile, şimdilik endometriozis premalign lezyon olarak kabul edilmektedir. Endometriozisli kadınların ovaryan kanser için izlemi, düşük bir risk faktörü olduğu ve efektif bir tarama testi olmadığı için şimdilik önerilmemektedir.

### **Endometriozis ve Apoptozis**

Endometriozisli kadınların ötopik ve ektopik endometriumundaki endometrial değişikliklerden bir tanesi de apoptozisin regülasyonundaki değişikliklerdir. Elektron mikroskopik çalışmaları, endometrial epitelyal hücrelerin içinde, geç sekretuar fazda, apoptotik cisimciklerin varlığını kanıtlamıştır [69-71]. Endometriozisli kadınlarda peritoneal kaviteye reflü olan endometrial hücrelerde apoptozis yüzdesinin çok azaldığı görülmektedir [72]. Endometriozisin en sık geliştiği yer olan peritoneal kavite, majör hücresel içeriği makrofajlar olan bir sıvı içerir [73, 74]. Endometrioziste peritoneal makrofajların sayıları artarken, sitotoksik güçleri azalır [75, 76]. Endometriozisli kadınlardaki peritoneal makrofajların, endometrial hücrelerin lizisine ortak olma kapasitesinin azalması ve ektopik endometrial hücrelerin makrofaj yollu sitolizine karşı artmış direnci, endometriozisli kadınların peritoneal kavitesindeki endometrial hücrelerin yaşamasını artırıyor olabilir [77]. Endometriozisli kadınların peritoneal sıvısındaki bcl-2 pozitif makrofajların artmış oranı, aktivasyon prosesini atlayan hücre sayısını arttırmakta ve apoptozisin azalmasına neden olmaktadır [78]. Endometrial hücrelerin bir ölüm sinyali salamaması ya da hücre ölümüne karşı gelebilmeleri, bu hücrelerin, antiapoptotik faktörleri (ör:

bcl-2) arttırması, preapoptotik faktörleri (ör: bax) azaltması ile ilişkilidir [79]. Endometriozisli hastaların ötopik endometriumundaki anormal apoptozisin primer olarak mı yoksa pelvik endometrial proses gelişiminden sonra sekonder olarak mı geliştiği tam olarak açık değildir. Klinik prezentasyon ve teşhis sırasında bu kadınlarda hastalık zaten mevcut olduğu için erken gelişimsel dönemleri incelemek zordur.

### **Kök hücre ve Endometriozis**

Son zamanlarda birçok alanda olduğu gibi endometriozisin gelişiminde de kök hücrelerin rol oynayabileceği düşüncesi üzerinde çalışılmaktadır. Endometrial kök progenitör hücrelerin izolasyonu, lokalizasyonu ve özelliklerinin ortaya çıkarılmasına yönelik girişimler, yakın zamanda insan endometriumunda az sayıda epitelial kök-progenitör hücrelerin ve mezenşimal kök hücre (MSC) benzeri hücrelerin tespiti ile sonuçlanmıştır [80, 81].

Kemik iliğinde endometrial kök hücreler tespit edilmiş ve bunların dolaşım yoluyla vücudun farklı yerlerine göç edebildikleri ve bir dizi kompleks patogenetik mekanizmalar sayesinde, çoğalabildikleri gösterilmiştir. Endometriotik lezyonların monoklonitesi ve endometriozisin ovaryan berrak hücreli kanser ve endometrioid karsinoma ile ilişkisi endometriozisin kök hücre orjinli olabileceği fikrini desteklemektedir.

Endometriozis odaklarının, uzun süreli kültür ortamında bekletmesi ile klonogenik hücreler elde edilmiştir. Her bir endometrial glandın monoklonalitesine dair bir takım deliller olsa da, bu bezlerin tabanında epitelial kök-progenitör hücre bulunup bulunmadığı henüz bilinmemektedir. Endometrial kök-progenitör hücrelerin menstrüasyon sırasında görülen reflü ile peritoneal kaviteye ulaşması sonucu görünür endometriotik implantlar oluşturabileceği düşünülmektedir. Endometriozis gelişen kadınlarda, endometriozis odaklarının retrograd menstrüasyonla dökülen endometrial kök-progenitör hücre ve bunların yuva hücreleri (niche cells) tarafından



başlatıldığı hipotezinde son zamanlar yoğun bir ilgi vardır. Menstrual kanda mezenşimal stem cell (MSC) benzeri hücrelerin olduğuna dair yeni kanıtlar ve eksprese MSC-benzeri hücreleri saptayacak ve izole edici belirteçlerin tespit edilmesi, kök-progenitör hücrelerin endometriozis patogeneziindeki rolüyle ilgili önemli yer tutacaktır [82, 83].

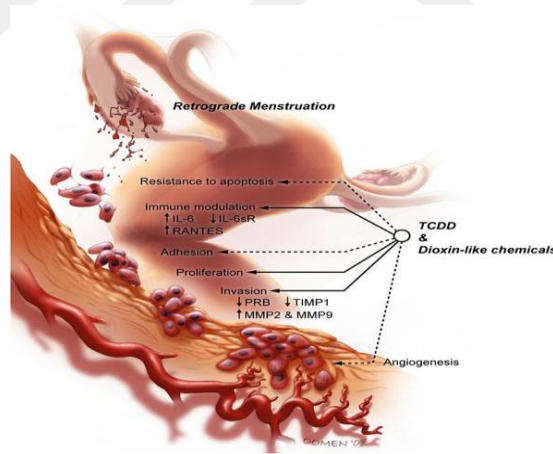
### **Çevresel faktörler**

Çevresel toksinlere maruziyetin, endometriozis gelişiminde rol oynadığına dair çeşitli çalışmalar vardır. En sık yer alan toksinler 2,3,7,8-tetraklorodibenzo-p-dioksin (TCDD) ve diğer dioksin benzeri bileşiklerdir [84]. TCDD bağlandıktan sonra aril hidrokarbon reseptörünü aktive eder. Bu reseptör, temel transkripsiyon faktörü olarak görev yapar ve benzer şekilde steroid hormon reseptör ailesinin proteinleri, çeşitli genlerin transkripsiyonuna neden olur. Neticede, TCDD ve dioksin benzeri bileşikler interlökin düzeyini artırarak, aromataz gibi sitokrom p-450 enzim aktivasyonu ve doku formasyonundaki değişiklikler aracılığıyla endometriozisi uyarabilir. TCDD aynı zamanda progesteronun endometriozisi geriletici etkisini de engelleyebilmektedir [84]. Yapılan bir çalışmada, tüm vücuda X ışınları verilen rhesus maymunlarında kontrol grubundan daha yüksek oranda endometriozis gelişmiştir (53 % vs 26 %) [85]. Yine, 4 yıl günde 5–25 ppm (parts per million) dioksin verilen rhesus maymunlarında, doza bağımlı endometriozis gelişmiştir [86]. Bir raporda, dünyada en çok dioksin kirliliğiyle, hem en yüksek endometriozis insidansı hem de en şiddetli endometriozis prevalansının Belçika'da olduğunun yayınlamasıyla, başlangıçta bu deney sonucunun kadınlarda da geçerli olabileceği epidemiyolojik olarak inandırıcı gelmiştir [87]. Yapılan insan çalışmalarında anne sütünde yüksek dioksin konsantrasyonu olan kadınlarda, endometriozis prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [86, 87]. Başka bir çalışmada endometriozisli infertil hastaların kanında, endometriozisi olmayan infertil kadınlardan daha yüksek dioksin düzeyi saptanmıştır [88]. Östrojen benzeri bileşiklerin endometriozis oluşumunda ilişkisi net olarak tespit edilmiş bir kimyasal madde sınıflamasını

gösteren epidemiyolojik çalışma yoktur [89]. Doz, etkilenme zamanı (in utero, çocukluk, peripuberte, erişkin), etkilenme yolu gibi belirgin bir bağlantının bulunamaması ve diğer kimyasallarla sinerji gibi değişen etki mekanizmaları ile tek bir genetik zemini zorlayan kimyasalların pekçoğuna maruz kalmak etkisinin tam olarak gösterilmesini zorlaştırmaktadır [89].

Dioksinler (petrol rafineri, deterjan, boya, kağıt sanayii)

- Bisphenol A
- Polisiklik aromatik hidrokarbon
- Ağır metaller
- Yağda eriyebilir, besin zincirine karışır
- Yarı ömürleri uzun (Şekil 2.5)



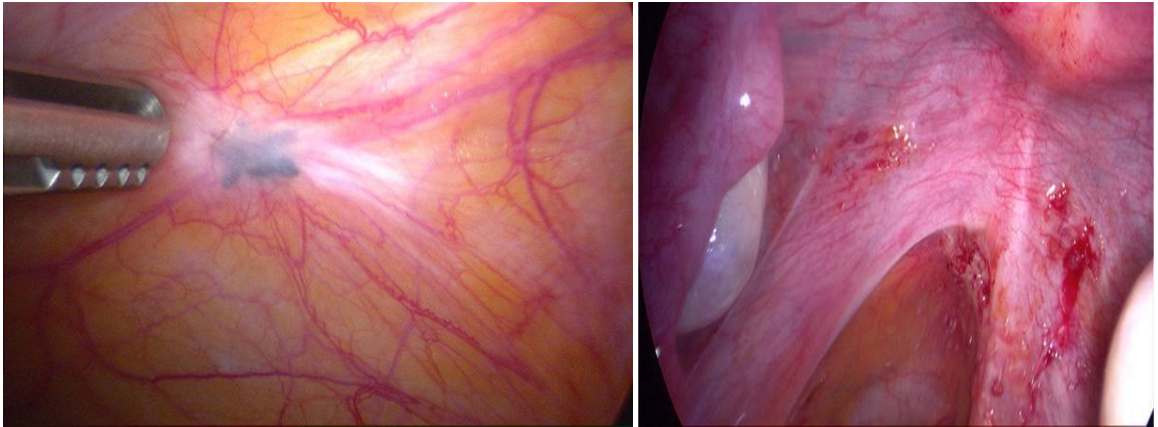
**Şekil 2. 5.** Dioksinlerin etkisi. (Bellelis P, Rev Assoc Med Bras, 2011)

## 2.4. Endometriozis Tipleri

Günümüzde farklı patogenetik mekanizmalarla 4 tip endometriozis tanımlanmaktadır;

- Peritoneal endometriozis (yüzeyel endometriozis)
- Ovaryan endometriomalar
- Rekto-vajinal adenomyotik nodül (derin infiltratif endometriozis)
- Non-jinekolojik alanlarda endometriozis (akciğerde yerleştiğinde siklik hemoptizi, umlikal endometriozis zamanı göbekten kanama, cerrahi skar endometriozis zamanı siklik kanama ya da kitle yapan endometriozis) olmak üzeredir [90, 91] (Şekil 2.6).

Peritoneal Endometriozis; Tüm endometriozis vakalarını açıklayabilecek tek mekanizma olmamasına karşın, birçok kanıt Sampson'un canlı endometrial dokunun retrograd menstrüasyon ve implantasyon teorisinin özellikle peritoneal endometriozis patogenezinde primer mekanizma olabileceği görüşünü desteklemektedir. Ayrıca peritoneal endometriozisin çöломik metaplazi ile, çöлом epitelden kaynaklanan, periton ve plevrada lokalize mezotelyal hücrelerin spontan metaplazi ile oluştuğu da öne sürülmektedir [1].



**Şekil 2. 6.** Endometriozisin peritoneal lezyonları

Over endometriozisinin patogenezinin açıklanmasında üç farklı model öne sürülmüştür:

1- Over yüzeyinde yer alan ve peritona adezyon gösteren yüzeysel endometrial implantların kanaması ile over korteksinin inversiyonu ve progresif invaginasyonu (Hughesdon'ın hipotezi,1957).

2- İnvagine olan epitelial inkluzyonların çöломik metaplazisi [92].

3- Fonksiyonel over kistlerinin over yüzeyindeki endometriotik implantlarla sekonder olarak tutulumu.

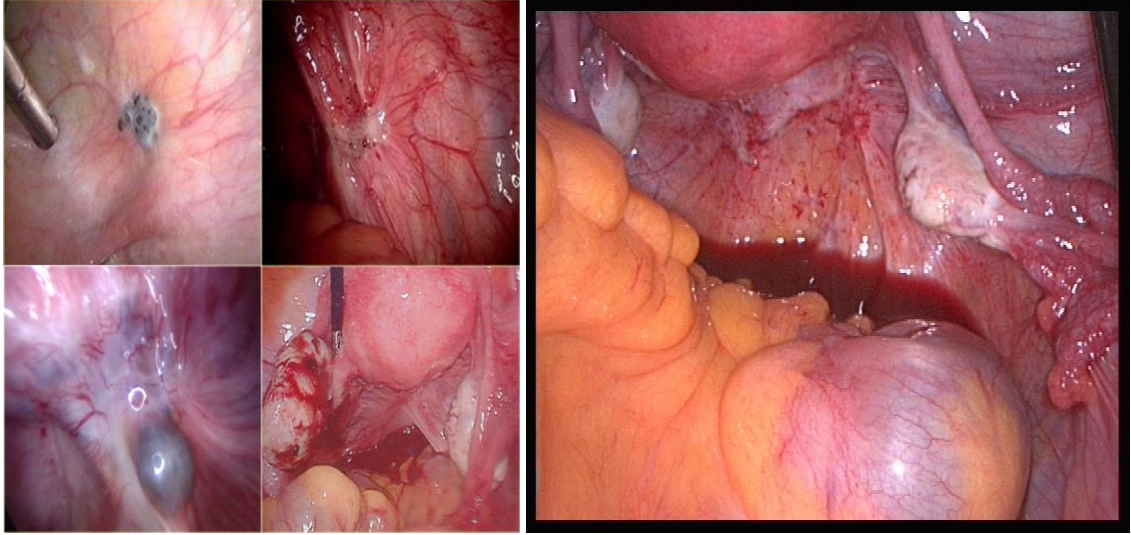
Endometriozis olan hastaların %17-44'ünde endometrioma (çikolata kisti) bulunur [93]. Endometriotik ovaryan kistlerin oluşum mekanizmasında değişik teoriler ortaya sürülmüştür. Hughesdon'un yaptığı çalışmaya göre endometriomalar, gonadı pelvik yan duvara yapıştıran adezyonlara sekonder olarak korteksin invajinasyonu ve duplikasyonu ile oluşmaktadır [94]. Endometriomaların çoğunluğunun intraovaryan kistlerden ziyade psödokist yapısında olduğu düşünülmektedir [94]. Nezhat ve arkadaşları ise primer, küçük endometriomaların, over dokusuna yapışıp kanayan endometriotik hücrelerden; sekonder, büyük endometriomaların ise endometriozis plakları içeren fonksiyonel kistlerin içeri kanaması ile oluştuğunu ileri sürmüşlerdir [95]. Brosens ve arkadaşları da, adezyonların inversiyonun olduğu taraftaki yüzeysel endometriotik implantlar nedeniyle oluştuğunu doğrulamışlardır [96]. Jain ve Dalton ise, ovaryan kistlerin seri transvajinal ultrasonografi takibi ile ovaryan kistlerden endometrioma gelişebildiğini gözlemlemiştir [97]. Bütün bu teorilere ek olarak Donnez ve arkadaşları ise endometriomaların dökülen endometriyal dokulardan değil, yüzeysel ovaryan çöломik epitelin invajinasyonu ve metaplazisi ile oluştuğunu ileri sürmüştür [98]. Son olarak da Vercellini ve arkadaşları ise ovulatuvar siklus sırasında, korpus luteumun dökülen menstrüel dokular ile endometrium içeren bir kiste dönüştüğünü bunun da endometrioma oluşumu için gerekli olduğunu bildirmişlerdir [99].

Rekto- vajinal adenomyotik nodül (Derin İnfiltratif Endometriozis) (DİE); Derin İnfiltratif Endometriozis etiopatogenezindeki iki hipotez şunlardır;

- Metaplazi ile Müller kalıntılarının endometriotik bezlere farklılaşması ile oluşan adenomyotik nodüller,

- Peritoneal endometriozisin doğal evrimi sonucu Douglas cebinin sekonder infiltrasyonu.

DİE multifokal patoloji ile karakterize bir durumdur. DIE 5 mm ve daha fazla penetrasyon gösteren histopatolojik olarak özgün bir lezyondur [1]. DIE için yapılan anatomik taramalar regürjitasyon ve implantasyon teorisini desteklemektedir. Ancak rektovajinal adenomyotik nodülün patogenezinin rektovajinal septumda lokalize olan mülleryan kalıntıların metaplazisi ile ilişkili bir klinik tablo olduğu düşünülmektedir. Mülleryan kalıntıların metaplastik değişikliklerinin, düz kas proliferasyonundan sorumlu oldukları ve uterus içindeki adenomyozise benzer bir görünüm (bez epiteli ve çok az stromayı çevreleyen düz kas hücre kümeleri) meydana getirdikleri belirtilmektedir. Rektovajinal adenomyotik nodülün ve adenomyozisin her ikisinde de zayıf farklılaşmayı gösteren benzer immünohistokimyasal sonuçların olması ve her iki dokunun da steroidlere zayıf yanıt vermesi, lezyonun cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra nüks izlenmemesi bu hipotezi destekleyen izlemlerdir [1]. Rektovajinal derin lezyonların alınmasından sonra ilerlemelerini durdurması bu lezyonların ilerleyici tipte olmadığını, lezyonlarda görülen invazivliğin ektopik endometriotik hücrelerden kaynaklanmadığını, endometriotik hücreler tarafından uyarılan düz kas çoğalmasına bağlı olduğunu göstermektedir. İntraperitoneal endometriotik lezyonlar tarafından tetiklenen inflamasyon ve sonrasında oluşan adezyonlar Douglasta nodüller oluşur ve bu nodüllerin peritonun dışında olduğu gibi yanlış bir his verirler DIE diğer endometriotik lezyonlar ile çoğu zaman birlikte bulunur (Şekil 2.7). Olguların ancak % 10'undan DIE tek başına sorumludur. Yüzeyel lezyonlar ile % 61, endometriomalar ile %50 ve adezyonlar ile %74 oranında birlikte DIE bulunur [1].



**Şekil 2. 7.** Derin İnfiltratif Endometriozis.Douglasta (kul de sac) endometriotik nodül (<https://www.endometriosi.it>)

Non-jinekolojik alanlarda endometriozis-Rektovajinal septum, üreter, nadir olarak mesane perikard, cerrahi skarlar ve plevra tutulabilir. Bir patoloji değerlendirilmedinde dalak dışında tüm organlarda endometriozis saptandığı bildirilmiştir Endometriozis nadir görüldüğü yerler, atipik siklik semptomlarla ortaya çıkabilmektedir. Mesela, üriner sistem tutulumu olan kadınlar siklik dizuri veya hematüriden, rektogismoid tutulumu olanlar siklik rektal kanamadan, plevral tutulumu olanlar ise siklik pnömotoraks ya da kemoptiziden şikayet etmektedirler [100-102].

## **2.5. Endometrioziste Klinik Bulgular ve Tanı Yöntemleri**

Endometrioziste daha çok izlenen semptomlar; dismenore, kronik pelvik ağrı, infertilite ve disparonidir. Endometriozis pelvik ağrının sık bir nedenidir ve etkilenen kadınlarda ağrı oldukça değişken olup, siklik ve ya kronik olabilir [103]. Dismenore, disparoniden daha sık görülür ve başlangıçta mevcutsa, ilerleyici tarzda ve ciddi ise endometriozisi akla getirir, ancak endometriozisi öngörmeye sensitive ve spesifitesi düşüktür. Dismenore sıklıkla, menstrüasyon kanamasından önce başlar ve genelde menstrüasyon boyunca ve bazen sonrasında devam edebilir. Endometriomanın rüptürü sonucu oluşan kanamadan dolayı, hastalarda akut batın da oluşabilir. Endometriozisle ilişkili disparoni, en çok hastalığın başlangıcında rastlanır. Rektovajinal septumu içeren hastalığı olan kadınlarda disparoni daha sık görülmektedir [1]. Fizik muayenede,

endometriozisli birçok kadında normalde net bir bulguya rastlanmaz. Pelvik muayenede vajen-vulva ve serviks endometriozisin herhangi bir bulgusu açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Vajen 1/3 üst duvarının posteriorunda (posterior fornikte) izlenen ve DİE için patognomonik sayılan mavimsi lezyonlar çok nadiren saptanır. Spekulum muayenesinde vajende kırmızımsı sert ama frajil ve temas sonrası kolaylıkla kanayabilen lezyonlar izlenebilir. Çoğu zaman vajen tamamen normal gözlenir. Minimal endometrioziste de pelvik muayene normal olabilir.

Pelvis dışında bulunan endometriozis, tutulan organları (gastrointestinal, üriner vb) yansıtan siklik semptomlarla birliktelik izlenmekte ve bu semptomlar adet döneminde artmaktadır. Mesane tutulumunda, sık idrara çıkma ve ani idrara yetişme hissi, mukoza invazyonu varsa, hematüri görülebilir. Böbrek veya üreter tutulumu varsa yan ağrısı ve hematüri olur [104]. Gastrointestinal sistem tutulumun da ise; ishal, rektal kanama, konstipasyon ve diskinezi izlenebilir. Bunun dışında, pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi, pnömotoraks, hematoraks ve dispne ile seyreder [105]. Kütanöz endometriozis ise adet döneminde oluşan hassasiyet, şişlik ve kanama ile karşımıza çıkmaktadır. Endometriozisli hastalarda, oligomenore, polimenore veya midsiklus kanaması gibi anormal uterin kanamalar görülebilmektedir.

İnfertil kadınların %20-40'ında endometriozis mevcuttur [7]. Ancak hafif endometriozisli kadınlarda sorumlu tutulabilecek mekanizma henüz net değildir.

Endometriozisin infertiliteye sebep olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur. Amerikan Fertilité Topluluğu; orta veya şiddetli endometriozis olgularında oluşan adezyonlar, tuboovaryan motiliteyi ve ovumun yakalanmasını engelleyerek infertiliteye sebep olduğunu beyan etmişlerdir. Minimal endometrioziste ise fertilitéye etkisi tartışmalıdır. Adezyonlara bağlı belirgin anatomik distorsiyon veya tubal oklüzyon olan olgular haricinde, endometriozisin bunların dışında subfertiliteye neden olduğu mekanizma

halen net olarak bilinmemektedir. Sitokinler tarafından oluşturulan pelvisteki lokal enflamasyon ve değişmiş immun cevabın bir sonucu olduğu düşünölmektedir. Fakat, fertil kadınların % 80"inde minimal veya hafif, % 20"sinde ise orta veya şiddetli endometriozis olduğu da tespit edilmiştir. Endometrioziste ayrıca ektopik odakların prolaktin hormonu sentezledikleri ve bu durumun ovulasyonu inhibe ederek infertiliteye katkı sağladığı yapılan çalışmada ileri sürölmüştür [106, 107]

Orta ve şiddetli Endometrioziste infertiliteye yol açan nedenler;

- Pelvisteki adezyonlar oositlerin salınımını ve bu oositlerin tubal tutulum ve transportunu engeller
- Fimbriyal distorsiyon veya oklüzyon oluşabilir
- Tubanın distal ucu hasar görürse tubal daralma tıkanıklık ve hidrosalpenks oluşabilir.
- Proksimal tubal tıkanıklık, azalmış endometrial reseptivite, embriyogenez ve oosit gelişiminin engellenmesi.

Endometriozisli hastaların peritoneal sıvısında, makrofajlar ve lenfositler artması ve bu artışa bağlı olarak peritoneal sıvıda asit fosfataz, prostaglandin F, PGE2 ve kompleman gibi bileşenler de artışa sebep olmuştur. Endometriozisteki bu hücrel değişikliklerin ve bunların peritoneal sıvıdaki aktivasyonlarının, infertilite ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir [108].Yapılan bir çalışmada peritoneal sıvıdaki muhtemelen 100,000 Dalton'dan daha büyük olan bir hümorel faktörün, fare embriyosunun gelişimini engellediği gösterilmiştir[109]. Peritoneal makrofajların yüksek bazal aktivasyonu ve periton sıvısındaki VEGF, interlökinler ve TNF-alfa'nın sperm motilitesini azaltıp, sperm fagositozunu arttırarak veya fertilizasyonu önleyerek fertilitiyi bozabileceğini öne sürölmüştür. Endometrioziste periton sıvısındaki artmış prostoglandin seviyelerinin tubal motiliteyi bozarak oosit tutulum ve transportunu



bozacağını, ayrıca luteinize olmuş fakat rüptüre olmamış follikül sendromuna ve korpus luteum defektlerine yol açabileceği düşünülmüştür [108]

Endometriozisli kadınların ötopik endometriumundan implantasyon esnasında yapılan bir çalışmada, anormal gen ekspresyonu olduğu ve bu genlerin implantasyon başarısızlığına, embriyonik bağlanma, yaşama ve embriyo-desidua sinyalizasyonu seviyesinde defektlere yol açtığına neden olduğu tespit edilmiştir[110]. Endometriozisi olan hastaların %15-25"inde anovulasyon olup, ovulasyon indüksiyonu ile gebelik oranının arttığı görülmüştür[111]. Endometriozisin değişik evrelerinde hiperprolaktinemi olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir, ancak infertiliteye yol açan bir neden olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Endometriozisli hastalarda implantasyon için gerekli olan hücre adezyon molekülleri(integrinler), matrix metalloproteinazlar, transkripsiyon faktörleri, steroid hormon sentezinde rol alan enzimlerdeki defektler nedeniyle implantasyon olasılığını azalttığı düşünülmüştür. Birtakım genler, implantasyon penceresi sırasında ve siklusun diğer zamanlarında, endometriozisi olan kadınlarla, olmayanlara göre anormal eksprese edildiği görülmüştür[7],[112] ,[113].

Pelvik ağrı ve dispareni cinsel ilişki sıklığında azalmaya yol açarak dolaylı olarak infertiliteye neden olmaktadır.

Sonuç olarak endometriozisin infertiliteye sebep olup olmadığı halen tartışmalı bir konudur. Kanıtlar sebep olduğu yönündedir. Endometriozisin hormonal, immunolojik ve üreme sistemi fizyolojisini nasıl etkilediğine dair önemli ölçüde veriler mevcuttur. Bu veriler daha çok yardımcı üreme teknikleri ve oosit donasyon programlarından gelen verilerdir.

Endometrioma ,over rezervi ve AMH

Endometrioma ve over rezervi ile ilgili olarak birçok çalışma yapılmıştır ancak; insidans, patogenez ve optimal tedavi konusundaki tartışmalar devam

etmektedir. Cerrahi tedavinin rezidüel ovaryan fonksiyonu azalttığına dair sorular mevcuttur. Bugün, laparoskopide deneyimli cerrahların yaptığı endometriozis cerrahisi sonrasında bile geride kalan over dokusundaki follikül sayısında azalma olduğunu izlenmiştir[1]. Ovaryan rezerv over dokusunun işlev görme potansiyeli olarak tanımlanır ve overdeki folliküllerin sayı ve kalitesini yansıtır. Ovaryan rezervini en iyi gösteren 2 test antral follikül sayısı(AFC) ve anti-müllerian hormon(AMH) ölçümleridir. Tekrarlayan cerrahi tedavilerin ovaryan rezerv üzerinde olumsuz etkileri olduğu için hastalığın yönetiminde temel amaç cerrahiden olabildiğince kaçınmak şeklinde olmalıdır.

Donnez ve arkadaşlarının 1987’de yaptıkları çalışmada cerrahiye hormon tedavisinin eklenmesi ile gebelik oranlarının arttığı bildirilmiştir [114]. Endometrioma cerrahisinden sonra gebelik oranlarının % 50ye kadar arttığı gösterilmiştir[115]. Bunun temel nedeni, bizzat endometriomanın kendisinin ovaryan follikül sayısını azaltması ve fertilitiyi bozmasıdır. Ayrıca kortikal dokuda meydana gelen fibrozis stromada ve folliküler dansitede azalmaya neden olur[116].

Endometriozis cerrahisine karşı çıkanlar, cerrahi sonrasında ovaryan rezervin azaldığını ve bu nedenle fertilité arzusu olanlarda yarardan çok zarar getirdiğini öne sürmektedirler. Gerçekten de eksize edilen endometriotik kistin duvarında çok sayıda normal follikül bulunmaktadır[117, 118].

Ovaryan rezervi ölçen hormonal testler follikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2), AMH ölçümleri, ultrasonografik testler ise AFC ve ovaryan volüm ölçümleridir. AFC ya da FSH ölçümleri siklusun 2. ya da 3.gününde yapılmalıdır. AFC’nin cerrahi sonrası over rezervinin belirlenmesinde kullanımı tartışmalıdır. Ovarian cerrahi sonrasında AFC’de azalma beklenir. Ancak bazı araştırmalarda cerrahi sonrasında AFC’de artma olduğu da bildirilmiştir[119]. Bu nedenle ovarian rezervin değerlendirilmesinde ibre AMH düzeylerinin ölçülmesi yönüne kaymıştır.

AMH transformik growth faktör beta (TGF  $\beta$ ) ailesinin dimerik glikoprotein yapıda bir üyesidir. AMH preantral ve antral follikül içeren granuloza hücrelerinden sentezlenir. Bu antral folliküller 4-6 mm büyüklüğündedir. Atretik folliküllerden ya da teka hücrelerinden AMH sentezi olmaz. AMH küçük antral folliküllerin folliküler sıvılarındaki E2 düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Andersen ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada AMH'nın granuloza hücrelerindeki steroidogenezde ko-regülatör olarak görev yaptığını öne sürmüşlerdir[120]. Bu hipotez, AMH ya da AMH reseptör tip 2 genindeki polimorfizmlerin folliküler faz E2 düzeyleri ile paralellik gösterdiği bir başka çalışma ile desteklenmiştir.

AMH düzeylerinin siklik flüktüasyonlar gösterdiği ve erken luteal fazla hızla düştüğü öne sürülmüştür[121]. Ancak bu flüktüasyonların ve siklus boyunca gözlenen değişikliklerin menstrüel siklus sırasında herhangi bir zamanda yapılacak AMH ölçümünü etkilemediği anlaşılmıştır. Bu nedenle AMH ölçümü menstrüel siklustan bağımsız olarak herhangi bir günde yapılabilir. Oysa over rezervini gösteren diğer belirteçler siklus boyunca önemli değişiklikler gösterirler. Serum AMH düzeylerinin siklus boyunca değişmeden kalması salınımının gonadotropinlerden etkilenmemesi ile açıklanabilir. Bundan başka AMH düzeyleri endojen gonadotropin salınımının anlamlı şekilde azaldığı gebelik, oral kontraseptif tedavi ya da ovulasyon indüksiyonu durumlarında da değişmeden kalır. Dolayısıyla AMH'nın bir başka avantajı oral kontraseptifler ya da gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) kullanımından etkilenmemesidir.

AMH'nın % 92'lik spesifite ve % 67'lik sensitivite ile polikistik over sendromu (PKOS) tanısını koydurmada önemli bir tanısal belirteç olduğu ileri sürülmüştür PKOS'lu kadınlarda AMH seviyesi yaklaşık 3 kat artar. Bunun nedeni PKOS'lu hastalardaki artmış preantral ve antral follikül sayısıdır. Hazout ve arkadaşları serum AMH düzeyleri ile İn vitro fertilizasyon (IVF) sonuçları arasında yakın ilişki olduğunu ve AMH düzeyleri arttığında elde edilen matür oosit sayısı ve gebelik oranlarının da arttığını göstermişlerdir[122]. Serum AMH düzeylerinin 1.1ng/ml olması eşik değer

olarak kabul edilmiş, bu değerlerin altında IVF başarısının çok düştüğü ifade edilmiştir.

Overler tarafından dolaşıma verilen AMH'nin ölçülebilen serum düzeyleri ovaryan follikül havuzunu yansıtır. Bu nedenle, AMH'nin ovaryan cerrahi sonrasındaki rezervi ve gonadotropinlere olası yanıtı göstermede mükemmel bir klinik belirteç olabileceği ileri sürülmüştür.

Endometrioma tedavisinde kistektominin güvenilirliği son dönemlerde sorgulanmaya başlanmıştır. Kistektomi sırasında over rezervinin azalmasının 2 nedeni vardır:

1) Cerrahi sırasında kist doğru planda ve hiç zorlanmadan soyularak çıkarılsa dahi kist ile birlikte normal ovaryan doku da çıkarılmaktadır. Hachisuga ve arkadaşları endometriotik kistin çıkarılması sırasında kist duvarı ile birlikte ona bitişik olan over dokusunun da çıkarıldığını göstermişlerdir[123]. Bunun nedeni ovaryan endometriomanın etrafındaki psödokapsülün aslında invagine olan kortikal dokudan oluşmasıdır.

2) Cerrahi sırasında hemostazı sağlamak için elektrocerrahi koagülasyon yapılmaktadır. Bu da over stromasını ve kanlanmasını bozmaktadır. Bu nedenle bipolar koter kullanımından olabildiğince kaçınılmalıdır. Fedele ve arkadaşları laparoskopik ovaryan sütün atmanın bipolar koter uygulamasından daha az travmatik olduğunu ileri sürmüşlerdir[124]. Ovaryan kistektomi sonrası over rezervinin azaldığı daha yeni çalışmalarda da gösterilmiştir[125].

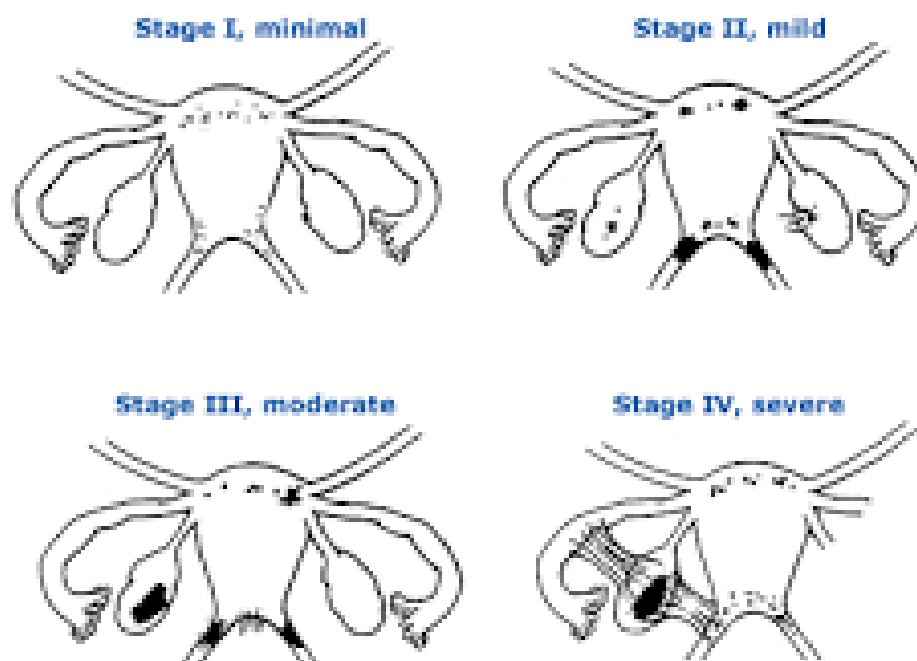
Ovaryan endometrioma tedavi edilmezse fertilitiyi azalttığı öne sürülmüştür. Unilateral endometriotik kistler değerlendirilirken karşı taraf overin dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekir. Endometriotik kistlerin diğer kistlerle karşılaştırıldığında follikül sayısında azalma ve vasküler aktivitede bozulmaya yol açtığı görülmüştür. Bu anlatılanlara göre endometrioma tedavi edilmeden bırakılırsa fertilitiyi bozmaktadır. Ancak tedavi edildiğinde de over

rezervinde azalmaya yol açarak yine fertilitide de azalmaya neden olmaktadır. Tüm bu belirsizliklere rağmen endometriozislerin yönetiminde ibre cerrahi yönüne kaymaktadır. Cerrahi kararı verilirken hastanın yaşı, semptomları, çocuk isteği, daha önceki cerrahi öyküsü ve endometriomanın büyüklüğü göz önüne alınmalıdır. Yaşlı ya da daha önceden cerrahi geçirmiş olanlarda çocuk arzusu da varsa ovaryan rezervin azalmış olabileceği düşünülmeli ve bu hastalara cerrahi dışındaki tedaviler ya da doğrudan IVF uygulanmalıdır[125-127]. Şüpheli olgularda ovaryan rezervi değerlendirmek için AFC ve AMH ölçümleri yapılmalıdır. Avrupa Üreme Tıbbı ve Embriyoloji Derneği'nin (ESHRE) kılavuzlarına göre 3 cm'den daha büyük olan endometriomalar IVF tedavisi öncesinde cerrahi ile çıkarılmalıdır[128]. ESHRE kılavuzlarına göre 3 cm'nin üzerindeki ovaryan endometriomalara laparoskopik kistektomi uygulanmasının YÜT ile elde edilen oosit sayısını azaltmadığı ve tecrübeli kişilerce uygulandığında yararlı bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.


#### Endometriozis skoruması

Amerikan Fertilitite Derneği'nin (AFS) revize ettiği skorlama sistemi, endometriozisin bulunduğu yeri ve şiddetini klinisyenler tarafından standart bir şekilde tanımlamak için ve yaygınlığı hakkında birbiriyle iletişim kurmaları için geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemi değişik çalışma ve tedavileri karşılaştırmak için önemlidir (Tablo 2.1). Periton ve overlerdeki endometriotik lezyonların ölçüsü, yerleşim yeri ve derinliğine göre, posterior kul-de-sac endometriozisinde ise parsiyel veya tam obliterasyona ve overler ve tubalardaki adezyonların ince veya dens olmasına ve kapladığı tuba veya over oranına göre hastalık evrelendirilmiştir.

**Tablo 2. 1.** Amerikan Fertilitite Derneği Endometriozis Sınıflandırması



**Table 2. 2.** American Society for Reproductive Medicine: Revised Classification of Endometriosis (1997)



**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 \_\_\_\_\_

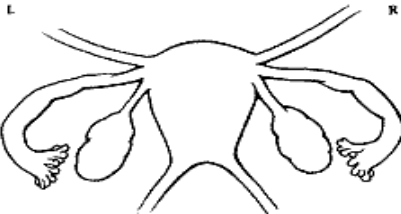
PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-5cm	> 5cm
		Superficial	1	2
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete	
		4	40	
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	TUBE	R Filmy	1	2
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



Revize edilmiş AFS skorlaması en sık ve yaygın kullanılan sınıflama sistemidir ancak bazı handikapları vardır (Tablo 2.2). Revize AFS evresi ile ağrı arasında tam bir korelasyon yoktur. Bu skorlama sistemi DIE ve organ tutulumunu göstermemekte, prognozu öngöremeyip tedaviyi yönlendirememektedir. Hastalığın şiddetinin cerrahi tedavi başarısını öngöreceği varsayımıyla alternatif sınıflama sistemleri gündeme getirilmiş, ancak revizyonlar ve yeni sistem arayışları halen devam etmektedir.

ENZIAN sınıflaması DIE ve retroperitoneal yapılar için rASRM evreleme sistemine destek amaçlı öne sürülmüştür. Ancak ağrı ve fertilité için yetersiz ve komplikedir. Bu nedenle yaygın kullanılmamaktadır. EFI (Endometriosis Fertility Index) ise fertilité amaçlı cerrahi öncesi kullanılan bir sınıflama sistemidir. AAGL (Advancing Minimally İnvasive Gynecology Worldwide) sınıflaması projesi ise 2007 yılında AAGL endometriosis cerrahi ilgi grubu tarafından başlatıldı. 30 otoritenin verileri analiz edilerek skorlandırıldı. Bu verilere göre AAGL'nin yeni bir sistem önermesi bekleniyor.

Yüzeyel periton lezyonları rASRM ile, DIE ve retroperitoneal lezyonları ENZIAN ile, fertilité için ise EFI sınıflaması ile değerlendirilmelidir. Şu anda elimizdeki evreleme sistemleri hastalığı hassas ve güvenilir şekilde yansıtmamaktadır. Yeni ve gelecekte olası sistemler (EFI & AAGL) ümit vadetmektedir.

İYİ bir evreleme sistemi; tanı spesifisitesi sağlaması, karşılaştırmaları standardize etmesi, araştırmaları hızlandırıp kolaylaştırması, tedavi planını yönlendirmesi ve monitorizasyon imkanı sağlaması bakımından gereklidir.

#### Görüntüleme Yöntemleri

Endometriozisin tanısı ektopik endometrial gland ve stromanın histopatolojik olarak gösterilmesi ile konulur. Tanıda kabul olunan altın standart laparoskopidir. Günümüzde bu yaklaşımın çok katı olduğunu savunanlar da vardır. Endometriozisin patogenezindeki gelişmelere rağmen, bu hastalığın tanısı için laparoskopiyeye alternatif olabilecek güvenilir noninvazif bir yöntem ne yazık ki halen bulunamamıştır.

Laparoskopi tanı için invaziv bir girişim olması nedeniyle tanıda zamansal bir gecikme tüm dünyada yaşanmaktadır. Ballard tarafından yapılan bir çalışmada birinci basamaktan, ikinci basamağa sevk edilmedeki gecikmenin 1 ay ile 22 yıl arasından olabileceğini göstermiştir



[129]Endometriozisli kadınlarda semptomların başlangıcından, tanıya kadarki süre yaklaşık olarak 7-12 yıllık bir gecikme yaşandığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [1]. Semptomların atipik olması, değişik tanı kriterleri ve kesin tanı için laparoskopi gerekmesi geç tanı konmasının en önemli nedenleridir.

Altın standart laparoskopi işlemi hem maliyet açısından, hem de komplikasyonları açısından (bağırsak, mesane hasarı ve büyük damar yaralanmaları) cerrahi riskleri de içermektedir.

Ultrasonun endometriozis tanısında kabul görmüş tek kullanım yeri, endometriomalardır. Endometrioma veya „çikolata kisti“, unilateral veya bilateral olabilir. Bilateral endometriomalara “öpüşen overler-kissing ovaries” adlandırılır, uterusun arkasında birlikte sıkışmış izlenebilirler ve overlerin mobilitesinin azaldabilirler. Ovarian endometriomaların tanısı için ultrason yüksek sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Endometrioma eski kan ile doludur, ve ultrasonda düşük düzey ekolarda tipik olarak buzlu cam görüntüsü verir. Endometriomalarda ultrasonografide, ekojenik kapsülle çevrili, diffüz düşük internal ekoda kistik yapılar gibi karakteristik özellikler olduğu takdirde, %90 ve üzerinde sensitivite ve % 100’e yakın bir spesifite ile tanınırlar[129]. Hemorajik korpus luteum kisti ile sık karıştırılabilir. Ayırımında hemorajik kistin ince duvara sahipken, endometrioma duvarı genellikle kalın ve düzensiz olarak izlenir (Şekil 2.8)



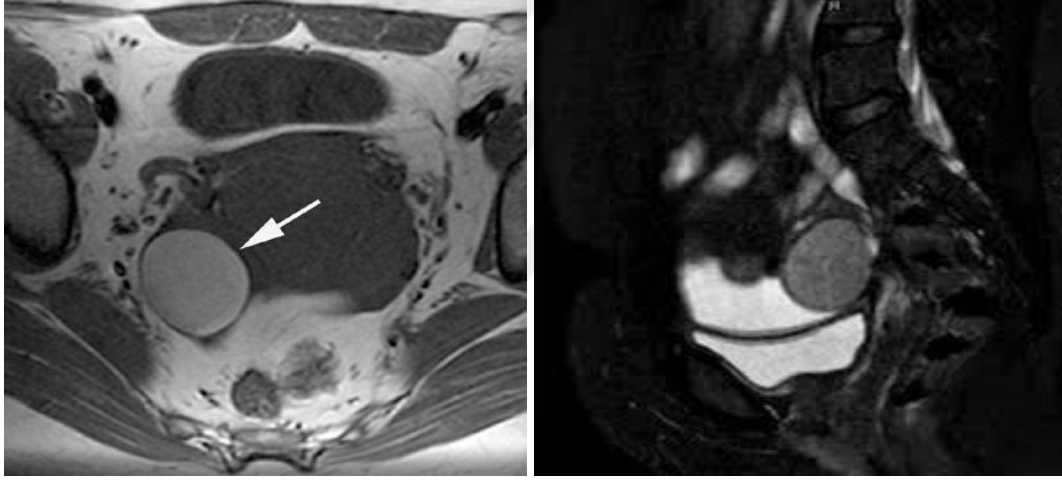
Şekil 2. 8. Endometrioma ultrason görüntü (www.pinterest.com)

Peritoneal endometriozisin tanısında ise ultrason göreceli olarak verimli deyin. Endometriomanın tespiti ile peritoneal endometriozisin varlığı zayıf da olsa ilişkilidir. Uterosakral ligamentlerde hipoeoik nodülaritenin tespitinde transvaginal ultrason ile birlikte, derin infiltran rektovaginal endometriozis tespitinde vajene salin verilerek transrektal ultrason kombine kullanılması denenmiştir[130]. Fakat, bu tip görüntüleme yöntemleri deneyim gerektiren, subjektif öğeler içeren ve teknik olarak zor olması nedeniyle çoğu merkezde kullanılmamaktadır. Ultrason endometriomaların ve büyük derin infiltran nodüllerin tespiti dışında, endometriozis tanısında yetersiz bir tanı aracıdır.

DİE lezyonlarının belirlenmesi için pelvik muayene bulgularının sınırlı olması nedeniyle ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Bağırsak infiltrasyonun tespiti için rektal endoskopik ultrasonografi çok faydalı bir yöntemdir[131, 132]. Şüpheli üreteral lezyonlar için önceler kullanılan intravenözpiyelografinin (IVP) son zamanlarda yeri kalmamıştır[133]. Preoperatif radyolojik değerlendirme konusundaki en son gelişmeler transvaginal ultrasonografinin (TVUS) sunduğu olanaklar konusunda yoğunlaşmaktadır. Transvaginal ultrasonografi, hem pelvik endometriozisin tanısında hem de barsak tutulumunun tespit edilmesinde çok önemli bir role sahiptir[134, 135]. Buna esasen, DİE şüphelenilen hastalarda ilk basamak radyolojik inceleme TVUS olmalıdır[136].

Bilgisayarlı tomografi (BT), batın duvarı cerrahi skar endometrioması ve pulmoner endometriomaları göstermede efektif bir yöntemdir. Ancak, ovarıyan endometriomaların tanısında, pelvisteki yumuşak dokudaki farklılıkları ayırmada zayıf olduğundan etkinliği düşüktür[137]. Peritoneal yüzeydeki lezyonların küçük olmasından dolayı, yüzeyel peritoneal endometrioziste pek kullanılmamaktadır. Derin infiltran endometriozis ve bağırsak endometriozis durumunda BT incelemenin kullanımı bir miktar ilgi uyandırmıştır[138]. Fakat günümüzde endometriozisin tanısında bilgisayarlı tomografinin yeri pek yoktur.

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) endometriotik lezyonların yerleşim yeri ve derinliğini belirlemede kullanımı giderek artmaktadır. Manyetik rezonans DIE multifokal özelliğe olduğundan önem arz etmektedir. Bağırsak tutulumu ve derin infiltran endometrioziste üreterlerin tutulumu hakkında bilgi verebilir. Üro-MRI lateral-posterior DIE de üreteral infiltrasyon olabileceğinden günümüzde kullanılmaktadır[139]. Siklusun erken döneminde yapılırsa kan, T1’de hiperintens görüneceğinden, pelvisin MRI incelemesi en iyi olarak siklusun 8. gününden sonra çekilmelidir[140]. Endometriotik lezyonlar T1 ağırlıklı serilerde hiperintens, T2 ağırlıklı serilerde hipointens olarak izlenir (Şekil 2.9 ).



**Şekil 2. 9.** Endometrioma MR Görüntüsü(<https://www.Femedicine.medscape.com>)

MRI ile endometriomaların tanısı için, sırasıyla %90 ve %98’e kadar yüksek sensitivite ve spesifisite bildirilmiştir. MRI’nın derin endometriozis saptamadaki değeri, yüzeysel endometriozis implantlarına göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir[140]. MRI kullanımının rektovaginal endometriozis nodüllerinin ve uterosakral ligamentlerin derin infiltran endometriozisinin belirlenmesine yardımcı olabileceğini gösteren bir çok yayın bulunmaktadır. Ultrasonun bu bölgelerdeki endometriozisi belirlemedeki yetersizliği, laparoskopiyile bile subperitoneal lezyonların belirlenmesi zordur. Bu nedenle, derin infiltran lezyonları düşündüren semptomları olan endometriozisli hastalarda, MRI kullanımına giderek artan bir ilgi vardır. MRI

için en büyük problem, yüksek maliyet ve ulaşılabilirliktir.

Endometriozis tanısı için altın standart metod, tanısal laparoskopi olarak kabul edilmiştir. Günümüzde hiçbir test, bunun tanısal doğruluğuna yaklaşmamaktadır. Kesin tanı laparoskopi ya da laparotomi ile eksize edilen lezyonların, histopatolojik olarak incelenmesi ile konur. Ektopik endometrium epitel ve stromasının hemosiderin yüklü makrofajlarla birlikte histopatolojik incelemesinde görülmesi, endometriozis tanısı koymak için patognomoniktir. Laparoskopi yapılmadan, olabilecek tüm intraperitoneal bölgelerdeki endometriozisin dışlanması mümkün değildir. Endometriozis lezyonunun patolojisi, yaşam döngülerindeki evreye bağlı olarak çok fazla değişiklik göstermektedir.

Endometrioziste tanı histopatolojik olarak ta doğrulanamayabilir. Histopatolojinin negatif olması tanıyı ekarte etmez[141]. Alınan lezyonların sadece %50-70'i tipik histopatolojik özellikleri taşır[142]. Günümüzde olan kılavuzlar, endometriozis tanısı için histolojik değerlendirme gerekmediğini belirtse de, bazı araştırmacılar histolojik doğrulama olmadan sadece laparoskopik bulgulara dayanarak tanı koymak, fazladan tanıya neden olacağını öne sürmektedirler.

#### Serum Belirteçleri

Günümüzde endometriozisin tanısında serum taraması üzerine birçok çalışma mevcuttur. Ancak tüm bu çalışmalarda ne yazık ki yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip bir serum belirteci bulunamamıştır. Çalışılan belirteçler; VEGF, GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, monokemotaktik protein-1, interferon gama, tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler, CA125, CA15-3, CA19-9, CA-72 gibi özellikle onkolojide kullanıma girmiş serum belirteçleri hormon reseptörleri, ötopik endometriumda aromataz P450 aktivitesi, genetik indikatörler, oksidatif stress indikatörleri ve bunların otoantikorlarıdır [143] [144, 145].

Pratikte en sık kullanılan CA-125, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Endometriozis, uterin fibroidler, adenomyozis ve pelvik enflamatuar hastalık durumlarda da yüksek saptanabilir. Bir çok çalışmada endometriozisi olan kadınların serum, menstrüel kan ve periton sıvılarında CA 125 seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir[146, 147]. Endometriozis için literatürde gösterilen en yüksek CA-125 değeri, daha çok over kanseri ve batında asiti olan değere benzer CA125 >10000 IU/MI , rüptüre endometrioma vakasında bildirilmiştir[148]. Endometriozis rekürrensini takibinde CA-125'in kullanımı sınırlıdır[149]. Günümüzde endometriozis tanısı ve takibi için mevcut serum belirteçlerinin ve CA- 125 in kullanımı şimdilik sınırlı gibi görünmektedir.

#### Yeni Tanısal Testler

Genomikler, gen ekspresyon yöntemleri kullanarak, endometrioziste rol oynayabilecek çok sayıdaki genin gen ekspresyon şekillerini araştırmaktadırlar[150, 151].Belki gelecekte, küçük bir endometrial örneklemenin moleküler analizi ile peritoneal kavitedeki endometriozisin tanısı özel moleküler testler ile sağlanacaktır[152].

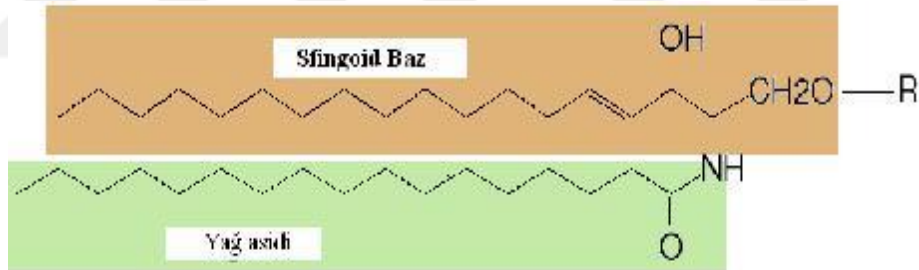
Endometriozisli hastaların tanısını koymada bugün için güvenilir tek tanısal test invaziv, maliyetli ve cerrahi bir yöntem olan laparoskopidir ve non invaziv bir test bulması için araştırmalar devam etmektedir. Mesela,hastaların uterin yıkamalarında, serumlarında veya ötopik endometrial biyopsilerinde protein profillerini incelemek için proteomiklerin kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir[153]. Eğer bu çalışmalar endometriozisi olan ve olmayan kadınlar arasında protein ekspresyon şekilleri bakımından güçlü ve tekrarlanabilir bir fark bulabilirse, endometriozis tanısı için non invaziv bir test mümkün olacağı düşünülmektedir[152, 153].

Yapılan çalışmada endometriozisli hastalarda malign hastalıklardakine benzer hücresel proliferasyon artışı ve apoptotik

duyarlılığın azalması öne sürülmüştür. Malign hastalarda Sfingosin-1-fosfatının angiogeneziste apoptoziste rolü olduğunu ve bir çok çalışmada gösterildiği gibi, değerin değiştiği göz önüne alarak endometriozisli hastalarda da sfingozin-1-fosfatın serumda değerinin değişebileceği ve endometriyozis tanısının non-invaziv bir test olabileceği düşünülmüştür.

## 2.6. Sfingozin-1-Fosfat

Kimyasalyapısı: Sfingozin-1-fosfat (S1P) Sfingolipid metabolizmasının aktif bir metabolitidir. Sfingolipidler uzun zincirli sfingoid baz iskeletinden (sfingozin gibi), değişik zincir uzunluğundaki (genellikle uzun veya orta uzunlukta) amid bağlı yağ asidi, ve çeşitli polar başlı (seramid için hidroksil, sfingomiyelin için fosforilkolin ve glikosfingolipidler için karbonhidrat kalıntıları) gruplardan oluşan lipid membran ailesine aiddir[154] (Şekil 2.10). Seramid bütün sfingolipidlerde ortak olan çok önemli bir yapıdır ve S1P sfingozine fosfat eklenmesiyle oluşturulur (Şekil 2.11).



Şekil 2. 10. Sfingolipid kimyasal yapısı



Şekil 2. 11. Sfingozin 1-fosfat kimyasal yapısı

### 2.6.1. Özellikleri

Sphingolipidler hücre yüzeyini dış çevrenin zararlı etkilerine karşı korumasında rol oynarlar. İki tabakalı lipid plazma membranının en dış kısmı ile korurlar. Sphingolipidlerin endoplazmik retikulumda sentezleri başlar ve Golgi apparatusda tamamlanır. Bu lipidler plazma membranı ve endozomlarda zenginleştirilir. Sitozolde veziküllerle ve monomerik transportla taşınır[155] (Şekil 2.12). Sphingolipidler sfingoizin (Sph) gibi, tek hidrofobik zincirden oluşur ve membranlar arasında hareket etmek için yeterli erirliğe sahiptirler[156]. Bu bileşikler sinyal iletiminde rol oynarlar.

Sfingolipid yapıda ikincil haberciler;

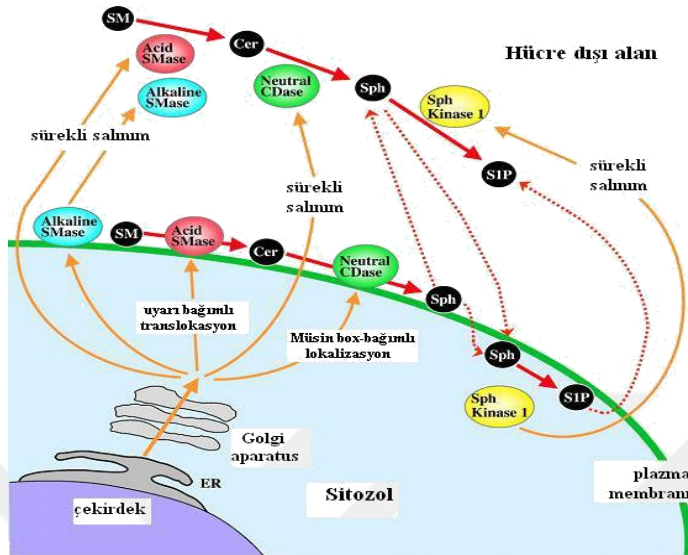
1. Seramid,
2. Sfingoizin,
3. Sfingoizin-1-fosfat,
4. Glukozilseramid,
5. Seramid-1-fosfat,

olarak sıralanabilir. Sfingolipid metabolizması dinamik bir olaydır. Metabolitleri olan seramid, sfingoizin ve sfingoizin 1-fosfatın (S1P) hücre büyümesi, yaşamı ve ölümünde önemli rolleri olduğu belirlenmiştir. İkincil haberciler sfingolipid metabolizmasında G-protein çifti reseptörleri ile etkilerini yaparlar. S1P bu reseptörleri aktive edenlerden biridir.

G-protein çifti reseptör aktivatörleri:

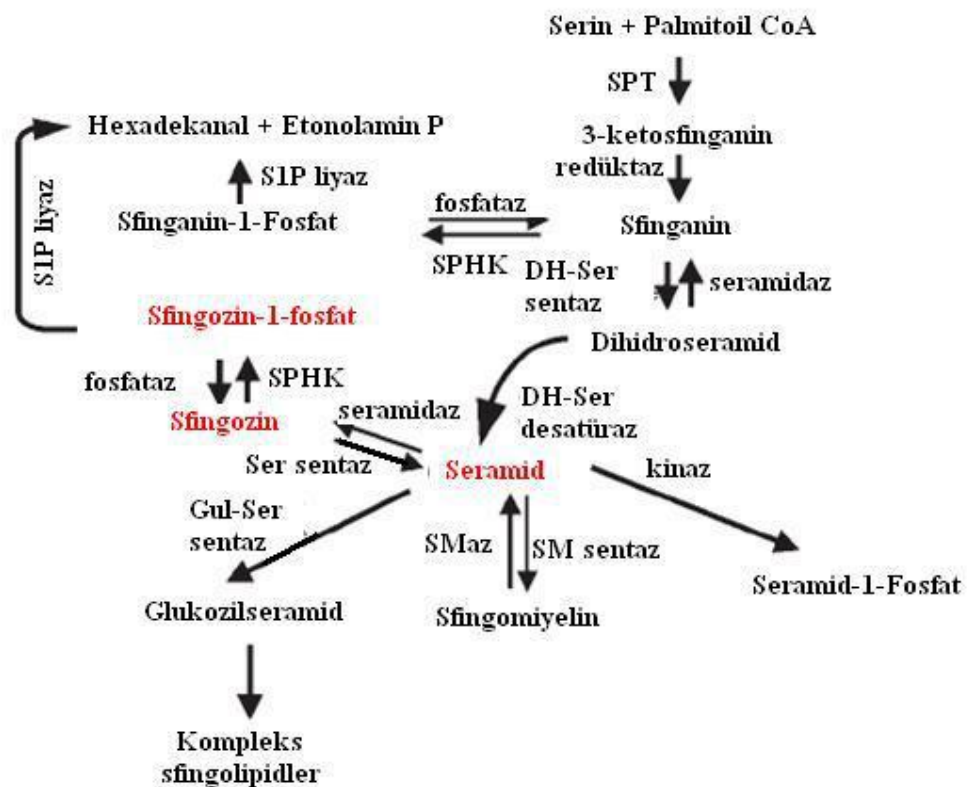
- ✓ Lysophosphatidic acid (LPA)
- ✓ Sfingoizin-1-fosfat (S1P)
- ✓ Platelet activating factor (PAF)
- ✓ Endocannabinoid

- ✓ Prostaglandinler
- ✓ Retinol bileşikleri şeklindedir



**Şekil 2. 12.** Sfingolipidlerin metabolizması. SM: Sfingomiyelin, SMase: Sfingomiyelinaz, Cer: Seramid, CDase: Seramidaz, Sph: Sfingozin, SphK: Sfingozin kinaz

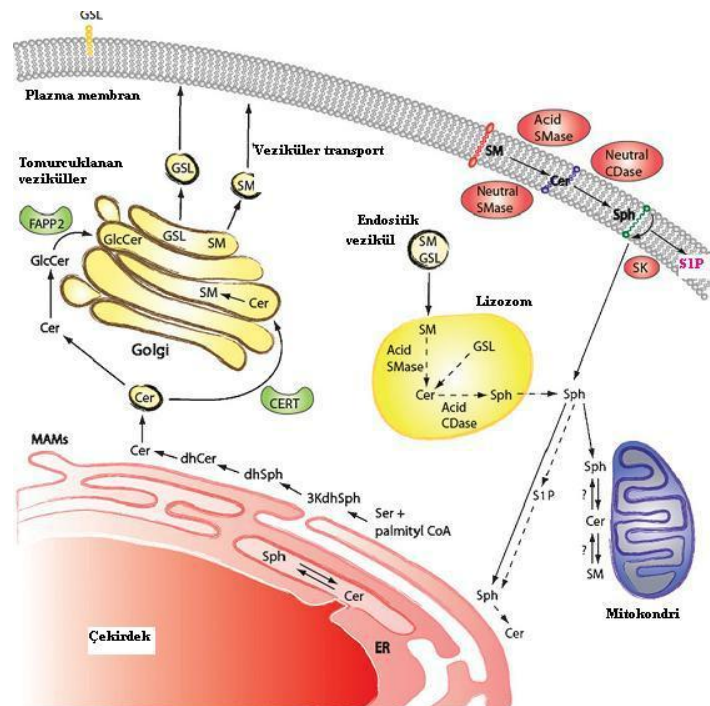
### 2.6.2. S1P Metabolizması



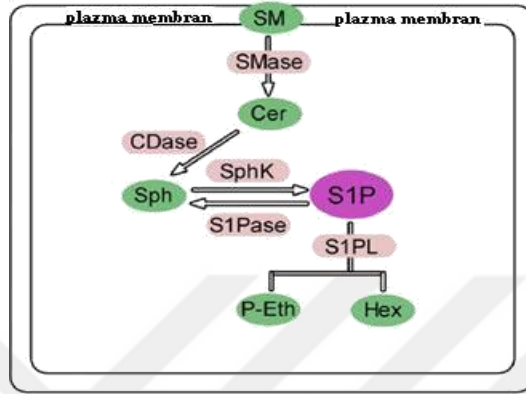


## Şekil 2. 13. Sfingozin-1-Fosfat metabolizması

S1P sfingomyelinden oluştuğu tespit edilmiş. Sfingolipidlerin de novo sentezi endoplazmik retikulumun (ER) sitozolik yüzünde seramid (Ser) yapılandırmak üzere serin ve palmitoil-CoA'nın palmitoiltransferaz ile serine kondensasyonu ile başlatılır. Sfingolipid metabolizmasının ortak bel kemiği, membran fosfolipidi olan sfingomyelinin hidrolizi ile oluşan seramiddir[157]. Seramid seramidazlar ile deaçile olur, sfingoid bazı yapar ve bunlardan memelilerde en yaygın bulunanı sfingozin (Sph) dir. Sfingoid bazın katabolize olması için, Sph kinazla (SphK) ile 1-OH şeklinde fosforile olması gerekir. Çünkü yüksek seviyedeki sfingozin hücreler için toksiktir. Bu reaksiyonun ürünü, S1P da sfingozin fosfatazla defosforile olup sfingozine, irreversibl olarak endoplazmik retikulumda S1P liyaz ile etanolamin fosfat ve hexadekanale yıkılır. Hücreler aynı zamanda S1P fosfataz ve Ser sentaz aktivitesi içerirler, S1P'in Ser'e geri dönüşümünü sağlarlar[158] (Şekil 2.13). Hücreler Ser, Sph ve S1P'i dinamik bir denge içinde tutarlar. Ser, Sph, ve S1P ikincil haberci gibi gösterilir. Sfingolipid metabolizmasının spesifik enzimlerinin yerleşim yerleri kesin olarak bilinmesine rağmen, Ser, Sph ve S1P'in subsellüler yerleşimi çok iyi tanımlanmamıştır (Şekil 2.14).



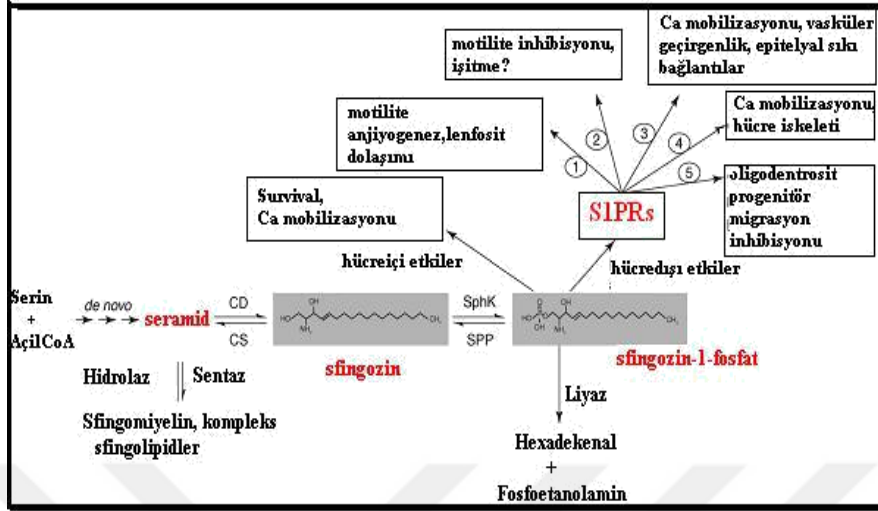
**Şekil 2. 14.** Sfingozin-1-Fosfat metabolizmasının biyokimyasal basamakları. AcidSMase: Asid sfingomiyelinaz, NeutralCDase: Nötral seramidaz, NeutralSMase: Nötral sfingomiyelinaz



**Şekil 2. 15. Sfingozin-1-Fosfat metabolizması enzimleri SM: Sfingomiyelin, SMase: Sfingomiyelinaz, Cer: Seramid, CDase: Seramidaz, Sph: Sfingozin, SphK: Sfingozin kinaz, S1Pase: Sfingozin 1 fosfat, S1PL: Sfingozin 1 liyaz, P-Eth: Etanolaminfofat, Hex: Heksidekenal**

Çeşitli stres uyarılar örneğin radyasyon, proinflamatuvar sitokinler ve kemoterapi ilaçları sfingomiyelinazı aktive eder, sfingomiyelinazın etkisiyle sfingomiyelin hidrolize olur ve seramide (N-açil sfingozin) dönüşür. Seramid, hücre büyümesini engel olur, strese cevabı ve apoptozisi indükler.[159] Apoptozis veya programlanmış hücre ölümü, bazen de novo seramid sentezi ile yönetilir. Seramid, seramidaz ile sfingozine metabolize olmasını sağlar. Sfingozin protein kinase C inhibisyonuna sebep olur ve apoptozisi indükler[160, 161]. Seramid ve sfingozinin büyüme inhibitörü ve pro-apoptotik etkilerinin aksine, sfingozinden sfingozin kinaz (SphK) ile fosforilazasyon sonucunda oluşan S1P seramid kaynaklı apoptozisi inhibe eder. S1P'in hücre içi konsantrasyonu düşüktür ve S1P hücre dışı agonist ve hücre içi mediatördür[162]. Şekil 2.15'de hücre içi S1P seviyelerinin, sfingosine kinazlar (SphKs) tarafından yapım, S1P liyaz ve S1P fosfatlar (SPPs)

tarafından yıkım arasındaki denge ile korunduğu anlatılmıştır[163] (Şekil 2.15 ve 2.16).

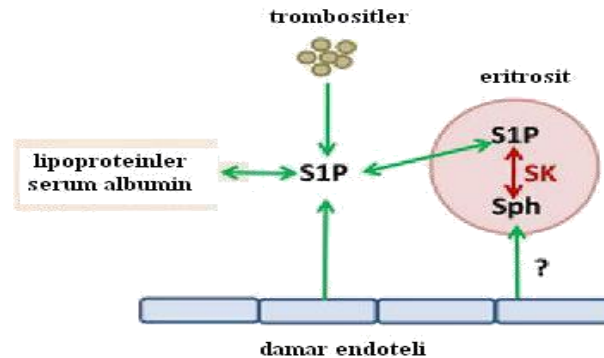


**Şekil 2.16.** S1P oluşum ve yıkımı. 5 S1P reseptörleri (S1PRs), CD, seramidaz; CS, seramid sentaz; SphK, sfingozin kinaz; SPP, S1P fosfataz

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insulin-benzeri büyüme faktörü (IGF) ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi belli büyümeyi indükleyen proteinler SphK enzimlerin oluşumunu başlatarak S1P seviyesinin arttığına sebep olur. TNF $\alpha$ , IL-1 gibi sitokinler, hipoksi, oksidize LDL ve muhtelif immün kompleksler SphK enzimlerini indüklerler.

#### Kanda Sfingozin-1-Fosfat Homeostazisi

S1P, plazmada albumin ve lipoproteinlere bağlı şekilde bulunur. S1P, trombosit, damar endoteli ve eritrositler tarafından üretilir. Eritrosit sfingozin kinaz ve S1P'in de novo sentezi tanımlanmamış bir kaynaktan, muhtemelen damar endotelinden sfingozinin alınımıyla başladığı düşünülüyor[164-166]. (Şekil 2.17).



## Şekil 2. 17. S1P'in trombosit, damar endoteli ve eritrositle olan ilişkisi

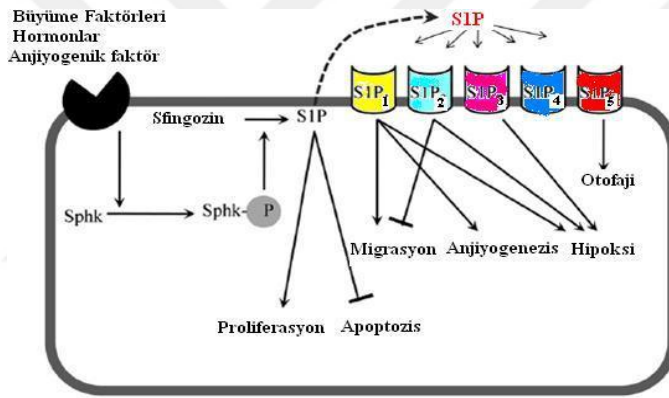
Genelde S1P'in serumda konsantrasyonu ortalama 0,4–1,1  $\mu\text{M}$  dır.[167]0,5 den 75 pmol/mg'a kadar değişen doku S1P seviyeleri oldukça düşüktür[168-170]. Plazma S1P konsantrasyonu albumin ve lipoproteinler özellikle HDL ile yoğun bir şekilde bağlıdır. Plazmada 0.2 den 0.9 M'a; oysa serumda 0.4 den 1.1 M'a kadar değişir[171]. Bu stabil durum extrasellüler sıvıda bir rezervuar görevi görür ve S1P reseptörlere yeterli S1P kaynağı sağlamış olur. Farklı dokularda S1P seviyeleri, 2 biyosentetik sfingozin kinazlar (SphKs) ve 2 parçalayan enzim S1P fosfatazlar, 1 S1P liyaz ve 3 lizofosfolipid fosfataz tarafından devam ettirilir[172]. Biyolojik olarak aktif HDL-bağlı S1P hızlı bir şekilde HDL'den ayrılır. Dolayısıyla kan ve interstisyel sıvıların S1P'i arasında belirgin konsantrasyon farkı olduğu tespit edilmiş.

S1P; trombosit aktivasyonu sonucunda trombositler [173], inflamatuvar reaksiyonlar sonucunda mast hücreleri [174] ve endotel hücreleri gibi diğer non-hematopietik hücreler tarafından üretilir[175]. Trombositler aktive olduklarında ve trombotik olaylarda S1P üretimini sağlarlar[173]. Tani ve ark ise çalışmalarında sfingozin 1-fosfat'ın (S1P) trombositlerde depolandığını ve hücre dışına salgılandığını belirtmiştir. Yine de trombositler yüksek sfingozin (Sph) kinaz aktivitesine sahip olmasına bakmayarak, de novo sfingolipid biyosentezi için gerekli maddeleri sağlamak için yetersizdirler. Trombositlerin S1P sağladığı bilgisi, trombositleri yok edilmiş farelerde normal plazma S1P bulunmasından dolayı çelişkiye uğramıştır. Son çalışmalarda eritrositlerin trombositlere göre zayıf bir SphK aktivitesi gösterdiği, S1P-parçalayan enzimlerin (S1P liyaz ve S1P fosfohidrolaz) az olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla, daha özel hücrelerin depolama ve plazmaya S1P vermesi düşünülmektedir. SphK1/2 eksik farelerde gösterilmiştir ki, plazma S1P esas olarak eritrosit kaynaklıdır, fakat aynı zamanda lenf S1P radyasyona dirençli ayrı bir kaynaktan, muhtemelen lenf endotelinden geldiği düşünülmüştür[170, 171]. Eritrositlerin hemen hemen dolaşımdaki S1P'in tek kaynağı olmadığı,

Hla ve ark. belirttiği gibi, damar endotelinin dolaşan S1P üretiminde rol oynadığını vurgulamak önemlidir. Genetik olarak S1P<sub>1</sub> inaktive olmuş farelerde, embriyon haldeyken yaşamlarını kaybetmiş ve düz kas hücrelerinin göç edememesinden dolayı damar oluşumu engellediği görünmüştür[176].

### Sfingozin-1-Fosfat Reseptörleri

S1P reseptörleri; lenfosit hareketi, hücre migrasyonu, anjiyogenezis, nörogenesis gibi çeşitli hücrel ve biyolojik oluşumların düzenlenmesinde rol oynarlar[177] (Şekil 2.18). S1P hem hücre içi hem de hücre dışı alanda, hücre yüzey G-protein-çifti reseptörlerine (GPCRs) bağlanarak etki ettiği gözlenmiştir[178, 179].



**Şekil 2. 18.** Sfingozin-1-fosfat'ın hücre içi etkileri

Endotel diferansiyasyon gen (EDG) ailesinin G-protein-çifti reseptörlerinden (GPCRs) plasma ve serumda bulunan spesifik S1P reseptörleri tanımlanmıştır (Tablo 2.3). S1P bu reseptörlerle çeşitli hücre içi ileti yollarını uyarma yeteneğine sahiptir[180]. S1P reseptörleri endotel hücreleri, nöronlar, düz kas hücreleri ve lökositlerde bulunmuşlardır[172]. Fakat hücrelerde farklı olarak eksprese olup, farklı görev görürler. Çeşitli heterotrimerik G-proteinlerine ayrı olarak bağlanan spesifik S1P reseptörleri pek çok downstream ileti yollarını düzenlerler. İnsan nöroblastoma hücre serisinde yapılan bir çalışmada S1P'a hassas Edg reseptörlerin hücre içi

endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımına neden olduğüsterilmiştir[181].

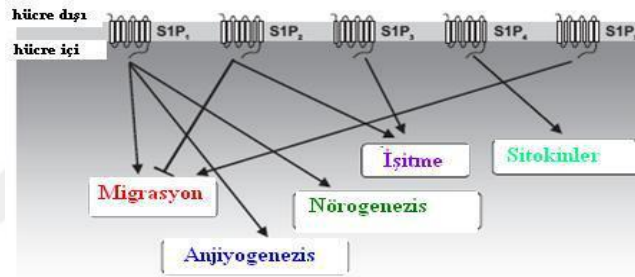
**Tablo 2. 3.** Edg reseptörleri

Reseptör izoformları	Yeni isim	Ekspresyon	G protein çiftleri
<b>S1P reseptörleri</b>			
Edg1	S1P <sub>1</sub>	Yaygın	Gi
Edg5	S1P <sub>2</sub>	Yaygın	Gi, Gq, G <sub>12/13</sub>
Edg3	S1P <sub>3</sub>	Yaygın	Gi, Gq, G <sub>12/13</sub>
Edg6	S1P <sub>4</sub>	Lenfoid doku, akciğer	Gi
Edg8	S1P <sub>5</sub>	Sinir dokusu	Gi, G <sub>12/13</sub>

Diğer önemli fosfolipid medyatörlerine benzer şekilde, S1P'in hücrelerde ikili etkisi vardır: hücre içinde ikincil haberci olarak, hücre dışında ise G protein-çifti reseptörleri (GPCRs) için ligand görevi görürler. GPCRs bir zamanlar endotelial diferansiyasyon gen-1 (EDG-1) ailesi olarak bilinirdi. Şimdi ise S1P reseptörleri (S1PRs) olarak yeniden adlandırılmıştır. Bugüne kadar, EDG ailesi reseptörleri (GPCRs) olarak S1P<sub>1</sub> (EDG-1), S1P<sub>2</sub> (EDG-5), S1P<sub>3</sub> (EDG-3), S1P<sub>4</sub> (EDG-6), ve S1P<sub>5</sub> (EDG-8) olarak 5 S1PR ailesi klonlanmıştır.[182]. Bu reseptör ailesi üyeleri farklı eksprese edilirler ve çeşitli G proteinleri ile birleşmişlerdir. S1P, farklı hücre tiplerinde S1PRs'in ve ilgili G proteinlerin bol olduğu ve pek çok cevap ile sonuçlanan sinyal ileti yollarının farklı izilişlerini düzenleme ve aktive ederler [159]. Farklılıklarına karşın, S1PRs'in hepsi hücre motilitesini pozitif veya negatif yönden etkilemektedir. Örneğin bir çok hücrelerde S1PR<sub>1</sub> veya S1PR<sub>3</sub>'ün S1P ile aktivasyonu kemotaksisi ve membran dalgalanmasını indükler. Oysa aynı hücrede S1PR<sub>2</sub> aktivasyonu aynı olayı inhibe eder[183]. Damar endotel hücreleri birincil olarak S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub> ve S1P<sub>3</sub>'ü eksprese eder[176].

S1P<sub>1</sub> özellikle Gi'ye, S1P<sub>2</sub> ve S1P<sub>3</sub> Gi, Gq ve G<sub>12/13</sub>'e bağlanır. S1P'in fizyolojik konsantrasyonlarda (0,5–1 µM) uyarılması, S1P<sub>1</sub> tarafından Rac1-bağımlı bariyer koruyucu etkisiyle sonuçlanır. Oysa yüksek konsantrasyonlarda (>5 µM) ise S1P<sub>3</sub> tarafından RhoA-bağımlı bariyer

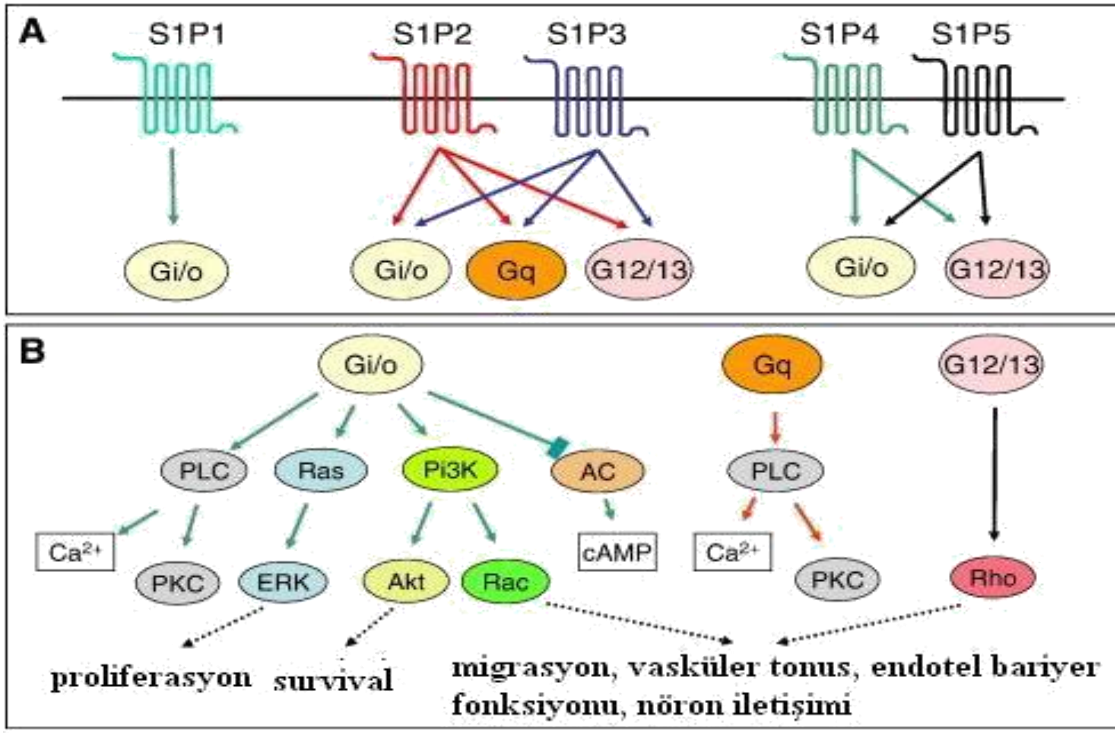
yıkımını uyardığı tespit edildi[171]. Önceden EDG-1, EDG-5 ve EDG-3 endotel diferensiyasyon genleri olarak bilinen S1P<sub>1</sub>, S1P<sub>2</sub> ve S1P<sub>3</sub> reseptörleri kardiyovasküler sistemde yaygın olarak ekspresyona uğralları. S1P<sub>1</sub> reseptör anjiyogenezis ve vasküler maturasyonda, S1P<sub>5</sub> ise santral sinir sisteminde bulunduğu izlendi[184] (Şekil 2.19). EDG-2 birçok dokuda özellikle beyin, kalpte daha çok ve daha az olarak da karaciğer ve periferik kan lökositlerinde ekspresyon edilir. EDG-4 dağılımı farklıdır. Testis, pankreas, prostat, dalak, lenf nodları ve timusta bulunurken; beyin, kalp, plasenta ve sindirim sisteminde daha az tespit edilmiştir. EDG-7 ekspresyon paterni kısıtlı olup, testis, prostat, pankreas, kalp ve akciğer ile sınırlıdır[181]. S1P<sub>2</sub> reseptörü, işitme ve denge fonksiyonunda mühim bir rol oynarlar[185]. S1P<sub>4</sub> reseptör esas olarak hematopoietik sistem ve S1P<sub>5</sub> beyin beyaz cevherde bulunur[154].



**Şekil 2. 19.** S1P spesifik reseptörleri ve fonksiyonları

### **S1P Reseptörlerinin G-protein-çiftleri ve bağlı olduğu ileti yolları**

S1P reseptör subtiplerinin G-protein çiftlerinin ayrımı ve ileti yolları ile ilgisi önceden incelenmiştir ve majör yollar Şekil 2.20'de gösterilmiştir. Kısaca S1P<sub>1</sub> reseptör esas olarak Gi/o, oysa S1P<sub>2</sub> ve S1P<sub>3</sub> Gi/o, Gq ve G12/13, S1P<sub>4</sub> ve S1P<sub>5</sub> de Gi/o ve G12/13 ile birleşir.



**Şekil 2. 20.** S1P reseptörleri, G-protein-çiftleri ve ileti yolları. A) Gi/o, Gq ve G12/13 proteinlere bağlı S1P reseptörleri B) Gi/o, Gq, ve G12/13 proteinleri yoluyla major ileti yolları

Gi/o yoluyla ileti şunlarla ilgilidir:

- 1) Proliferasyonu aktive etmek için küçük guanosine triphosphatase (GTPase) Ras ve hücre dışı ileti düzenleyici kinaz (ERK) aktivasyonu;
- 2) Apoptozisin devamını elde etmek veya engellemek için fosfatidilinositol 3-kinaz (Pi3K) ve protein kinaz B (PKB/Akt) aktivasyonu;
- 3) Migrasyonun başlamasını sağlamak, endotel bariyeri güçlendirmek ve vasodilatasyonu sağlamak için Pi3K ve küçük GTPase Rac indüksiyonu;
- 4) Pek çok hücre içi cevaplar için gerekli hücre içi serbest kalsiyumu ( $[Ca^{2+}]_i$ ) artırmak hedefiyle protein kinaz C (PKC) ve fosfolipaz C (PLC) aktivasyonu,

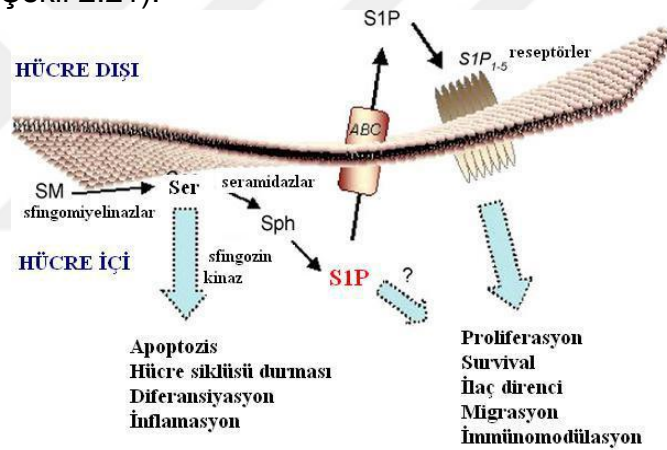
Bundan başka siklik adenosin monofosfatı (cAMP) azaltmak için Gi/o yoluyla ileti ile adenil siklaz (AC) aktivitesi inhibe edebilir. Gq yoluyla ileti esas olarak PLC yolağını aktive eder G12/13 yoluyla ileti migrasyonu inhibe



etmek, endotel bariyeri azaltmak ve vazokonstrüksiyonu sağlamak için küçük guanosine triphosphatase (GTPase) Ras ve Rho-associated kinase (ROCK) etkinleştirmesini başlatır.

### 2.6.3. Görevleri

S1P'in vasküler sistem, hücre büyümesi, apoptozis, adezyon, migrasyon, invazyon ve immune sistemin üzerine görevleri olduğu tespit edildi[186]. S1P'nin hücre içi ikincil haberci olduğunun belirginliği net bir şekilde onaylanmamasına karşın, S1P'in hücre yaşamı ve proliferasyonu üzerinde hücre içi etkisinin olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. S1P'in hücre büyümesini düzenlemesi[187, 188] ve apoptosisi süprese etmesi [189] oldukça çok araştırmacıyı S1P biyoaktif lipid medyatör olarak araştırmaya sevk etmiştir. (Şekil 2.21).



**Şekil 2. 21.** Sfingozi 1-fosfat'ın hücre içi ve dışı görevleri

Hücre iskeleti yapısının yeniden düzenlenmesi, hücre hareketliliği [184, 190-193], invazyon, angiogenezis, vasküler maturasyon[190, 194-197] ve immün hücrelerin geçişi [173] gibi benzer hücreyel oluşum S1P üzerinden yapılmaktadır (Şekil 2.22). Yine de S1P'in kendi reseptörleri üzerinden bilinen etkisinin tersine, hücre içi direk hedeflerinin tarifi zordur.

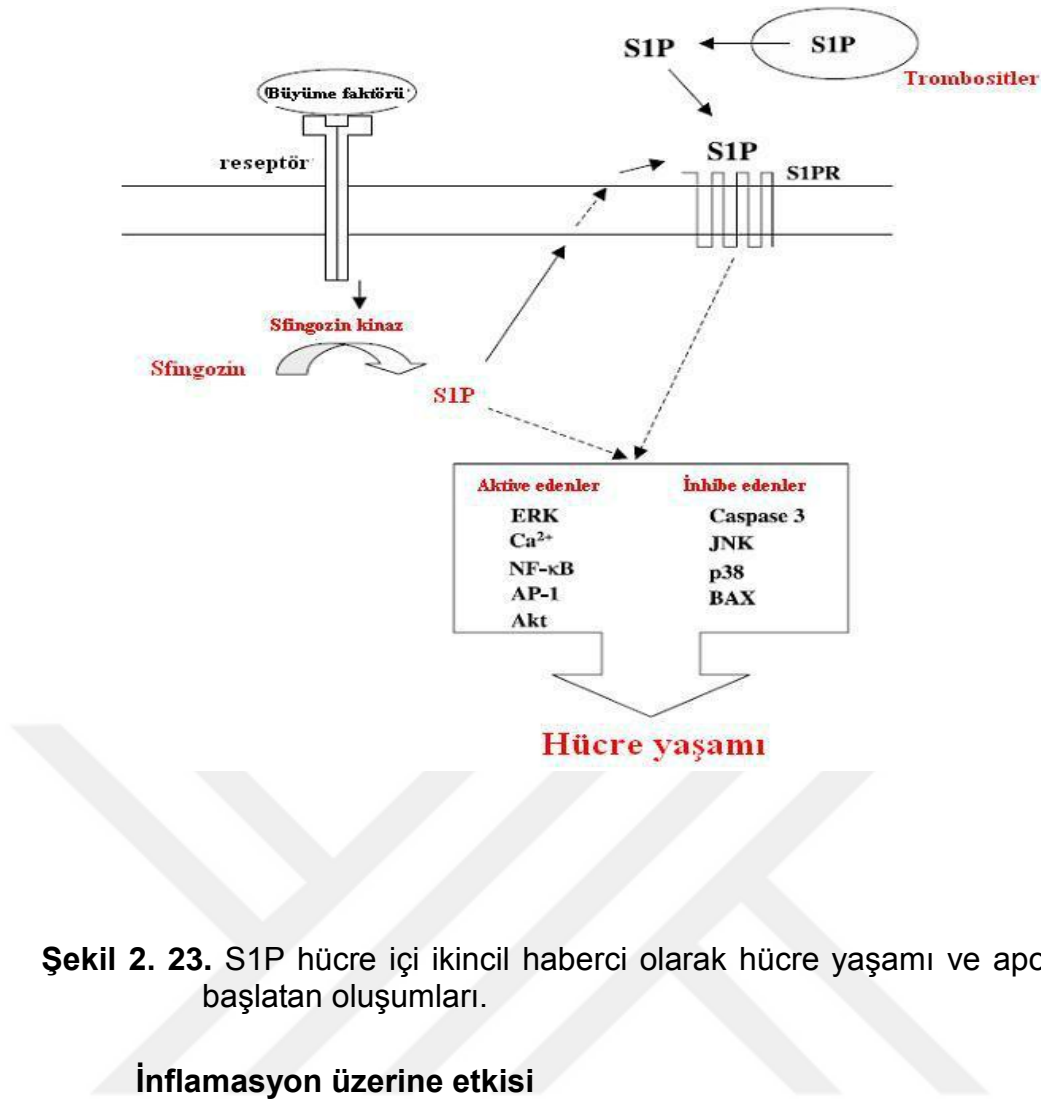


indüklediği varsayılmasına rağmen, özellikle epidermal büyüme faktörü ve insulin ile de sinerji sağlandığı gösterilmiştir [189]. S1P normal hücrelerde motiliteyi ve tümör hücrelerin invazyonunu, PKC bağımsız transmembran iletide değişiklikler yoluyla kontrol eder. Aksine Sph'ın N-metil türevleri PKC yolunun bloke edilmesiyle veya bilinmeyen bir mekanizma ile hücre proliferasyonunu inhibe eder[190]. Yapılan çalışmalarda S1P'nin hücre motilitesinde rolü olduğu, özellikle S1PR'nın lenfositlerin timüs ve lenf nodlarından hareketi için gerekli olduğu kanıtlanmıştır. Hangi mekanizma ile etkisi belli olmasada angiogenezi düzenlediği de gösterilmiştir.

Ayrıca, birçok çalışmada S1P potent olarak, damar düz kas hücre migrasyonunu inhibe ettiği [201, 203] ve endotel hücrelerde nitrik oksit üretimini uyardığı [165] insan umbilikal endotel hücrelerde (HUVEC) kemotaktik migrasyonu uyardığı gösterilmiştir. S1P ovarian tümörigenezisde rol aldığı, in vitro migrasyon ve invazyona sebep olduğu da bulunmuştur [190]. S1P'in kemotaktik cevapları immün, kardiyovasküler ve sinir sistemi gibi birçok hücrede tanımlanmıştır.

Hücre içi S1P, hücre yaşamı ve proliferasyonunda rol oynar [184, 187], apoptozisi inhibe eder [168]. S1P ve öncül maddeler olan seramid ve sfingozin arasındaki denge, hücre ölümünde vacip bir faktördür S1P antiapoptotik ve progrowth iken, prekürsörleri olan sfingozin ve seramid ise proapoptotik ve antiproliferatifdir. Stres uyarılar seramid ve sfingozin konsantrasyonunu artırır, apoptozise yol açar, yaşamsal faktörler SphK'ı aktive eder ve S1P birikir ve apoptozis baskılanır. Fertilize olmamış fare oositlerinde doxorubicin tarafından yapılan seramid yönetimli apoptozisin indüklenmesi, S1P tarafından bloke edildiği gözlenmiştir [204].

Hücre büyümesi uyarıları ve sitokinler SphK'ı uyararak S1P'in hücre içi seviyelerini artırır. S1P ERK aktivasyonunu ve JNK inhibisyonunu içeren çeşitli sinyal kaskatını başlatır. S1P, hücre yüzeyindeki S1P-spesifik G-protein reseptörlerine bağlanarak, pro-survival yolları aktive ederek, otokrin ve/veya parakrin etki gösterir[205] (Şekil 2.23).



**Şekil 2. 23.** S1P hücre içi ikincil haberci olarak hücre yaşanı ve apoptozisi başlatan oluşumları.

### İnflamasyon üzerine etkisi

S1P, mononükleer fagositik hücreler ile T ve B lenfositlerin fonksiyonları üzerinde etkisi gösterilmiştir. S1P<sub>1</sub> reseptörü ile T ve B lenfositlerin dolaşıma ve dokulara göçünü yönetir [206]. Çeşitli immünolojik olaylar ile aktive olan T ve B lenfositler aynı zamanda S1P<sub>1</sub> ve S1P<sub>4</sub> ekspresyonunu baskılar ve sonuçta reseptör ilişkili sinyal iletimi azalttığı görülmüş [195]. S1P'in 3 ile 30 nM konsantrasyonda timositlerden T ve B lenfosit kemotaksisini uyarır. Kemokinlerle S1P reseptör ileti yolu arasındaki ilişki tam net olmamaktadır. T lenfositlerin periferik lenf nodlarına yönlendirilmesi, hem kemokinlere hem de S1P'a olan cevabı göstermektedir.

Mast hücrelerinden salgılanan S1P otokrin ve parakrin mediyatör olarak S1P<sub>1</sub>'i uyarır ve S1P bağlandığında mast hücreleri antijene doğru hareket ederler. S1P<sub>2</sub> ise mast hücreleri üzerinde vardır ve uyarıldığında mast hücrelerinden granüllerin hücre dışına bırakılır[198]. SphK1 aktivitesi ve

S1P sentezi, sitokinler interlökin (IL)-1, tümör nekrozis faktör (TNF) $\alpha$  ve vasküler endotel growth faktör (VEGF) tarafından artırılır, bu da sfingolipidlerin pek çok inflamatuvar olaylarda rolü olduğunu izlenmiştir [199]. Kompleman sistem aktivasyonu ve anafilatoksin C5a'nın üretimi sonucu septik şok, ARDS ve romatoid artrit gibi immünkompleks hastalıklar oluşur. C5a SphK1'i de uyarır ve S1P oluşumu artar. SphK1 downregülasyonu C5a'nın etkilerini baskılar[207] C5a injeksiyon öncesi, SphK1 inhibitörü olan dimetilsfingozin (DMS) verilen farelerde nötrofil ve monosit infiltrasyonu yanında, C5a'nın tetiklediği nötrojeni, serum TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerindeki artış önlenmiş olur [208].

### **Vaskülogenezis ve anjiyogenezis üzerine etkisi**

S1P, endotel hücre proliferasyonunu başlatır, dolayısıyla, VEGF tarafından sinyal iletilmesi ile kan damarlarının oluşumuna neden olur [208] VEGF T24, mesane tümör hücrelerinde SphK1'i indükler ve VEGF yönetimli Ras ve MAPKs aktivasyonu sağlanmış olur [209]. Chae ve ark. S1P<sub>1</sub> ekspresyonunun anjiyogenik damarların oluşumunu indüklediğini göstermişlerdir[210]. SphK1–SphK2 tahrip edilmiş farelerde yapılan çalışmalarda, S1P'in nöral ve vasküler gelişimde önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir. VEGF gibi sinyal ileti sağlayan faktörler damar gelişiminden rolleri vardır [211].

### **S1P<sub>4</sub>/EDG-6**

S1P<sub>4</sub> hücre migrasyonunu aktive eder, hücre morfolojisini etkiler ve migrasyonu uyaran ve inhibe eden S1P reseptörlerin dengesine katkı sağlar [195]. Kohno ve ark. çeşitli hücre serilerinde yaptıkları çalışmada S1P'in belirgin olarak S1P<sub>4</sub>/Edg-6 yoluyla hücre migrasyonuna yol açtığını tespit edilmiştir [212]. S1P<sub>4</sub>, kemotaktik cevapların iletiminde yetersizdir veya onları inhibe eder. S1P<sub>4</sub>, T-hücre sitokin üretiminde katkısı vardır ve T hücre proliferasyonunda inhibitör etki oluşturur. Fakat, S1P<sub>4</sub>, T hücrelerinin migrasyonunu etkilemez. Belirgin olarak, T hücre proliferasyonunu ve IL-2,

IL-4 ve IFN- $\gamma$ 'yı baskımlarken, inhibitör sitokin IL-10'nun oluşumunu artırır. Bugüne kadar S1P<sub>4</sub>/EDG-6 tarafından düzenlenen fonksiyonel bir hücre cevabı ile ilgili bir çalışma sunulmamıştır. Spesifik ekspresyon özelliğinden dolayı, bu reseptör immün sistemde önemli bir rol oynar. Bunun yanında migrasyon, proliferasyon, diferansiyasyon veya immune hücrelerin yapısını etkilediği gösterilmiştir. Gerçekten bu reseptör bilgisi, lösemi ve otoimmün hastalıkların patofizyolojisi kadar, inflamasyon ve yara iyileşmesinin kompleks yapısını anlamaya yardım eder. S1P<sub>4</sub>/EDG-6 S1P için yüksek afinitesi olan bir reseptördür ve esas olarak hematopoietik sistemde eksprese edilir. Bu reseptörün fonksiyonlarını daha detaylı açıklamak için çalışmalara ihtiyaç vardır[213].

### **Sfingozin-1-Fosfat'ın kanser üzerine etkileri**

Normal hücreler (örn. endotel hücreler) S1P'a hassas değildir ama, tümör hücrelerinde bilinmeyen bir mekanizma ile hassasiyet artmıştır. S1P, endotel hücrelerinde anjiyogenez için gerekli olan matriks metalloproteaz aktivasyonuna yol açarak, tümör gelişimi esnasında yeni damarların oluşumunu ve hücre proliferasyonunu sağlar[200].

Birçok malin hücre S1P<sub>1</sub> değil de S1P<sub>2</sub> veya S1P<sub>3</sub>'ü eksprese eder. Bir çalışmada, melanoma hücreleri tek başına S1P<sub>2</sub>'yi eksprese ettiği gösterilmiştir[214]. Meme kanserinde glioma hücreleri, mide kanser hücreleri de S1P<sub>2</sub> S1P<sub>2</sub> ve S1P<sub>3</sub> eksprese eder. Normal mide hücresi S1P<sub>2</sub> eksprese ederken, S1P<sub>3</sub>'ü eksprese etmez[215]. Gastrik kanser hücrelerinde S1P<sub>3</sub> expressionunun gösterilmesi S1P'in indüklediği hücre motilitesine katkıda bulunduğunu açıklamaktadır. Wilms tümörlü hastalarda, S1P<sub>1</sub> reseptörü, hücre migrasyonu ve invazyonuna neden olmaktadır[216]. S1P'in kanser hücrelerindeki reseptör tiplerine göre değişen proliferatif ve antiproliferatif davranışı, çok açık olmamakla beraber, bazı durumlarda hücre proliferasyonunda inhibitör sinyal oluşturabilir[217].

S1P insan meme kanser hücrelerinde estrogen-bağımlı tümörigenezisi başlatmaktadır ve insan glioblastoma hücrelerinin invazyonuna neden olmaktadır[218]. S1P'in özellikle belli tümör hücre serilerinde, motilite engelleyici etkisi, bu bileşiğin veya onu taklit edenlerin metastazı baskılayan faydalı ajanlar olabileceğini tavsiye etmektedir. İncelenen 7 tümör hücre serisinin motilitesi S1P varlığında inhibe edilmiştir. İlginç olarak 2 endotel hücre serisi (CPAEs ve HUVECs), total olarak S1P'dan etkilenmemiştir. Murin splenik stromal endotel hücrelerinde, Sph türevlerinin inhibitör etkileri çalışılmıştır. Yine de gösterilmiştir ki, yüksek veya orta derecede duyarlı tümör tipleri varlığı yanında tamamen S1P'a duyarlı normal hücreler (endotel hücreler) de vardır. Bu iyi gelişmiş birçok tümörde, S1P'a hassas bilinmeyen hedef mekanizmaların varlığını, fakat, bazı normal hücrelerde olmadığını akla getirir.

#### Sfingozin-1-Fosfat'ın fertilité üzerinde etkisi

S1P üreme sisteminde germ hücrelerini in vivo ve in vitro apoptozisten korur, oositin ve preimplantasyon embrionun potansiyelini artırır. İmmunokimyasal olarak insan ve tavuk over kanserlerinde S1PR1'in damar endotel hücrelerde ve immun sistem hücrelerde yükseldiği gösterilmiştir. Over hiperstimulyasyonu kadınlardan elde edilen follükuler sıvıdaki yoğun lipoproteinler (FF-HDL'ler)'le S1P'in siki bağlantısı tespit edilmiştirlerdir. Başka bir çalışmada ise , FF-HDL'ye bağılı olan S1P, S1PR3 ve RAC1 aktive ederek,granulöza lütein hücrelerin göç mekanizmasında ve corpus luteinum gelişiminde katkısı bulunmuştur[219]. Yumurtalık follükulün korpus luteinuma geçişinde anjiogenezis gelişimi rol oynadığından ve follükulyar sıvıdaki S1P'in anjiogeneziste etkisi ön görülerek, S1P'in yumurtalık fonksiyonunda önem taşıdığı düşünülmüştür[219]. Yumurtalık transplantasyonlarında S1P'in neoanjiogenez ve iskemik reperfüzyon hasarının azalmasında rolü olduğu bildirilmiştir[220]. Genellikle bir çok çalışmalarda S1P'in antiapoptoz fonksiyonu sayesinde oositin apoptozdan koruduğu, proliferasyon ve anjiogenez fonksiyonu sayesinde ise follükulün büyüme hızını arttırdığı, korpus lüteinum oluşumunu hızlandırdığını, transplant edilen yumurtalıkların

hayatta kalma oranını arttırmaktadır ve çeşitli inaktiv hücrelerde DNA sentezini ve hücre bölünmesini arttırdığını belirttilmiştir[188, 203, 221].

Sığırlarda yapılan çalışmada S1P oositlerin bir fizyolojik ısı şokundan etkilenmesini koruduğunu hatta ısı şoku olmadan oosit olgunlaşmasını etkilediği tespit edilmiştir[222]. Isı şokundan kurtulan S1P ile işlemde geçirilmiş oositlerden alınan blastosistler kaspaz aktivitesi, toplam hücre sayısı ve apoptotik hücre yüzdesi ile belirlendiği üzere normal bir gelişim potansiyeline sahiptir[223].

Oositlerin gelişim yetersizliği durumlarda fertilitiyi arttırmak için S1P'in kullanılabilmesi önerilmiştir. Fare oositleri üzerinde yapılan çalışmada olgunlaşmamış fare oositleri, olgunlaşma ortamında S1P ile inkübe edilmiş ve sonuçta blastosist oluşum oranı daha yüksek, apoptotik blastomerlerin yüzdesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiştir[224].

Özetle, S1P oosit ve embrio gelişim potansiyelinin in vitro ortamda artmasını çevresel faktörlerden etkilenmesini korur ve ekstraselüler veya intraselüler sinyal yolağıyla embrioyu geliştirmeye teşvik eder.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Aralık 2016 – Mart 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve 3 cm'den büyük endometrioması tespit edilen ve takipte olunan ,çalışma kriterlerine uyan 30 hasta dahil edilmiştir. Aynı süre içerisinde aynı kriterlerde sağlıklı hastane personeli ve çalışanları da dahil olarak toplamda 30 kişiyle ibaret kontrol grubu oluşturulmuş ve toplam 60 kişi ile birlikte çalışılarak, prospektif vaka kontrollü olarak dizayn edilmiştir.

#### Hastaların Dahil Olma Kriterleri

Endometrioma şikayeti ile kadın hastalıkları polikliniğine başvuran, çalışma şartlarını ve çalışmaya katılmayı kabul eden, 20-45 yaş arası, 3 cm'den büyük endometrioması olan,USG yapılabilen ve kan örneği verebilen kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

#### Hastaların Dahil Olmama Kriterleri

Singozin-1-fosfat düzeyini etkileyebilecek sistemik hastalığı (Diyabet, Hipotirodi, Hipertiroidi, MS vb) bulunan, gecirilmiş kalp hastalıkları, bilinen malign hastalık, yakın zamanda gecirilmiş cerrahisi olan, 3 cm'den küçük endometrioması olan, endometrioma tedavisi için hormonal tedavi alan ve steroid kullanımı olan 20 yaş altı ve 45 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### Numunelerin Toplanması ve Saklanması

Hasta grubundaki endometrioma tanısı alan hastalarla sağlam kontrol grubunun kan örnekleri jelli antikoagülsüz tüplere alındı. Jelli tüpler, en fazla bir saat içinde 4000 devirde 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Ca125 ve AMh için alınan örnekler en fazla 1 saat içinde çalışıldı. Aynı gün

çalışılmayan S1P için alınan örnekler -80°C'lik derin dondurucuda en fazla 4 hafta süre ile saklandı.

S1P düzeyine bakılması için, -80°C'lik derin dondurucuda saklanan S1P materyalleri çözdürüldükten sonra Sphingosine 1 Phosphate Assay Kit, K-1900, echelon, U.S.A kiti kullanılarak ELİSA yöntemi ile Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

Endometrioma boyutlarının değerlendirilmesi için Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğinde pelvik veya transvajinal USG yapıldı.

Rutin olarak endometrioma takibinde kullanılan Ca 125 ve over rezervi değerlendirmede kullanılan AMH düzeylerine Hacettepe Üniversitesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında bakıldı.

### **İstatistiksel Yöntemler**

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program) Windows version 22 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzdellik değerler olarak verildi. İki değişken arasındaki oranların anlamlılık testi için ki kare testi ve bağımsız örnekler T testi yapıldı. Ayrıca bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin yönünün ortaya konulması için korelasyon analizleri yapıldı. İki'den fazla bağımsız değişken arasındaki anlamlılık ilişkisinin değerlendirilmesi için de one way anova analizi yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi ( $P < 0.05$  anlamlı kabul edildi).

#### 4. BULGULAR

Aralık 2016-Mart 2017 ayları arasında hastanemize başvuran 30 olgu prospektif olarak çalışma kapsamına alındı. Çalışmada dışlama kriterleri sonrası 60 kişiden 30'unda adneksiyal kitle (endometrioma) tespit edilirken, diğer 30'u endometrioması olmayan sağlam kişiler kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1' de sunulmuştur.

**Tablo 4. 1.** Demografik Özellikler

<b>Hastaların Demografik Özellikleri</b>			
	<b>MİNİMUM(n60)</b>	<b>MAKSİMUM(n60)</b>	<b>MEAN ±SD</b>
YAŞ	20	45	32.3 ±5.9
VKI	17.5	35.7	23.9 ±3.9
TOPLAM AFC	1	44	12.5 ±10.3
S1P	198	1269	435.1 ±201.9
AMH	0.02	9.8	2.3 ±2.08
CA125	1.5	125	25.5 ±25.9

Hastaların yaş ortalaması her iki grupta 32.3 ±5.9 yaş idi. Vücut kitle indeksine bakıldığında ortalaması 23.9±3.9 kg/m<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Toplam AFC sayısına bakıldığında 12.5±10.3 AF olarak izlendi. Her iki grupta S1P ortalama değeri 435.1±201.9nm olarak hesaplandı. AMH değeri ortalama 2.3±2.08ng/ml olarak izlendi. Ortalama her iki grupta Ca125 25.5±25.9 U/mL olarak hesaplandı.

Gruplara ayırdığımızda; Endometrioma bulunan grupta infertilite oranı %43,3 olarak saptanmış olup, kontrol grubunda bu oran %0 olarak saptanmıştır. Grup gözlenmeksizin hastaların toplam infertilite oranı %21,7 olarak bulunmuştur.

Gruplar arasında en az 1 kez canlı doğum elde etme oranı endometrioma grubunda %30, kontrol grubunda %63,3 olarak saptanmıştır.

Grup gözetmeksizin toplam hastaların en az 1 kez canlı doğum elde etme oranı %46.7 olarak bulunmuştur.

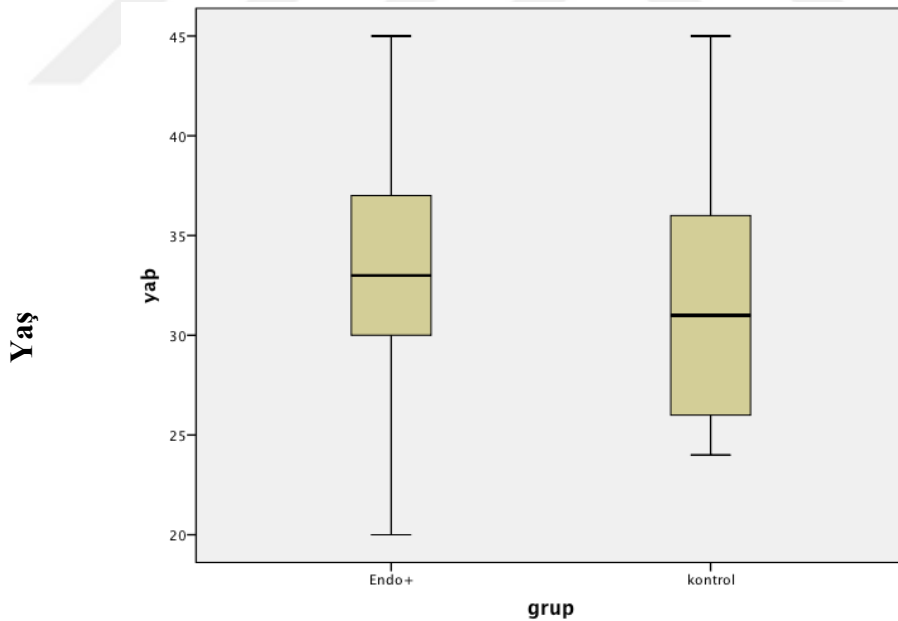
**Tablo 4. 2.** Gruplar Arası Analiz

Gruplar Arası Analiz			
	ENDOMETRİOMA (30)	KONTROL(30)	P değeri
S1P	444.9±220.4	425±184.9	0.8
AMH	1.9±1.5	2.7±2.4	0.2
CA125	32.3±28	18.8±22.1	0.002*
AFC	8.6±5.9	16.4±12.2	0.01*
YAŞ	33.2±6.0	31.4±5.8	0.152

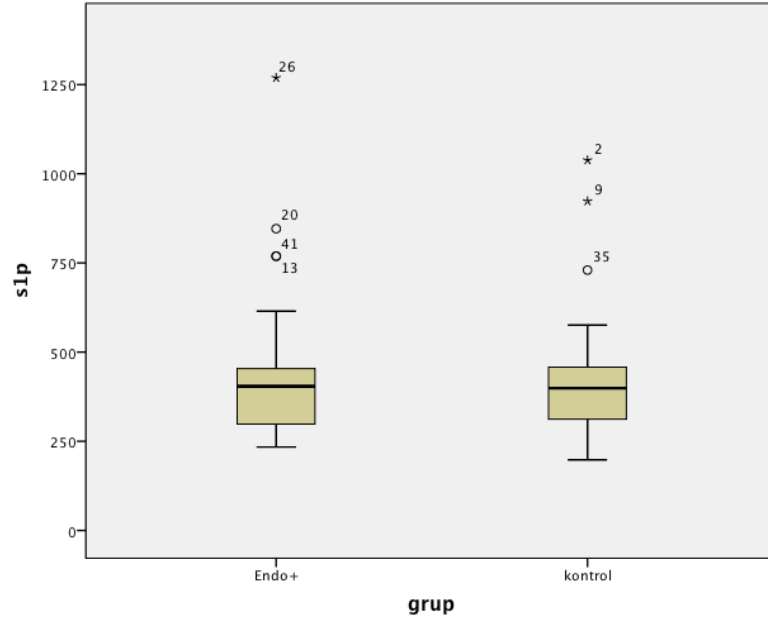
\*\*\*= istatistik olarak anlamlı (p<0,05).

Gruplar arası endometrioma bulunan grupta yaş ortalaması 33.2±6.0 idi, kontrol grubunda ise 31.4±5.8 olarak bulundu. İstatistik olarak yaşlar arasında anlamlı fark saptanmadı (P=0.152)

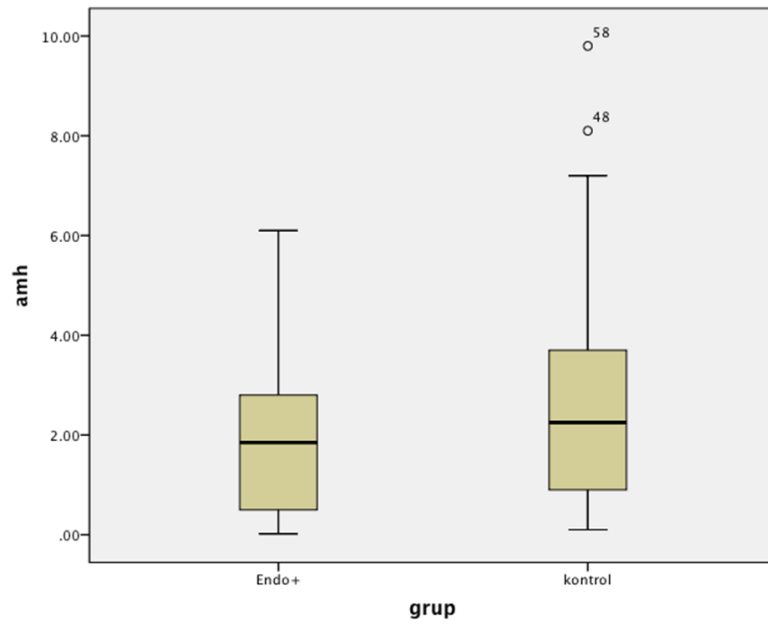
**Grafik 4. 1.** Gruplar arası yaş karşılaştırması



Gruplar arasında bakılan S1P değeri endometrioma olan grupta ortalama 444.9±220.4nm, kontrol grubunda ise ortalama 425±184.9nm olarak bulunmuştur. Gruplar arası S1P değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (P=0.8).

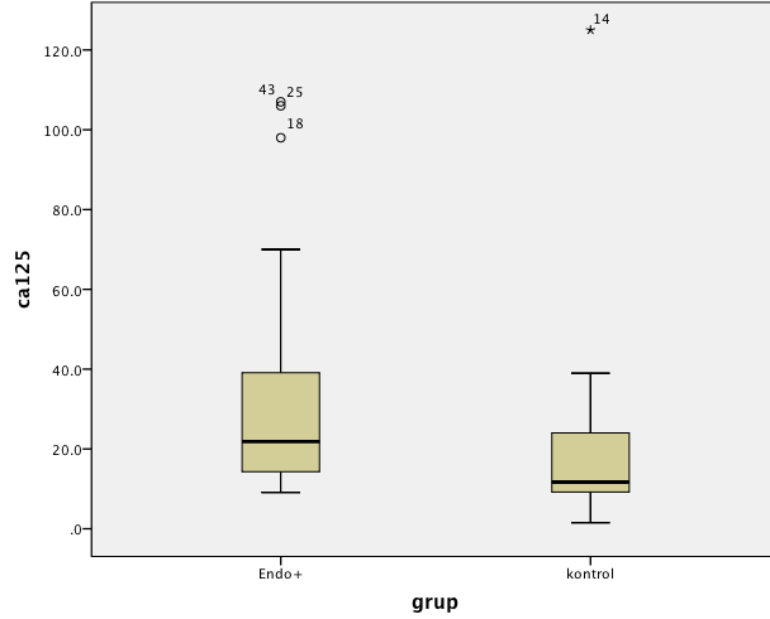
**Grafik 4. 2.** Gruplar arası S1P karşılaştırması

Gruplar arası bakılan AMH değeri endometrioma olan grupta ortalama  $1.9 \pm 1.5$ , ng/ml kontrol grubunda ise ortalama  $2.7 \pm 2.4$  ng/ml olarak bulunmuştur. Gruplar arası AMH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $P=0.2$ ).

**Grafik 4. 3.** Gruplar arası AMH karşılaştırması

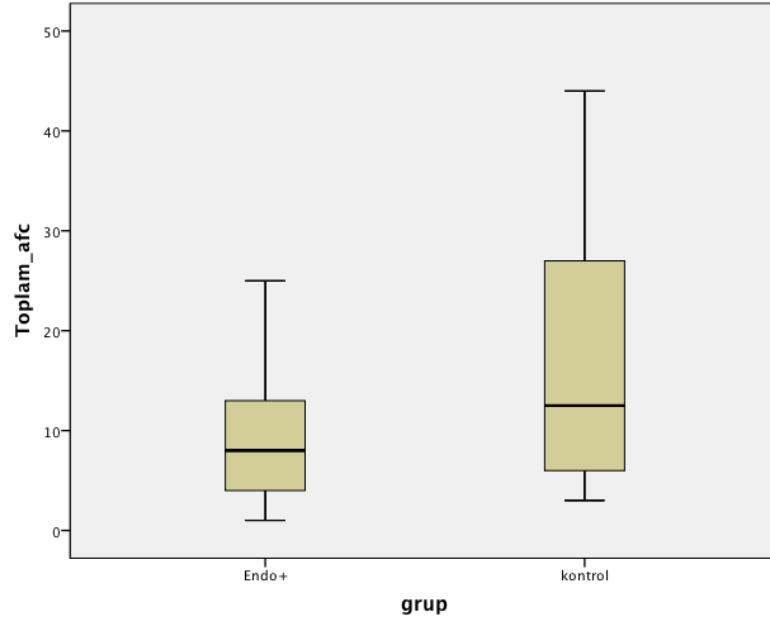
Çalışmada gruplar arası bakılan CA125 değeri endometrioma olan grupta ortalama  $32.3 \pm 28$  U/mL iken kontrol grubunda ise ortalama  $18.8 \pm 22.1$  U/mL olarak hesaplanmıştır. Gruplar arası CA125 değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $P=0.002$ ).

**Grafik 4. 4.** Gruplar arası ca125 karşılaştırması



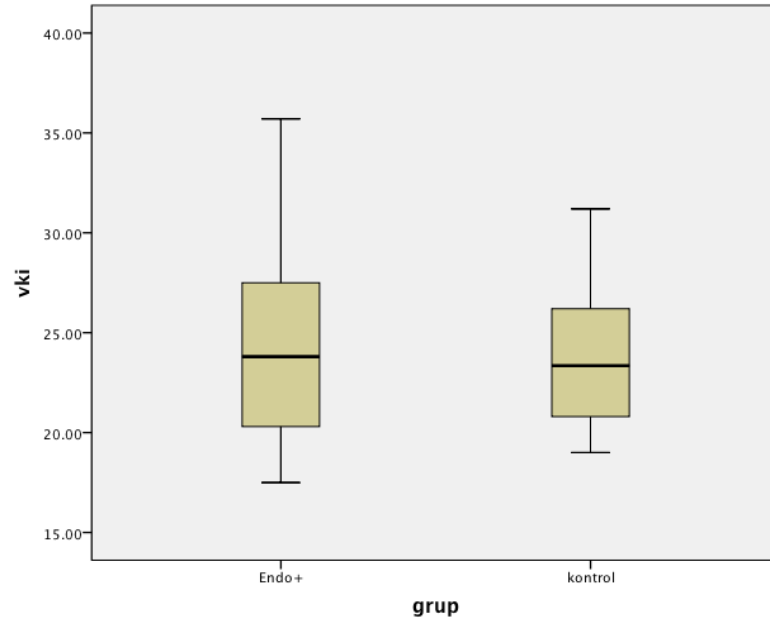
Çalışmada gruplar arası bakılan AFC sayısı endometrioma olan grupta ortalama  $8.6 \pm 5.9$ , iken kontrol grubunda ise ortalama  $16.4 \pm 12.2$  olarak bulunmuştur. Gruplar arası bakılan AFC sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0.01$ ).

**Grafik 4. 5.** Gruplar arası toplam afc sayılarının karşılaştırması



Gruplar arası hesaplanan VKİ endometrioma olan grupta ortalama  $24 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda ise ortalama  $23,7 \pm 3,4$  kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Gruplar arası bakılan VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı (doğru) bulunmamıştır. ( $p > 0,05$ ).

**Grafik 4. 6.** Gruplar arası VKİ karşılaştırması



Tekli analizde kist çapı ile S1P ilişkisi ile persantil kolerasyonu  $r=17.3$ ,  $P=0.186$  olarak hesaplandı, istatistik olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

Linear regresyonla S1P seviyesini bağımsız olarak etkilemeyen değişkenler yaş, infertilite, afc sayısı, VKİ, AMH, CA125, hastalık süresi olarak saptanmış ve Endometriomalı hastalarda da kist boyutunun S1P düzeyini etkilediği belirlenmiştir. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,03$ ). Kistlerin bilateral olarak saptanması durumunda S1P düzeyinin arttığı ve bununda istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p=0,03$ ).

**Tablo 4. 3.** S1P üzerine etkin ve etkin olmayan değişkenler

<b>S1P</b>			
	<b>B</b>	<b>95.0% Confidence Interval for B</b>	<b>P</b>
S1P	253	-243.6-751.1	0.3
YAŞ	5.02	-6.88-16.9	0.4
İNFERTİLİTE	- 126.8	-288.4-34.7	0.12
TOPLAM AFC	-5.3	-18.8-8.1	0.4
VKİ	6.9	-8.9-22.7	0.38
AMH	18.6	-43.8-81.2	0.55
CA125	-0.03	-2.4-2.3	0.97
KİST BOYUTU	5.82	-0.327-11.3	0.038*
HASTALIK SÜRESİ	10.6	-25.8-47.0	0.56
KİSTLERDE BİLATERALİTE	-221	-422.4-19.5	0.032*

\*\*\*= istatistik olarak anlamlı ( $p<0,05$ ).



## 5. TARTIŞMA

Endometriozis endometrial dokunun (bez ve stromanın) uterin kavite dışında yerleşmesi sonucunda oluşan üreme çağındaki kadınları etkileyen dismenore, disparoni, siklik olmayan pelvik ağrı ve infertiliteye sebep olan hormon bağımlı kronik bir hastalıktır. Endometriozis tanı kriterleri stardadize edilmediğinden ve konu ile ilgili araştırmaların heterojenitesi nedeniyle endometriozisin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Genel popülasyonda endometriozis tanısı koymadaki zorluklarla birlikte üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unda endometriozis tespit edilmiştir.

Overyan endometriomalar endometriozisin sık karşılaşılan belirtileridir. Bu düzgün duvarlı, kalın bir fibrotik kapsül içerisinde kan, serum ve fibrin birikimi olan koyu-siyah, çikolata benzeri sıvı olan kistlerdir. Endometriozis hakkında birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen prevalansı, patogenezi, optimal tedavisi hala netlik kazanmamıştır. Bu netliğin sağlanması ve endometriozis tanısının hastalığın başında konması, hızlı, kolay uygulanabilir, ucuz, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir testin mevcudiyeti ile mümkündür.

Endometriozisli kadınlarda semptomların başlangıcından, tanıya kadar geçen süre yaklaşık olarak 7-12 yıl olarak saptanmıştır. Bu gecikme çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [1]. Semptomların atipik olması, değişik tanı kriterlerinin mevcudiyeti ve kesin tanı için laparoskopinin gerekmesi geç tanı konmasının en önemli nedenleridir.

Ultrasonun endometriozis tanısında kabul görmüş tek kullanım yeri endometriomalardır. Endometriomalar ultrasonografide, ekojenik kapsülle çevrili, diffüz düşük internal ekoda kistik yapılar gibi karakteristik özellikler olduğu takdirde, %90 üzerinde sensitivite ve %100'e yakın bir spesifite ile tanınırlar [129]. Peritoneal endometriozisin tanısında ise ultrason göreceli olarak yeterli değildir. Ultrason endometriomaların ve büyük derin infiltran nodüllerin tespiti dışında, endometriozis tanısında yetersiz bir tanı aracıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT), batin duvarı cerrahi skar endometrioması ve pulmoner endometriomaları göstermede etkili bir yöntemdir. Ancak, ovarian endometriomaların tanısında, pelvisteki yumuşak dokudaki farklılıkları ayırmada zayıf olduğundan etkinliği düşüktür [137]. Peritoneal yüzeydeki lezyonların küçük olmasından dolayı, yüzeysel peritoneal endometrioziste pek kullanılmamaktadır. Derin infiltran endometriozis ve bağırsak endometriozis durumunda BT incelemenin kullanımı bir miktar ilgi uyandırmıştır [138]. Fakat günümüzde endometriozisin tanısında bilgisayarlı tomografinin yeri yoktur. Manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) endometriotik lezyonların yerleşim yeri ve derinliğini belirlemede kullanımı giderek artmaktadır. Ön veya arka pelvik kompartman için Manyetik rezonans görüntüleme çok büyük avantajlara sahiptir. MRI endometriomaların tanısında sırasıyla %90 ve %98'e kadar yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. MRI'nın derin endometriozisi saptamadaki değeri, yüzeysel endometriozis implantlarına göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir [140]. MRI için en büyük sorun, yüksek maliyet ve ulaşılabilirliktir. Endometriozis tanısı için altın standart metod, tanısal laparoskopi olarak kabul edilmiştir. Günümüzde hiçbir test laparoskopinin tanısal doğruluğuna yaklaşmamaktadır. Kesin tanı laparoskopi ya da laparotomi ile eksize edilen lezyonların, histopatolojik olarak incelenmesi ile konur.

Endometriozis tanısı için periferik kanda birçok belirteç taranmış fakat hiçbir serum belirtecinin tanı için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadığı saptanmıştır. Bu belirteçler sadece deneysel aşamalarda kalmışlardır. Çalışılan belirteçler; VEGF, GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-15, monokemotaktik protein-1, interferon gama, tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler [172], CA125, CA15-3, CA19-9, CA-72 gibi özellikle onkolojide kullanıma girmiş serum belirteçleri [173], hormon reseptörleri, ötopik endometriumda aromataz P450 aktivitesi, genetik indikatörler, oksidatif stress indikatörleri ve bunların otoantikörleridir [144, 145].

Genomikler, gen ekspresyon yöntemlerini kullanarak, endometrioziste rol oynayabilecek çok sayıdaki genin gen ekspresyon şekillerini

araştırmaktadırlar [150, 151]. Gelecekte belki de küçük bir endometrial örnekleme için moleküler analizi ile peritoneal kavitedeki endometriozisin tanısı özel moleküler testler ile sağlanabilecektir [152].

Endometriozisin tanı ve takibinde en yaygın olarak kullanılan serum belirteci de CA125'tir. İleri evre endometriozisli olgularda CA-125 seviyesinin yüksek olması bu antijenin dolaşıma endometriotik hücrelerden geçtiğini düşündürmüştür [225, 226]. Ektopik endometrial hücrelerdeki CA-125 membran seviyesinin, ötopik hücrelere göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Endometriozis ile ilişkili inflamasyon durumunda periton sıvısına CA-125 geçişinin arttığı görülmüştür [227]. Maiorana ve arkadaşları endometriozisi olan olgularda CA-125 seviyesinin arttığını tespit etmişlerdir. Mol ve arkadaşlarının CA125 ölçümünün endometriozis tanısındaki yeri konulu metaanalizde evre 3 ve 4 endometriozisli olgularda CA-125 seviyesini belirteç olarak tespit etmişlerdir [228]. Çalışmamızda kaynak verilerine uygun şekilde endometrioma grubunda serum CA-125 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde ( $p=0.002$ ) yüksek tespit edilmiştir.

Günümüzde yeni non invaziv bir testin bulunması için araştırmalar devam etmektedir. Mesela, hastaların uterin yıkama sıvılarında, serumlarında veya ötopik endometrial biyopsilerinde protein profillerini incelemek için proteomiklerin kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir [153]. Eğer bu çalışmalarda endometriozisi olan ve olmayan kadınlar arasında protein ekspresyon şekilleri bakımından güçlü ve tekrarlanabilir bir fark saptanabilirse, endometriozis tanısı için non invaziv bir test kullanıma girebilecektir [152, 153].

Endometriozisli hastalarda malign hastalıklardakine benzer hücresel proliferasyon artışı ve apoptotik duyarlılığın azalması öne sürülmüştür. Benign bir hastalık olmasına rağmen, hücre büyümesi ve invazyon özellikleri ile kanser gibi davranmaktadır. Endometrioziste en önemli gelişim basamakları olan proliferasyon ve implantasyon; onkogenlerin mutasyonu, tümör baskılayıcı genlerin delesyonu, apoptozisi regüle eden genlerdeki

mutasyonlar sonucunda gelişebilmektedir. Seromüsinöz borderline, squamoz cell karsinom, adenosarkom, karsinosarkom, endometrioid stromal sarkom endometriozis ile ilişkili olabilen çok nadiren izlenen malignitelerdir. Enflamasyon, reaktif oksijen türleri, oksidatif stres, endometriomadaki demir ve hiperöstrojenizm bu tümörlerin karsinogenezinde sorumlu tutulmaktadır [66]. Endometriozis tanısı alan kadınlarda yapılan diğer bir çalışmada over, Hodgkin dışı lenfoma ve meme kanseri sıklığında artış olduğu öne sürülmüştür. Atipik endometriozis ve over kanserleriyle birlikte görülen endometrioziste, p53 tümör supresör gende yüksek oranda mutasyonlar olduğu bildirilmiştir. Normal hücreler (örn. Endotelyal hücreler) S1P'a hassas değildir fakat, tümör hücrelerinde bilinmeyen bir mekanizma ile hassasiyetin arttığı görülmüştür. S1P, endotel hücrelerinde anjiyogenez için gerekli olan matriks metalloproteaz aktivasyonuna yol açarak, tümör gelişimi esnasında yeni damarların oluşumunu ve hücre proliferasyonunu sağlar [200]. Bir çalışmada, melanoma hücrelerinin tek başına S1P<sub>2</sub>'yi eksprese ettiği tespit edilmişken [214], diğer bir çalışmada meme kanserinde [215] glioma hücreleri ve mide kanser hücrelerinin S1P<sub>2</sub> S1P<sub>2</sub> ve S1P<sub>3</sub> eksprese ettiği gözlemlendi. Normal mide hücresi S1P<sub>2</sub> eksprese ederken, S1P<sub>3</sub>'ü eksprese etmez. Gastrik kanser hücrelerinde S1P<sub>3</sub> expressionunun gösterilmesi S1P'in indüklediği hücre motilitesine katkıda bulunduğunu açıklamaktadır. Wilms tümürlü hastalarda, S1P<sub>1</sub> reseptörü, hücre migrasyonu ve invazyonuna neden olmaktadır [216]. S1P insan meme kanser hücrelerinde estrogen-bağımlı tümörigenezisi başlatmaktadır ve insan glioblastoma hücrelerinin invazyonuna neden olmaktadır [218]. S1P'in özellikle belli tümör hücre serilerinde, motilite engelleyici etkisi, bu bileşiğin veya onu taklit edenlerin metastazı baskılayan faydalı ajanlar olabileceğini tavsiye etmektedir. İncelenen 7 tümör hücre serisinin motilitesi S1P varlığında inhibe edilmiştir. Endometriozisli kadınların ötopik ve ektopik endometriumundaki endometrial değişikliklerden bir tanesi de apoptozisin regülasyonundaki değişikliklerdir. Elektron mikroskopik çalışmalar, endometrial epitelyal hücrelerin içinde, geç sekretuar fazda, apoptotik cisimciklerin varlığını kanıtlamıştır .S1P apoptozisi inhibe eder [168]. S1P ve öncül maddeler olan seramid ve sfingozin

arasındaki denge, hücre ölümünde önemli bir faktördür [191]. Aynı zamanda S1P'nin, hücre içinde etki gösterdiği, hücre proliferasyonunu hızlandırdığı ve bağımsız olarak apoptosisi baskıladığı bilinmektedir [229].

S1P'nin angiogeneziste ve apoptoziste etkin bir rolü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. S1P'in endometriozisli hastalarda serum değerinin arta bileceği göz önünde bulundurularak bu testin endometriozis tanısında non-invaziv bir test olabileceği düşünülmüştür. Literatürde serumda S1P'nin değerlendirilmesi açısından çalışmalar çok kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda serum S1P düzeyi malign hastalar ve hipertansif preeklampatik gebeler üzerinde ölçülmüştür. Bugüne kadar bizim çalışmamıza benzer bir çalışma yapılmamış. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Pietro Santulli ve arkadaşları 16 endometrioması olan hastada endometrioma kapsülünden alınan biyopside S1P reseptörünü değerlendirmişlerdir. Endometriyotik lezyonlarda, sfingozin-1-fosfat seviyesini ve reseptörlerinin düzenlenmesinde rol oynayan enzimlerin ekspresyonu, azaltılmış sfingozin-1-fosfat katabolizması lehine genel olarak deregüle edilmiştir. Çalışmanın sonucunda endometriyotik lezyonların oluşmasında ve hayatta kalmasında sfingosin 1 fosfatın anlamlı rolü olduğu gösterilmiştir. Fakat bizim çalışmamızda serumda S1P değerine bakıldığında, gruplar arasında bakılan S1P değeri endometrioma olan grupta ortalama  $444.9 \pm 220.4$  nm, kontrol grubunda ise ortalama  $425 \pm 184.9$  nm olarak bulunmuştur. Gruplar arası S1P değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $P=0.8$ ).

İnfertil kadınların %20-40'ında endometriozis mevcuttur [7]. Badawy ve ark. Yaptıkları çalışmada peritoneal makrofajların yüksek bazal aktivasyonunu ve periton sıvısındaki VEGF, interleokinler ve TNF-alfa'nın sperm motilitesini azaltıp, sperm fagositozunu artırarak veya fertilizasyonu önleyerek fertilitiyi bozabileceğini öne sürülmüşlerdir. Endometrioziste periton sıvısındaki artmış prostoglandin seviyelerinin tubal motiliteyi bozduğu, dolayısı ile oosit tutulum ve transportunu etkilediğini, ayrıca luteinize olmuş fakat rüptüre olmamış follikül sendromuna ve korpus luteum defektlerine yol açabileceğini göstermişlerdir[108]. Endometriozisin infertiliteye sebep olup

olmadığı halen tartışmalı bir konudur. Kanıtlar sebep olduğu yönündedir. Endometriozisin hormonal, immunolojik ve üreme sistemi fizyolojisini nasıl etkilediğine dair önemli veriler mevcuttur. Bu veriler daha çok yardımcı üreme teknikleri ve oosit donasyon programlarından gelen verilerdir. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak endometrioma bulunan grupta infertilite oranı %43,3 olarak saptanmış olup, kontrol grubunda bu oran %0 olarak saptanmıştır. Grup gözlenmeksizin hastaların toplam infertilite oranı %21,7 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında en az 1 kez canlı doğum elde etme oranı endometrioma grubunda %30, kontrol grubunda %63,3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar göz önünde bulundurularak, bizim çalışmamız da dahil olmak üzere endometriozis ve hatta endometriomanın tedavi edilmediği takdirde fertilitiyi önemli oranda etkilediği gösterilmiştir.

S1P ile over rezervi ve AMH arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. Overler tarafından dolaşıma salınan AMH'nin ölçülebilen serum düzeyleri ovaryan follikül havuzunu yansıtır. Bu nedenle, AMH'nin ovaryan cerrahi sonrasındaki rezervi ve gonadotropinlere olası yanıtı göstermede mükemmel bir klinik belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. Endometrioma tedavisinde kistektominin güvenilirliği son dönemlerde sorgulanmaya başlanmıştır. Kistektomi sırasında over rezervinin azalmasının 2 nedeni vardır:

1-Cerrahi sırasında kist doğru planda ve hiç zorlanmadan soyularak çıkarılsa dahi kist ile birlikte normal ovaryan doku da çıkarılmaktadır,

2-cerrahi sırasında hemostazı sağlamak için elektrocerrahi koagülasyon yapılmaktadır.

Fedele ve arkadaşları laparoskopik olarak overe sütür atmanın bipolar koter uygulamasından daha az travmatik olduğunu ileri sürmüşlerdir [124]. Ovaryan kistektomi sonrası over rezervinin azaldığı yeni çalışmalarda da gösterilmiştir [125]. Ovaryan endometrioma tedavi edilmezse fertilitiyi azaltır. Unilateral endometriotik kistler değerlendirilirken karşı taraf overin dikkatli bir şekilde incelenmesi gerekir. Endometriotik kistlerin diğer kistlerle

karşılaştırıldığında follikül sayısında azalma ve vasküler aktivitede bozulmaya yol açtığı görülmüştür. Bu saptanan bulgulara göre endometrioma tedavi edilmeden bırakılırsa fertilitiyi bozmaktadır. Ancak tedavi edildiğinde de over rezervinde azalmaya yol açarak yine fertilitide azalmaya neden olmaktadır. Şüpheli olgularda ovaryan rezervi değerlendirmek için AFC ve AMH ölçümleri yapılmalıdır. Avrupa Üreme Tıbbı ve Embriyoloji Derneği'nin (ESHRE) kılavuzlarına göre 3 cm'den daha büyük olan endometriomalar IVF tedavisi öncesinde cerrahi olarak çıkarılmalıdır [128]. ESHRE kılavuzlarına göre 3 cm'nin üzerindeki ovaryan endometriomalara laparoskopik kistektomi uygulanmasının YÜT ile elde edilen oosit sayısını azaltmadığı ve tecrübeli kişilerce uygulandığında yararlı bir yöntem olduğu vurgulanmıştır.

Üreme sisteminde S1P germ hücrelerini in vivo ve in vitro apoptozisten korur, oositin ve embrionun implante olabilme potansiyelini artırır. Over hiperstimulyasyonu kadınlardan elde edilen follikuler sıvıdaki yoğun lipoproteinler (FF-HDL'ler)'le S1P'in sıkı bağlantısı tespit edilmiştir [219]. Başka bir çalışmada, FF-HDL'ye bağlı olan S1P, S1PR3 ve RAC1 aktive ederek, granulöza hücrelerinin göç mekanizmasında ve corpus luteumun gelişiminde katkısı bulunmuştur [219]. Ovaryan follikülün korpus luteuma geçişinde anjiogenezis gelişimi rol oynadığından ve follikuler sıvıdaki S1P'in anjiogeneziste etkisi göz önüne alınacak olursa, S1P'in over fonksiyonunda önem taşıdığı düşünülmüştür [219]. Antikanser tedavisinin prematür over yetmezliğine ve infertiliteye neden olabileceği gösterilmiştir. Farelerde yapılan çalışmalarda radyasyona bağlı oosit kaybının in vivo S1P ile önlenilebileceği gösterilmiştir [230]. Başka bir çalışmada, farelerde S1P'yi lokal olarak uygulamanın sonucunda, ovaryan folliküllerin yapılan kemoterapiden sonra hücre ölümünden korunduğu tespit edilmiştir [231, 232]. İki farklı sfingolipidin (ceramide ve sfingozin-1-fosfat) hücrenin apoptozise bağlı olarak ölüp ölmeyeceğini belirlemede önemli bir rol oynadığına dair kanıtlar vardır [191]. Ceramide hücre membranındaki sfingomiyelinden sfingomiyelinaz enzimi aracılığıyla sentezlenir. Bu enzim kemoterapi ilaçları, iyonize radyasyon gibi çeşitli stres faktörleri altında aktive olarak hücre büyümesini ve apoptozisi

tetikleyen ajan olarak rol oynar, S1P ise sfingozinden sfingozin kinaz aracılığıyla sentezlenerek proliferatif hücrelerin hücre büyümesini ve diferansiyasyonunu regüle eder ve artmış ceramide bağlı gelişen apoptozu dengeler[159]. Birçok çalışmada S1P'in antiapoptoz fonksiyonu sayesinde oositi apoptozdan koruduğu, proliferasyon ve anjiogenez fonksiyonu sayesinde ise follikulun büyüme hızını arttırdığı, korpus luteumun oluşumunu hızlandırdığı, transplante edilen embriyoların hayatta kalma oranını arttırdığı ve çeşitli inaktif hücrelerde DNA sentezini ve hücre bölünmesini arttırdığı gösterilmiştir [188, 203, 221]. Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya paralel olarak benzer sonuçlar saptanmıştır. Çalışmamızda iki grup arası AMH ve AFC sayıları değerlendirilerek karşılaştırıldı. Gruplar arası bakılan AFC sayısı endometrioma olan grupta ortalama  $8.6 \pm 5.9$ , kontrol grubunda ise ortalama  $16.4 \pm 12.2$  olarak bulundu. Gruplar arası bakılan AFC sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0.01$ ). Gruplar arası bakılan AMH değeri endometrioma olan grupta ortalama  $1.9 \pm 1.5$  ng/ml kontrol grubunda ise ortalama  $2.7 \pm 2.4$  ng/ml olarak bulundu. Gruplar arası AMH değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da ( $P=0.2$ ), kontrol grubunda AMH değeri daha yüksek izlendi.

Bizim çalışmamızda da 60 kişiden 30'u adneksiyal kitle (endometrioma) tespit edilen, opere edilen ve takip edilen hastalar, hasta grubunu teşkil ederken, endometrioması olmayan kişilerden 30'u kontrol grubunu oluşturmuştur. Kontrol ve hasta grubuna dahil edilmek üzere 20-45 yaş arası hastalar seçilmiştir. S1P yi etkileyen dahili hastalıkları olan (malın, autoimmün hastalıklar, geçirilmiş ameliyat ve vb) hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya iki grup arasında serum S1P değerleri ölçümüştür ve kist boyutu ile ilişkisi araştırılmıştır. Sonuc olarak sadece kist boyutu ve S1P değeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır, fakat bu karşılaştırmaya yaş, infertilite, AFC sayısı, VKİ, AMH, CA125, hastalık süresi eklenince kist boyutu ve bu kistlerin bilateral olması S1P değerini istatistik olarak anlamlı etkilediği izlenmiştir.



Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında değişken hasta yaşlarının yanı sıra hasta grupları 30 olarak az sayıdadır, ultrasonografik olarak konan kist tanısı farklı doktorlar tarafından yapılmıştır ve bu kistlere laparoskopik veya laparatomik olarak histopatolojik tanı konmamıştır, bu kistlerin kuvvetle muhtemel endometrioma olduğu düşünülse de tanı kesin değildir, aynı zamanda bu hastalarda S1P düzeyini henüz bilemediğimiz ve değiştirebilen faktörler araştırılmamıştır, sonuçların değişkenliğini daha detaylı ve kapsamlı değerlendirilmesi için daha çok hasta sayısı ve daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır ve daha kolere hasta seçimi yapılması gerekmektedir ve bunun sonucunda S1P'in endometriozisli hastalarda non-invaziv bir tanı testi olarak kullanılması tartışılmalıdır.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmamızın sonucunda endometriozis tanısı için kullanılan periferik kanda serum belirteci CA125'in seviyesi istatistiksel olarak anlamlı şekilde ( $p=0.002$ ) yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamızda AMH değeri endometrioma olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı, fakat gruplar arası bakılan AFC sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p=0.01$ ).

Baktığımız kanda S1P değeri endometrioma olan grupla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $P=0.8$ ).

Sadece kist boyutu ve S1P değerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı, fakat bu karşılaştırmaya yaş, infertilite, AFC sayısı, VKİ, AMH, CA125, hastalık süresi eklenince kist boyutu ve bu kistlerin bilateral olması S1P değerini istatistik olarak anlamlı etkilediği izlendi ( $p=0,03$ ).

Elde ettiğimiz sonuçların değişkenliğini, daha detayli ve kapsamlı değerlendirilmesi için daha çok hasta sayısı gerekmektedir ve daha kolere hasta seçimi yapılması gerekmektedir. Bu çalışmanın S1P'in endometriozisli hastalarda non-invaziv bir tanı testi olarak kullanılması konusunda daha geniş kapsamlı çalışmalara yol gösterici olmasını ümit etmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Garcia-Velasco, J.A. and E. Somigliana, *Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch*. Human Reproduction, 2009. **24**(3): p. 496-501.
2. Sanfilippo, J.S., et al., *Substance P in peritoneal fluid*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. **166**(1): p. 155-159.
3. Haney, A.F. *Endometriosis:ptogenesis and pathophysiology*. In: Wilson EA.ed. *Endometriosis*. New York, NY:AR 1987. 23-51.
4. Koninckx, P.R., et al., *Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain*. Fertility and sterility, 1991. **55**(4): p. 759-765.
5. Houston, D.E., et al., *Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970–1979*. American journal of epidemiology, 1987. **125**(6): p. 959-969.
6. D'hooghe, T.M., et al. *Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved?* in *Seminars in reproductive medicine*. 2003. Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
7. Ozkan, S., W. Murk, and A. Arici, *Endometriosis and infertility*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008. **1127**(1): p. 92-100.
8. Eskenazi, B. and M.L. Warner, *Epidemiology of endometriosis*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 1997. **24**(2): p. 235-258.
9. Koninckx, P.R., *Is mild endometriosis a disease?: Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women?* Human Reproduction, 1994. **9**(12): p. 2202-2205.
10. Hemmings, R., et al., *Evaluation of risk factors associated with endometriosis*. Fertility and sterility, 2004. **81**(6): p. 1513-1521.
11. Viganò, P., et al., *Endometriosis: epidemiology and aetiological factors*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2004. **18**(2): p. 177-200.
12. Moen, M.H. and P. Magnus, *The familial risk of endometriosis*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1993. **72**(7): p. 560-564.
13. Grimes, D.A., et al., *Systemic lupus erythematosus and reproductive function: a case-control study*. American journal of obstetrics and gynecology, 1985. **153**(2): p. 179-184.
14. Hornstein, M.D., et al., *Association between endometriosis, dysplastic naevi and history of melanoma in women of reproductive age*. Human Reproduction, 1997. **12**(1): p. 143-145.
15. Simpson, J.L., et al., *HLA associations in endometriosis*. American journal of obstetrics and gynecology, 1984. **148**(4): p. 395-397.
16. Maxwell, C., et al., *No HLA- DR specificity is associated with endometriosis*. HLA, 1989. **34**(2): p. 145-147.
17. Hediger, M.L., H.J. Hartnett, and G.M.B. Louis, *Association of endometriosis with body size and figure*. Fertility and sterility, 2005. **84**(5): p. 1366-1374.
18. Vignali, M., et al., *Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives*. Fertility and sterility, 2002. **78**(4): p. 665-678.

19. Liu, D. and A. Hitchcock, *Endometriosis: Its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 1987. **25**(5): p. 427-427.
20. Abrao, M.S., et al., *Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis*. Human Reproduction, 2007. **22**(12): p. 3092-3097.
21. Jones, H.W. and J.A. Rock, *Te Linde's operative gynecology*. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.
22. Taketani, Y., K. Matsuura, and P. Koninckx, *Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model-Discussion*. Gynecologic and Obstetric Investigation, 1999. **47**: p. 21-22.
23. Javert, C.T., *The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement*. American journal of obstetrics and gynecology, 1952. **64**(4): p. 780-806.
24. Balasch, J., et al., *Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study*. Human reproduction, 1996. **11**(2): p. 387-391.
25. Flores, M., et al., *Endometriosis del ileon como causa de obstrucción intestinal*. Revista de Gastroenterología del Perú, 2012. **32**(4): p. 405-410.
26. Dickinson, C., *Could tight garments cause endometriosis?* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1999. **106**(10): p. 1003-1005.
27. Von Recklinghausen, F., *Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: their origin as remnants of the wolffian body*. Wien Klin Wochenschr, 1896. **8**: p. 530.
28. Sasson, I.E. and H.S. Taylor, *Stem cells and the pathogenesis of endometriosis*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008. **1127**(1): p. 106-115.
29. Dmowski, W., R.W. Steele, and G.F. Baker, *Deficient cellular immunity in endometriosis*. American journal of obstetrics and gynecology, 1981. **141**(4): p. 377-383.
30. Ho, H.N., M.Y. Wu, and Y.S. Yang, *Peritoneal cellular immunity and endometriosis*. American Journal of Reproductive Immunology, 1997. **38**(6): p. 400-412.
31. Lebovic, D.I., M.D. Mueller, and R.N. Taylor, *Immunobiology of endometriosis*. Fertility and sterility, 2001. **75**(1): p. 1-10.
32. Aplin, A., et al., *Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins*. Pharmacological reviews, 1998. **50**(2): p. 197-264.
33. Nowak, N., et al., *Intraperitoneal inflammation decreases endometriosis in a mouse model*. Human reproduction, 2008. **23**(11): p. 2466-2474.
34. D'Hooghe, T.M. and S. Debrock, *Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons*. Human reproduction update, 2002. **8**(1): p. 84-88.
35. Matorras, R., et al., *Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome*. Lupus, 2007. **16**(9): p. 736-740.

36. Sinaii, N., et al., *High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis*. Human reproduction, 2002. **17**(10): p. 2715-2724.
37. STEELE, R.W., W. Dmowski, and D.J. MARMER, *Immunologic aspects of human endometriosis*. American Journal of Reproductive Immunology, 1984. **6**(1): p. 33-36.
38. Gleicher, N., et al., *Lymphocyte subsets in endometriosis*. Obstetrics & Gynecology, 1984. **63**(4): p. 463-466.
39. Odukoya, O., et al., *Endometriosis: The prevalence of endometrial immunoglobulin G antibodies in patients with endometriosis*. Human Reproduction, 1995. **10**(5): p. 1214-1219.
40. Dmowski, W.P., et al., *The effect of endometriosis, its stage and activity, and of autoantibodies on in vitro fertilization and embryo transfer success rates*. Fertility and sterility, 1995. **63**(3): p. 555-562.
41. MORI, H., et al., *Peritoneal Fluid Interleukin- 1 $\beta$  and Tumor Necrosis Factor in Patients With Benign Gynecologic Disease*. American Journal of Reproductive Immunology, 1991. **26**(2): p. 62-67.
42. Ryan, I.P., et al., *Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis*. Fertility and sterility, 1995. **63**(4): p. 929-932.
43. Vincenti, V., et al., *Assignment of the vascular endothelial growth factor gene to human chromosome 6p21. 3*. Circulation, 1996. **93**(8): p. 1493-1495.
44. Donnez, J., et al., *Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis*. Human Reproduction, 1998. **13**(6): p. 1686-1690.
45. Wu, G., et al., *Involvement of COX-2 in VEGF-induced angiogenesis via P38 and JNK pathways in vascular endothelial cells*. Cardiovascular research, 2006. **69**(2): p. 512-519.
46. Braun, D.P., J. Ding, and W.P. Dmowski, *Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor- $\alpha$  in women with endometriosis*. Fertility and sterility, 2002. **78**(4): p. 727-732.
47. Park, J.K., et al., *Glycodelin mediates the increase in vascular endothelial growth factor in response to oxidative stress in the endometrium*. American journal of obstetrics and gynecology, 2006. **195**(6): p. 1772-1777.
48. Daftary, G.S. and H.S. Taylor, *EMX2 gene expression in the female reproductive tract and aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(5): p. 2390-2396.
49. Bischoff, F.Z. and J.L. Simpson, *Heritability and molecular genetic studies of endometriosis*. Human reproduction update, 2000. **6**(1): p. 37-44.
50. Kennedy, S. *Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2003. Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
51. Baxter, S., E. Thomas, and I. Campbell, *GSTM1 null polymorphism and susceptibility to endometriosis and ovarian cancer*. Carcinogenesis, 2001. **22**(1): p. 63-66.

52. Attar, R., et al., *Association of interleukin 1beta gene (+ 3953) polymorphism and severity of endometriosis in Turkish women*. Molecular biology reports, 2010. **37**(1): p. 369-374.
53. Körner, M., E. Burckhardt, and L. Mazzucchelli, *Higher frequency of chromosomal aberrations in ovarian endometriosis compared to extragonadal endometriosis: a possible link to endometrioid adenocarcinoma*. Modern pathology, 2006. **19**(12): p. 1615-1623.
54. de la Cuesta, R.S., et al., *Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer*. Gynecologic oncology, 1996. **60**(2): p. 238-244.
55. de la Cuesta, R.S., et al., *Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2004. **113**(1): p. 87-93.
56. Gurates, B. and S.E. Bulun. *Endometriosis: the ultimate hormonal disease*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2003. Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
57. Zeitoun, K.M. and S.E. Bulun, *Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target*. Fertility and sterility, 1999. **72**(6): p. 961-969.
58. Zeitoun, K., et al., *Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element*. Molecular endocrinology, 1999. **13**(2): p. 239-253.
59. Yang, S., et al., *Regulation of aromatase P450 expression in endometriotic and endometrial stromal cells by CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBPs): decreased C/EBP $\beta$  in endometriosis is associated with overexpression of aromatase*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(5): p. 2336-2345.
60. Stocco, D.M., et al., *Multiple signaling pathways regulating steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein expression: more complicated than we thought*. Molecular endocrinology, 2005. **19**(11): p. 2647-2659.
61. Attar, E. and S. Bulun, *Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects*. Human reproduction update, 2006. **12**(1): p. 49-56.
62. Zeitoun, K., et al., *Deficient 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 Expression in Endometriosis: Failure to Metabolize 17 $\beta$ -Estradiol 1*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(12): p. 4474-4480.
63. Bruner-Tran, K.L., et al., *Experimental endometriosis in immunocompromised mice after adoptive transfer of human leukocytes*. Fertility and sterility, 2010. **93**(8): p. 2519-2524.
64. Worley, M.J., et al., *Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis*. International journal of molecular sciences, 2013. **14**(3): p. 5367-5379.

65. Maeda, D. and I.-M. Shih, *Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms*. *Advances in anatomic pathology*, 2013. **20**(1): p. 45.
66. Mikami, Y., *Endometriosis-related ovarian neoplasms: pathogenesis and histopathologic features*. *Diagnostic Histopathology*, 2014. **20**(9): p. 357-363.
67. Jiang, X., et al., *Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci*. *Cancer research*, 1996. **56**(15): p. 3534-3539.
68. Obata, K., et al., *Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors*. *Cancer research*, 1998. **58**(10): p. 2095-2097.
69. Wood, D. and D. Levison, *Atrophy and apoptosis in the cyclical human endometrium*. *The Journal of pathology*, 1976. **119**(3): p. 159-166.
70. Otsuki, Y., et al., *Cyclic bcl-2 gene expression in human uterine endometrium during menstrual cycle*. *The Lancet*, 1994. **344**(8914): p. 27-29.
71. Kerr, J.F., A.H. Wyllie, and A.R. Currie, *Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics*. *British journal of cancer*, 1972. **26**(4): p. 239.
72. Gebel, H.M., et al., *Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis*. *Fertility and sterility*, 1998. **69**(6): p. 1042-1047.
73. Jenkins, S., D.L. Olive, and A.F. Haney, *Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution*. *Obstetrics & Gynecology*, 1986. **67**(3): p. 335-338.
74. BAKANLIĞI, S., Ş.E.E.V.A. HASTANESİ, and Ş. GÖKER, *ENDOMETRİOZİSLİ HASTALARIN MENSES KANINDA APOPTOZİS*.
75. Punnonen, R., P. Klemi, and V. Nikkanen, *Postmenopausal endometriosis*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1980. **11**(3): p. 195-200.
76. Harada, T., T. Iwabe, and N. Terakawa, *Role of cytokines in endometriosis*. *Fertility and sterility*, 2001. **76**(1): p. 1-10.
77. Braun, D.P., et al., *Cytolysis of eutopic and ectopic endometrial cells by peripheral blood monocytes and peritoneal macrophages in women with endometriosis*. *Fertility and sterility*, 1998. **69**(6): p. 1103-1108.
78. McLaren, J., et al., *Immunolocalization of the apoptosis regulating proteins Bcl-2 and Bax in human endometrium and isolated peritoneal fluid macrophages in endometriosis*. *Human reproduction*, 1997. **12**(1): p. 146-152.
79. Meresman, G.F., et al., *Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis*. *Fertility and sterility*, 2002. **77**(6): p. 1141-1147.
80. Dimitrov, R., et al., *Characterization of clonogenic stromal cells isolated from human endometrium*. *Reproduction*, 2008. **135**(4): p. 551-558.
81. Wolff, E.F., et al., *Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis*. *Reproductive sciences*, 2007. **14**(6): p. 524-533.
82. Gargett, C.E., K.E. Schwab, and J.A. Deane, *Endometrial stem/progenitor cells: the first 10 years*. *Human reproduction update*, 2015: p. dm051.

83. Hufnagel, D., et al. *The role of stem cells in the etiology and pathophysiology of endometriosis*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2015. Thieme Medical Publishers.
84. Rier, S. and W.G. Foster. *Environmental dioxins and endometriosis*. in *Seminars in reproductive medicine*. 2003. Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA. Tel.:+ 1 (212) 584-4662.
85. Fanton, J.W. and J.G. Golden, *Radiation-induced endometriosis in Macaca mulatta*. *Radiation research*, 1991. **126**(2): p. 141-146.
86. Rier, S.E., et al., *Endometriosis in rhesus monkeys (Macaca mulatta) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin*. *Toxicological Sciences*, 1993. **21**(4): p. 433-441.
87. Koninckx, P., et al., *Dioxin pollution and endometriosis in Belgium*. *Human Reproduction*, 1994. **9**(6): p. 1001-1002.
88. Mayani, A., et al., *Dioxin concentrations in women with endometriosis*. *Human Reproduction*, 1997. **12**(2): p. 373-375.
89. Myers, J., et al. *The emerging science of endocrine disruption*. in *International Seminar On Nuclear War And Planetary Emergencies—30th Session: Anniversary Celebrations: The Pontifical Academy of Sciences 400th—The “Ettore Majorana” Foundation and Centre for Scientific Culture 40th—HH John Paul II Apostolate 25th—Climate/Global Warming: The Cosmic Ray Effect; Effects on Species and Biodiversity; Human Effects; Paleoclimate Implications Evidence for Global Warming—Pollution: Endocrine Disrupting Chemicals; Hazardous Material; Legacy Wastes and Radioactive Waste Management in USA, Europe, Southeast Asia and Japan—The Cultural Planetary Emergency: Role of the Media; Intolerance; Terrorism; Iraqi Perspective; Open Forum Debate—AIDS and Infectious Diseases: Ethics in Medicine; AIDS Vaccine Strategies—Water: Water Conflicts in the Middle East—Energy: Developing Countries; Mitigation of Greenhouse Warming—Permanent Monitoring Panels Reports—Workshops: Long-Term Stewardship of Hazardous Material; AIDS Vaccine Strategies and Ethics*. 2004. World Scientific.
90. Esinler, I., et al., *Abdominal wall endometriosis without previous surgery*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2004. **24**(8): p. 931-931.
91. Falcone, T. and D.I. Lebovic, *Clinical management of endometriosis*. *Obstetrics & Gynecology*, 2011. **118**(3): p. 691-705.
92. Fauconnier, A. and C. Chapron, *Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications*. *Human reproduction update*, 2005. **11**(6): p. 595-606.
93. Alborzi, S., et al., *The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas*. *Fertility and sterility*, 2014. **101**(2): p. 427-434.
94. Hughesdon, P., *The structure of endometrial cysts of the ovary*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1957. **64**(4): p. 481-487.
95. Nezhat, F., et al., *Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis*. *The Journal of reproductive medicine*, 1992. **37**(9): p. 771-776.



96. Brosens, I.A., et al., *The endometriosis cycle and its derailments*. Human Reproduction, 1994. **9**(5): p. 770-771.
97. Jain, S. and M.E. Dalton, *Chocolate cysts from ovarian follicles*. Fertility and sterility, 1999. **72**(5): p. 852-856.
98. Donnez, J., et al., *The concept of 'adenomyotic disease of the retroperitoneal space' is born*. Gynaecological Endoscopy, 2001. **10**(2): p. 91-94.
99. Vercellini, P., et al., *'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2009. **116**(3): p. 366-371.
100. Price, D.T., et al., *Vesical endometriosis: report of two cases and review of the literature*. Urology, 1996. **48**(4): p. 639-643.
101. Roberts, L.M., J. Redan, and H. Reich, *Extraperitoneal endometriosis with catamenial pneumothoraces: a review of the literature*. JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons, 2003. **7**(4): p. 371.
102. Sciume, C., et al., *Intestinal endometriosis: an obscure cause of cyclic rectal bleeding*. Annali italiani di chirurgia, 2003. **75**(3): p. 379-84; discussion 385.
103. Mathias, S.D., et al., *Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates*. Obstetrics & Gynecology, 1996. **87**(3): p. 321-327.
104. Zugor, V. and G. Schott, *Endometriosis involving the ureter. The Erlangen experience exemplified by two case reports*. Aktuelle Urologie, 2007. **38**(1): p. 55-58.
105. Acar, T., et al., *Endometriosis within the sigmoid colon/extragenital endometriosis*. Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi, 2015. **31**(4): p. 250.
106. Bancroft, K., C. Vaughan Williams, and M. Elstein, *Pituitary-ovarian function in women with minimal or mild endometriosis and otherwise unexplained infertility*. Clinical endocrinology, 1992. **36**(2): p. 177-181.
107. Matorras, R., et al., *Infertile women with and without endometriosis: a case control study of luteal phase and other infertility conditions*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1996. **75**(9): p. 826-831.
108. Badawy, S.Z., et al., *Cellular components in peritoneal fluid in infertile patients with and without endometriosis*. Fertility and sterility, 1984. **42**(5): p. 704-708.
109. Prough, S.G., et al., *Peritoneal fluid fractions from patients with endometriosis do not promote two-cell mouse embryo growth*. Fertility and sterility, 1990. **54**(5): p. 927-930.
110. Kao, L., et al., *Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility*. Endocrinology, 2003. **144**(7): p. 2870-2881.
111. Lobo, R.A. and D.R. Mishell, *Mishell's textbook of infertility, contraception, and reproductive endocrinology*. 1997: Blackwell Science.
112. Giudice, L.C., et al., *The molecular basis for implantation failure in endometriosis*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2002. **955**(1): p. 252-264.
113. Lessey, B., et al., *Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. **79**(2): p. 643-649.

114. Donnez, J., et al., *Combined (hormonal and microsurgical) therapy in infertile women with endometriosis*. Fertility and sterility, 1987. **48**(2): p. 239-242.
115. Jones, K.D. and C. Sutton, *Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas*. Human Reproduction, 2002. **17**(3): p. 782-785.
116. Kitajima, M., et al., *Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis*. Fertility and sterility, 2011. **96**(3): p. 685-691.
117. Roman, H., et al., *Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas*. Human Reproduction, 2010: p. deq069.
118. Dogan, E., et al., *Retrospective analysis of follicle loss after laparoscopic excision of endometrioma compared with benign nonendometriotic ovarian cysts*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2011. **114**(2): p. 124-127.
119. Celik, H.G., et al., *Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels*. Fertility and sterility, 2012. **97**(6): p. 1472-1478.
120. Andersen, C.Y. and A.G. Byskov, *Estradiol and regulation of anti-Müllerian hormone, inhibin-A, and inhibin-B secretion: analysis of small antral and preovulatory human follicles' fluid*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(10): p. 4064-4069.
121. Streuli, I., et al., *Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids*. Fertility and sterility, 2008. **90**(2): p. 395-400.
122. Hazout, A., et al., *Serum antimüllerian hormone/müllerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol*. Fertility and sterility, 2004. **82**(5): p. 1323-1329.
123. Hachisuga, T. and T. Kawarabayashi, *Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles*. Human Reproduction, 2002. **17**(2): p. 432-435.
124. Fedele, L., et al., *Bipolar electrocoagulation versus suture of solitary ovary after laparoscopic excision of ovarian endometriomas*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2004. **11**(3): p. 344-347.
125. Lee, D.-Y., et al., *Effects of laparoscopic surgery on serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-aged women with endometrioma*. Gynecological Endocrinology, 2011. **27**(10): p. 733-736.
126. Donnez, J., et al., *Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery*. Fertility and sterility, 2010. **94**(1): p. 28-32.
127. Jadoul, P., et al., *Surgical treatment of ovarian endometriomas: state of the art?* Fertility and sterility, 2012. **98**(3): p. 556-563.
128. Gelbaya, T.A., et al., *Management of endometrioma prior to IVF: compliance with ESHRE guidelines*. Reproductive biomedicine online, 2010. **21**(3): p. 325-330.

129. Ballard, K., K. Lowton, and J. Wright, *What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis*. Fertility and sterility, 2006. **86**(5): p. 1296-1301.
130. Okaro, E. and G. Condous, *Diagnostic and therapeutic capabilities of ultrasound in the management of pelvic pain*. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology, 2005. **17**(6): p. 611-617.
131. Chapron, C., et al., *Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis*. Human Reproduction, 1998. **13**(8): p. 2266-2270.
132. Fedele, L., et al., *Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis*. Obstetrics & Gynecology, 1998. **91**(3): p. 444-448.
133. Balleyguier, C., et al., *Ureteral endometriosis: the role of magnetic resonance imaging*. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists, 2004. **11**(4): p. 530-536.
134. Bazot, M., et al., *Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison*. Human Reproduction, 2003. **18**(8): p. 1686-1692.
135. Piketty, M., et al., *Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination*. Human Reproduction, 2009. **24**(3): p. 602-607.
136. Bazot, M., et al., *Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis*. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2004. **24**(2): p. 180-185.
137. Cody, R.F. and S.M. Ascher, *Diagnostic value of radiological tests in chronic pelvic pain*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2000. **14**(3): p. 433-466.
138. van der Wat, J. and M.D. Kaplan, *Modified virtual colonoscopy: a noninvasive technique for the diagnosis of rectovaginal septum and deep infiltrating pelvic endometriosis*. Journal of minimally invasive gynecology, 2007. **14**(5): p. 638-643.
139. Donnez, J., M. Nisolle, and J. Squifflet, *Ureteral endometriosis: a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules*. Fertility and sterility, 2002. **77**(1): p. 32-37.
140. Kinkel, K., et al., *Diagnosis of endometriosis with imaging: a review*. European radiology, 2006. **16**(2): p. 285-298.
141. Kennedy, S., et al., *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis*. Human reproduction, 2005. **20**(10): p. 2698-2704.
142. Yamashita, Y., et al., *Influence of severe endometriosis on gene expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in granulosa cells from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer*. Fertility and sterility, 2002. **78**(4): p. 865-871.
143. Othman, E.E.-D.R., et al., *Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2008. **137**(2): p. 240-246.
144. De Carvalho, C.V., et al., *Genetic polymorphisms of cytochrome P450c17 $\alpha$  (CYP17) and progesterone receptor genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk*. Gynecological endocrinology, 2007. **23**(1): p. 29-33.

145. Jackson, L., et al., *Oxidative stress and endometriosis*. Human reproduction, 2005. **20**(7): p. 2014-2020.
146. Bilibio, J.P., et al., *Serum prolactin and CA-125 levels as biomarkers of peritoneal endometriosis*. Gynecologic and obstetric investigation, 2014. **78**(1): p. 45-52.
147. Shen, A., et al., *Diagnostic value of serum CA125, CA19-9 and CA15-3 in endometriosis: A meta-analysis*. 2015, SAGE Publications.
148. Park, C. and S. Kim, *Rupture of an endometrioma with extremely high serum CA-125 level (> 10,000 IU/ml) and ascites resembling ovarian cancer*. European journal of gynaecological oncology, 2013. **35**(4): p. 469-472.
149. Chen, F.-P., et al., *The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis*. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 1998. **77**(6): p. 665-665.
150. Wang, Y., et al., *Genome-wide microarray analysis of long non-coding RNAs in eutopic secretory endometrium with endometriosis*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2015. **37**(6): p. 2231-2245.
151. Xiaoyu, L., et al., *Serum differential proteomic analysis of endometriosis and adenomyosis by iTRAQ technique*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2014. **182**: p. 62-65.
152. Hsu, C.-M., et al., *The role of apurinic/aprimidinic endonuclease DNA repair gene in endometriosis*. Cancer Genomics-Proteomics, 2014. **11**(6): p. 295-301.
153. Zhang, H., et al., *Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls*. Fertility and sterility, 2006. **86**(2): p. 274-282.
154. Verzijl, D., S.L. Peters, and A.E. Alewijnse, *Sphingosine-1-phosphate receptors: zooming in on ligand-induced intracellular trafficking and its functional implications*. Molecules and cells, 2010. **29**(2): p. 99-104.
155. Tani, M., M. Ito, and Y. Igarashi, *Ceramide/sphingosine/sphingosine 1-phosphate metabolism on the cell surface and in the extracellular space*. Cellular signalling, 2007. **19**(2): p. 229-237.
156. Bandhuvula, P. and J.D. Saba, *Sphingosine-1-phosphate lyase in immunity and cancer: silencing the siren*. Trends in molecular medicine, 2007. **13**(5): p. 210-217.
157. Skoura, A. and T. Hla, *Regulation of vascular physiology and pathology by the SIP2 receptor subtype*. Cardiovascular research, 2009. **82**(2): p. 221-228.
158. Ryu, Y., et al., *Sphingosine-1-phosphate, a platelet-derived lysophospholipid mediator, negatively regulates cellular Rac activity and cell migration in vascular smooth muscle cells*. Circulation research, 2002. **90**(3): p. 325-332.
159. Spiegel, S. and R. Kolesnick, *Sphingosine 1-phosphate as a therapeutic agent*. Leukemia, 2002. **16**(9): p. 1596.
160. Maceyka, M., S. Milstien, and S. Spiegel, *Sphingosine-1-phosphate: the Swiss army knife of sphingolipid signaling*. Journal of lipid research, 2009. **50**(Supplement): p. S272-S276.
161. Spiegel, S. and A. Merrill, *Sphingolipid metabolism and cell growth regulation*. The FASEB Journal, 1996. **10**(12): p. 1388-1397.

162. Cuvillier, O., *Sphingosine in apoptosis signaling*. Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2002. **1585**(2): p. 153-162.
163. Alvarez, S.E., S. Milstien, and S. Spiegel, *Autocrine and paracrine roles of sphingosine-1-phosphate*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2007. **18**(8): p. 300-307.
164. Yatomi, Y., et al., *Sphingosine 1-phosphate, a bioactive sphingolipid abundantly stored in platelets, is a normal constituent of human plasma and serum*. The Journal of Biochemistry, 1997. **121**(5): p. 969-973.
165. Sachinidis, A., et al., *Evidence that lipoproteins are carriers of bioactive factors*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1999. **19**(10): p. 2412-2421.
166. MURATA, N., et al., *Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions*. Biochemical Journal, 2000. **352**(3): p. 809-815.
167. Venkataraman, K., et al., *Extracellular export of sphingosine kinase-1a contributes to the vascular SIP gradient*. Biochemical Journal, 2006. **397**(3): p. 461-471.
168. Spiegel, S. and S. Milstien, *Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid*. Nature reviews Molecular cell biology, 2003. **4**(5): p. 397-407.
169. Schwab, S.R., et al., *Lymphocyte sequestration through SIP lyase inhibition and disruption of SIP gradients*. Science, 2005. **309**(5741): p. 1735-1739.
170. Ito, K., et al., *Lack of sphingosine 1-phosphate-degrading enzymes in erythrocytes*. Biochemical and biophysical research communications, 2007. **357**(1): p. 212-217.
171. Pappu, R., et al., *Promotion of lymphocyte egress into blood and lymph by distinct sources of sphingosine-1-phosphate*. Science, 2007. **316**(5822): p. 295-298.
172. Wang, L. and S.M. Dudek, *Regulation of vascular permeability by sphingosine 1-phosphate*. Microvascular research, 2009. **77**(1): p. 39-45.
173. English, D., et al., *Sphingosine 1-phosphate released from platelets during clotting accounts for the potent endothelial cell chemotactic activity of blood serum and provides a novel link between hemostasis and angiogenesis*. The FASEB Journal, 2000. **14**(14): p. 2255-2265.
174. Mitra, P., et al., *Role of ABCC1 in export of sphingosine-1-phosphate from mast cells*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2006. **103**(44): p. 16394-16399.
175. Ancellin, N., et al., *Extracellular export of sphingosine kinase-1 enzyme Sphingosine 1-phosphate generation and the induction of angiogenic vascular maturation*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(8): p. 6667-6675.
176. Hla, T., et al., *Lysophospholipids--receptor revelations*. Science, 2001. **294**(5548): p. 1875-1878.
177. Leong, W.I. and J.D. Saba, *SIP metabolism in cancer and other pathological conditions*. Biochimie, 2010. **92**(6): p. 716-723.

178. Young, N. and J.R. Van Brocklyn, *Signal transduction of sphingosine-1-phosphate G protein-coupled receptors*. The Scientific World Journal, 2006. **6**: p. 946-966.
179. Morris, A., et al., *Regulation of blood and vascular cell function by bioactive lysophospholipids*. Journal of thrombosis and haemostasis, 2009. **7**(s1): p. 38-43.
180. zu Heringdorf, D.M., H.M. Himmel, and K.H. Jakobs, *Sphingosylphosphorylcholine—biological functions and mechanisms of action*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids, 2002. **1582**(1): p. 178-189.
181. Villullas, I.R., et al., *Characterisation of a sphingosine 1-phosphate-activated Ca<sup>2+</sup> signalling pathway in human neuroblastoma cells*. Journal of neuroscience research, 2003. **73**(2): p. 215-226.
182. Takawa, Y., et al., *Subtype-specific, differential activities of the EDG family receptors for sphingosine-1-phosphate, a novel lysophospholipid mediator*. Molecular and cellular endocrinology, 2001. **177**(1): p. 3-11.
183. Okamoto, H., et al., *Inhibitory regulation of Rac activation, membrane ruffling, and cell migration by the G protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptor EDG5 but not EDG1 or EDG3*. Molecular and Cellular Biology, 2000. **20**(24): p. 9247-9261.
184. Takabe, K., et al., *“Inside-out” signaling of sphingosine-1-phosphate: therapeutic targets*. Pharmacological reviews, 2008. **60**(2): p. 181-195.
185. MacLennan, A.J., et al., *The SIP 2 sphingosine 1-phosphate receptor is essential for auditory and vestibular function*. Hearing research, 2006. **220**(1): p. 38-48.
186. Kluk, M.J. and T. Hla, *Role of the sphingosine 1-phosphate receptor EDG-1 in vascular smooth muscle cell proliferation and migration*. Circulation research, 2001. **89**(6): p. 496-502.
187. Olivera, A. and S. Spiegel, *Sphingosine-1-phosphate as second messenger in cell proliferation induced by PDGF and FCS mitogens*. Nature, 1993. **365**(6446): p. 557.
188. Zhang, H., et al., *Sphingosine-1-phosphate, a novel lipid, involved in cellular proliferation*. J Cell Biol, 1991. **114**(1): p. 155-167.
189. Sadahira, Y., et al., *Sphingosine 1-phosphate, a specific endogenous signaling molecule controlling cell motility and tumor cell invasiveness*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1992. **89**(20): p. 9686-9690.
190. Endo, K., et al., *Cell membrane signaling as target in cancer therapy: inhibitory effect of N, N-dimethyl and N, N, N-trimethyl sphingosine derivatives on in vitro and in vivo growth of human tumor cells in nude mice*. Cancer research, 1991. **51**(6): p. 1613-1618.
191. Cuvillier, O., et al., *Suppression of ceramide-mediated programmed cell death by sphingosine-1-phosphate*. Nature, 1996. **381**(6585): p. 800.
192. Wang, F., et al., *Sphingosine 1-Phosphate Stimulates Cell Migration through a Gi-coupled Cell Surface Receptor POTENTIAL INVOLVEMENT IN ANGIOGENESIS*. Journal of Biological Chemistry, 1999. **274**(50): p. 35343-35350.

193. Lee, M.-J., et al., *Akt-mediated phosphorylation of the G protein-coupled receptor EDG-1 is required for endothelial cell chemotaxis*. *Molecular cell*, 2001. **8**(3): p. 693-704.
194. ROSENFELDT, H.M., et al., *EDG-1 links the PDGF receptor to Src and focal adhesion kinase activation leading to lamellipodia formation and cell migration*. *The FASEB Journal*, 2001. **15**(14): p. 2649-2659.
195. Graeler, M., G. Shankar, and E.J. Goetzl, *Cutting edge: suppression of T cell chemotaxis by sphingosine 1-phosphate*. *The Journal of Immunology*, 2002. **169**(8): p. 4084-4087.
196. Sugimoto, N., et al., *Inhibitory and stimulatory regulation of Rac and cell motility by the G12/13-Rho and Gi pathways integrated downstream of a single G protein-coupled sphingosine-1-phosphate receptor isoform*. *Molecular and Cellular Biology*, 2003. **23**(5): p. 1534-1545.
197. Lee, M.-J., et al., *Vascular endothelial cell adherens junction assembly and morphogenesis induced by sphingosine-1-phosphate*. *Cell*, 1999. **99**(3): p. 301-312.
198. McVerry, B.J. and J.G. Garcia, *In vitro and in vivo modulation of vascular barrier integrity by sphingosine 1-phosphate: mechanistic insights*. *Cellular signalling*, 2005. **17**(2): p. 131-139.
199. Tauseef, M., et al., *Activation of sphingosine kinase-1 reverses the increase in lung vascular permeability through sphingosine-1-phosphate receptor signaling in endothelial cells*. *Circulation research*, 2008. **103**(10): p. 1164-1172.
200. Garcia, J.G., et al., *Sphingosine 1-phosphate promotes endothelial cell barrier integrity by Edg-dependent cytoskeletal rearrangement*. *The Journal of clinical investigation*, 2001. **108**(5): p. 689-701.
201. Peng, X., et al., *Protective effects of sphingosine 1-phosphate in murine endotoxin-induced inflammatory lung injury*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2004. **169**(11): p. 1245-1251.
202. Pham, T.-C.T., et al., *Molecular recognition in the sphingosine 1-phosphate receptor family*. *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 2008. **26**(8): p. 1189-1201.
203. Bornfeldt, K.E., et al., *Sphingosine-1-phosphate inhibits PDGF-induced chemotaxis of human arterial smooth muscle cells: spatial and temporal modulation of PDGF chemotactic signal transduction*. *The Journal of Cell Biology*, 1995. **130**(1): p. 193-206.
204. Perez, G.I., et al., *Apoptosis-associated signaling pathways are required for chemotherapy-mediated female germ cell destruction*. *Nature medicine*, 1997. **3**(11): p. 1228-1232.
205. Maceyka, M., et al., *Sphingosine kinase, sphingosine-1-phosphate, and apoptosis*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2002. **1585**(2): p. 193-201.
206. Goetzl, E.J. and H. Rosen, *Regulation of immunity by lysosphingolipids and their G protein-coupled receptors*. *The Journal of clinical investigation*, 2004. **114**(11): p. 1531-1537.
207. Melendez, A.J. and F.B.M. Ibrahim, *Antisense knockdown of sphingosine kinase 1 in human macrophages inhibits C5a receptor-dependent signal*

- transduction, Ca<sup>2+</sup> signals, enzyme release, cytokine production, and chemotaxis.* The Journal of Immunology, 2004. **173**(3): p. 1596-1603.
208. Vlasenko, L.P. and A.J. Melendez, *A critical role for sphingosine kinase in anaphylatoxin-induced neutropenia, peritonitis, and cytokine production in vivo.* The Journal of Immunology, 2005. **174**(10): p. 6456-6461.
209. Wu, W., et al., *VEGF receptor expression and signaling in human bladder tumors.* Oncogene, 2003. **22**(22): p. 3361-3370.
210. Chae, S.-S., et al., *Regulation of limb development by the sphingosine 1-phosphate receptor S1p 1/EDG-1 occurs via the hypoxia/VEGF axis.* Developmental biology, 2004. **268**(2): p. 441-447.
211. Mizugishi, K., et al., *Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development.* Molecular and cellular biology, 2005. **25**(24): p. 11113-11121.
212. Kohno, T., et al., *Sphingosine 1-phosphate promotes cell migration through the activation of Cdc42 in Edg- 6/SIP4- expressing cells.* Genes to Cells, 2003. **8**(8): p. 685-697.
213. Wang, W., M.H. Graeler, and E.J. Goetzl, *Type 4 sphingosine 1-phosphate G protein-coupled receptor (SIP4) transduces SIP effects on T cell proliferation and cytokine secretion without signaling migration.* The FASEB journal, 2005. **19**(12): p. 1731-1733.
214. Yamaguchi, H., et al., *Sphingosine-1-phosphate receptor subtype-specific positive and negative regulation of Rac and haematogenous metastasis of melanoma cells.* Biochemical Journal, 2003. **374**(3): p. 715-722.
215. Goetzl, E.J., et al., *Dual mechanisms for lysophospholipid induction of proliferation of human breast carcinoma cells.* Cancer Research, 1999. **59**(18): p. 4732-4737.
216. Li, M.-H., et al., *SIP/SIP 1 signaling stimulates cell migration and invasion in Wilms tumor.* Cancer letters, 2009. **276**(2): p. 171-179.
217. Yamashita, H., et al., *Sphingosine 1-Phosphate receptor expression profile in human gastric cancer cells: Differential regulation on the migration and proliferation I.* Journal of Surgical Research, 2006. **130**(1): p. 80-87.
218. Van Brocklyn, J.R., et al., *Sphingosine kinase-1 expression correlates with poor survival of patients with glioblastoma multiforme: roles of sphingosine kinase isoforms in growth of glioblastoma cell lines.* Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2005. **64**(8): p. 695-705.
219. von Otte, S., et al., *Follicular fluid high density lipoprotein-associated sphingosine 1-phosphate is a novel mediator of ovarian angiogenesis.* Journal of Biological Chemistry, 2006. **281**(9): p. 5398-5405.
220. Soleimani, R., E. Heytens, and K. Oktay, *Enhancement of neoangiogenesis and follicle survival by sphingosine-1-phosphate in human ovarian tissue xenotransplants.* PloS one, 2011. **6**(4): p. e19475.
221. Bonnaud, S., et al., *Sphingosine-1-phosphate protects proliferating endothelial cells from ceramide-induced apoptosis but not from DNA damage-induced mitotic death.* Cancer research, 2007. **67**(4): p. 1803-1811.
222. Roth, Z. and P. Hansen, *Disruption of nuclear maturation and rearrangement of cytoskeletal elements in bovine oocytes exposed to heat shock during maturation.* Reproduction, 2005. **129**(2): p. 235-244.



223. Roth, Z. and P. Hansen, *Sphingosine 1-phosphate protects bovine oocytes from heat shock during maturation*. *Biology of reproduction*, 2004. **71**(6): p. 2072-2078.
224. Jee, B.C., et al., *Dose-dependent effect of sphingosine-1-phosphate in mouse oocyte maturation medium on subsequent embryo development*. *Gynecologic and obstetric investigation*, 2011. **72**(1): p. 32-36.
225. Milligan, A., et al., *Prolidase deficiency: a case report and literature review*. *British Journal of Dermatology*, 1989. **121**(3): p. 405-409.
226. Myara, I., et al., *Human kidney prolidase—purification, preincubation properties and immunological reactivity*. *International journal of biochemistry*, 1994. **26**(2): p. 207-214.
227. Berardesca, E., et al., *Blood transfusions in the therapy of a case of prolidase deficiency*. *British Journal of Dermatology*, 1992. **126**(2): p. 193-195.
228. Vadillo-Ortega, F., et al., *92-kd type IV collagenase (matrix metalloproteinase-9) activity in human amniochorion increases with labor*. *The American journal of pathology*, 1995. **146**(1): p. 148.
229. Liu, Y., et al., *Edg-1, the G protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate, is essential for vascular maturation*. *The Journal of clinical investigation*, 2000. **106**(8): p. 951-961.
230. Morita, Y., et al., *Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy*. *Nature medicine*, 2000. **6**(10): p. 1109-1114.
231. Hancke, K., et al., *Sphingosine 1-phosphate protects ovaries from chemotherapy-induced damage in vivo*. *Fertility and sterility*, 2007. **87**(1): p. 172-177.
232. Jurisicova, A., et al., *Molecular requirements for doxorubicin-mediated death in murine oocytes*. *Cell Death & Differentiation*, 2006. **13**(9): p. 1466-1474.