



**ENDOMETRİOZİS
BÜLTEN
NİSAN 2023 /
SAYI XXV**

**Endometriozis
patogenezi:
Genetik ve
epigenetik**

**Özel
Röportaj**



**Isabelle
Thomassin
Nagara**

www.endometriozisdernegi.org

Önsöz

Hepinize tekrar merhabalar...

Her üç ayda bir yayınlanan bültenimizin 25.sayısında yine sizlerle buluştuk.

Bültenimizin bu sayısında 6 Şubat 2023'de yaşadığımız deprem felaketinde yitirdiğimiz canlarımızı anarak ve de bu elim felaket nedeniyle üzüntülerimizi belirterek başlamak istiyoruz. Depremde yaşamını kaybedenlere Allah'tan rahmet, hastalarımıza şifa ve geride kalan yurttaşlarımıza sabır ve güç diliyoruz.

Bu sayımızda endometriozis patogenezi, genetik ve epigenetik yönden inceleyen makale özetlerine yer verdik. Ayrıca 2023'ün ilk 3 ayında endometriozis ve adenomyozis konusunda ülkemizden çıkan makaleleri de bültenimizde bulabilirsiniz. Ayrıca derneğimizin yine pek çok etkinliğine ait özetlerimiz yine bu sayımızda sizlere sunuluyor.

Geçtiğimiz bültenimizden itibaren yine bilimsel toplantılarımız devam etti. Dernek 2. Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Kale'nin önderliğinde 13-14 Ocak 2023 tarihinde, SBÜ Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi'nde derneğimizin aktif katılımı ile Kadın Doğum Günleri gerçekleştirilmiştir. Bilimsel kapasitesi yüksek, yoğun katımlı toplantı, katılımcılarca övgü almıştır.

Avrupa'nın önemli akademik derneği olan ESGE'nin bölgesel toplantısı "ESGE Regional Workshop" 10-11 Mart 2023'de Taksim Sofitel Otelde gerçekleştirilmiştir. ESGE'nin gelecek dönem başkanı Ertan Sarıdoğan ve derneğimiz yönetim kurulu üyesi Taner Usta'nın başkanlığında yapılan toplantıda ilk gün endometriozis görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografik ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI) teknikleri ayrıntılı olarak konuşulmuş ve sonrasında Prof Dr Taner Usta tarafından canlı ultrasonografik muayene ile endometriozisi aramada nasıl bir yol izleneceği ve nasıl araştırılacağı gösterilmiştir.

Toplantının 2. Gününde, endometriozise bağlı infertilite de tedavi, endometriozisin cerrahi tedavisi, endometriozise bağlı ağrıya yaklaşım başlıklarında oturumlar yapılmış ve toplantı son derece yüksek dinamikte olgu tartışmaları paneli ile sonlanmıştır. ESGE Regional Workshop toplantısına 11'i yurtdışından olmak üzere toplam 30 konuşmacı katılmıştır. Yoğun ilgi ile oturumların izlendiği toplantıda yurtiçi ve dışından toplam 200'ü aşkın katılımcı konuk edilmiştir. Bu toplantının bir önemli özelliği de, derneğimizin periyodik olarak vermeyi planladığı "SAMPSON ÖDÜLÜ"nü ilk kez sahibini bulması olmuştur. Bu ödülün amacı "Endometriozis" konusunda çalışmalarıyla dünyada isim yapmış bilim insanlarının onurlandırılmasıdır. İlk ödül, Türkiye de ve dünyada endometriozis konusunda çok değerli katkıları olan ve derneğimizin kurucularından olan Prof.Dr.Kutay Biberoglu'na verilmiştir.

Derneğimiz yurtdışında da katılımlar ile aktivitelerini sürdürmektedir. 16 Mart 2023'de ABU DHABİ SEUD Toplantısında, "Extreme ages, extreme locations" kursu ile uç yaşlarda ve uç yerleşim yerlerinde endometriozis ile ilgili bilgi aktarımları, Prof. Dr. Engin Oral ve Prof. Dr. Taner Usta başkanlığında gerçekleştirilmiştir. Yine Dernek Başkanımız Prof. Dr. Ümit İnceboz, 14 Mart 2023 tarihinde Ürdün' de "The Jordanian Society for Fertility and Genetics" toplantısında "Management of endometriosis at two ends of reproductive years" isimli sunumu yapmıştır.

Derneğimiz yurtdışında da akademik toplantılarını sürdürmektedir. 23 Mart 2023 tarihinde Üreme Tıbbi ve Cerrahisi Derneği'nin webinar serisinde "Endometriozisde neredeyiz" konu başlıklı webinarı düzenlenmiştir. Prof. Dr. Turan Çetin ve Prof. Dr. Ümit İnceboz moderatörlüğündeki webinarında Prof Mathew Leonardi, Prof. Mathilda Bourdon, Prof. Engin Oral ve Prof Shaheen Hhazali konuşmacı olarak yer almıştır.

WEB üzerinden rutin akademik faaliyetlerimiz de sürmüştür. 12 Ocak'ta, Prof. Dr. Murat Sönmez'in moderatörlüğünde Dr. Eda Üreyen ve Prof. Dr. Murat Bozkurt Endo-Makale toplantısı yapmışlardır. 30 Mart'ta, Prof Dr Koray Elter moderatörlüğünde, Prof Dr Berna Dilbaz "Endometriozis Tedavisinde Progesteron ve Progestinler" konu başlıklı webinarında bizimle birlikte olmuştur. Endoakademi webinarlarımız da, 2 Mart 'ta "Endometriozis Tanısında Yeni Neler Var" (Prof. Dr. Ümit İnceboz ve Op. Dr. Elif Göknur Topçu) ve 9 Mart'ta "endometriozisin kadın psikolojisi üzerine etkileri" (Op. Dr.Hümeysra Özkaya ve Op. Dr. Elif Cansu Gündoğdu), 16 Mart'ta "Adelösan Endometriozis-erken evrede neler yapılabilir?" (Op. Dr. Fitnat topbaş ve Op. Dr. Çağlar Çetin) şeklinde devam etmiştir.

MART ayı "Endometriozis farkındalık ayı" olması itibarıyla derneğimiz düzenlediği birçok aktivite ile konuya sosyal anlamda dikkatleri çekmiştir. 14 Mart Tıp Bayramın gününde, derneğimizin ikinci başkanı Prof Dr Ahmet Kale'nin kızı Dr. Begüm Kale ve tıp fakültesindeki arkadaşları çektikleri "endometriozis farkındalık videosu"nu sosyal medyada yayınlarak konuya dikkatleri çekmişlerdir. Derneğimizin "Core Grup" üyesi Dr. Seher Sarı Kayalı'nın liderlik ettiği bir projemiz de, Samsun'da, 17 Mart 2023'de "Hayal Atölyesi Tiyatrosu" tarafından "Endo'lu yaşamak mümkün" adıyla sahnelenen tiyatro oyunu olmuştur.

23 Mart'ta Ankara'da Çankaya Soroptomist Derneği ile birlikte Aşık Veysel Kültür Derneği yurduna deprem sonrası yerleşen kadınlarımıza cinsel sağlık ve endometriozis konulu Op.Dr. Eda Üreyen'in sunumuyla bilgilendirme toplantısı gerçekleştirilmiştir. Yurdumuzun her tarafında MART etkinliklerimizi yapmaya çalıştık. Bu bağlamda 24 Mart'ta İzmir'de, Karşıyaka Soroptimist Kulübü ile birlikte, İzmir Ticaret odasında Prof. Dr. Ümit İnceboz moderasyonu ile "Endometriozis Farkındalık Paneli" yapılmıştır. Geniş katımlı ve basında da yer alan bu toplantıda Doç. Dr. Pınar Yalçın Bahat'in endometriozis ile ilgili özet bilgilendirmesinden sonra bu hastalık tanısını almış konukların ağzından "endometriozis" hastalığı dinlenmiştir.

Yine Mart etkinliği olarak, 20-25 Mart tarihleri arasında instagram yayınları ile de "endometriozis farkındalığı" artırılmaya çalışılmıştır. Bu kapsamda 22 Mart 2023'de, Op. Dr. Seher Sarı Kayalı'nın moderatörlüğünde, derneğimiz yönetim kurulu üyelerinin tamamı canlı yayında endometriozis ile ilgili gelen soruları cevaplamışlardır. 20--25 Mart tarihinde instagram canlı yayınlarında, Prof. Dr. Turgut Var ve Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma moderasyonunda, sırasıyla Uzm Fizyoterapist Alime Büyük ve Klinik Psikolog Enise Öziç, kendi alanlarında endometriozis ile izleyenlerden gelen ilişkili soruları yanıtlamışlardır. 29 Mart 2023'deki instagram canlı yayınında, bu kez Sn. Aylin İleri yönetiminde Endometriozis tanısı almış olan kadınlarımızın kendi deneyimlerini paylaşmışlardır. "Endometriozis" ile ilgili basında da faaliyetler sürdürülmüştür. Prof Dr Taner Usta 20 Mart'ta Sputnik Radyo'da "Endometriozis" konulu bir konuşma yapmıştır 24 Mart'ta CNN Türk haberlerinde yer almıştır.

Gelecek dönemde planladığımız toplantıları da şimdiden burada duyurmak isteriz; 3 Eylül 2023 'de Denizli'de Prof. Dr. Koray Elter ve Prof. Dr. Erkan Alataş başkanlığında "Endometriozis; tanıdan yönetime" endoakademi toplantımız olacaktır. 24 Eylül 2023 tarihinde Ankara 'da, Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma ve Prof. Dr. Ümit İnceboz başkanlığında "Endometriozis ve Adenomyozise Multidisipliner Yaklaşım" sempozyumu planladık. Bilimsel aktivitelerimizde sizleri görmekten büyük mutluluk duyacağız. Bilim de sevgi gibi paylaştıkça çoğalır...

Saygılarımızla Endometriozis Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu

Endometriozis&Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu 2022

Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Kurucu Başkanı

Prof. Dr. Engin ORAL

2022-2025 Yılları Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu



Prof. Dr. Ümit Inceboz
(Başkan)



Prof. Dr. Ahmet Kale
(2. Başkan)



Prof. Dr. Koray Elter
(Genel Sekreter)



Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma
(Sayman)



Prof. Dr. Engin Oral
(Kurucu Başkan ve Yönetim Kurulu Üyesi)



Prof. Dr. Taner Usta
(Yönetim Kurulu Üyesi)



Prof. Dr. Turgut Var
(Yönetim Kurulu Üyesi)

Endometriozis e-Bülten, Endometriozis&Adenomyozis Derneği tarafından hazırlanmaktadır. Bülten'de yer almasını istediğiniz konular veya sorularınız olursa drturgutvar@yahoo.com adresinden bize ulaşabilirsiniz.

DERNEK ADRESİMİZ

Osmanađa Mah. Osmancık Sok. Betül Han No:9/4 Kadıköy/İstanbul

info@endometriozisderneği.org

İÇİNDEKİLER

A- SEÇİLMİŞ MAKALELER

1. Endometriozis: Patofizyoloji Güncellemesi, (Epi) Genetik ve Çevresel Katılım

Nicolas Monnin, Anne Julie Fattet and Isabelle Koscinski. *Biomedicines* 2023, 11(3),978.

2. Endometriozisin Patogenezi: Genetik/Epigenetik Teori

Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L, et al. *Fertility and sterility*, 2019, 111.2: 327-340.

3. ENDOMETRİOZİSİN PATOGENEZ TEMELLİ TANI VE TEDAVİSİ

Koninckx, P. R., Fernandes, R., Ussia, A, et al. *Frontiers in endocrinology*, 2021, 12: 745548.

4. Endometriozisin tek hücreli transkriptomik analizi

Fonseca, M. A., Haro, M., Wright, K. N., et al. (2023). *Nature Genetics*, 1-13.

5. ENDOMETRİOZİSİN GENETİK TEMELİ VE DİĞER AĞRI VE İNFLAMATUAR DURUMLARA EŞLİK EDEN KOMORBİDİTE

Rahmioglu, N., Mortlock, S., Ghiasi, M, et al. *Nature genetics*, 2023, 55.3: 423-436.

6. Endometriozisin Teşhisi, Tedavisi ve Korunmasında Yeni Anlayış

Amro, B., Ramirez Aristondo, M. E., Alsuwaidi, S. Et al. *Int J Environ .reis Public Health*. 2022 Jun;19(11): 6725.

İÇİNDEKİLER

B- DERNEĞİMİZDEN HABERLER

C- ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

D- ENDO UZMAN RÖPORTAJI

**E- SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS
MAKALELERİ**

F- SOSYAL MEDYA

EDİTÖR

Prof. Dr. Turgut VAR

HAZIRLAMA KURULU

Uzm.Dr. Ezgi Cansu Gündoğdu

Uzm. Dr. Eda Üreyen Özdemir

Uzm. Dr. Ayşegül Bestel

Uzm. Dr. Nilüfer Akgün

Uzm. Dr. Aliye Erdoğan

Uzm. Dr. Berivan Güzelbağ

Uzm Dr. Ayşegül Mut

A SEÇİLMİŞ MAKALELER

1 Endometriozis: Patofizyoloji Güncellemesi, (Epi) Genetik ve Çevresel Katılım Derleme

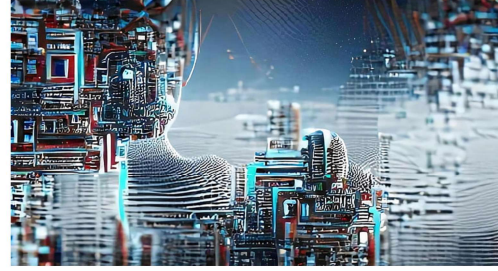


Nicolas Monnin, Anne Julie Fattet and Isabelle Koscinski. Biomedicines 2023, 11(3),978.

Özetleyen: Dr. Nilüfer Akgün

Giriş

Endometriozisin patofizyolojisi “östrojene bağımlı” özelliğine dayanmaktadır; ancak, başlangıç ve gelişim mekanizmaları hala belirsizdir. Özellikle 21. yüzyılda endokrin sistemi etkileyen maddeler yoluyla çevresel bir neden göz ardı edilememektedir. Bu derleme, lokal hiperestradioleminin, epigenetiği değiştirilmiş hücrelerden kaynaklanan endometriotik lezyonların gelişiminin nedeni ve sonucu olduğunu belirtmektedir. Hiperestradioleminin mikrobiyota dahil olmak üzere çevresel faktörler yoluyla modülasyonu, hiperestradioleminin immun sistemi bozma ve kanseri nasıl oluşturabileceğini açıklamaktadır.



Değişen Hormonal Ortam ve Patofizyoloji

Normal endometriyal dokuda aromataz enziminin bulunmaması nedeniyle C19 steroidlerinden östrojen üretimi çok düşüktür. Benzer şekilde, 17-hidroksisteroid dehidrogenaz 2 (17 HSD2) (progesterona bağımlı) enzimi, luteal faz sırasında biyolojik olarak aktif E2'nin estrona (E1) dönüşümünü katalize eder ve sağlıklı bir endometriumun, östrojen aktivitesi düşük seviyede tutulur. Endometriozis durumunda, aromataz aktivitesi ektopik endometriotik dokuda yüksek düzeyde saptanır. Ayrıca, endometriotik lezyonların aromataz da dahil olmak üzere tüm steroidojenez genleri aktive olduğundan, bu dokular kolesterolden kendi E2 kaynaklarını üretir ve bu yüksek E2 konsantrasyonu, yetersiz 17 HSD2 aktivitesinin etkisi ile de katabolizmasındaki düşüşle yüksek düzeylerde bulunur.

Endometriotik dokudaki enflamasyon ve östrojen üretimi birbirine bağlıdır. Enflamasyon süreciyle ilişkili oksidatif stres, epigenetik bir mekanizma yoluyla, steroidogenezin (özellikle aromataz) ve siklooksijenaz 2'nin (COX) genlerinin aşırı ekspresyonunu meydana getirir bu da lokal prostaglandinlerde artışa (inflamasyon ve ağrıyı oluşturur) ve/veya sürekli bir döngü ile E2 ve prostaglandin E2 (PGE2) üretimi ile sonuçlanır. Özellikle dört sitokin/hormon, endometriotik stromal hücrelerde aktive olur: IL-1, PGE2'nin kendisi (otokrin), VEGF ve E2 (ESR yoluyla). Sağlıklı endometriyal dokuda COX-2 aktivitesi ve PGE2 üretimi düşüktür, endometriozis ve endometriotik implantları olan kadınların endometriumunda PGE2 (doğrudan ağrı mekanizmasını indükleyerek kronik pelvik ağrıya neden olabilir) ve PGF2 (dismenore nedeni) fazladır. Ayrıca PGE2, endometriotik hücrelerin spesifik membran reseptörlerine (EP1, EP2, EP3 ve EP4) bağlanarak tüm steroidogenez genlerinin ekspresyonunu uyarır ve E2'yi artırır.

Bunun yanında, progesteron ve çeşitli reseptör izoformlarına (PR-A ve PR-B) karşı endometriozisde direnç mevcuttur. Fizyolojik olarak, stromal endometrial hücreler ve epitelyal hücrelerin farklılaşmasını indükleyerek glikodelin (luteal fazda sekretuar endometrium tarafından üretilen bir epitelyal glikoprotein) üretiminin artmasına neden olur. Glikodelin antiöstrojenik etkiler gösterir. Spesifik PR'lere bağlanması, retinoik asit sentezini uyarır ve 17 HSD2'nin ifadesini artırarak E2'nin daha az aktif E1'e dönüşümünün artmasına yol açar ve sonuçta yine E2 artar.

Genetik olarak; endometriozis gelişiminin moleküler patofizyolojisinde yer alan proinflatuar ve proanjiojenik genlerin promotör bölgelerindeki hipometilasyon, endometrioziste aşırı ekspresyonlarının nedeni olabileceği saptanmıştır. Kadın üreme sisteminin embriyonik farklılaşması sırasında, çevresel faktörler (örneğin, endokrin kimyasallar) veya genetik faktörler, DNA metilasyonunda genetik değişikliklere neden olabilir. İleride pelvik doku haline gelecek progenitor hücrelerde SF1 veya ESR-b gibi kritik genlerin ekspresyonunda epigenetik değişikliklerin oluşması çalışmalarda yetişkin kadınları endometriozise yatkın hale getirebildiği saptanmıştır. Sadece endometriotik hücrelerde bulunan nükleer SF1 reseptörü, STAR (kolesterolün hücre içine girerek daa fazla E2 meydana getirilmesini), CYP19A1 (aromataz enzimini kodlar) ve diğer steroidogenez genlerinin ekspresyonunu artırarak patolojik sinyallerin transkripsiyonunda anahtar bir faktördür. Bu zararlı SF1 reseptörü endometriotik hücrelerde kısmen SF1 geninin promotör bölgesinin bir CpG adasının (sitozin-fosfat-guanin) metilasyonundaki eksiklikten kaynaklanır. Bir de bu duruma ESR beta genindeki epigenetik değişiklikler eklediğinde (normalde ESR beta geni, progesteron reseptörünün promotörüne bağlanır ve ekspresyonu azalır) PG direncine meydana gelir.

Embriyolojik olarak ise uterus embriyogenezinde ve implantasyonunda yer alan Homeobox geni (Hox/HOX) olan HOXA10'un ekspresyonu, Müllerian yol dışındaki endometriotik odaklarda endometriozis gelişiminde rol oynayabilir.

Bir diğer durum immütedeki disfonksiyon durumudur. Bu disfonksiyonu yaratan durumlardan ilki immüteden kaçış teorisi olup, bu kaçışta endometriotik hücrelerin fragmanlar halinde gruplanması ile, bu fragmanlar daha derin katmanlarında bulunan hücreler ile NK'lardan korunmasına yol açar. Ayrıca bu patolojik endometriotik hücrelerin, bağışıklık sisteminden kaçmalarına izin verebilecek özellikleri: (i) modifiye edilmiş tip I HLA antijenleri nedeniyle NK tanıyamaması; (ii) lenfosit inhibisyonundan sorumlu TGF-beta ve PGE2 salgılamaları; ve (iii) HLA çözünür antijenleri veya sICAM-1 azalma bulunmaktadır. Bu faktörler, NK hücrelerinin parçalanmasına karşı endometriotik dokularda kaçış ve direnç sağlanmasını meydana getirir. Ayrıca, Fas sistemini içeren mekanizmalar yoluyla bağışıklık hücrelerinin apoptozunu indükleyebilirler.

Çevresel etkiler

Çevrede bulunan toksik moleküllere prenatal dönemde maruziyet iyi bilinmektedir. Bu toksik maddeler sigara dumanı ve ayrıca endokrin sistemi negatif etkileyen kimyasalları içerir. Bu grupta, bisfenol A (BPA) veya fitalatlar gibi kısa yarı ömürlü bileşikler, dioksinler, dietilstilbestrol (DES) ve etinil estradiol (EE) olmak üzere bazı hormonal etkiye sahip ilaçlar endometriozise neden olabilir.

DES'in endometriozis gelişimi üzerindeki kesin mekanizması bilinmemektedir. Bazı yazarlar, rahim içi DES maruziyeti ile servikal stenoz, uterin kas anormallikleri veya östrojen reseptörlerinin değişmiş ekspresyonu arasında bir bağlantı saptamıştır. Bunun yanında bazı çalışmalarda embriyonik gelişim sırasında östrojene (veya DES gibi türevlere) yüksek düzeyde maruz kalmanın, ESR'yi kodlayan genlerin bozulmasına neden olabileceğini açıklamıştır. Ayrıca DES'e maruz kalan farelerde Laktoferrin ve EGF genlerinin sürekli ekspresyonu vajina ve uterusu gözlemlenebilir. EGF'nin Ras/Raf/MEK/ERK yolunu aktive ederek endometriozis hücre proliferasyonunu uyarabileceğini varsaymıştır.

Dioksinler, klorlu ve polisiklik aromatik lipofilik ajanlardır ve organizmalarda uzun süre kalabilirler. Yalnızca sanayide üretilen bu bileşikler, dioksinleri ve "dioksin benzeri" bileşikleri içerir: poliklorlu dibenzo-p-dioksinler (PCDD'ler) veya dioksinler, poliklorlu dibenzofuranlar (PCDF'ler) ve poliklorlu bifeniller (PCB'ler). Bunlar arasında 2,3,7,8-p-Dioksin-tetraklorodienzo (TCDD) en toksik dioksindir ve toksisitesi aynı zamanda toksik eşdeğerlik faktörü (TEF) ile diğer organoklor bileşiklerinin etkisini değerlendirmek için bir referanstır. Dioksin ile ilgili literatür tartışmalıdır: bazı yazarlar endometriozis ile dioksin maruziyeti arasında potansiyel bir bağlantı olduğunu göstermiş olup, bazıları herhangi bir korelasyon göstermemiştir.

BPA, endüstride epoksi içeren reçineler (teneke kutular) ve polikarbonat (plastik endüstrisi, katkı maddeleri) için bir monomer olarak kullanılır ve E2 aktivitesine sahiptir. BPA ayrıca PR ve progesteron aktivitesinin ekspresyonunun inhibisyonu ile de hiperöstrojenik ortama yol açar. Embriyogenez döneminde genellikle epigenetik bir mekanizma yoluyla özellikle matriks metaloproteinaz 2 ve 9'u artırarak bu tür hormonal değişiklikler endometriozis gelişimine yol açar.

Fitalik asitten türetilen kimyasallar (fitalatlar) plastik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünyada yılda yaklaşık 3 milyon ton ile çevremizde her yerde farklı oranlarda bulunur: kozmetikler, boyalar, giysiler, oyuncaklar, vb. European Chemicals tarafından insan üretimi için toksik maddeler (CMR kategori 1B) olarak sınıflandırılmıştır. Toksikite, nörogelişim üzerindeki olumsuz etkileri, çeşitli allerjiler, sperm üzerindeki toksik etkileri, erken puberte, genital sistem anormallikleri ve infertilite yoluyla kendini gösterir. Çalışmalarda özellikle fitalat metabolitlerinin idrar konsantrasyonu ile endometriozis riskini artırdığı saptayan çalışmalar olduğu gibi, ilişki saptamayanlarda mevcuttur. Bu durum fitalatların kandaki kısa yarılanma ömrü ve büyük örneklem boyutlarına sahip iyi tasarlanmış kohort çalışmalarının olmaması nedeniyle sonuçların etkilmesi kaynaklı olabilir.

Tütünün endometriozis gelişimi üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Sigara endometriozise karşı koruyucu bir faktör gibi görünmektedir. Bunun nedeni tütünün, steroid hormonlarının metabolizmasını etkilemesi ve androjenlerin östrojenlere dönüşümünü önlemesi, nikotin ve kotinin (nikotinin ana metabolitlerinden biri) hypoöstrojenik etkisi olabilir. Ancak tütün tüketimi ile endometriozis arasında ters bir ilişki olduğunu gösterenler gibi, bazı çalışmalar ve meta analizlerde bu ilişkiyi göstermemektedir.

Son zamanlarda, patofiyolojiyi anlamak için mikrobiyotaya çalışmaları endometrioziste araştırılmaya başlanmıştır. Bazı yayınlar, mikrobiyotanın normal peritoneal ortamı ve ektopik hücre klirensini sürdürmede yer alan çeşitli faktörler üzerine etkisini araştırmıştır. Bağırsak mikrobiyotasının spesifik bir bileşimi kronik bir iltihaplanma durumuna ilerleyebilen immunité düzensizliği, endometriozis ilerlemesi için mükemmel bir ortam meydana getirebilir. Endometriotik mikrobiyotalar, bir yandan sürekli olarak azalan ve değişen bir Lactobacillus hakimiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Firmicutes/Bacteroidetes oranı, vajinozla ilişkili bakterilerin fazlalığı ile ilişkilidir. PKOS'ta ise mikrobiyotanın bozulması anormal bir Escherichia/Shigella oranı ve fazla Bacteroides ile sonuçlanır. Hatta bazı çalışmalar endometriozisin patofizyolojisinde bir enfeksiyöz orijini öne sürmektedir. Ayrıca östrojen metabolizmasında, östrojen metabolizmasında yer alan bağırsak bakterilerinin bir koleksiyonu olan estrobolom tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Estrobolom aktivitesi, vücuttan atılan veya vücuttan yeniden emilen östrojen miktarını modüle eder. Bu aktivite bozulduğunda, özellikle bağırsak mikrobiyomunun dengesiz olduğu durumlarda, fazla östrojen vücutta tutulabilir ve bağırsaktan dolaşım yoluyla endometriyal ve peritoneal ortama yayılabilir. Bu da endometriozise neden olan hiperöstrojenik ortama katkıda bulunur ve bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun hastalığa nasıl etkili olabileceğine ait bir mekanizma sağlar.

Ayrıca, yüksek oranda omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) alan kadınların endometriozis riski daha düşüktür. Benzer bir diyet, fare modellerinde anti-enflamatuar etkiler göstermiş olup endometriotik lezyonların oluşumunu baskılamıştır. Bu, diyetin indüklenen modifikasyona en azından kısmi bir katkısını göstermektedir. Mikrobiyotaya ve endometriozis arasındaki ilişki, antibiyotiklerin endometriozis tedavisi için umut verici yeni bir yaklaşım olarak değerlendirilmesine yol açmaktadır. Hayvan modellerinde, geniş spektrumlu antibiyotiklerin tedavide etkili olduğu kanıtlanmıştır. Yakın tarihli bir hayvan çalışmasında, geniş spektrumlu antibiyotikler ektopik lezyonları inhibe ederken, metronidazol ile tedavi enflamasyonu önemli ölçüde azalttı ve bunun da muhtemelen Bacteroidetes varlığını azaltarak lezyon boyutunu azalttığı belirtilmiştir. Alternatif olarak, probiyotik müdahale, yani canlı mikroorganizmaların verilmesi, başka bir etkili yaklaşım olabilir. Endokrin kimyasallara prenatal dönemde maruz kalma, anormal seks hormonu seviyeleriyle sonuçlanabilir ve değişen maternal ve fetal mikrobiyotaya yoluyla endometriozis gelişimini artırabilir. Bazı bağırsak bakterileri, merkezi bir metil donörü olan folat ürettiğinden, mikrobiyotadaki bir değişiklik DNA metilasyon potansiyelini de azaltabilir.

Sonuç:

Bugüne kadar, endometriozisin spesifik patogenezi açıklığa kavuşturulmamıştır ve bazı yeni çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının potansiyel bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Kesin olan, estradiol etkisi ve retrograd menstrüasyonun ana rolü olduğudur. Endometrioziste endometriyal doku dönüşümü, uterusda endokrin kimyasallara maruz kalan kadınlarda gözlemlenebilir. Bu maddeler, endometriyal hücrelerde anahtar steroidogenez genlerinin ekspresyonunu bozan bir epigenetik sürecin temel nedenidir. Dioksinler, bisfenol A, fitalatlar, DES veya nikotin gibi moleküllere maruz kalmayla ilgili epidemiyolojik araştırmalar, güçlü ve tekrarlanabilir korelasyonlar bulamamıştır. Ancak, bu çalışmalar heterojen metodolojiler kullanılarak yürütüldüğü unutulmamalıdır. Bunun yanında endometriozisi olan kadınların, annelerinin hamilelikleri sırasındaki davranışlarını tahmin etmedeki ölçüm hataları, "özellik" ve hatırlama biası, hasta seleksiyon yanlılığı ve endometriosis klasifikasyonundaki farklılıklar nedeniyle elde edilen sonuçlarda bu kimyasalların etkilerinin farklılığına yol açabileceği unutulmamalıdır.

2 Endometriozisin Patogenezi: Genetik/Epigenetik Teori



Özetleyen: Dr. Eda Üreyen

Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L, et al. Fertility and sterility, 2019, 111.2: 327-340.

Giriş

Endometriozis, endometrium benzeri gland ve stromanın uterus dışında olması olarak tanımlanır. Patofizyolojiyi anlamak hastalığı önleme, tanı ve tedavide önemlidir. Bu çalışma ile endometriozisin genetik/epigenetik teorisini tanımlamak için, geliştirilmiş olan patofizyoloji teorilerini gözden geçireceğiz.

ENDOMETRİOZİSTE GÖZLEMLER

Endometriozis ile ilgili ilk bulgular ameliyat sırasında saptanan ciddi lezyonlarla başlayıp ardından laparoskopinin gelişmesiyle infertil hastalarda yüzeysel peritoneal lezyonlar ve nonpigmente lezyonlar olarak tanımlandı. Mikroskopik endometriozis lezyonları peritonda, lenf bezlerinde ve uzak bağırsak dokuda bulundu. Derin infiltratif lezyonlar, ağrının eşlik ettiği ve daha derin yerleşimli (5mm'den daha derin) lezyonlar olarak tanımlandı.

Endometriozis endometriyumu olmayan kadınlarda ve erkeklerde de görülebilir ve kalıtsal bir hastalıktır. Henüz moleküler mekanizmaları net değildir. Gen çalışmalarında, tek nükleotid polimorfizmlerine sahip 10 veya 15 lokus tanımlandı ancak detoksikasyon olarak belirli bir kalıtsal yatkınlığı araştırılan tüm çalışmalar başarısız oldu. Bazı lezyonların büyümesi ve ilerlemesi olabileceği gibi küçük lezyonların gerilemesi ve derin endometriozis lezyonlarının tam cerrahi sonrası nüks oranlarının az olması nedeniyle endometriozisin doğal seyri ve tekrarlayan bir hastalık olup olmadığı açık değildir.

Endometriozisin epidemiyolojisi belirsizdir. Tanı cerrahın uzmanlığına göre değişir. Özellikle derin endometriozis prevalansının ve şiddetinin son 20 yılda belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. Endometriozis heterojen bir hastalıktır.

ENDOMETRİOZİSLE İLE İLİŞKİLİ DİĞER GÖZLEMLER

Endometriozisin ağrı ve infertilite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak hangi tipin ağrıya ya da infertiliteye neden olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Endometriozis ile adenomyozis birlikteliğinin yaygın olduğu düşünülmeyle birlikte bu ilişkiyi gösteren veriler sınırlıdır.

Çok sayıda çalışmada; endometriozisli kadınların plazmasında immünolojik değişiklikler, lenfosit, prostaglandinler ve IGF-1'de değişiklikler tanımlanmıştır. Endometriozisli hastaların peritoneal sıvısı, çok sayıda aktive makrofajlar, sitokinlerdeki değişiklikler, büyüme faktörleri, açılarnitiner, fosfatidilkolinler ve sfingomyelinler, vasküler epitelyal büyüme faktörü ve diğer anjiyojenik faktörleri ile düşük dereceli inflamasyon gösterir. CA-125 ve glikodelin konsantrasyonları büyük ölçüde yükselir. Daha fazla retrograd menstrüasyon, peritoneal mezotel hücrelerinin retraksiyonunu artırır ve endometriyal hücrelerin implantasyonunu kolaylaştırır. Endometriozisli hastalarda uterus kontraktilesinde değişiklik, adenomyozis ve derin endometriozis ile ilişkili kötü obstetrik sonuçlar, artmış enfeksiyon riski tanımlanmıştır.



ENDOMETRİOZİSİN PATOGENEZİ: GENETİK/EPİGENETİK TEORİ Tarihsel İnceleme

Adenomyomların fizyopatolojisinde ilk olarak metaplaziye bağlı olduğu, başka bir hipotezde ise müllerian kalıntılardan geliştiği öne sürüldü.

Endometriozis fizyopatolojisinde öne sürülen retrograd menstrüasyon ve implantasyon teorisi; menstrual sıvının canlı hücreler içermesi ve saat yönünde dolaşımı ile pelvik organlara yerleşimi açısından oldukça ilgi çekiciydi. Ancak ektrajenital endometriozis, endometriyumu olmayan kadınlarda ve erkeklerde endometriozis gibi tüm klinik gözlemleri açıklayamadı. Ardından mezotelyal hücre metaplazisi teorisi gibi farklı teoriler öne sürüldü.

Genetik/Epigenetik Teori

Endometriotik hastalık teorisi (EDT), tipik, kistik veya derin endometriozis gelişimi için genetik olayların gerekli olduğunu varsaymıştır. Genetik/epigenetik teori, genetik ve epigenetik değişimler ve hücresel süreçler ile ilgili mevcut bilgileri ekleyerek EDT'nin bir güncellemesidir.

İlk olarak, menstrüasyon sırasında uterus ve retrograd menstrüasyonu takiben peritoneal kavitedeki oksidatif stres, genetik veya epigenetik değişiklikleri indükleyen potansiyel neden olarak kabul edildi. Ek olarak, endometriozisin vajinal ve pelvik enfeksiyonla ilişkisi ve uterus ve peritoneal boşluklarda önemli bir metabolomun varlığı fark edildi. İkincisi, işlevsel redundancy, birçok hücresel işlemin bir özelliğidir. Redundancy, benzer bir görevin, aynı verimlilikle olmasa da farklı yollarla gerçekleştirilebileceği anlamına gelir. Daha uzun sürebilirler ve kapasite daha az olabilir. Bu mekanizmalar, sıralı genetik ve epigenetik olayların kümülatif etkisini açıklar.

Tipik, derin ve kistik endometriozisin klonal orijinli olduğu, lezyonlarının klinik heterojenliği ve bu lezyonlarda gözlenen moleküler değişikliklerle beraber genetik ve epigenetik özelliklerle de uyumludur. Endometriozisli kadınların endometriyumundaki birçok moleküler anormallik, doğumda aktarılan genetik ve epigenetik değişikliklerin bir ifadesi olarak açıklanmaktadır. Endometriozis lezyonlarındaki kanama ve yeniden şekillenme, ek genetik veya epigenetik olayları tetiklemeye adaydır.

Genetik/epigenetik teori; genetik ve epigenetik anormallikler ile klinik olarak tipik, kistik ve derin lezyonların tam eksizyondan sonra farklı faktörlerle yeni lezyonlar oluşmasını; adolesan endometriozis gelişmesini; açıklanamayan infertilitesi olan kadınlardaki subfertiliteyi ve derin endometriozis eksizyonundan sonra gebelik problemlerinin neden düzelmediğini açıklayabilir.

Endometriotik lezyonların spesifik değişim dizileri ile östrojene, progesterone ve gebeliğe reaksiyonlarının değişebileceği (lezyonların değişkenlik göstermesi, lezyonların hızla ilerleyebilmesi ve medikal tedavinin hastalar arasında değişkenlik göstermesi); derin endometrioziste fibrozun, hücre-hücre etkileşimi yoluyla endometriozis lezyonu tarafından indüklenen "metaplastik" değişikliklere sahip normal hücrelerden oluşabileceği genetik/epigenetik teori ile açıklanabilir.

TİPİK, KİSTİK VE DERİN ENDOMETRİOZİS LEZYONLARININ BÜYÜMESİ VE MATÜRASYONU

Lezyonların büyümesi ve olgunlaşması, bir dizi genetik ve epigenetik değişikliğe, lokal çevredeki hormon, immün faktör, plazma ve periton boşluğundaki büyüme faktörlerine göre değişir. Örneğin, peritoneal sıvıdaki yüksek glikodelin konsantrasyonları, öncü lezyonları NK hücre saldırısından korur. Menstrüasyon sırasında endometriozis lezyonlarında mikro kanamalar tekrarlayan doku yaralanmaları yaparak endometriozisin olgunlaşmasında rol oynar. İnflamasyon ve oksidatif stres, ek genetik ve epigenetik olayları tetikleyebilirler.

3 ENDOMETRİOZİSİN PATOGENEZ TEMELLİ TANI VE TEDAVİSİ

Koninckx, P. R., Fernandes, R., Ussia, A, et al. *Frontiers in endocrinology*, 2021, 12: 745548.

Özetleyen: Dr. Berrivan Güzelbağ



TARTIŞMA

DNA dizisindeki hatalar kromozomal değişikliklerdir ve hücre bölünmesi sırasında veya zararlı ajanların bir sonucu olarak ortaya çıkabilirler. DNA hatalarının çoğu hücre tarafından onarılır veya hücre apoptotik hale gelir. Eğer hücre hayatta kalırsa, değişiklikler devam eder ve bir sonraki nesil hücrelere aktarılır. Bu düzenleyici mekanizmalardaki kararlı yapısal değişikliklere epigenetik denir. Poligenetik/poliepigenetik teorisi, birçok gözlemlenebilir uyumlu olmakla beraber yeni gözlemlerle çürütülene kadar bir teori olarak kalacaktır. İlgili genetik veya epigenetik olayları, kalıtsal olayları ve çevresel faktörleri anlamak, hastalığı önleme, teşhis ve tedavi için önemli olacaktır.

Yatkınlıkla birlikte ilk "kolaylaştırıcı" olay, farklı yerlerde endometriozis formlarının gelişimini açıklayabilir. Bu aynı zamanda derin, peritoneal ve over endometriozisinin sıklıkla aynı kişide aynı anda ortaya çıkmasını da açıklayabilir. Aynı mekanizmaların adenomyozis için de geçerli olduğu ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak, genetik/epigenetik teori; tipik, derin ve kistik endometriozisin kalıtım ve klonaliteden inflamasyona, mutasyonlara, progesteron direncine, aromataza ve hastalıkla ilişkili diğer birçok bulgulara yönelik gözlemlerimizi açıklamamıza izin verir.

Giriş

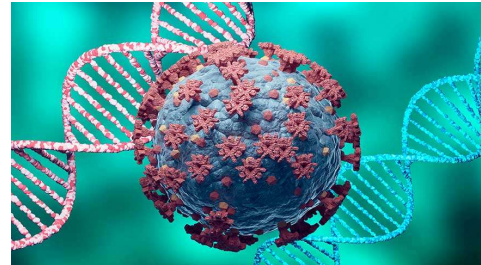
Endometriozisin patofizyolojisini anlamak tanı ve tedavimizi değiştirmektedir. Endometriozis lezyonları, aromataz aktivitesi ve progesteron direnci gibi özelliklere sahiptir. Genetik-epigenetik teorisi, endometriozisi başlatmak için periton boşluğuna implante olmuş endometriyumdan ziyade genetik-epigenetik olayları savunur.

Endometriozisin Patofizyolojisi

1925'te Sampson, retrograd menstrüasyon ve implantasyon hipotezini tanımladı. Ancak hemen hemen tüm kadınlarda retrograd menstrüasyonun olduğu anlaşılınca, her kadının endometriozis geliştirmede zorlaştı.

Endometriyum, insan vücudunun en hızlı büyüyen farklılaşmış dokusudur ve replikasyon hata riski yüksektir. Epigenetik, DNA'ya ait olmayan bilgilerin, replikasyon sonrası iletilmesi olarak tanımlanır. Epigenetik bellek, yeni hücreyi ana hücre olarak düzenler. Endometriyumun çok sık replike olması, DNA'sındaki replikasyon hatalarını artırmaktadır. Bu da replikasyon esnasında epigenetik faktörlere maruziyeti artırmakta ve endometriozis gelişimine neden olmaktadır.

Kadınlarda periton boşluğunun üst genital trakt, uterus ve serviks yoluyla dış ortam ile doğrudan bağlantısı vardır. Periton boşluğu, barsakların mikrobiyomundan ve retrograd menstrüasyon sırasında üst genital traktın mikrobiyomundan etkilenir. Retrogradmenstrüasyon aynı zamanda periton boşluğunda oksidatif strese neden olan demirin birikimine neden olur. Peritona yüzeysel olarak implante olan endometriyum hücreleri,



östrojenler, progestinler, sitokinler, büyüme faktörleri, büyüme hormonları, anjiyogenik faktörlerden oluşan spesifik bir mikro ortam, periton sıvısında büyür ve gelişir.

Derin endometriozisin yüzeysel katmanları esas olarak peritoneal sıvıdan etkilenirken, derin katmanlar plazma hormonu konsantrasyonlarından etkilenmektedir. Bu nedenle, derin endometriozisin derin katmanları daha aktif ve endometriyum ile aynı fazdadır. Derin endometriozis derinliği 5 mm'yi geçen endometriozis olarak tanımlanır.

Endometriozis infertilite, ağrı, immünojenik değişiklikler ve gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bunlar, endometriozisin nedeni veya sonucu olabilir. CA125, endometrioziste artar ve cerrahi sonrası azalır. Azalmış NK hücre aktivitesi postoperatif dönemde de azalmaya devam eder, bu nedenle NK hücre endometriozisin başlamasında bir kofaktör olabilir. Gebelikle ilişkili komplikasyonlar cerrahi sonrası değişmeden kalır.

Adölesan dönemde endokrin ve peritoneal ortam aniden değişir, peritoneal mikrobiyom aynı zamanda cinsel aktivitenin başlaması ile de değişir. Bu nedenle duyarlı kadınların yaşamlarının erken

dönemlerinde endometriozis gelişme riski en yüksektir ve yaşla bu risk azalmaktadır. 30 yaşından sonra endometriozis gelişme riski azdır.

Endometriozise bağlı ağrının nedeni inflamasyondur. Küçük lezyonlar az, endometriomalar şiddetli, derin lezyonlar ise çok şiddetli ağrıya neden olur.

Endometrioziste Tanı

Ultrason veya MRG ile görüntüleme, endometrioma ve derin endometriozis için tercih edilir. Ancak ne klinik muayene ne de görüntüleme küçük ve yüzeysel lezyonları dışlayamaz. Görüntüleme ile postmenopozal kadınlarda endometriozis ile over kanseri ayırt edilemez. Görüntüleme ile lezyonlar görülemeyebilir ve tanıda gecikmeler yaşanabilir. Tanı laparoskopi ile kesinleşmesine rağmen, görüntüleme ile endometriozisin yayılımının tam olarak haritalandırılmaması durumunda, cerrahi zor olabilmektedir. Bu da özellikle genç kadınlarda diagnostik laparoskopiden kaçınılmasına neden olabilir. Ayrıca endometriozisin tekrarlaması nedeni ile erken yaşta cerrahi, adezyon ve fertilité hasarını artırır, reoperasyonları artırır. Endometriozis ve Pelvik Ağrı Cerrahisi

Endometriozis ve Pelvik Ağrı Cerrahisi

Cerrahi kararı verildiğinde, cerrahinin zorluklarını ve tipini öngörmeye cerrahin becerisi ve deneyimi önemlidir. Hasta bilgilendirilmeli ve onam alınmalıdır.

Semptomların, muayenelerin ve görüntülemenin pozitif ve negatif prediktif değerleri arasında tutarsızlık yaşanabilir. Preoperatif double J katateri gerektiren hidronefroz, üreterin transvajinal ultrasonu ve böbreğin ultrasonu ile dışlanabilir, IVP gerekli değildir. Barsak tutulumunu ön görmek için kontrastlı çekim yapılmalıdır. 3x3x3 cm'den büyük veya 14 cm³'ten büyük bir derin endometriozis nodülünün eksizyonu daha zordur. 2x2x2 cm'den küçük lezyonlar, sigmoid bölge dışında nadiren zordur. Kolonoskopi nadiren tanıya katkıda bulunur ve bu nedenle rektal kanaması olan kadınlarda bile çok yararlı değildir. Preoperatif antibiyotik profilaksisi artan enfeksiyon riskleri nedeniyle yapılmalıdır. Endometriozis hacmini küçültmek için preoperatif medikal tedavi verilmesinin kanıtlanmış bir yararı yoktur ve cerrahide lezyonların gözden kaçmasına neden olabilir. Küçük lezyonların ağırlı olabilmeleri ve büyüyebilmesi nedeniyle eksizyonu önemlidir. Küçük lezyonlar için CO2 lazer vaporizasyon veya bipolar koagülasyon tercih edilir.

Endometrioma cerrahisi, kistlerin çapına, sayısına ve yerleşimine göre değişir. Genç kadınlarda küçük endometriomalar, minimal adezyon yapması nedeniyle transkuldohidro-laparoskopi (THL) ile çıkarılabilir. İnfertil kadınlarda 3 cm'den küçük endometrioma eksizyonu IVF başarısını artırmaz. Endometrioma eksizyonunda nüks oranı düşüktür, ancak cerrahin deneyiminin az olması durumunda over rezervi azalır. 6 cm'den büyük endometriomaların eksizyonu overde vaskülarizasyonu azaltabilir. Bu nedenle ya ooferektomi yapılır ya da infertil kadınlarda marsupializasyon ile endometrioma hacminin azaltılması ve 3 aylık GnRH tedavisi sonrasında ikinci bir cerrahi yapılması uygun olacaktır.

Derin endometriozis için cerrahi eksizyon tercih edilen yöntemdir. Rektum lezyonları için barsak rezeksiyonu olmaksızın konservatif bir eksizyon her zaman mümkündür. Bağırsak rezeksiyonu ve anastomoz, 4x4x4 cm'den büyük nodüllerde endikedir. Alt rektum rezeksiyonları %30 ihtimalle yaşam boyu barsak, mesane ve cinsel komplikasyonlarla ilişkilidir. Sigmoid rezeksiyonun yan etkileri minimal olduğundan ve eksizyon teknik olarak zor olduğundan, sigmoid rezeksiyonun liberal kullanımı savunulmaktadır.

Eksizyonun nodülden bazı güvenlik sınırlarıyla mı yapılması gerektiği tartışmalıdır. Vajinal cuff veya mesanenin derin endometriozisi için, her iki doku da iyi iyileştiğinden ve tüm nüksler vajinal cuffta meydana geldiğinden, eksizyon tam yapılmalıdır. Barsaktan, ureterden veya nöral yapılardan nodülü eksize ederken, fibrozis kenarı bırakılmalıdır.

Bazı endometriozis lezyonları ağrı yapmazken, bazıları 28 mm mesafeye kadar nöroinflamasyon ve ağrıya neden olabilir. Cerrahi sırasında barsak açılmışsa bir hafta antibiyotik verilmeli, 3-5 gün dren bırakılmalıdır. Vajen açılmışsa tek doz antibiyotik verilir. Endometriozisli kadınlarda postoperatif enfeksiyon riskinin arttığı düşünüldüğünde preoperatif antibiyotik profilaksisi düşünülebilir. Üreter cerrahisinde 6 hafta double J katater bırakılır. Mesane operasyonundan sonra geniş bir mesane sondası 10-20 gün bırakılır.

Postoperatif adezyonların önlenmesi önemlidir. Adezyonlar cerrahinin süresi ve cerrahi travma ile artmaktadır. Ameliyat süresi ve insüflasyon basıncı önemlidir, çünkü CO2 periton boşluğunda süreye ve insüflasyon basıncına bağlı akut enflamasyona neden olur, bunun için CO2 pnömoperitonuna %10 N2O eklenmesi gerekir. Periton boşluğundaki sıcaklığın 31°C'nin altında tutulması gerekir. Ameliyat sonunda 5 mg deksametazon adezyonu azaltır. Adezyon bariyeri kullanımı dikkate alınmalıdır.

Endometriozis Medikal Tedavisi

Endometriyum ve endometriozis büyümesi östrojen ile gerçekleşir. Medikal tedavide östrojenleri GnRH ile azaltmak etkilidir. Bazı endometriozis lezyonları ise aromataz aktivitesi nedeniyle dolaşımdaki östrojenlere ihtiyaç duymaz. Progesteron, endometriyal büyümeyi durdurduğu ve salgı değişikliklerini indüklediği için, progesterinler ve estro-progesterinler, endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak bazı lezyonlar güçlü bir progesteron direncine sahiptir.

Medikal tedavi endometriozisin büyümesini önler. Preoperatif medikal tedavi lezyonların kaybolma riski nedeniyle önerilmemektedir. Medikal tedavi her lezyonda etkili değildir ve pelvik ağrının endometriozis dışında da pek çok nedeni vardır. Bu nedenle tanı koymadan medikal tedavi vermektten kaçınılmalıdır.

Sonuçlar ve Tartışma

Endometriozis lezyonları inflamatuvar reaksiyona ve fibroze neden olur. Cerrahi sırasında bir fibrozis kenarı bırakılabilir. Endometriomada alkalizasyon yapılabilir. Ancak etkinliği hala zayıf şekilde gösterilmiştir. Endometriozis ağrıya neden olabilir, ancak tüm lezyonlar ağırlı değildir.

Endometriozis lezyonlarının başlaması genetik yatkınlığa ve retrograd menstrüasyondan ve pelvik mikrobiyomdan kaynaklanan oksidatif strese göre değişir. Duyarlı kadınlarda bu risk adölesan dönemde en yüksektir ve bundan sonra giderek azalır, 30 yaşından sonra çok düşüktür. Bu nedenle duyarlı kadınlarda yaşamlarının erken dönemlerinde, endometriozis gelişmeden önce kombine estroprogesterinler verilmesi doğru olabilir. Günümüzde nüks, reoperasyon ve daha fazla hasar nedeniyle erken dönemde operasyondan kaçınılmaktadır. Endometriozis tanısı ve cerrahi zorluğun öngörülmesi önemlidir. Sonuç olarak endometriozis tanısı ve tedavisi bilgi, deneyim ve beceriye dayalı bir klinik sanattır.

4 Endometriozisin tek hücreli transkriptomik analizi

Fonseca, M. A., Haro, M., Wright, K. N., et al. (2023). Nature Genetics, 1-13.



Özetleyen: Dr. Ayşegül Mut

Giriş

Endometriozis, endometrium benzeri doku uterus dışında büyüdüğüde ortaya çıkan ve dünya çapında üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkileyen bir durumdur ve kronik ağrı, dismenore, infertilite ve belirli over kanseri alt tiplerine yönelik risk artışına neden olmaktadır. Ovarian endometriozis, yüzeysel peritoneal endometriozis ve derin infiltratif endometriozis olmak üzere kategorize edilebilir. Geleneksel genomik karakterizasyon yöntemleri, sıklıkla mikroskobik ve heterojen lezyonlar nedeniyle bu durum için zorlayıcıdır. Araştırmacılar, endometriozisin hücre atlasını oluşturmak ve çeşitli bağlamlardaki endometrial tip epitel ve stromal hücrelerin moleküler belirtilerini belirlemek için tek hücreli RNA dizilimini uygulayarak, ortak somatik mutasyonları ortaya çıkarmayı ve ilgili karsinomların kitlesel ekspresyon profillerini çözmeyi amaçladılar.

Sonuçlar

Araştırmacılar, analiz için endometriozisli 17 hastadan ve endometriozis olmayan 4 hastadan 54 örnek topladı. Bu örneklerin profillerini çıkarmak için tek hücreli RNA dizileme (scRNA-seq) kullandılar ve kalite kontrolün ardından 373.851 hücrelik bir endometriozis hücre atlası elde ettiler. Mezenkimal hücreler en bol hücre tipi idi, bunu T hücreleri/doğal öldürücü T hücreleri ve epitel hücreler izledi. Temel bileşen analizi, etkilenmeyen yumurtalık, eutopik endometrium, endometriomalar ve endometriozis arasında net bir ayırım gösterdi. Daha ileri analizler, endometriozis lezyonlarında hormon yanıtının dokuların hücre bileşiminde önemli bir rol oynadığı epitel ve stromal hücrelerin iki ana yapısal hücre tipi olduğunu ortaya koydu.

Çalışma, IHH ve SPDEF eksprese eden kısmi olarak diferansiye olmuş epitel hücrelerinin bir popülasyonunu ve WFDC2, STX18, SCGB1D2 ve SCGB2A1 gibi genlerin eksprese edildiği gizli yollar için zenginleştirilmiş olduğunu tespit etti. Ayrıca, 'silyum montajı' yolunda zenginleşmiş olan ve FOXJ1, PIFO, TPPP3 ve EPCAM eksprese eden diferansiye silli epitel hücreleri olan bir popülasyon buldular.

Epitel alt küme dağılımı endometrioziste çarpıklaşmıştır; silyalı hücreler luteal fazda artık zenginleşmezken, MUC5B/TFF3-alt kümesi şimdi foliküler faz örneklerinde zenginleşmişti. IHH+/SPDEF+ hücreler, ekijen hormonları üzerinde olan kadınların eutopik endometriyumunda tespit edildi, ancak hormon almayanlarda bulunmadı. Endometriomada, yukarı yönlü düzenlenen genler arasında serum amioid A1 (SAA1) bulunuyordu ve bağışıklık hücreleriyle etkileşimlerle ilişkili yollar zenginleşiyordu. Endometriozis ve eutopik endometriumdaki endometrial tip epitel, sekretuar yollar için zenginleşmişti. İmmunohistokimyasal boyama ve mekansal transkriptomik analiz, eutopik endometrium ve endometriozis dokularında silli hücrelerin ve LGR5+ ve SOX9+ hücrelerin varlığını doğruladı.



Kanser sürücü genlerde somatik mutasyonlar, ARID1A ve KRAS gibi, endometrioziste de meydana gelir. Çalışma, bu genlerdeki mutasyonların transkripsiyonel sonuçlarını analiz etti ve yeterli epitel içeriğine sahip 21 örneğe odaklandı. Sonuçlar, bazı endometriomalar ve peritoneal lezyonlarda heterojen ARID1A ekspresyonunu ve diğerlerinde kodon 12'de KRAS mutasyonlarını gösterdi. ARID1A ve KRAS ekspresyonu sırasıyla SOX9+/LGR5+ ve glandüler salgı kümelerinde en yüksekti. Heterojen protein boyamalı epitelde ARID1A mRNA ekspresyonu 2,1 kat daha düşükken, KRAS gen ekspresyonu yalnızca mutant hücrelerde hafifçe yükseldi. Diferansiyel ekspresyon analizi, KRAS veya ARID1A mutasyonlarıyla ilişkili genler ve yolları tanımladı. ARID1A kaybı, hedef gen IGF2BP2 ve yüksek dereceli seröz over kanserinde anjiyogenezin pozitif düzenleyicisi olarak bilinen SOX17'in yukarı yönlü düzenlenmesiyle bağlantılıydı. ARID1A mutasyon durumu, epitelde pro-lenfatik anjiyojenik faktörlerin artmış ekspresyonu ile ilişkilendirildi, bu da epitel ARID1A mutasyonlarının değiştirilmiş parakrin sinyalleme yoluyla lokal lenfatik endotel hücrelerinin büyümesini teşvik edebileceğini düşündürdü.

Çalışma, endometrial tip stromada gen ekspresyonunu incelemek için 82.735 mezenkimal hücreyi 13 farklı kümeye alt kümeleyerek analiz etti. Bu kümeler, dört ana gruba ayrıldı: MME-pozitif endometrial tip stroma (EnS), fibroblastlar, düz kas hücreleri ve GAS5 uzun döngüsüz RNA'sını eksprese eden sıradan hücreler. MME+ EnS kümeleri, proliferatif hücreler ve sekretuar hücreler olarak daha da sınıflandırıldı.

EnS ve epitel, eutopik endometrium, endometriozis ve endometrioma dokularında koordineli gen ekspresyonu gösterdi. Endometriozis ve endometrioma ile ilişkili EnS'de aktif olan yollar, çoklu kollajen genlerinin, interlökin-4 ve -13'ün ve komplement kaskadında yer alan genlerin ekspresyonunun artmasıyla dış hücrel matriks yeniden yapılanmasını içeriyordu.

Eutopik endometriyumda, foliküler faz sırasında proliferatif EnS hücreleri baskınken, luteal faz sırasında sekretuar EnS hücreleri daha belirgindi. Ancak, endometriozis ve endometrioma dokularında, proliferatif ve sekretuar EnS popülasyonlarının dağılımı, adet döngüsü evreleriyle beklenen ilişkileri göstermedi, bu da endometrial tip epitelde görülen hormonlarla düzensiz ilişkiyi yansıttı. Mekansal transkriptomik analizler, endometriozis lezyonlarında proliferatif EnS belirteçli hücrelerin tespit edildiğini, lezyonlardan farklı belirteçlere sahip fibroblastlarla ayrılan bir bölge ile gösterdi.

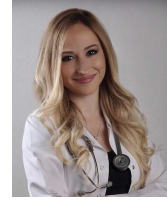
Peritoneal lezyonlar, derin infiltratif (n=11) ve yüzeysel (n=12) endometriozis olarak kategorize edildi. Alt tipine göre hücresel bileşimin farklılaşmasına dair hiçbir kanıt bulunamadı, ancak yüzeysel lezyonlarda endometrial tip epitel, CRIP1 ve IGFBP7'nin aşırı ekspresyonu ve çeviri ile ilişkili yollar için zenginleşmiş olduğunu gösterdi. Derin lezyonlarda, endometrial tip epitel, KCNQ1OT1, keratin 17 ve 18, IFI27 ve mitokondriyal genlerin aşırı ekspresyonu ve sinir büyüme faktörü, nörotrofik tirozin reseptör kinaz ve östrojen sinyal yollarının zenginleştirilmesi ile ilişkilendirildi. Derin lezyonlardaki EnS, C3, APO, D, CFH ve ANGPTL7'in aşırı ekspresyonu ve tamamlayıcı sinyalleme ve glikozaminoglikan metabolizması ile ilişkili yolların zenginleşmesi ile ilişkilendirildi.

Endometriozis ile ilişkili over kanserlerinde (OC'ler), seröz ve endometrioid over kanserleri, diğer keratin-pozitif kümelerle karşılaştırıldığında siliyalı endometrial tip epitel hücreler için imzaların güçlü bir zenginleşmesini gösterdi. Başlangıçta endometriozis epitel hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmeyen yüksek dereceli seröz over kanserleri, herhangi bir epitel kümesinin tercihli zenginleşmesi için bir model göstermedi.

Sonuç

Endometriozis, yaygın ancak yetersiz çalışılmış bir durumdur. Araştırmacılar, 21 hastadan 400.000'den fazla hücrenin analiz edilmesiyle endometriozisin hücresel atlasını oluşturarak, endometriozis patogenezinde yer alan epitel bileşenini, stromal hücreleri ve immün hücreleri katalogladılar. Araştırmacılar, gen ekspresyonunda yerin önemli bir etkisi olduğunu ve endometriomaların ve peritoneal lezyonların iki farklı hastalık türü olduğunu gösteren çarpıcı farklılıklar buldular. Çalışma, yüzeysel peritoneal hastalığın ve derin infiltratif endometriozisin, aynı hastalık sürekliliğinin bir parçası olan iki hastalık alt tipi olduğu fikrini destekledi. Ancak, çalışmanın kohort büyüklüğü nedeniyle ve temsilci 'normal' doku örneklerinin elde edilmesindeki zorluklar nedeniyle sınırlamaları vardı.

Endometriozis hücresel atlası, endometriozis araştırma topluluğu ve endometriozis ile ilişkili over kanserlerinin çalışması için değerli bir kaynak olarak hizmet eder. Bu veriler, endometrioma ve peritoneal endometriozisin farklı alt tipleri temsil ettiğini ve tedavi ve tanı için farklı yaklaşımlar gerektirdiğini düşündürdüğü için, büyük ölçekli profil oluşturma çabalarına devam edilmesi gerekmektedir.



Özetleyen: Dr. Aliye Erdoğan

5 ENDOMETRİOZİSİN GENETİK TEMELİ VE DİĞER AĞRI VE İNFLAMATUAR DURUMLARA EŞLİK EDEN KOMORBİDİTE

Rahmioglu, N., Mortlock, S., Ghiasi, M, et al. Nature genetics, 2023, 55.3: 423-436.

Endometriozis, pelvik ağrı ve infertilite ile ilişkili yaygın bir durumdur. Avrupa ve Doğu Asya kökenli 60.674 vaka ve 701.926 kontrolü içeren GWAS meta-analizinde 49 farklı ilişki sinyalini içeren 42 genom geniş kapsamlı anlamlı lokus tespit edilmiştir. Etki büyüklükleri en yüksek, overyan endometriozis olan evre 3/4 hastalık için bulunmuştur. Tespit edilen sinyaller hastalık değişkenliğinin %5,01'ine kadarını açıklamış ve genlerin ekspresyonunu veya metilasyonunu düzenlemiştir, bunların birçoğu ağrı algısı ile ilişkilendirilmiştir (SRP14/BMF, GDAP1, MLLT10, BSN ve NGF). Ayrıca, migren, bel ve çoklu yerli kronik ağrı (Multisite Chronic Pain, MCP) gibi 11 ağrı durumu, astım ve osteoartrit gibi inflamatuvar durumlar da dahil olmak üzere endometriozis ile önemli genetik korelasyonlar gözlenmiştir. Çoklu genetik analizler, endometriozis ve MCP/migren ile ilişkili varyantların önemli paylaşımını ortaya koymuştur. Endometriozis ve diğer ağrı durumları arasında genetik olarak düzenlenen mekanizmaların hedeflenmiş araştırmaları, yeni tedavilerin geliştirilmesine ve erken semptomatik müdahaleyi kolaylaştırmaya yardımcı olacaktır.

Giriş

Endometriozisin nedenleri büyük ölçüde bilinmemektedir, ancak hastalığın yaklaşık %50'sinin kalıtsal olduğu tahmin edilmektedir, bunun yaklaşık %26'sı ise ortak genetik varyasyona bağlanmaktadır. Şu ana kadar Avrupa ve Doğu Asya kökenli kadınlarda yapılan dokuz genom geniş kapsamlı ilişki çalışması (Genome-wide Association Studies, GWAS) rapor edilmiştir. En büyüğü 17,045 vakayı ve 191,596 kontrol grubunu içermekte ve 13 farklı bölgede >1 Mb aralıklı olarak 19 ayrı ilişkiyi ($P < 5 \times 10^{-8}$) genom düzeyinde anlamlı olarak tespit etmiştir.



Bu ilişkiler toplamda endometriozisin fenotipik varyansının %1.75'ini açıklamaktadır. Kanıtlar, seks steroid hormon sinyalleşmesi, Wnt (wingless-related integration site) sinyalleşmesi, hücre adezyonu/migrasyonu, hücresel büyüme/karsinogenez ve enflamasyon ile ilişkili yolların potansiyel olarak etkili olabileceğini düşündürse de bu bölgelerin endometriozis ile ilgili dokulardaki düzenleyici etkileri henüz belirlenmemiştir. Dahası, tespit edilen ilişki sinyallerini yönlendiren nedeni bilinmeyen varyantlar ve bunların temel patojenik mekanizmaları üzerindeki işlevsel etkileri henüz bilinmemektedir.

Önceki GWAS analizleri, bilinen risk varyantlarının etki büyüklüklerinin genellikle rASRM evre 3/4 için daha büyük olduğunu vurgulamıştır ancak bu sınıflandırmada (endometrioma, fibrozis ve adezyonlar) belirli fenotipik özelliklerle ilişkiler belirsizdir. İnfertilite, ağrı semptomatolojisi ve rASRM aşamasının ötesinde cerrahi fenotipler gibi alt fenotip analizleri, altta yatan patofizyolojik süreçlerin farklı bileşenlerine katkıda bulunan nedensel mekanizmaları çözümlenmeye yardımcı olabilir.

Bu araştırmada, endometriozisin patogenezi ve GWAS meta-analizinden elde edilen alt fenotiplerle ilişkisi hakkında sonuçları bildirilmiştir. Bu çalışmada, Avrupa ve Doğu Asya kökenli 60,674 hasta ve 701,926 kontrol grubunu içeren veriler kullanılarak, varyantların detaylı haritalanması ve endometrium ve diğer ilgili dokularda işlevsel etkilerinin kapsamlı olarak araştırılması yapılmıştır. Ayrıca, alt fenotip ve komorbidite analizleri de gerçekleştirilmiştir.

SONUÇLAR

Avrupa (98% - Avrupa, ABD, Avustralya) ve Doğu Asya (2% - Japonya) kökenli toplamda 206.106 (60.674 vaka ve 701.926 kontrol) etkili örneklem büyüklüğüne sahip 24 GWAS meta-analizi değerlendirilmiştir. 12 GWAS çalışmasında kadınlar cerrahi olarak endometriozis tanısı almış olup, bunların 3,916'sı rASRM evre 1/2 ve 4,045'i rASRM evre 3/4 hastalığına sahiptir; dokuz çalışmada ise 3,060 hasta endometriozis dışında infertilite tanısı mevcuttur. Meta-analiz, rASRM evre 1/2, rASRM, evre3/4 ve endometriozis ilişkili infertilite için ters varyans ağırlıklı sabit etkiler modeli altında 10,401,531 SNP üzerinde gerçekleştirilmiştir.

GWAS meta-analizi, endometriozis için 42 lokus belirledi
Toplamda 42 genom çapında anlamlı ($P < 5 \times 10^{-8}$) lokus tespit edilmiş olup, bunlardan 31'i daha önce raporlanmamıştır. Daha önceki gözlemlere dayanarak, rASRM evresi 3/4 endometriozise genetik katkının daha büyük olduğunu dikkate alınarak, rASRM evresi 3/4 (4,045 vaka/379,890 kontrol), rASRM evresi 1/2 (3,916 vaka/184,006 kontrol) ve endometriozis ile ilişkili infertilite (3,060 vaka/242,555 kontrol) gibi alt fenotipleri içeren analizler yapılmıştır. Alt fenotip analizlerinde başka GWAS tespit edilememiştir; 42 lokusun içinden sekiz tanesi evre 3/4 için genom çapında anlamlı bulunmuştur, bir tanesi endometriozis ile ilişkili infertilite için anlamlı olup ve evre 1/2 için hiçbir anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, 42 lokustaki SNP'lerin 38'i, evre 3/4 analizine göre evre 1/2 analizinden daha büyük etki büyüklüğüne sahip olup bunların altısında alt fenotipler arasında çakışmayan %95 güven aralığı bulunmaktadır (KDR/4q12, SYNE1/6q25.1, 7p15.2/7p15.2, CDKN2-BAS1/9p21.3, SLC19A2/1q24.2 ve IGF1/12q23.2).

Endometriozis risk lokasyonlarında birden fazla ilişki sinyali

42 genom çapında anlamlı lokusta birden fazla farklı ilişkinin varlığını belirlemek için Avrupakökenli GWAS'larla sınırlı olarak özet meta-analiz sonuçlarına dayalı analizler gerçekleştirilmiştir. Toplamda, 42 endometriozis lokusu boyunca farklı ilişkileri temsil eden 49 indeks SNP tespit edilmiştir.

42 SNP tarafından açıklanan endometriozis fenotipik varyansı %1.62 iken, 49 indeks SNP tarafından açıklanan varyans %1.98 idi. Cerrahi/medikal olarak doğrulanmış vakaların veri kümesi ile sınırlı olan bu meta-analiz, yanlış sınıflandırmadan daha az etkilenen ve potansiyel olarak daha şiddetli semptomlara sahip kadınları içeren verilere dayanmaktadır. Bu analize göre, 42 öncü SNP endometriozis varyansının %3.99'unu açıklarken, 49 indeks SNP ise %4.79'unu açıklamaktadır. Evre 3/4 hastalık için, 42 öncü SNP %4.10, 49 indeks SNP ise %5.01 oranında hastalık varyansını açıklamaktadır.

2p25.1 ve 12q22 kromozomlarındaki endometriozis riski ile ilişkili varyantların, GREB1, VEZT ve/veya FGD6 genlerinin metilasyonunda değişikliklere neden olabileceği daha önce rapor edilmiştir. Diğer potansiyel genler de güçlü biyolojik destek içermektedir. Özellikle, GDAP1 (GDAP1/8q21.11) sinyali, daha önce dismenore ve nöronal gelişimle ilişkilendirilmiştir. Rs4567029, GDAP1 yakınındaki metilasyonu düzenlemekte ve Rs10283076 ile tam LD (bağlantı dengesizliği) içindedir, bu da GDAP1 ifadesini kan dokusunda düzenleyen varyant olarak tanımlanmıştır. Sonraki adım olarak, SMR analizleriyle belirlenen endometriozis ile ilişkili genlerin belirli hücre tiplerinde ifade edilip edilmediği araştırılmıştır. SMR sonuçları, ağrı algısı ve sürdürümü mekanizmalarıyla ilişkili bazı genleri (SRP14/BMF, GDAP1, MLLT10, BSN ve NGF) ortaya koymuştur. Ardından, endometriozisin alt fenotipleri, özellikle pelvik ağrı, ile GWAS lokusları arasındaki ilişki daha ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Genetik korelasyon: endometriozis ve diğer durumlar

Endometriozis, üreme, metabolik, immün/iltihabi ve diğer kronik ağrı ile ilişkili bir dizi eşlik eden hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bu fenotiplerin altında paylaşılan bir biyolojik temel olabileceğini araştırmak için, Avrupa kökenli GWAS sonuçlarına sahip 32 hastalık ile endometriozis arasındaki genetik korelasyonları (rg) LD skor regresyonu (LDSC) kullanarak tahmin edilmiştir. GWAS için örnek büyüklükleri çölyak hastalığı için 4,533 vaka ile sırt ağrısı için 98,389 vaka arasında değişmektedir.

Dokuz immün/inflamatuar durumdan test edilenler arasında astım ve osteoartrit, endometriozis ile anlamlı bir şekilde pozitif genetik korelasyon göstermiştir. Mevcut verilere göre, otoimmün hastalıkların hiçbirisi endometriozis ile anlamlı bir genetik korelasyon göstermemiştir.

Endometriozis ile anlamlı genetik korelasyonlar arasında aşırı/düzensiz menstrüasyon, kısa döngü süresi, erken menarş yaşı ve uterin fibroidler bulunmuştur. Bu da daha önceki epidemiyolojik bulguları doğrulamaktadır, menstrüasyon ve hormonlara daha fazla maruz kalma ile tutarlıdır. Menopoz yaşının daha erken olması ve ilk doğum yaşının daha genç olması da endometriozis riski ile genetik olarak ilişkilidir. İlk doğum yaşının, sosyolojik ve biyolojik faktörlerin, östrojenin düzenlemesi ve menarş yaşının da dahil olduğu karmaşık bir özellik olduğu düşünülmektedir, bu da gözlenen bu ilişkiyi açıklayabilmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, endometriozisle ilişkili 49 farklı sinyal içeren 42 farklı bölge tespit edilmiştir. Alt fenotip analizleri, ovaryan endometriozisin, en azından, evre 3/4 hastalık için daha büyük etki büyüklüklerini sürdüren ve diğer hastalık belirtilerinden farklı bir genetik temele sahip olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Endometriozis ile adenomyozis arasında etki büyüklükleri açısından anlamlı farklar gözlemlenmemiştir ancak etkiler arasındaki korelasyon, evre 1/2 endometriozis ve yüzeyel periton lezyonları ile en yüksek seviyede bulunmuş olup, bu da bu alt tiplerin veya ilişkili semptomların adenomyozisle ortak bir patogeneze sahip olduğunu düşündürmektedir.

SMR analizleri, belirlenen risk bölgelerindeki varyantların endometrium üzerindeki ekspresyon ve DNA metilasyon farklarıyla ilişkilendirilerek, endometriozis ilişkili sinyallerin nasıl araçsallaştığına dair birçok fonksiyonel bilgi elde edilmiştir. Potansiyel neden-sonuç ilişkileri, endometriumda (SRP14, HOXB9 ve TRA2A ile, daha önceki kanıtlar VEZT/FGD9 ve GREB1 için doğrulanmıştır) ve kanda (ABO, ESR1/SYNE1, GDAP1, FSHB, MLLT10, SRP14-AS1, Wnt4) ifade edilen genlerle gözlemlenmiştir. Bu genlerin birçoğu, endometriozis patogenezi ile ilgili farklı hücre tiplerinde ifade edilmektedir, bunlar arasında nöronal hücreler, immün hücreler ve epitelyal hücreler bulunmaktadır; hücreye özgü ifade paternlerini genetik varyantlarla ilişkilendiren eQTL çalışmaları, hücre düzeyinde farklı düzenlemeleri ayırmak için gereklidir.

Endometriozis risk varyantları ile nedensel ilişkisi bulunan genler, uterus gelişimi, onkogenezi, inflamatuvar adezyon molekülleri ve anjiyojenik faktörler gibi fonksiyonlara sahiptir. Özellikle, SRP14/BMF, GDAP1, MLLT10, BSN ve NGF gibi tanımlanan birçok genin, aynı zamanda hormon düzenleyicileri SYNE1/ESR1 ve FSHB'nin, ağrı algısı ve sürdürülmesi mekanizmalarıyla ilişkilendirilmesi dikkat çekici olarak bulunmuştur. Genetik korelasyon analizinde, migren, baş ağrısı, sırt ağrısı, kronik bel ağrısı ve MCP dahil olmak üzere 11 ağrı durumu ile endometriozis arasındaki anlamlı korelasyonları vurgulanmıştır. dahil olmak üzere 11 ağrı durumu ile endometriozis arasındaki anlamlı korelasyonları vurgulanmıştır. Endometriozis, MCP ve migren arasındaki analizde, hastalıklar arasında 500 Kb içinde haritalanan ve aynı ilişki sinyallerini etiketleyen dokuz, toplamda 12 adet genom geniş kapsamlı anlamlı varyantı ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, endometriozis varlığının, hormonal, immün ve nöronal yolların birbirine bağlantılı aktivasyonu yoluyla diğer kronik ağrı

durumlarında olduğu gibi ağrıya neden olabileceğini desteklemektedir. Aynı zamanda, endometriozis ve diğer ağrı tipleri arasındaki genetik olarak düzenlenen eşlik eden hastalık mekanizmalarının daha fazla araştırılmasına güçlü destek sunmaktadır, bu da erken müdahaleyi kolaylaştıran yeni tedavilerin geliştirilmesine ve mevcut tedavilerin yeniden kullanımının rasyonalizasyonuna yardımcı olabilecektir.

Endometriozis ile astım ve osteoartrit gibi iki inflamatuvar durum arasında da önemli genetik korelasyonlar gözlemlenmiştir. Astımın daha önce de epidemiyolojik çalışmalarda endometriozis ile ilişkilendirildiği ve ortak bir genetik hedefin vurgulandığı belirtilmiştir. Endometriozis ayrıca daha önce romatoid artrit gibi otoimmün bir durumdan ziyade oto-inflamasyonla karakterize osteoartrit gibi eklem iltihabının artmış riskiyle epidemiyolojik olarak ilişkilendirilmiştir. Ancak, osteoartritin başlangıcı genellikle endometriozis tanısından birkaç dekad sonrasında denk geldiğinden ve birçok kas-iskelet sistemi kohortu detaylı jinekolojik verileri içermediğinden, bu ilişki tam olarak keşfedilmemiştir. Osteoartritin de seks hormonlarındaki dalgalanmalarla ilişkili görüldüğü göz önüne alındığında bu durumların genetik olarak ortak patogenezinin daha ayrıntılı olarak araştırılması gerekmektedir.

Sonuçlar, endometriozisin diğer kronik ağrı durumları ve diğer inflamatuvar durumlar ile paylaşılan patogenezi genetik olarak desteklediğini göstermektedir. Endometriozis ile güçlü kanıtlara sahip bir dizi genin ilişkilendirilmesi, ağrı ve patogenezin gen spesifik mekanizmalarına yönelik yeni araştırma alanlarını ve bu hastalığın yeni tedavi hedeflerini veya mevcut tedavilerin tekrar amaçlanmasını belirlemek için potansiyel sunmaktadır.



Özetleyen: Dr. Ayşegül Bestel

6 Endometriozisin Teşhisi, Tedavisi ve Korunmasında Yeni Anlayış

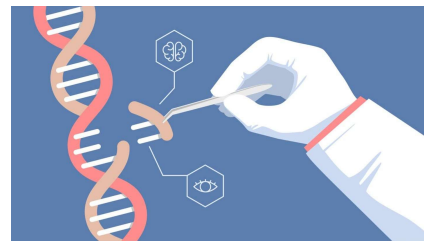
Amro, B., Ramirez Aristondo, M. E., Alsuwaidi, S. Et al. Int J Environ .reis Public Health. 2022 Jun;19(11): 6725.

1-Giriş

Makroskopik olarak, abdominal endometriozis yüzeysel, kistik over veya derin endometriozis olarak ortaya çıkar. Klinik olarak, yüzeysel pelvik endometriozis hafif ağrı ile, kistik over endometriozisi şiddetli ve derin endometriozis çok şiddetli ağrı ile ilişkilidir. Endometriozis infertilite ile ilişkilidir, ancak şiddetli yapışıklıklara sahip kistik over endometriozisi dışında endometriozisin kısırlığa neden olup olmadığı açık değildir. Son yıllarda, benzer histolojik özelliklere sahip hücrelerin önemli genetik, epigenetik ve moleküler biyolojik farklılıkları gizleyebileceğini giderek daha fazla anladık. Ayrıca, endometriozisin patofizyolojisine ilişkin anlayışımız önemli ölçüde değişti ve endometriozisin tanı ve tedavisi üzerindeki etkisini gözden geçirdik.

2-Yeni Patofizyoloji Anlayışı

100 yıllık Sampson teorisine göre endometriozis, retrograd menstrüasyonun ve endometriyal hücrelerin implantasyonunun bir sonucu olarak kabul edildi. Ancak bu hipotez artık endometriozisin ana nedeni olarak kabul edilmemektedir.



İmplantasyon teorisi, endometriozis lezyonlarının farklı tiplerini, kalıtsal yönü ve menopoz sonrası kadınlarda, uterusu olmayan kadınlarda veya erkeklerde başlayan endometriozisi açıklamakta yetersiz kalır. Ayrıca, hemen hemen tüm kadınların menstrüasyonu retrograd olduğundan, kadınların hepsinde olmasa da çoğunda implantasyon ve endometriozis beklenebilir. Son zamanlarda önerilen genetik-epigenetik (GE) teorisi, endometriozis gelişmeye başlamadan önce bir dizi kümülatif GE olayının gerekli olduğunu varsaymaktadır. Her hücre bölünmesi bir hata riski taşır ve risk muhtemelen dioksin, iyonlaştırıcı radyasyon veya oksidatif stres gibi kirlilikle artar. Vücudumuzun en hızlı büyüyen dokusu olan endometrium bu nedenle artmış bir risk taşır. Ayrıca endometriozis için spesifik olan, retrograd menstrüasyon ve periton boşluğunun oksidatif stresidir.

GE teorisi, endometriozisin, kök hücreler veya kemik iliği hücreleri gibi herhangi bir zayıf farklılaşmış hücreden kaynaklanabileceğini açıklar. Ancak zaten o yönde gelişmiş olan endometriyumdan veya embriyolojik kalınlardan gelişme olasılığı daha yüksektir. Hücrenin başa çıkma kapasitesini aşan birkaç olayın birikmesinden sonra, endometriozis lezyonları gelişir. Bu, GE olaylarının sayısının ve tipinin her bir endometriozis lezyonu için farklı olduğunu, moleküler biyolojilerindeki farklılıklarla klonal olduğunu ve değişken aromataz aktivitesi veya progesteron direnci derecesini açıklar.

GE patogenezi ayrıca derin endometriozisin östrojen almayan kadınlarda menopozdan yıllar sonra başlayıp yıllar sonra gelişebileceğini de açıklamaktadır. Başladıktan sonra, endometriozis lezyonlarının büyümesi, GE olaylarının spesifik kombinasyonu ve östrojenler, progesterinler, büyüme faktörleri, sitokinler ve immün yanıt ile spesifik bir mikro ortam olan peritoneal kavite ortamı ile değişir. İmmünolojik reaksiyonun hangi kısmının endometriozisin bir sonucu olduğu ve hangi kısmının endometriozise genetik yatkınlıktan kaynaklandığı halen belirsizliğini korumaktadır.

3-Yeni Anlayışımızın Klinik Sonuçları

3.1. Ergenlik Döneminde Daha Yüksek Endometriozis Başlatma Riski

GE endometriozis teorisinin mantıklı bir sonucu, hormonal değişiklikler, retrograd menstrüasyonun oksidatif stresi ve değişen peritoneal mikrobiyota nedeniyle puberteden sonra endometriozis başlatma riskinin artmasıdır. Kalıtsal hataları daha fazla olan duyarlı kadınlar, endometriozise daha erken başlama riski taşır ve geri kalan grupların riski giderek daha düşük olacaktır. Ergenlik döneminde daha yüksek bir risk ve daha sonra ilerleyici bir düşüş kavramı, endometriozisin doğal seyrini anlamak için önemlidir.

3.2. Endometriozisin Klinik Belirtileri

Endometriozis değişken ağrıya neden olur. Yüzeysel lezyonlar, kadınların %50'sinde orta derecede ağrı ile ilişkilidir. Bilinçli ağrı haritalaması ile ince ve tipik lezyonların sadece %30'u ağrılı olduğu için bu durum anlaşılabilir. Klinik olarak daha da önemlisi, bu lezyonların çevre peritonda ağrıya veya 3 cm mesafeye kadar nöroinflamasyona neden olmasıdır. Pelvis içindeki mesafeler göz önüne alındığında, sempatik ve en büyük sinirler 3 cm'lik bir mesafe içindedir, bu da sıklıkla siyataltinin peritoneal ceplerin cerrahi tedavisi ile iyileştirilebileceğini açıklamaktadır. Kistik over endometriozisi kadınların %70-80'inde şiddetli ağrıya neden olur. Kistik over endometriozisindeki adezyonların tubuları içermesi dışında, endometriozisin infertiliteye neden olup olmadığı açık değildir. 1 yıldan fazla infertilitesi olan kadınların %50'den fazlasında tipik ve ince lezyonların olması, kalıtsal GE defektlerinin endometriozis gelişiminde yatkınlığa neden olduğunu ve ayrıca fertilitiyi azalttığını düşündürür. Endometriozis ve infertilite bu nedenle ortak kalıtsal nedenlerle ilişkilendirilebilir. Endometriozis ile depresyon, düşük vücut kitle indeksi, otoimmün hastalıklar, alerjiler vb. gibi çok çeşitli diğer semptomlar arasındaki ilişkinin mekanizması açık değildir.

3.3. Teşhis

Yüzeysel pelvik endometriozis tanısı laparoskopi gerektirir. Kistik over endometriozis tanısı ultrasonografik veya MRG ile konulabilir. Derin endometriozis lezyonları klinik olarak hissedilebilir ancak derin endometriozis lezyonlarının çoğu tanı için laparoskopi gerektirir. Derin endometriozis tanısında görüntülemenin değeri tartışmalıdır ve daha küçük lezyonlar için

iyi belgelenmemiştir. Bu nedenle görüntüleme, derin endometriozis lezyonları büyük olmadığı sürece laparoskopi endikasyonu olarak dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bununla birlikte, daha büyük lezyonun boyutu ve cerrahi zorluğu hakkında bir fikir sağladığından, görüntüleme ameliyat öncesi değerlendirme ve bilgilendirilmiş onam ve danışmanlık için önemlidir. Yaygın inanışa rağmen, görüntülemenin ameliyatın kalitesini veya tipini değiştirip değiştirmediği net değildir.

3.4. Tedavi

Endometriozisin patofizyolojisine ilişkin yeni anlayış, östro-progesterinler, progesterinler veya GNRH agonistleri veya antagonistleri ile medikal tedaviyi değiştirecektir. Lezyonların değişkenliği, kadınların yaklaşık %70'inde etkili olmasına rağmen, %10 ila %20'sinde ağrı kesicinin çok az etkili olduğunu veya hiç etkili olmadığını açıklar.

Lezyonların GE değişkenliği, menopozdan sonra gözlemlendiği gibi, lezyonların tıbbi tedavi sırasında büyümeye devam edebileceğini de açıklamaktadır. Bu nedenle tedavinin 6 ayda bir ultrason ile değerlendirilmesi önerilmiştir. GE değişiklikleri olan, muhtemelen çevre hücrelerde metaplazik endometriyuma neden olan ve nihayetinde çevreleyen peritonda 3 cm'e kadar ağrıya neden olduğu gösterilen bir mesafede cerrahi eksizyon düşünülmesi önemlidir. Bu uyarılmış geri dönüşümlü metaplazi,, derin bir nodülden uzakta veya lenf düğümlerinde bağırsaktaki hücre yuvaları gibi daha küçük endometriyumun nükslere veya klinik semptomlara neden olmadığını açıklayabilir.

GE teorisinin bir diğer doğrudan sonucu, lezyonların biyokimyasal olarak değişken olması ve bazı lezyonların, menopozdan sonra veya overlerin alınmasıyla histerektomiden sonra endometriozis oluşumundaki gibi, minimum östrojen konsantrasyonları ile gelişebilmesidir. Ne yazık ki günümüzde endometriotik ve geri dönüşümlü metaplastik endometriyum gibi lezyonları birbirinden ayırmıyoruz. Bu nedenle cerrahinin amacı görünür tüm endometriozis lezyonlarını en az hasarla çıkarmaktır. Fibrozis ve immün reaksiyon ve inflamasyon nedeniyle sınırlı büyüme de cerrahiye değiştirebilir. Fibrozis vücuda ait olduğundan ve çevresindeki fibrozis giderilmeden drene edilen bir apseye benzer şekilde çıkarılmasına gerek yoktur. Kistik over endometriozisi için, kapsül eksizyonu daha az nüks oluşturur ancak yüzeysel yıkıma göre daha fazla over hasarı oluşturur.

3.5. Nükslerin Önlenmesi

Hala kanıtlanmamış olmasına rağmen, retrograd menstrüasyonu önleyerek veya peritoneal ve üst genital sistem mikrobiyomunu değiştirerek oksidatif stresi azaltmanın endometriozis başlatma riskini azaltacağını varsaymak mantıklıdır. Her ikisi de sürekli oral kontrasepsiyon veya progesterinler, azalan menstrüasyon ve artan enfeksiyon riski ile sağlanabilir.

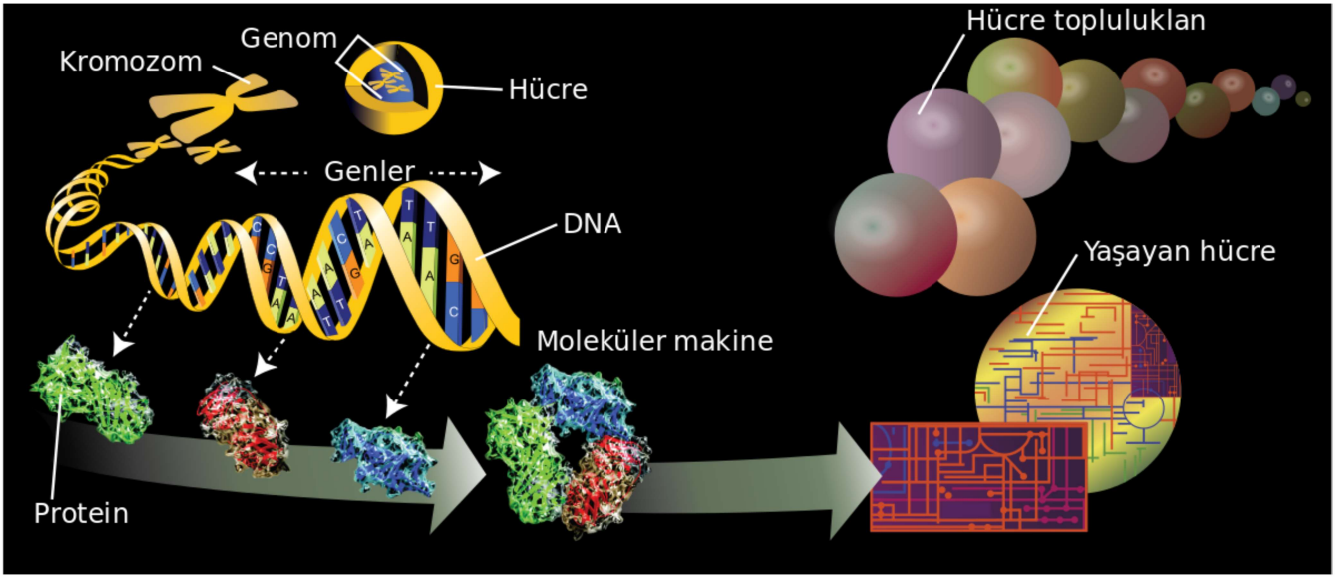
4. Değişen Endometriozis Stratejilerinin Tartışılması

Henüz araştırılmamış veya kanıtlanmamış olmasına rağmen, kalıtsal riski olan kadınlarda tekrarlayan vajinal enfeksiyonlar ve şiddetli dismenore daha fazla klinik ilgiyi hak ediyor gibi görünmektedir. Ek olarak, önlemenin etkili olduğu kanıtlanabilirse, daha ciddi lezyonları ve infertiliteyi önlemek için daha erken bir laparoskopi düşünülmelidir. Endometriozis lezyonları heterojen olduğundan, değişken progesteron direncine sahip olduğundan ve yüzeysel endometriozis esas olarak steroid hormonlarının peritoneal sıvı konsantrasyonlarından etkilendiğinden, endometriozisin tıbbi tedavisi yeniden düşünülmelidir.

Laparoskopinin infertil olan ve çok az şikayeti olan ya da hiç şikayeti olmayan kadınlarda yararlı olup olmadığı tartışmalıdır. Derin endometriyozdan şüpheleniliyorsa, böbreklerin ve üreterlerin ultrasonu ile hidronefrozu dışlamak gerekir. Görüntüleme ve infiltrasyon derinliğine dayanarak ameliyattan önce bağırsak rezeksiyonu yapmaya karar verilmesi laparoskopi sırasında karar vermektten daha yüksek orandadır.

5. Sonuçlar

Endometriozis tedavisi, bir dizi kümülatif genetik-epigenetik olayın ardından başlayan ve ardından kendi kendini sınırlayan bir büyüme ve fibroz ile başladığı düşünülürse değişir. Endometriozise başlama riski özellikle yatkınlığı olan kadınlarda menarştan sonra en yüksek oranda, ve daha sonra azalarak 30 yıldan sonra düşük risk olacaktır. Yeni lezyonları veya nüksleri önlemek için medikal tedavi önerilir; ağrı tedavisi için lezyonların bireysel değişkenliği nedeniyle revize edilmesi gerekir. Ayrıca, fibroz hastalığının bir parçası değilse ve alınması gerekmiyorsa, endometriozis cerrahisi mutlaka değişecektir.



B DERNEĞİMİZDEN HABERLER YAPILAN AKTİVİTELER

12 Ocak'da Prof. Dr. Murat Sönmezer'in moderatörlüğünde ,Dr. Eda Üreyen ve Prof. Dr. Murat Bozkurt tarafından Endo-Adeno makale saati yapıldı.

ENDO/ADENO MAKALE SAATİ -6



**PROF. DR. MURAT
SÖNMEZER**
Moderatör



**DR. EDA ÜREYEN
ÖZDEMİR**
IL-10 is not anti-fibrotic but pro-fibrotic in endometriosis:
IL-10 treatment of endometriotic stromal cells in vitro
promotes myofibroblast proliferation and collagen type I
protein expression, Hum Reprod, 2022



**PROF. DR. MURAT
BOZKURT**
Endometriosis-associated infertility diagnosis based on
saliva microRNA signatures, Reprod Biomed Online, 2022

12 Ocak Perşembe
21:00 -22:00

[https://us06web.zoom.us/j/81429116758?
pwd=cGpTRlJZVlV0VnZanZ3WWMya3IHUT09](https://us06web.zoom.us/j/81429116758?pwd=cGpTRlJZVlV0VnZanZ3WWMya3IHUT09)

Meeting ID: 814 2911 6758
Passcode: 083218

www.endometriozisdernegi.org

13-14 Ocak 2023 tarihlerinde derneğimizin 2. Başkanı Prof.Dr. Ahmet Kale' nin başkanlığında, aderneğimizin aktif katılımı ile SBÜ Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Günleri gerçekleştirilmiştir



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ENDOMETRİOZİS & ADENOMYOZİS DERNEĞİ
SBÜ GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN DOĞUM GÜNLERİ

13-14 OCAK 2023
İSTANBUL

SBÜ Gaziosmanpaşa Fizik Tedavi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın
Doğum Kliniği Konferans Salonu

Kurs Başkanları
Prof. Dr. Ahmet Kale
Doç. Dr. Süleyman Salman

Organizasyon Sekreteryası
FIGÜR
Adres: 39 Mayıs Mah. 39 Mayıs Cad. Nova Barın Center
No: 6, 34360 Şişli / İstanbul
Tel: 0 212 381 46 00 Faks: 0 212 258 60 78
E-posta: endo-vedon@figur.net

10-11 mart 2023 tarihlerinde Taksim Sofitel Otelde ESGE Regional Workshop yapılmıştır.





Sampson ödülü

Derneğimizin periodik olarak vermeyi planladığı ödül ilk kez Prof Dr.Kutay Biberoğlu'na verildi.





16 mart 2023 tarihinde Abu Dhabi SEUD Toplantısında “Extreme ages,extreme locations” kursu derneğimiz Kurucu başkanı Prof. Dr. Engin Oral ve Prof Dr. Taner Usta yönetiminde gerçekleştirilmiştir.

Pre-Course 3

Endometriosis in extreme ages and unusual locations

In collaboration with



Chairs: **Taner Usta & Engin Oral (Turkey)**

KEY PAD Pre-Course Evaluation – Taner Usta & Engin Oral (Turkey)

Session 1: Endometriosis in extreme ages

Newborn vaginal bleeding? Should we screen those in adolescent period? – **Sun-Wei Guo (China)**

Management of Endometriosis in young women – **Felice Petraglia (Italy)**

How should we treat women in their forties with endometriosis? – **Engin Oral (Turkey)**

Management of endometriosis in postmenopausal women – **Simone Ferrero (Italy)**

Discussion – **All of the experts**

Session 2: Endometriosis in unusual locations

Thoracic/diaphragm endometriosis – **Marcello Ceccaroni (Italy)**

Endometriosis in sacral roots and sciatic nerve – **Horace Roman (France)**

Recurrence, persistence or incomplete surgery, that's the question – **Taner Usta (Turkey)**

Look before you leap: advices for gynaecologists dealing with advanced endometriosis – **Charles Chapron (France)**

Discussion – **All of the experts**

KEY PAD Post-Course Evaluation and Closing – Taner Usta & Engin Oral (Turkey)



23 mart 2023 tarihinde Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Derneği ile birlikte "Endometriozisde neredeyiz?" konu başlıklı webinar düzenlenmiştir. Dernek başkanımız Prof. Dr. Ümit İnceboz ve Prof. Dr. Turan Çetin moderatörlüğündeki webinar da derneğimizin kurucu başkanı Prof. Dr. Engin Oral, diğer 3 yabancı konuk ile birlikte bir sunum gerçekleştirmiştir.

SPEAKERS

SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE AND SURGERY WEBINAR

21:00 – 21:15
Ultrasonography for diagnosis
Mathew Leonardi

21:15 – 21:30
Infertility
Mathilde Bourdon, Pietro Santulli

21:30 – 21:45
Medical Treatment
Engin Oral

21:45 – 22:00
Surgical Treatment
Shaheen Hhazali

22:00 – 22:30
Discussion

21:00 | 23 MARCH 2023

WHERE ARE WE NOW IN ENDOMETRIOSIS?

MODERATORS

Turan Çetin
Ümit İnceboz

global congress

ENDOMART 2023 ETKİNLİKLERİMİZ



**MART AYI
ENDOMETRİOZİS
FARKINDALIK AYIDIR!**

- 17 Mart** "EnDolu Yaşamak Mümkün"
Tiyatro, Samsun
(Hayal Atölyesi Tiyatrosu)
- 20 Mart** **Instagram Canlı Yayın**
(Uzm. Fizyoterapist Alime Büyük)
- 22 Mart** **Instagram Canlı Yayın**
(Derneğimiz Yönetim Kurulu katkılarıyla)
- 24 Mart** "EnDolu Yaşamak Mümkün"
Farkındalık Paneli, **İzmir**
- 25 Mart** **Instagram Canlı Yayın**
(Klinik Psikolog Enise Öziç)
- 26 Mart** EnDolu Zirve Yürüyüşü, **Nebiyan Dağı, Samsun**
- 29 Mart** **Instagram Canlı Yayın**
(EnDolu kadınların katılımıyla)



**EN-DOLU
YAŞAMAK
mümkün!**

ENDOMART 2023 ETKİNLİKLERİMİZ

Dr. Begüm KALE ve arkadaşları endometriosis farkındalık videosu çekmişler ve sosyal medyada yayınlamışlardır



17 Mart'ta Samsun'da Dr. Seher Sarı Kayalı'nın önderliğinde "Hayal Atölyesi Tiyatrosu" tarafından "Endolu Yaşamak Mümkün" adlı tiyatro oyunu sahnelenmiştir.



ENDOMART 2023 ETKİNLİKLERİMİZ

Instagram Canlı Yayınları

"ENDOLU YAŞAMAK MÜMKÜN"
INSTAGRAM CANLI YAYINI
Dernek Yönetim Kurulu
Katılımıyla

Prof. Dr. Ümit Inceboz Prof. Dr. Ahmet Kale Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma Prof. Dr. Koray Elter

Prof. Dr. Engin Oral Prof. Dr. Taner Usta Prof. Dr. Turgut Var

22 MART 2023 ÇARŞAMBA | SAAT: 21:00

www.endometriozis.org

Moderatör
Dr. Seher San Kavalalı

14. yıl

"EnDolu Yaşamak
Mümkün" Canlı Yayın

"EnDolu Kadınlardan
EnDolu Yaşamlar"

Aylin Ileri

Canay Serim Sarıcaoğlu Sezen Bal Betül Öksüz

29 Mart Çarşamba
Saat: 20:30

@endometriozis_tr

14. yıl

"EnDolu Yaşamak
Mümkün" Canlı Yayın

Prof. Dr. Turgut Var

Klinik Psikolog/
Psikoterapist
Enise Öziç

25 Mart Cumartesi
Saat: 21:00

@endometriozis_tr

14. yıl

"EnDolu Yaşamak
Mümkün" Canlı Yayın

Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma

Uzm. Fzt. Alime Büyük

20 Mart Pazartesi
Saat: 20:00

@endometriozis_tr

14. yıl

23 Mart'ta Ankara'da Çankaya Soroptomist Derneği ile birlikte Aşık Veysel Kültür Derneği yurduna deprem sonrası yerleşen kadınlarımıza cinsel sağlık ve endometriosis konulu bilgilendirme toplantısı yapılmıştır. Sunum Dr. Eda Üreyen tarafından gerçekleştirilmiştir



The poster features a background of pink and red cosmos flowers. In the top left corner, there is a logo for 'Gaziosmanpaşa Soroptomist Kulübü Derneği'. In the top right corner, there is a logo for 'ENDOMETRİOZİS & ADENOMİYOZİS DERNEĞİ 2009'. The main title 'EN-DOLU YAŞAMAK MÜMKÜN' is written in large, bold, pink letters. Below it, the word 'Endometriozis' is written in a large, black, sans-serif font, followed by '(Çikolata Kisti Hastalığı)' and 'Farkındalık yaratma amaçlı sunum' in a smaller black font. The operator's name 'Operatör Dr. Eda Üreyen Özdemir' and the date and time '23 Mart 2023 11:00-12:00' are written in a green font. The location 'Aşık Veysel Kültür Derneği Hürriyet Caddesi No 45 Dikmen' is written in a black font.

**EN-DOLU
YAŞAMAK
MÜMKÜN**

Endometriozis
(Çikolata Kisti Hastalığı)
Farkındalık yaratma amaçlı sunum

Operatör Dr. Eda Üreyen Özdemir
23 Mart 2023 11:00-12:00

Aşık Veysel Kültür Derneği
Hürriyet Caddesi No 45
Dikmen



24 Mart'ta İzmir Ticaret Odası'nda dernek başkımız Prof. Dr. Ümit İnceboz tarafından endometriozis farkındalık paneli yapılmıştır.





30 Mart'ta Prof. Dr. Koray Elter moderatörlüğünde Prof. Dr. Berna Dilbaz endometriozis tedavisinde progesteron ve progestinler

**ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİNDE
PROGESTERON VE PROGESTİNLER**

Moderatör
PROF. DR. KORAY
ELTER

KONUŞMACI
PROF. DR. BERNA
DİLBAZ

ENDOMETRİOZİS & ADENOMYOZİS
DERNEĞİ
2009

14. yıl
2009-2023

LIVE
WEBİNAR

30 MART 2023
PERŞEMBE | 21:00 - 22:30

GELECEK DÖNEM AKTİVİTELER

3 Eylül 2023 tarihinde Prof. Dr. Koray Elter ve Prof. Dr. Erkan Alataş başkanlığında Denizli 'de "Endometriosis; Tanıdan Yönetime" konulu toplantı yapılacaktır.

ENDOMETRİOZİS & ADENOMYOZİS DERNEĞİ TÜRKİYE 2009
14. yıl 2009-2023

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ DENİZLİ
1992

XVII. EndoAkademi Endometriosis; Tanıdan Yönetime

3 EYLÜL 2023
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Konferans Salonu

Kurs Başkanları
Prof. Dr. Erkan Alataş
Prof. Dr. Koray Elter

Bilimsel Sekreteryaya
Doç. Dr. Ümit Çabuş
Op. Dr. Çağlar Çetin

Organizasyon Sekreteryası
FIGÜR
Adres: 19 Mayıs Mah. 19 Mayıs Cad. Nova Baran Center
No: 4, 34360 Şişli / İstanbul
Tel: 0 212 381 46 00 Faks: 0 212 258 60 78
E-posta: endo-aden@figur.net

24 Eylül 2023'de Ankara'da Prof. Dr. Ümit İnceboz ve Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma başkanlığında "Endometriosis ve Adenomyosise Multidisipliner Yaklaşım" sempozyumu yapılacaktır.



ENDOMETRİOZİS & ADENOMYOZİS DERNEĞİ
2009
14. yıl
2009-2023



ENDOMETRİOZİS & ADENOMYOZİS DERNEĞİ
**ENDOMETRİOZİS VE ADENOMYOZİSE
MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM
SEMPOZYUMU**

24 EYLÜL 2023
Ankara HiltonSA

Sempozyum Başkanları
Yusuf Aytaç Tohma
Ümit İnceboz



Organizasyon Sekreteryası

Adres: 19 Mayıs Mah. 19 Mayıs Cad. Nova Baran Center
No: 4, 34360 Şişli / İstanbul
Tel: 0 212 381 46 00 **Faks:** 0 212 258 60 78
E-posta: endo-aden@figur.net

C ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

EEL WEBINAR Programı 2023

EEL WEBINARS



Gaby Moawad, MD., PhD.,
USA

ROBOTIC SURGERY IN DEEP
ENDOMETRIOSIS

Moderator: Denis Tsepov, MD., PhD., UK

DATE : 10 JANUARY 2023

TIME : 7.00 PM CET

live.euroendometriosis.com

EEL WEBINARS



Lisa Trommelen MD. and
Marissa Harmsen MD., Netherlands

JUNCTIONAL ZONE AND
ADENOMYOSIS

Moderation: Caterina Exacoustos , MD., PhD.,
Italy

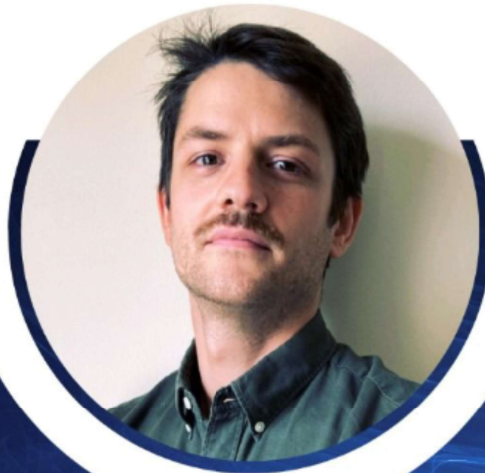
DATE : 14 FEBRUARY 2023

TIME : 7.00 PM CET

live.euroendometriosis.com



EEL WEBINARS



Adrien Crestani, MD., PhD. France

SCLEROTHERAPY IN OVARIAN
ENDOMETRIOSIS
EVIDENCE AND ALTERNATIVES

Moderation: Harald Krentel, MD., PhD.
Germany

DATE : 14 MARCH 2023

TIME : 7.00 PM CET

live.euroendometriosis.com



D 'ENDO UZMAN' RÖPORTAJI



ISABELLE THIMASSINI NAGGARA

Röportaj: DR SEHER SARI
KAYALARLI - DR EDA ÜREYEN

EAD: Günlük rutininiz nedir?

ITN: İki farklı hastanede departman şefi olarak görev yapıyorum, zaman zaman klinik araştırmalar yapmam gerekiyor . Haftanın iki gününü kadınlarda hem jinekoloji hem meme görüntülemesine ayırıyorum.Geri kalan zamanda ,çok büyük bir endometriozis merkezinde olduğum için tüm MRI'ları okumakla meşgul oluyorum, gerekirse jinekolojik ultrasonlarını da yapıyorum . Yani aslında çoğu zamanım kadınların radyolojik incelemesi ile geçiyor.

EAD: Biliyoruz ki işinizi çok seviyorsunuz ancak sizi en çok heyecanlandıran hastalıklar nedir ?

ITN: Aslında kariyerimin başında görüntüleme MRI 'ın endometriozisteki değerini kanıtladık .3D görüntüler , MRI ile ultrasonografinin kombinasyonu ile tanıya gitmek ; Avrupa 'da ortalama 7-10 yılda tanı alan bu hastalıkta daha erken dönemlerde tanıya gidebilmek beni gerçekten heyecandırıyor.

EAD: Endometriozisi gruplara ayıracak olursak; adenomyozis , derin infiltran endometriozis veya ektopik lezyonlar dahil hangi kısmı sizin favoriniz?

ITN: Büyük bir komplekte çalıştığımız için gerçekten çok zor , komplike vakalar da geliyor ve artık derin pelvik endometrioziste özellikle evrelemede oldukça tecrübeli ve yeterli bir ekibiz .Bazen hastalar adneksial kitle ile refere edilen hastalar da oluyor ki ikinci ilgi alanım olmasına rağmen asıl ilgi alanım ve favorim derin pelvik endometriozis tanısı ve evrelemesi.

EAD: Endometriozis tanısında sizi en çok zorlayan şey nedir ?

ITN: Sakrouterin ligamnet endometriozisi tanısını koymak bence en zorlayıcı olanı .Her ne kadar en sıklıkla görülen varyanlarından olsa da yanlış pozitif tanı koymak çok mümkün ve bu da gereksiz cerrahiye de sebep olabilir.

EAD: Endometriozis hastasının tanısını koymakta en önemli , anahtar nokta nedir ?

ITN: Hastanın hangi sebeple refere edildiği oldukça önemli, infertilite veya ağrı şikayetine göre değişir .İnfertilite ise overleri doğru değerlendirmek , over rezervini, tubaları iyi değerlendirmek gerekir.Eğer hasta ağrı nedeni ile refere edildiye özellikle de cerrahı yönlendirmek açısından çok iyi bir haritalama gerekir. Lüzum halinde cerraha iletişime geçerek yeniden görüntüleme veya klinik değerlendirme yapılması gerekebilir, her ne kadar benign bir hastalık olsa da endometriozis cerrahisi birçok komplikasyonların eşlik edebileceği ameliyatlardır , gerekirse ameliyat odasında cerraha eşlik ettiğimiz de olabiliyor hem kendimizi test etmeye de faydası oluyor . Özetle hastanın şikayeti ve hasta ile iletişim en önemli yol göstericidir.

EAD: Şu ana kadar size refere edilen en zor veya zorlayıcı vaka neydi?

ITN: Muhetmelen cevabım gebelikte endometriozis olacak . Çünkü gebelikte istediğimiz koşullarda MRI çekmek oldukça zor ve gebe hastada desidualizasyon büyük karışıklık yaratabiliyor.Derin pelvik nodüllerde de desidualizasyon olabiliyor ve bu da kanser gibi değerlendirilebiliyor. Gebelik sırasında derin endometriozis tanısı koymak oldukça zor olabiliyor .Zaten gebelik tek başına oldukça kaygılı bir durumken derin endometriozis vakaları eğer malignite şüphesi taşıyorsa hastanın kaygı düzeyini daha da arttırmak oldukça zorlayıcı geliyor bana .

EAD:Son olarak ; endometriozis tanısında oldukça tecrübeli bir mentor olarak genç jinekologlara tavsiyeleriniz nelerdir ?

ITN: Hastalık çok komplike ve her türlü yeni görüntüleme yöntemlerini öğrenmek zorundasınız.Eğer farklı teknikleri değerlendirmeyi öğrenmezseniz tanıda kısıtlanmış olacaksınız.Radyolog ve cerrahın iletişim halinde olması gerekse de radyolojik olarak görünmeyen lezyonlar cerrahi de görünebilir veya tam tersi cerrahi alanın derinliklerinde neler olduğunu radyoloji olmadan bilemeyebilirsiniz . Karşılaştırmalı ve global olarak her ikisine de hakim olmanız elinizi güçlendirecektir .



E SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

1. Is the presence of deep infiltrative endometriosis underestimated in the surgical management of endometriosis?

Ginekol Pol. 2023;94(1):41-45. doi:10.5603/GP.a2022.0150 Sabahattin Anil Ari, Ali Akdemir, Gurdeniz Serin, Murat Ulukus, Fatih Sendag PMID: 36597750 DOI: 10.5603/GP.a2022.0150

Abstract

Objective:The aim of the study was to determine the presence of deep infiltrative endometriosis (DIE) in the surgical management of endometriosis.

Material and methods: Operation notes and histopathological reports of women with endometriosis were retrospectively analyzed in the Ege University Hospital between 2008 and 2018. A total of 191 women with suspicious of endometriosis but without clinical signs of DIE were enrolled in the study. Laparoscopic diagnosis of DIE was compared with histopathological reports. There was no histopathology before surgery. Endometriosis was suspected only based on symptoms.

Results: A total of 213 lesions that were thought to be DIE were removed from 191 women with endometriosis. Among these 213 lesions, 179 specimens were reported as endometriosis and 34 lesions as fibro-adipose tissue. Forty-nine right uterosacral ligaments were excised, and endometriosis was detected in 44 out of 49 specimens. Histopathological examination of 45 left uterosacral ligaments revealed endometriosis in 35 specimens. Finally, 25 endometriotic nodules were removed from the recto-vaginal space, and 22 of these were verified as endometriosis by a pathologist. The positive predictive value of laparoscopic visualization for DIE in the group suspected of endometriosis but without any clinical findings of DIE was 84%.

Conclusions: Women with the suspicious of endometriosis, qualified to surgery, because of infertility or pain, should be prudently investigated to confirm or to exclude coexistence of DIE even if no preoperative sign of DIE was observed to provide complete resection. Otherwise, DIE continues to grow, causes pain postoperatively, and complicates subsequent surgery.

Keywords: Deep infiltrative endometriosis; endometrioma; endometriosis surgery; laparoscopy; pelvic pain; minimal invasive surgery

2. Is dienogest a convenient treatment option for cesarean scar endometriosis or should it be treated surgically?

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2023 Mar;282:110-115. doi: 10.1016/j.ejogrb.2023.01.025. Epub 2023 Jan 23. Kerem Doga Seckin, Pinar Kadirogullari PMID: 36706661 DOI: 10.1016/j.ejogrb.2023.01.025

Abstract

Objectives: Endometriosis-related conditions such as subcutaneous endometriosis have been frequently seen in recent years, and dienogest or surgical excision is generally preferred as a treatment option. Our aim in this study is to determine which treatment option will be more effective in reducing the symptoms of patients with cesarean scar endometriosis. Study design This prospective study was performed with 21 patients diagnosed with cesarean scar endometriosis. The demographic features of the patients, lesion sizes before and after medical and surgical treatment, VAS scores and Ca-125 levels were recorded. VAS scores and lesion sizes were compared before-after medical treatment and before-after surgery in same group.

Results: A total of 18 women were identified, with a mean age of 32.3 ± 5.7 years. No significant decrease in lesion size was observed in the 1st and 6th-month controls after the use of dienogest ($p > 0,05$), while a significant decrease in VAS scores was detected ($p < 0,05$). After surgery, the decrease in both lesion size and VAS scores was found statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion: Dienogest, which is frequently used in the medical treatment of pelvic and ovarian endometriosis, reduces pain minimally in cesarean scar endometriosis but does not provide a change in lesion size. Therefore, surgical treatment of cesarean scar endometriosis seems to be more effective in reducing pain and decreasing the size of the lesions.

Keywords: Cesarean scar endometriosis; Dienogest; Lesion pain; VAS scores.

3. The size, number and bilaterality of endometriomas do not affect spontaneous conception chance following surgical removal.

JBRA Assisted Reproduction 2022;00(0):00-00 Şeyma Osmanlıoğlu, Yavuz Emre Şükür, Koray Görkem Saçınıtı, Batuhan Özmen, Murat Sönmezer, Bülent Berker, Ruşen Aytaç, Cem Somer Atabekoğlu PMID: 36749809 DOI: 10.5935/1518-0557.20220067

Abstract

Objective: Endometrioma surgery is associated with a reduction in ovarian reserve. However, removal of an endometrioma may increase the likelihood of a spontaneous conception. The objective of this study was to assess the pre-operative and operative variables affecting spontaneous conception following endometrioma surgery.

Methods: Data from 211 women ≤ 40 years of age who underwent an endometrioma surgery at a university-based infertility clinic between January 2005 and June 2020 were reviewed retrospectively. The main outcome measure was spontaneous clinical pregnancy. We had 84 women with and 127 women without a successful spontaneous conception making up the case and control groups.

Results: The median ages of the cases and controls were 27 and 32 years, respectively ($p < 0.001$). The rate of recurrence was significantly lower in the spontaneous conception group when compared to controls (29.8% vs. 52.8%, respectively; $p = 0.001$). Our results showed no differences in the number, size, or side of the endometriomas in both groups. Multivariate logistic regression analysis showed significant independent effects of age (B: -0.166 , OR {odds ratio}: 0.847 , 95% CI {confidence interval}: $0.791-0.907$, $p < 0.001$), recurrence (B: -1.030 , OR: 0.357 , 95% CI: $0.188-0.678$, $p = 0.002$), and laparoscopic surgery rather than laparotomy (B: 1.585 , OR: 4.879 , 95% CI: $1.029-23.133$, $p = 0.046$) for spontaneous conception.

Conclusions: The size, number and bilaterality of the endometrioma did not affect the spontaneous conception likelihood following surgical removal. However, increasing age and recurrence are negatively associated with the likelihood of spontaneous conception. Laparoscopic surgery may increase the chance of spontaneous conception when compared to laparotomy.

Keywords: endometrioma, endometriosis, fertility, spontaneous conception, surgery

4. Adenomyosis: Single-cell transcriptomic analysis reveals a paracrine mesenchymal- epithelial interaction involving the WNT/SFRP pathway

Fertil Steril. 2023 Feb 1;S0015-0282(23)00085-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.041. Online ahead of print. Sule Yildiz, Meric Kinali, Jian Jun Wei, Magdy Milad, Ping Yin, Mazhar Adli, Serdar E Bulun PMID: 36736810 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.041

Abstract

Objective: To assess the cellular and molecular landscape of adenomyosis.

Design: Single-cell analysis of genome-wide mRNA expression (scRNA-seq) of matched tissues of endometrium, adenomyosis, and myometrium using relatively large numbers of viable cells.

Subjects: Patients (n=3, age range 40-44 years) undergoing hysterectomy for diffuse adenomyosis

Main Outcome Measures: Definition of the molecular landscape of matched adenomyotic, endometrial and myometrial tissues from the same uterus using scRNA-seq and comparison of distinct cell types in these tissues to identify disease-specific cell populations, abnormal gene expression and pathway activation, and mesenchymal-epithelial interactions.

Results: The largest cell population in the endometrium was composed of closely clustered fibroblast groups, which comprise 36% of all cells and seem to originate from pericyte progenitors differentiating to estrogen/progesterone receptor-expressing endometrial stromal- cells. In contrast, the entire fibroblast population in adenomyosis comprised a larger (50%) portion of all cells and was not linked to any pericyte progenitors. Adenomyotic fibroblasts eventually differentiate into extracellular matrix protein-expressing fibroblasts and smooth muscle cells. Hierarchical clustering of mRNA expression revealed a unique adenomyotic fibroblast population that transcriptomically clustered with endometrial fibroblasts, suggestive of an endometrial stromal cell population serving as progenitors of adenomyosis. Four other adenomyotic fibroblast clusters with disease-specific transcriptomes were distinct from those of endometrial or myometrial fibroblasts. mRNA levels of the natural WNT inhibitors, named, secreted frizzled-related proteins (SFRP) 1, 2, and 4, were higher in these 4 adenomyotic fibroblast clusters compared with endometrial fibroblast clusters. Moreover, we found that multiple WNTs, which originate from fibroblasts and target ciliated and unciliated epithelial cells and endothelial cells, constitute a critical paracrine signaling network in adenomyotic tissue. Compared with endometrial tissue, unciliated and ciliated epithelial cells in adenomyosis comprised a significantly smaller portion of this tissue and exhibited molecular evidence of progesterone resistance and diminished regulation of estrogen signaling.

Conclusions: We found a high degree of heterogeneity in fibroblast-like cells in the adenomyotic uterus. WNT signaling involving differential expression of SFRPs, which act as decoy receptors for WNTs, in adenomyotic fibroblasts may play a key role in the pathophysiology of this disease.

Keywords: Adenomyosis, endometrium, endometriosis, scRNA-seq, SFRP, fibroblast

5. Health-related quality of life of women with endometriosis: An Attachment-Diathesis Model of Chronic Pain perspective

Health Care Women Int. 2023 Feb 15;1-18. doi: 10.1080/07399332.2023.2177295. Online ahead of print. İrem Berna Güvenç, Özlem Bozo PMID: 36794288 DOI: 10.1080/07399332.2023.2177295

Abstract

Endometriosis is a common gynecological disorder that occurs in women of reproductive age, and negatively affects women's quality of life. We tested 'Attachment-Diathesis Model of Chronic Pain' in a sample of Turkish women with endometri- osis by analyzing the paths among attachment styles, pain catastrophizing, coping strategies, and health-related quality of life (HRQoL). Attachment anxiety was related to using less problem-focused coping and seeking more social support, while attachment avoidance was associated with seeking less social support as a coping strategy. Moreover, attachment anxiety and higher pain catastrophizing were related to a worse HRQoL. Finally, problem-focused coping strategy medi- ated the relation between attachment anxiety and HRQoL, meaning that by employing less problem-focused coping strategies, anxiously attached women experienced a poorer HRQoL. In light of our findings, psychologists may develop intervention techniques that question attachment patterns, pain perception, and coping strategies in clients diagnosed with endometriosis.

6. The effects of Rituximab on experimental endometriozis model in rats

J Reprod Immunol. 2023 Mar;156:103814. doi: 10.1016/j.jri.2023.103814. Epub 2023 Feb 7. Ayşe Cıtil Dogan, Murat Dogan, Cihan Togrul, Nazlı Topfedaisi Ozkan PMID: 36773495 DOI: 10.1016/j.jri.2023.103814

Abstract

Aim: Endometriosis is a common, chronic benign gynecologic disease and distresses women in their reproductive age. Yet the pathogenesis of endometriosis is not clear, multifactorial mechanisms have been characterized for the initiation, progression, and regression of this disease. It has been suggested that immune cells in the lymphoid lineage play essential roles in accepting or rejecting the survival, implantation, and proliferation of endometrial and endometriotic cells and, dysfunction of B-lymphocytes (B-cells) are one of the major causes for the progression of endometriosis. In this study, we aimed to evaluate the potential therapeutic efficacy of

Rituximab, an inhibitor for B-cells, for endometriosis in an experimental animal model.

Methods: Experimental endometriosis animal model has been utilized using mature female rats. Rats underwent surgery to initiate endometriosis on the abdominal wall. After confirming for endometriosis, rats were treated with either Rituximab or saline solution. After 14 days of treatment, implants were dissected, and evaluated for volumes and histological features. Anti-CD-20 antibody was used for immunohistochemistry scoring purposes.

Results: There is significant decrease in the volume of endometriotic implants after treatment with Rituximab (188.81 ± 149.42 vs 20.37 ± 13.08 , $p = 0.001$). There are also significant differences for the B-cell count and fibrosis score between the control and treatment groups (3.08 ± 2.6 vs 1.56 ± 1.42 , $p = 0.043$).

Conclusion: In an experimental rat endometriosis model, we assessed Rituximab, an antibody for B-lymphocyte, as a candidate medical treatment for endometriosis. Additional studies are required to further evaluate the effects of Rituximab on the prevention of endometriosis.

Keywords: B-lymphocytes; Endometriosis; Immunomodulator drugs; Rituximab.

7. The effect of endometriosis on anxiety and the Quality of Life in women

Health Care Women Int. 2023 Mar 24;1-12. doi: 10.1080/07399332.2023.2191963. Online ahead of print. Elif Büşra Arslan, Semra Kocaöz, Aynur Kızılırmak PMID:36961454 DOI: 10.1080/07399332.2023.2191963

Abstract

This descriptive and cross-sectional study was conducted with 420 women. The data were collected by using the "Descriptive Information Form", "SF-36 Quality of Life Scale (QoLS)" and "State Anxiety Inventory (SAI)". The data were evaluated with Mann-Whitney U-test, Student's t-test and Pearson correlation analysis. Endometriosis had been diagnosed in 12.1% of the women. The score medians obtained by the women with endometriosis from the pain and physical role difficulty sub-dimensions of the QoLS were found to be significantly lower than those obtained by women without endometriosis. The presence of endometriosis was found not to affect the state anxiety in the women. A weak or moderately significant negative relationship was found between the number and onset time of the symptoms and certain sub-dimensions of the QoLS in the women with endometriosis.

F SOSYAL MEDYA

SOSYAL MEDYADA BİZİ TAKİP EDEBİLİRSİNİZ



ENDOMETRİOZİS İLE İLGİLİ MAKALE ÖZETLERİ

Dernek sitemizde her ay **Prof. Dr. Fatma Ferda Verit** hocamız tarafından endometriozis ile ilgili makaleler düzenli olarak taranıp özetlenmekte ve web sitemizde ana sayfada yer almaktadır. Endometriozis ile ilgili en güncel makalelere kolaylıkla ilişikteki linkten de ulaşabilirsiniz. Makale Full text'leri **Doç. Dr. Hale Göksever Çelik** tarafından yüklenmektedir.

<http://www.endometriozisderneği.org/kutuphane/makale-ozetleri>

