

# ENDOMETRİOZİSLİ HASTALARDA FAS EKSPRESYONU

Mehmet HABİL<sup>1</sup>, Murat ULUKUŞ<sup>2</sup>, Murat SEZAK<sup>3</sup>, Osman ZEKİOĞLU<sup>3</sup>, Erdiñ ÖZKINAY<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hulusi Efendi Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları Kliniđi, Darende, Malatya

<sup>2</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

## ÖZET

**Amaç:** Fas proteininin endometriozisi olan ve olmayan hastaların ötopik ve ektopik endometriyal dokularındaki ekspresyonunu araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Endometriozisi olan 43 olgunun 31 ovaryan endometrioma ve 23 ötopik endometriyum dokuları ile endometriozisi olmayan 39 hastanın endometriyal dokuları Fas protein ekspresyonu açısından immunohistokimyasal yöntemle araştırılmıştır.

**Bulgular:** Endometriozisi olmayan olgularda epitelyal Fas ekspresyonunun geç sekretuar fazda proliferatif ve erken sekretuar fazlara göre anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu gösterilmiştir ( $p = 0.04$ ). Endometriozisli hastaların ötopik endometriyumlarında ise proliferasyon ve sekresyon fazlarındaki epitelyal Fas ekspresyonu benzer bulunmuştur. Diğer taraftan Fas proteininin ektopik endometriyal dokularda endometriozisi olan ve olmayan hastaların ötopik endometriyal dokularına göre anlamlı bir şekilde daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir ( $p = 0.004$ ).

**Sonuçlar:** Endometriozisli hastaların ötopik endometriyumunda Fas proteininin ekspresyonu bozulmuştur. Ovaryan endometriomalarda bu ekspresyonun karşılık ötopik endometriyuma ve hastalığı olmayan kontrol olgularının endometriyal dokularına göre daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir. Ektopik odaklardaki artmış Fas ekspresyonuna rağmen bu odakların apoptozise dirençli olması, periton ortamındaki yoğun enflamasyon ve artmış Fas ligand ekspresyonu ile ilişkili olabilir. Bu bulgular endometriozis patogenezinde Fas proteininin rolü olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** apoptozis, endometriozis, fas

**Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneđi Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 5 Sayı: 2 Sayfa: 111- 7**

## SUMMARY

### Expression of fas in women with endometriosis

**Objective:** To investigate the expression of Fas protein in eutopic and ectopic endometrial tissues of women with endometriosis, and in endometrium of women without endometriosis.

**Material and Method:** Ectopic ( $n = 31$ ) and eutopic endometrial tissues ( $n = 23$ ) from 43 women with endometriosis and endometrium from women without endometriosis ( $n = 39$ ) were used for immunohistochemical analysis of Fas.

**Results:** Expression of Fas was significantly higher than the proliferative and early secretory phase samples in women without endometriosis ( $p = 0.04$ ). In eutopic endometrium of women with endometriosis, epithelial Fas expression was similar in both proliferative and secretory phases. However, epithelial Fas expression was significantly higher than the eutopic endometrial samples of women with and without endometriosis ( $p = 0.004$ ).

**Conclusion:** Expression of Fas protein is impaired in eutopic endometrium of women with endometriosis. Higher Fas protein

---

**Yazışma adresi:** Yard. Doç. Dr. Murat Ulukuş. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı 35100, Bornova, İzmir  
Tel.: Tel: (0232) 390 17 00  
e-posta: murat.ulukus@ege.edu.tr

Alındığı tarih: 25.01.2008, revizyon sonrası alınma: 25.01.2008, kabul tarihi: 12.02.2008

*expression was found in ovarian endometriomas compared to that of corresponding eutopic endometrial samples, and endometrial samples of control cases. Despite the increased expression of Fas, the resistance of the ectopic foci against apoptosis might be related to peritoneal inflammation and increased Fas ligand expression. These results suggest that the Fas protein may be involved in the pathogenesis of endometriosis.*

**Key words:** apoptosis, endometriosis, fas

*Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, (J Turk Obstet Gynecol Soc), 2008; Vol: 5 Issue: 2 Pages: 111- 7*

## GİRİŞ

Endometrial glandüler ve stromal hücrelerin beraberce uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanan endometriozis, pelvik ağrı ve infertilite gibi iki önemli klinik probleme neden olan kronik bir jinekolojik hastalıktır. Hastalığın nedeni halen tartışmalı olmakla beraber, günümüzde retrograd menstrüasyona ek olarak bir takım hormonal, genetik, immün ve çevresel faktörlerin beraberce patogeneizde rol aldıkları düşünülmektedir<sup>(1-5)</sup>.

Son yıllarda endometriozis patogenezi ile ilgili dikkat çeken bir başka konu da apoptozistir. Programlı hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozis doku homeostazının korunmasında önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar apoptozisin sağlıklı kadınlarda menstrüel siklusun geç sekretuar ve menstrüel fazlarında uterin endometriyumun fonksiyonel tabakasındaki yaşlanan hücrelerin ortadan kaldırılmasında etkin bir mekanizma olduğunu ortaya koymuştur<sup>(6,7)</sup>.

Apoptozis başlıca bax/bcl-2 protein kompleksi gibi hücre dışı yaşamsal sinyallerle veya p53 düzeyini arttıran hücre içi ölüm sinyalleriyle yada Fas/FasL sistemi gibi membran reseptörlerini içeren hücre dışı ölüm sinyalleriyle başlatılabilmektedir<sup>(8)</sup>. Yapılan çalışmalar sağlıklı kadınlarda bax/bcl-2 ve Fas/FasL proteinlerinin menstrüel siklus süresince endometriyumda eksprese edildiğini göstermiştir<sup>(9-11)</sup>. Apoptotik protein ekspresyonlarının steroid hormonlarla ilişkili olacak şekilde proliferatif faz süresince düşük, geç sekretuar ve menstrüel fazlarda ise yüksek olduğu; buna karşın antiapoptotik protein ekspresyonlarının proliferatif fazda yüksek, menstrüasyon sırasında ise düşük olduğu gösterilmiştir<sup>(9-11)</sup>.

Endometriozisli hastalarda yapılan çalışmalarda ise bu hastaların ötopik proliferatif endometriyumlarında antiapoptotik bir protein olan Bcl-2 ekspresyonunun arttığı, apoptotik bax proteininin ise olmadığı gösterilmiş ve bunun da bu hücrelerin apoptozisinin azalmasına neden olarak ektopik ortamda yaşamlarını sürdürmelerinde etkin

bir faktör olduğu ileri sürülmüştür<sup>(12)</sup>.

Fas (CD45/APO-1) 48 dalton ağırlığında tümör nekrozis faktör (TNF) ailesine ait tip 1 transmembran hücre yüzey proteini ve ligandı (FasL) ile birlikte apoptozisi tetikleyici moleküller olarak tarif edilmiştir<sup>(13)</sup>. Literatürde endometriotik dokulardaki FasL ekspresyonunun arttığını gösteren birçok çalışma olmasına karşın<sup>(14-16)</sup>, endometriotik Fas ekspresyonunu araştıran yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmadaki amaç bir transmembran hücre yüzey proteini ve aynı zamanda apoptozisin tetikleyici moleküllerinden biri olan Fas'ın endometriozisi ve başka endometriyal bir patolojisi olmayan bayanlardaki menstrüel faz ekspresyonlarını araştırmak ve bununla birlikte bu ekspresyonları endometriozisli hastaların ötopik ve ektopik odaklarındaki endometriyumların Fas ekspresyonları ile kıyaslayarak endometriozis patofizyolojisinde Fas proteininin olası rolünü ortaya koymaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmaya çalışma grubu olarak Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine pelvik ağrı ve/veya infertilite şikayetleri ile başvuran ve yapılan muayene ve ultrasonografi tetkikleri neticesinde endometriozis ve/veya ovaryan endometrioma ön tanısı alan ve daha sonra laparoskopi veya laparotomi ile total abdominal histerektomi, kist ekstirpasyonu, oofektomi veya fraksiyone küretaj uygulanan ve histopatolojik inceleme sonucunda peritoneal veya ovaryan endometriozis tanısı alan 43 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 31 tanesi histopatolojik olarak ovaryan endometrioma tanısı almış olup, 11'inin ötopik (karşılık uterin endometriyum) endometriyumları da fraksiyone küretaj ile elde edilmiştir. Bununla beraber laparoskopi sırasında peritoneal endometriozisi olan ancak overde endometrioması olmayan 12 olgunun da ötopik endometriyumları yine fraksiyone küretaj ile elde edilmiştir.

Kontrol grubu olarak da yine anabilim dalı polikliniğimize başvurarak çeşitli endikasyonlarla küretaj, laparoskopi veya laparotomi uygulanan ve histopatolojik olarak endometriozis tanısı almamış olan 39 hastanın endometriyal dokuları dahil edilmiştir. Malignite ve enfeksiyon tanısı alan hiçbir hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen olguların hiçbirinde özellikle son 3 ay boyunca oral kontraseptif, gestagen veya gonadotropin releasing hormon analogları veya antagonistleri gibi hormonal ajan kullanım öyküsü bulunmamaktadır.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalara ait ektopik ve ötopik endometriyal dokular Fas ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak araştırmak amacıyla üniversitemiz Patoloji Anabilim Dalı arşivinden parafin bloklar olarak ayrılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm ötopik endometriyumlarda Noyes kriterlerine göre endometriyal günlendirme yapılmıştır<sup>(17)</sup>. Çalışmamızda bu kriterlere göre menstrüel siklusun 14. gününe kadar olan dokular proliferatif, 14-21. günler arası olanlar erken sekretuar ve 22-28. günler arasındaki dokular da geç sekretuar faz olmak üzere 3 grup altında toplanmıştır. Buna göre çalışma grubundaki toplam 23 ötopik endometriyum dokusunun 11'i proliferatif, 7'si erken sekretuar ve 5 tanesi de geç sekretuar fazda bulunmuştur. Buna karşın kontrol grubu olgularının endometriyumlarının ise 13'ü proliferatif, 15'i erken sekretuar ve 11'i de geç sekretuar fazda bulunmuştur. Genel olarak ektopik endometriyal dokular ise karşılık endometriyum fazı ile uyumluluk göstermediğinden bu dokularda endometriyal günlendirme yapılmamıştır.

### İmmunohistokimya

Çalışmaya dahil edilen tüm ektopik ve ötopik endometriyal dokulara Ege Üniversitesi Patoloji anabilimdalı laboratuvarında immünohistokimyasal boyama yapılmıştır.

İmmünohistokimya basamakları: Kesitler 20 dakika ksilolde bekletilip deparafinize edilerek inen alkol serilerinden (%96, %90, %80, %70) geçirilip rehidrate edildi. Daha sonra %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 10 dakika uygulanarak endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Kesitler pH'ı 8.0 olan 1 mM.lık ETDA tampon solüsyonu içerisinde özel kaplara yerleştirilerek, mikrodalga fırında 3 kez 5'er dakika süreyle kaynatıldı. Böylece epitopun açığa çıkması sağlandı. Kesitler 15-20 dakika süreyle oda ısısında soğumaya bırakıldı ve Tris solüsyonunda (pH:7.2) 5 dakika yıkandı. Kesitler

üzerine primer Fas antikorunu 1/25 titrede (Rabbit polyclonal antibody, Novus Biologicals, Colorado, USA) damlatılarak 60 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler Tris solüsyonunda 3 kez 5'er dakika yıkandı. Kesitlere biyotinize antikordan damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Kesitler tekrar 5 dakika Tris solüsyonda yıkandıktan sonra, streptavidin-peroksidaz solüsyonu kesitler üzerine damlatılarak 10 dakika bekletildi. Tekrar Tris solüsyonu ile 5 dakika yıkandıktan sonra kromojen olarak kesitler üzerine 3,3'-diaminobenzidin-tetrahidroklorür (DAKO, Denmark) damlatıldı. Kahverengi renklenme oluşana kadar bekletildi. Daha sonra kesitler, çeşme suyu ile yıkandı. Tüm kesitler zıt boyama sağlamak için Mayer Hematoksilende 2 dakika bekletildi. Tekrar çeşme suyunda yıkandıktan sonra yükselen alkol seviyelerinden (%70, %80, %90, %96, izopropil alkol, izopropil alkol + ksilol) geçirilerek ksilolde 20 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler entellan (Merc) damlatılarak lamel ile kapatıldı. Kesitlerdeki Fas'ın imünohistokimyasal boyanması semikantitatif bir yöntem ile değerlendirilmiştir. Tüm ektopik ve ötopik endometriyal dokuların değerlendirilmesinde epitelyal hücreler göz önüne alınmıştır. Fas için epitelyal hücrelerdeki sitoplazmik immün boyanma dağılım açısından;

0: boyanma yok

1: az boyanma (kesitte %25 den az boyanma)

2: orta şiddete boyanma (kesitte %25-50 boyanma)

3: şiddetli boyanma (kesitte %50 üzerinde boyanma) boyanma şiddeti açısından ise;

0: boyanma yok

1: az boyanma

2: orta yoğunlukta boyanma

3: kuvvetli yoğunlukta boyanma olarak değerlendirilmiştir.

"Boyanma X Yoğunluk" formülü uygulanarak her preparat için numerik bir değer elde edilmiştir (Boyanma skoru; BS). Bu formüle göre;

skoru 0 olan olgular; negatif (0),

1-3 arası olan olgular; zayıf pozitif (1) ve

4-9 arası olan olgular; kuvvetli pozitif (2) olarak değerlendirilerek istatistiksel analizler yapılmıştır.

### İstatistiksel analiz

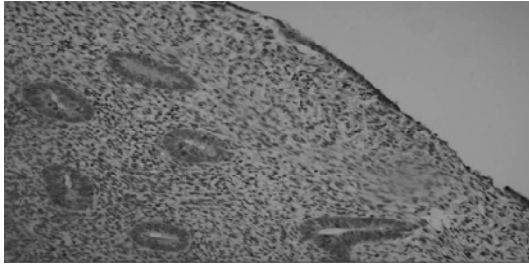
Her iki gruptaki olguların proliferatif ve sekresyon fazlarındaki epitelyal Fas ekspresyonlarının hem kendi aralarındaki hem de birbirleri arasındaki istatistiksel karşılaştırılmasında ve bununla birlikte epitelyal Fas ekspresyonunun normal, ötopik ve ektopik endometriyal

odaklardaki ekspresyonlarının karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlı değer olarak kabul edilmiştir.

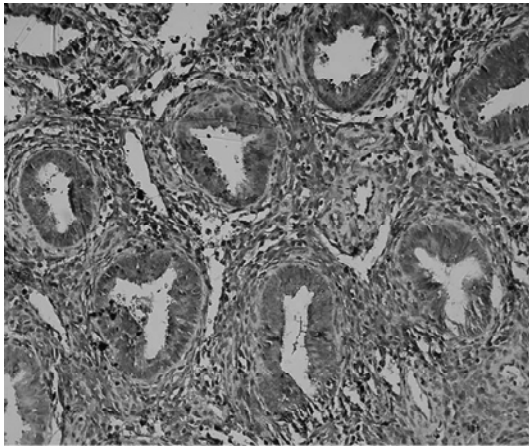
Tüm istatistiksel analizler SPSS 9,0 programı kullanarak gerçekleştirilmiştir.

## BULGULAR

Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 39 (26-46), kontrol grubundaki hastaların yaş ortalaması ise 41 (36-48) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda kontrol grubu olgulardaki epitelyal Fas ekspresyonunun geç sekretuar fazda proliferatif ve erken sekretuar fazlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu gösterilmiştir ( $p = 0.04$ ), (Resim 1 ve 2). Menstrüel siklus fazları sadece proliferatif ve sekresyon fazları (erken ve geç sekresyon fazlarındaki vakalar birlikte) olarak kıyaslandığında ise bu istatistiksel anlamlılığın kaybolduğu gösterilmiştir.

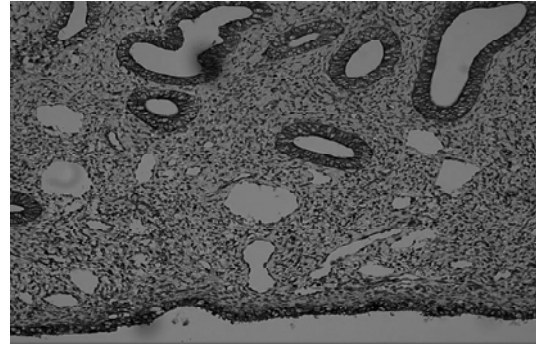


**Resim 1:** Kontrol grubu proliferatif faz endometriunda zayıf pozitif Fas ekspresyonu izlenmektedir (X 200).

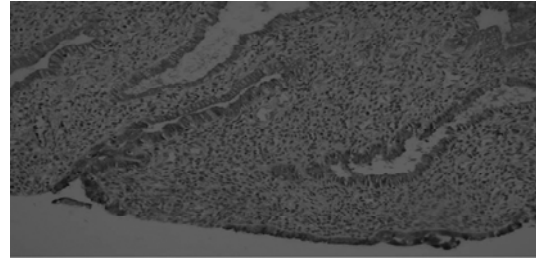


**Resim 2:** Kontrol grubu geç sekretuar faz endometriunda yoğun Fas ekspresyonu izlenmektedir (X 200). Proliferasyon fazına göre daha yoğun boyanma izlenmiştir.

Buna karşılık endometriozisli hastaların ötopik endometriyumlarında ise menstrüel siklus süresince proliferatif ve sekresyon fazları arasında epitelyal Fas ekspresyonu açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (Resim 3 ve 4). Sekresyon fazları erken ve geç sekresyon fazları olarak ayrılıp proliferatif fazla kıyaslandığında normal endometriyum dokularının aksine epitelyal Fas ekspresyonu açısından yine istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Diğer bir deyişle, endometriozisli hastaların uterin endometriyumlarındaki Fas ekspresyonunun normal hastalara göre siklik ekspresyon paternini kaybetmiş olduğu izlenmiştir.



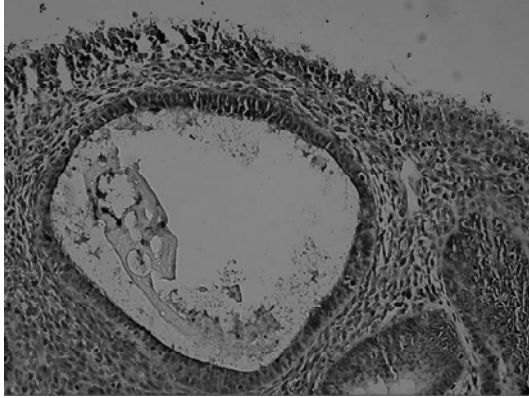
**Resim 3:** Endometriozisli olgunun ötopik endometriyum proliferatif fazdaki zayıf pozitif Fas ekspresyonu izlenmektedir (X 200).



**Resim 4:** Endometriozisli olgunun ötopik endometriyum geç sekretuar fazdaki zayıf pozitif Fas ekspresyonu izlenmektedir (X 200).

Bununla birlikte her iki gruptaki olguların epitelyal Fas ekspresyonlarını proliferasyon ve sekresyon fazları açısından kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da endometriozisli olgulardaki geç sekretuar fazdaki ekspresyonun kontrol grubundaki olgulara kıyasla daha düşük seviyede olduğu gösterilmiştir. Çalışma ve kontrol grubundaki ötopik endometriyumlar (proliferatif ve sekretuar fazlar birlikte alınarak) ektopik endometrial odaklardaki epitelyal Fas ekspresyonu ile kıyaslandığında ektopik endometrial dokulardaki Fas proteininin hem kontrol hem de çalışma grubundaki endometrial dokulara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir.

( $p = 0.004$ ), (Resim 5). Tüm bulgular Tablo I'de özetlenmiştir.



**Resim 5:** Ovarian endometrioma olgusunda yoğun FAS ekspresyonu izlenmektedir (X 400). Boyanma yoğunluğu ötopik ve kontrol grubu olgularına göre daha fazladır.

## TARTIŞMA

Endometrial glandüler ve stromal dokuların beraberce uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanan endometriozis benign bir jinekolojik patoloji olmakla beraber pelvik ağrı ve infertilite gibi iki önemli klinik probleme neden olmaktadır. Hastalığın patogenezinin ait bilgilerimiz uzun yıllardır sınırlı kalmakla beraber, son yıllarda gelişen moleküler teknikler sayesinde bu konuyla ilgili önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Günümüzde hastalığın patofizyolojisi üzerinde halen durulan Sampson'un retrograd menstrüasyon veya implantasyon teorisi geçerliliğini sürdürmektedir<sup>(1)</sup>. Bununla beraber retrograd menstrüasyonun genel popülasyondaki kadınların yaklaşık %90'ında gerçekleştiğinin gösterilmiş olması nedeniyle hastalığın gelişiminde tek faktör olamayacağı, bir takım başka

faktörlerin de patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmektedir<sup>(18)</sup>. Son yıllardaki çalışmalar endometriozisli hastaların ötopik endometrial hücrelerinin sağlıklı kadınların endometrial hücrelerinde var olmayan bir takım intrinsek özelliklere sahip olduklarını ve genetik yatkınlığı olan bireylerde immunolojik, hormonal ve çevresel bir takım faktörlerin etkisiyle de hastalığı meydana getirebileceğini ortaya koymaktadır<sup>(19)</sup>.

Hastalığın patogenezinin anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda hastalığa sahip kadınların ötopik endometriyumlarının immün komponentler, proteolitik enzimler, adezyon molekülleri, steroid ve sitokin ekspresyonları ve hatta bir takım gen ekspresyonları açısından hastalığı olmayan bireylerin endometriyumlarından temel farklılıklar gösterdiği rapor edilmiştir<sup>(19,20)</sup>. Hastalığa sahip bireylerin endometriyumlarındaki anjiogenezi uyarıcı birtakım sitokinlerin, periton ortamında ekstraselüler matrikse invazyon sağlayan matriks metalloproteinazlarının bozulmuş ekspresyonları yine kendi lokal östrojen üretimlerini sağlayan aromataz enziminin sadece endometriozisli hastaların ektopik ve ötopik endometriyumlarıncı ekspresyonları bu farklılıkların en temel örneklerindedir<sup>(19-22)</sup>. Tüm bu bulgular da endometriozisin gerçekte uterin endometriyumun bir hastalığı olabileceği düşüncesini doğrulamaktadır.

Hastalığın patofizyolojisi üzerinde son yıllarda durulan en önemli konulardan birisi de programlı hücre ölümü olarak bilinen apoptozis regulasyonundaki bozulmadır. Yapmış olduğumuz bu çalışmada apoptozisin tetikleyici moleküllerinden biri olan Fas proteininin hastalığı olan ve olmayan bireylerdeki endometriyal ekspresyonunu araştırmış bulunuyoruz. Normalde Fas, ligandı olan FasL ile etkileşerek apoptozis sinyallerini başlatmaktadır<sup>(23)</sup>. Fas eksprese eden hücreler FasL içeren hücrelerle etkileşime girerek apoptotik hücre ölümüne uğramaktadırlar

**Tablo I:**

	(K) PFE	(K) SFE1	(K) SFE2	(Ö) PFE	(Ö) SFE1	(Ö) SFE2	ENZ
BS							
0	7 (%54)	8 (%53)	1 (%9)	2 (%18)	4 (%57)	2 (%40)	2 (%6)
1	3 (%23)	5 (%33)	3 (%27)	7 (%63)	1 (%14)	2 (%40)	10 (%32)
2	3 (%23)	2 (%13)	7 (%63)* <sup>1</sup>	2 (%18)	2 (%28)	1 (%20)	19 (%61)* <sup>2</sup>

BS: boyanma skoru

(K): Kontrol grubu hastaların endometriyumu

(Ö): Endometriozisli hastaların ötopik endometriyumu

PFE: Proliferasyon fazı endometriyum

SFE1: Erken sekresyon fazı endometriyum

SFE2: Geç sekresyon fazı endometriyum

ENZ: Endometriozisli olguların ektopik endometriotik odakları

\*<sup>1</sup>  $p = 0.04$ : normal endometriyumda geç sekresyon fazı ile proliferatif ve erken sekresyon fazları arasında

\*<sup>2</sup>  $p = 0.004$ : ovarian endometriomalarla ötopik ve kontrol grubu endometriyumlar (proliferatif ve sekretuar endometriyumlar birlikte) arasında

(13). Literatüre baktığımızda normal endometriyumdaki Fas ekspresyonu ile ilgili birçok makale bulunmakla beraber<sup>(9,11,24)</sup>, özellikle endometriozisli hastalardaki Fas ekspresyonunun çok fazla araştırılmadığını görmekteyiz.

Araştırmamızda endometriozis olmayan bireylerin endometriyumlarındaki epitelyal Fas ekspresyonunun özellikle geç sekresyon fazında siklusun diğer fazlarına göre daha yüksek oranda eksprese edildiğini bulduk. Bu bulgumuz literatürde daha önce yayınlanmış araştırmalarla paralellik göstermektedir<sup>(25,26)</sup>. Fas proteininin geç proliferatif fazda hücre içinde Golgi aparatında tutulduğu ve bu sayede hücrenin apoptozisten korunduğu, ancak özellikle geç sekresyon fazında selüler membranlardan eksprese edilerek apoptotik sinyalleri devreye soktuğu ileri sürülmektedir<sup>(9,11)</sup>. Proliferyasyon fazında azalan, geç sekresyon fazında artan Fas ekspresyonu sayesinde endometrial hücre turn-overı sürdürülmektedir. Çalışmamızdaki kontrol grubu olgularının epitelyal Fas ekspresyonunun menstrüel siklus süresince siklik bir varyasyon göstermesi, bu ekspresyonun ovaryan steroid hormonların kontrolü altında olabileceği düşüncesini desteklemektedir.

Diğer taraftan araştırmamızda endometriozisli kadınların ötopik endometriyumlarında menstrüel siklus fazları arasında epitelyal Fas ekspresyonları açısından anlamlı bir farklılık gösterilememiştir. Diğer bir deyişle, bu bulgu endometriozisli hastaların endometriyumlarında geç sekresyon fazında apoptozisin indüklenmesi için gerekli olan Fas ekspresyon artışının gerçekleşemediğini göstermektedir. Harada ve ark da endometriozisli hastaların ötopik endometriyumlarında Fas proteininin siklik olarak eksprese edilmediğini bildirmişlerdir<sup>(27)</sup>. Bu bulgu da bu hastaların periton gibi ektopik odaklara retrograd menstrüasyon yoluyla giden ötopik endometriyal hücrelerde apoptozise karşı bir direnç artışı olduğunu ve bu hücrelerde Fas ekspresyonu açısından intrinsek bir anormallik olduğunu desteklemektedir.

Bilgilerimiz dahilinde endometriozisli bireylerle hastalığı olmayan bireylerdeki Fas ekspresyonunu kantitatif olarak karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Harada ve ark Fas'ın hem ötopik hem de ektopik endometriyal dokularda rastlantısal olarak eksprese edildiğini göstermişlerdir<sup>(28)</sup>. Bu nedenle bu araştırmacılar Fas antijeninin apoptozis regülatörü olarak endometriozisli hastalarda çok da etkin olamayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bizim araştırmamız ise endometriozisli hastaların ektopik endometriyal dokularında oldukça yüksek oranlarda Fas eksprese

edildiğini ve bunun da hem endometriozisli bireylerin uterin endometriyumundan hem de sağlıklı bireylerdekinden anlamlı olarak fazla olduğunu göstermiştir. Gerçekte ektopik odaklardaki bu yüksek ekspresyonun apoptozisin indüklenmesine neden olabileceği düşünülebilir. Ancak yapılmış çalışmalarda endometriyal hücrelerin periton ortamına geçip ekstraselüler matriks glikoproteinleri (kollajen, jelatin gibi) ile etkileşimlerinde FasL ekspresyonlarını arttırdıkları ve bu sayede periton ortamında kendilerini temizlemek üzere bulunan ve Fas içeren immün hücrelerin apoptozisini indükledikleri gösterilmiştir<sup>(14)</sup>. Dolayısıyla da ektopik endometrial hücrelerin periton ortamında kalıcı olmalarında immün hücrelerin apoptozisini arttırmaları da söz konusu olabilmektedir. Çalışmamızdaki yüksek oranda bulunan Fas ekspresyonunun apoptozisi indükleyememesinin nedeni, bu dokulardaki yüksek FasL ekspresyonu olabilir. Periton ortamına gelen ve burada devamlılık göstererek endometriozis oluşturmuş endometrial hücreler aynı zamanda periton ortamındaki yoğun enflamasyondan (growth faktörler, sitokinler, kemokinler, prostoglandinler) da etkilenmektedirler<sup>(4,29)</sup>. Ektopik odaklarda ötopik ve normal endometriyumlara kıyasla oldukça yüksek oranlarda Fas ekspresyonu bulunması peritoneal ortamının da hastalık patofizyolojisi üzerindeki etkisinin bir kanıtı olabilir.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışma ile bir apoptozis regülatör proteini olan Fas'ın, hastalığı olmayan bireylere göre endometriozisli hastaların uterin endometriyumlarındaki ekspresyonunun siklik özelliğini kaybettiğini ve bunun da hastalığın patofizyolojisinde etkin olabileceğini, ayrıca periton ortamına gelen ektopik odaklarda belki de bir takım immün proseslerle bu ekspresyonun oldukça artmış olduğunu göstermiş bulunuyoruz. Diğer çalışmalarla birlikte bu araştırmanın sonuçları da endometriozis patogenezinde Fas proteininin önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422- 69.
2. Noble LS, Simpson ER, Johns A and Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 174- 9.
3. Kennedy S, Mardon H and Barlow D. Familial endometriosis.

- J Assist Reprod Genet 1995;12:32-4.
4. Ulukus M and Arici A. Immunology of endometriosis. *Minerva Ginecol* 2005; 57: 237- 48.
  5. Mayani A, Barel S, Soback S and Almagor M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod* 1997; 12: 373- 5.
  6. Kokawa K, Shikone T and Nakano R. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4144- 7.
  7. Shikone T, Yamoto M, Kokawa K, Yamashita K, Nishimori K and Nakano R. Apoptosis in human corpora lutea during cyclic luteal regression and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2376- 80.
  8. Fauvet R, Poncelet C, Hugol D, Lavaur A, Feldmann G and Darai E. Expression of apoptosis-related proteins in endometriomas and benign and malignant ovarian tumors. *VirchowsArch* 2003; 443: 38- 43.
  9. Otsuki Y. Apoptosis in human endometrium.:apoptotic detection methods and signaling. *Med Electron Microsc* 2001; 34: 166- 73.
  10. Tao X-J, Tilly KI, Maravei DV, Shifren JL, Krajewski S, Reed JC et al. Differential expression of members of the bcl-2 gene family in proliferative and secretory human endometrium: glandular epithelial cell apoptosis is associated with increased expression of bax. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2738- 46.
  11. Song J, Rutherford T, Naftolin F, Brown S and Mor G. Hormonal regulation of apoptosis and the Fas and Fas ligand sysytem in human endometrial cells. *Mol Hum Reprod* 2002; 8: 447- 55.
  12. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, Contreas-Ortiz O, Tesone M and Rumi LS. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 760- 6.
  13. Nagata S and Golstein P. The Fas death factor. *Science* 1995; 267: 1449- 56.
  14. Garcia-Velasco JA, Mulayim N, Kayisli UA and Arici A. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 855- 9.
  15. Powell WC, Fingleton B, Wilson CL, Boothby M and Matrisian L. The metalloproteinase matrilysin proteolytically generates active soluble Fas ligand and potentiates epithelial cell apoptosis. *Curr Biol* 1999; 9: 1441- 7.
  16. Selam B, KayisliUA, Garcia-Velasco JA and Arici A. Extracellular matrix-dependent regulation of Fas ligand expression in human endometrial stromal cells. *Biol Reprod* 2002; 66: 1- 5.
  17. Noyes RW, Hertig AT and Rock JR Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3- 25.
  18. Hamle J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG and Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151- 4.
  19. Ulukus M, Cakmak H and Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 467- 76.
  20. Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 43: 131- 47.
  21. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM and D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 123.
  22. Giudice LC and Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789- 99.
  23. Suda T, Okazaki T, Naito Y, Yokota T, Arai N, Ozaki S et al. Expression of the Fas ligand in cells of T cell lineage. *J Immunol* 1995; 154: 3806- 13.
  24. Garcia-Velasco JA, Arici A, Zreick T, Naftolin F and Mor G. Macrophage derived growth factors regulate FasL expression in endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 642- 50.
  25. Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, Inoue T, Katsuragawa H, Kaneko Y et al. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 360- 8.
  26. Yamashita H, Otsuki Y, Matsumoto K, Ueki K and Ueki M. Fas ligand, Fas antigen and Bcl-2 expression in human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 358- 64.
  27. Harada T, Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, Makrydimas G, Sofikitis N et al. Apoptosis in human endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Update*, 2004; 10: 29- 38.
  28. Harada M, Suganuma N, Furuhashi M, Nagasaka T, Nakashima N, Kikkawa F et al. Detection of apoptosis in human endometriotic tissues. *Mol Hum Reprod* 1996; 2: 307- 15.
  29. Lebovic DI, Mueller MD and Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1- 10.