

ENDOMETRİOZİS &  
ADENOMYOZİS  
DERNEĞİ  
2009




# ENDOMETRİOZİS BÜLTEN

Eylül 2018 / Sayı VII



**Her On Kadından Biri Endometriozis**

[www.endometriozis.org](http://www.endometriozis.org)

-  İyi siklus kontrolü sağlar.<sup>1,4</sup>
-  Ağrılı adet şikayetlerini azaltır.<sup>2</sup>
-  Orta dereceli akne tedavisinde endikedir.<sup>5</sup>



Ne dilerse Dienille'de

**Referanslar:** 1. Zimmermann et al. Drugs of Today 1999;35(Suppl.C):79-87. 2. Bartsch et al. Journal of Med. Drug Rev. 2015;51:31. 3. Capdevilla et al. The European J of Cont. and Rep. Health Care 1999;4(Suppl 1):27-32. 4. Golbs et al. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002 Nov;24(9):585-92. 5. Dienille kısa ürün bilgisi

**DİENİLLE KÖB ÖZETİ: ÜRÜN ADI:** DİENİLLE 2 mg/0.03 mg Film Kaplı Tablet. **FORMÜLÜ:** 2 mg dienogest/0.03 mg etinilestradiol (Her bir film kaplı tablet). **FARMAKOLOJİ:** ATC kodu: G03FA15. DİENİLLE dienogest (projejsten) ve etinilestradiol (östrojen) içeren, antiandrojenik etkili bir kombine oral kontraseptif (KOK)'tır. **ENDİKASYONLAR:** Orta dereceli akne tedavisinde (uygun topikal tedavilerin başarısız olmasında veya oral antibiyotik tedavisinin ardından oral kontraseptif kullanmayı seçen kadınlarda). **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Tabletler her gün aynı zamanda ve birbirini izleyen 21 gün boyunca alınır. Bir önceki ay hormonal kontraseptif kullanıyorsa, tabletler kanamanın ilk günü almaya başlanmalıdır. Bir sonraki pakete 7 günlük tabletsiz aradan sonra devam edilir, genellikle ara kanama bu dönemde meydana gelir. Tipik olarak kanama, son haptı aldıktan 2-3 gün sonra başlar ve bir sonraki paketten ilk tablet alınana kadar devam edebilir. **UYGULAMA ŞEKLİ:** Oral. **KONTRENDİKASYONLAR:** İçerisindeki maddelerden herhangi birine karşı alerjik duyarlılık; venöz tromboz veya pozitif hasta öyküsü; arteriyel tromboz veya pozitif hasta öyküsü veya prodromal olayları varlığı; arteriyel tromboz için ciddi ya da birçok risk faktörünün varlığı, venöz veya arteriyel trombozun kalıtımsal veya edinilen yatkınlığının göstergesi olabilecek biyokimyasal faktörler, ağır karaciğer hastalığı veya pozitif hasta öyküsü (karaciğer fonksiyon değerleri normalde dönmeyişse), karaciğer tıkanıklığı veya pozitif hasta öyküsü; steroid bağımlı hastalıklar; tam kanamaması vajinal kanama; fakat nörolojik belirtileri migren öyküsü; geçmişte vasküler pankreatit veya ağır hipertansiyon; ağır veya akut böbrek yetmezliği. **ÖZEL KULLANIM UYARILARI VE ÖLÇÜMLERİ:** DİENİLLE kullanımdan önce olası doğanın bozukluğu risklerine karşı KOK tedavisi dikkatlice tartışılmalıdır. Herhangi bir KOK kullanımı, kullanılmadığı durum ile karşılaştırıldığında venöz tromboemboli riski artar. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda uzun süre KOK kullanımının servikal kanser riskinde artışa neden olabileceği bildirilmiştir, ancak bu bulguların KOK kullanımının hangi etkilere bağlı olabileceği halen tartışılmaktadır. Kendisinde ya da aile öyküsünde hipertansiyonla ilişkili olan kadınlarda, KOK kullanımı sonucu pankreatit riski artabilir. **İLAC ETKİLEŞİMLERİ VE GEÇİMSİZLİKLER:** Herhangi bir geçimsizlik yoktur. Diğer ilaçlar ile arasındaki etkileşimler ara kanamaya ve/veya kontraseptif potansiyeli kayına yol açabilirler. Bu etkiler karaciğer enzim indüksiyonuna artıran hidantoin, barbitüratlar, primidon, karbamazepin ve rifampisin durumunda gösterilmiş olup; rifabutin, etlevirenz, nevirapin, okskarbazepin, topiramid, felbamid, ritonavir, nevirapin, griseofulvin ve St. John's wort'ü içeren birtakım ilaçlar için geçerlidir. **GEBELİK VE EMZİRME:** Gebelik döneminde kontrendikedir. Kullanım sırasında gebelik meydana gelirse kullanım durdurulmalıdır. Emzirme döneminde kullanılmaması tavsiye edilir. **ARAÇ VE MAKİNE KULLANIMI:** Herhangi bir etkisi bulunmamaktadır. **İSTENMEYEN ETKİLER:** KOK kullanan kadınlarda venöz ve arteriyel tromboemboli riski vardır. Sigara, hipertansiyon, kan pıhtılaşması ve lipid metabolizması bozuklukları, ağır obezite, varis, gelişmiş fibrotik ile tromboz gibi faktörler venöz ve arteriyel tromboemboli riskini artırabilir. **RAF ÖMRÜ VE SAKLAMA KOŞULLARI:** 36 ay-25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ:** PVC/PVDC-Alu blisterde, 21 film kaplı tablet. **FİYATI:** 43.97 TL (Şubat 2018 itibarıyla). **ÜRETİM YERİ:** Laboratuvar Leon Farma S.A. La Vallina s/n, Poligono Industrial Navatejera 24008, Leon İSPANYA. **RUHSAT SAHİBİ:** Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş. Kültür Mah. Nispetiye Cad. No:56 Akmerkez B Blok Kat: 6 D: 574 Etiler, Beşiktaş/İstanbul. **RUHSAT TARİHİ/NO:** 16.02.2015-2015/136. **REÇETE İLE SATILIR.**

Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Tel: 0 212 365 93 30, info@exeltis.com. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyon ile karşılaşılmış halde TÜFAM'a bildiriniz. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr) Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99.

**dienille**  
Etinilestradiol 30 mcg - Dienogest 2 mg

**Exeltis**  
Rethinking healthcare  
www.exeltis.com.tr



**4<sup>th</sup> European Congress on**  
**ENDOMETRIOSIS**  
**November 22 – 24, 2018 | Vienna, Austria**  
*Endometriosis Upside Down*

## ÖNSÖZ

### MERHABA

Endometriozis Bültenin 7. sayısında yeniden sizlerle birlikteyiz. Sizlere bültenimizin bu sayısının içeriğinden hem de endometriozis dünyasından kısa kısa bahsetmek isteriz.

Bu sene Kasım ayında Viyana/Avusturya'da gerçekleştirilecek olan 4. European Endometriosis Congress (4.Avrupa Endometriozis Kongresine) derneğimiz ekip olarak katılacak olup, hocalarımızın konuşmalarının yanısıra genç endometriozis çalışma grubu üyelerinin 6 sözel, 5 poster sunumu ile derneğimizi temsil edecek olmalarının mutluluğunu da ayrıca yaşıyoruz. Bilimsel araştırmalarımızın artarak devam etmesi dileğiyle. Endometriozis'e gönül veren tüm meslektaşlarımızla Viyana'da GÖRÜŞMEK DİLEĞİYLE.

Bu sene ilk defa **Endometriosis School of Turkey** başlığı altında Endometriozis Okulu projesini 10-11 Aralık 2018 tarihleri arasında İstanbul'da gerçekleştireceğiz. Okul kapsamında ülkemizden ve yurtdışından hocalarımız ile iki gün boyunca endometriozis'i tartışacağız. Meslektaşlarımız interaktif sunumların yanı sıra, vaka sunumların uzmanlar tarafından tartışılacağı panel, Canlı yayın ile ameliyat ve domuzlar üzerinde laparoskopik ileri cerrahi teknikleride canlı doku üzerinde çalışma şansı bulacaklar. Detaylarını ilerleyen günlerde web sitemizde duyuracağız.

Temmuz ayında Barcelona da gerçekleşen **34.ESHRE Annual Meeting** (Avrupa Üreme Tıbbı Yıllık Toplantısı) da derneğimiz çalışma grubundan genç meslektaşlarımız, hocalarımızla birlikte Endometriozis ile ilgili güncel gelişmeleri takip etme imkanı bulurken aynı zamanda **Endometriozis Guideline Group** üyeleri ilk toplantılarını gerçekleştirdiler. Bilimsel açıdan dolu dolu geçen bir kongre oldu.

15 Ağustos 2018 tarihinde İstanbul da Derneğimizin daveti ile bizleri kırmayıp gelen Sayın **Nilüfer Rahmioğlu ile "Endometriozis Genetiği"** konulu bir toplantı gerçekleştirdik. Toplantı aynı zamanda internet'ten de canlı olarak yayımlandı. Kendisinden Endometriozis genetiğine dair pek çok bilgi edindiğimiz Sayın Rahmioğlu'na derneğimiz adına teşekkürlerimizi sunarız.

Bu sayımızdan itibaren, Endometriozis alanında ülkemizde ve yurt dışında çalışan hocalarımızla yapılan röportajlara da yer vereceğiz. İlk röportajımızı endometriozis'e uzun yıllardır çok emek veren İngiltere'den Sayın **Dr Ertan Saridoğan** ile gerçekleştirdik. Röportaj özetine ve videosuna e- bültenimizden ve web sayfamızdan ulaşabilirsiniz.

Bu ayki sayımızda sizlerden gelen istekler doğrultusunda hazırladığımız makale özetlerimizin yanı sıra, son üç ayda ülkemizden çıkan Endometriozis makalelerinde yer almaktadır.

Endometriozis farkındalığına dair önemli adımların atıldığı, bilimsel alanda daha nice güzel çalışma haberlerimizi paylaşacağımız bir sonraki sayımızda görüşmek dileği ile.

Saygılarımızla,

**Endometriozis&Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu**

### Endometriozis&Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu 2018



**Prof. Dr. Yücel Karaman**  
(Başkan)



**Prof. Dr. Engin Oral**  
(Başkan Yardımcısı)



**Doç. Dr. Taner Usta**  
(Genel Sekreter)



**Prof. Dr. Ümit Inceboz**  
(Sayman)



**Prof. Dr. Gürkan Uncu**  
(Üye)



**Prof. Dr. Ahmet Kale**  
(Üye)



**Prof. Dr. Banu Kumbak Aygün**  
(Üye)

Endometriozis e-Bülten, Endometriozis&Adenomyozis Derneği tarafından hazırlanmaktadır. Bülten'de yer almasını istediğiniz konular veya sorularınız olursa [dr\\_pinaryalcin@hotmail.com](mailto:dr_pinaryalcin@hotmail.com) ve [drtanerusta@gmail.com](mailto:drtanerusta@gmail.com) adresinden bize ulaşabilirsiniz.



## ENDİKASYON

Dismenore,  
Menstuel Migren,  
Endometriozis,  
PCOS, Menopoz,  
PreMenstrualSendrom



Ürün	İçerik	Özellik	Kullanım Şekli
 SUPERBABoost	<b>1 Yumuşak Kapsül</b> Krill Yağı 500 mg Fosfolipid 280 mg Omega-3 135 mg EPA 75 mg DHA 35 mg Kolin 35 mg Astaksantin 42,5 µg	Konsantre krill yağı içeriği ile PMS, Endometriozis, IVF ve PCOS'ta etkili destekler.	<b>30 Yumuşak Kapsül</b> Önerilen Kullanım Şekli <b>Başlangıç dozu 2x1</b> <b>Devam dozu 1x1</b>
 ATAMg	<b>1 Tablet</b> Magnezyum (ATA Mg) 460 mg	Kan beyin bariyerini geçebilen magnezyum vektörüdür. Magnezyum ihtiyacı duyulan her durumda kullanılabilir.	<b>60 Tablet</b> Önerilen Kullanım Şekli <b>2X1</b>
 IFOS Trigliserid Form	<b>1 Yumuşak Kapsül</b> Omega 3 600 mg EPA 300 mg DHA 230 mg Ubikinol 100 mg	<b>Omega 3 ve Ubikinol kombinasyonu.</b> IVF tanısı konulmuş hastalarda, spontan gebelik oluşumunda etkili destekler.	<b>30 Yumuşak Kapsül</b> Önerilen Kullanım Şekli <b>1x1</b>
	<b>1 Tablet</b> Kalsiyum 400 mg Magnezyum 150 mg Çinko 5 mg Vitamin D 200 IU	Gebelikte ihtiyaç duyulan vitamin / mineral desteğidir. Menapoz döneminde görülen osteoporoz riskini düşürmeye yardımcı olur.	<b>30 Tablet</b> Önerilen Kullanım Şekli <b>2x1</b>
 IFOS Trigliserid Form	<b>1 Yumuşak Kapsül</b> Omega 3 640 mg EPA 340 mg DHA 235 mg D Vitamini 500 IU K2 Vitamini 100 µg	Gebelikte ihtiyaç duyulan Vitamin D, Vitamin K2 ve Omega 3 ihtiyacını bir arada sunar. Menapoz döneminde kemik sağlığı için etkili destekler.	<b>50 Yumuşak Kapsül</b> Önerilen Kullanım Şekli <b>2x1</b>

# İÇİNDEKİLER

## A SEÇİLMİŞ MAKALELER

- 1. Derin Endometriozis: Cerrahi Müdahalenin Anlamlı Sonuçlarının Olduğu Tanısal İkilem**  
*Mathew Leonardi, Sukhbir S. Singh, Ally Murji, Abheha Satkunaratanam, Mostafa Atri, Shannon Reid, George Condous. Journal of Obstetrics and Gynecology Canada jogc.2018.05.041*
- 2. Ağrı semptomlarına göre endometriozis sınıflandırması: ASRM sınıflandırması geliştirilebilir mi?**  
*Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecology. 2018 Jun 15*
- 3. Endometrioziste progesteron tedavisinin rolünün değerlendirilmesi**  
*Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis. Abdul Kadir Abdul Karim, Mohamad Nasir Shafiee, Nor Haslinda Abd Aziz, Mohd Hashim Omar, Nur Azurah Abdul Ghani, Pei Shan Lim, Reena Rahayu Md Zin & Norfilza Mokhtar Gynecol Endocrinol. 2018 Jul 25:1-7.*
- 4. Endometriozis**  
*Krina T. Zondervan, Christian M. Becker, Kaori Koga, Stacey A. Missmer, Robert N. Taylor & Paola Viganò Nature Reviews Disease Primers volume 4, Article number: 9 (2018)*
- 5. Kadınlarda kronik pelvik ağrının ana nedenlerini teşhis etmek için MRG'ye karşı laparoskopi: bir test-doğruluk çalışması ve ekonomik değerlendirme**  
*Khan KS, Tryposkiadis K, Tirilapur SA, Middleton LJ, Sutton AJ, Priest L, Ball E, Balogun M, Sahdev A, Roberts T, Birch J, Daniels JP, Deeks JJ. Health Technol Assess. 2018 Jul;22(40):1-92.*
- 6. Endometriozisli kadınların bir alt grubunda endometriumda ve endometriomalarda bulunabilen kök hücre ve kanser ile ilişkili genlerin anormal ifadesi.**  
*Ponandai-Srinivasan S, Andersson KL, Nister M, Saare M, Hassan HA, Varghese SJ, Peters M, Salumets A, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PGL. Hum Reprod. 2018 Jul 18. doi: 10.1093/humrep/dey241.*
- 7. Erken Yaşta İstismar ve Endometriozis Riski**  
*Harris HR, Wieser F, Vitonis AF, Rich-Edwards J, Boynton-Jarrett R, Bertone-Johnson ER, Missmer SA Hum Reprod. 2018 Jul 17.*
- 8. Endometriozise Bağlı Pelvik Ağrının Tedavisinde N-Asetil Sistein, Alfa Lipoik Asit ve Bromelain İçeren Antioksidan Preparatın Etkinliği: LEAP Çalışması**  
*Lete I, Mendoza N, de la Viuda E, Carmona F. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Jul 6;228:221-224*
- 9. Kolorektal Endometriozis Cerrahisi Sonrası Postoperatif Yüksek Doğurganlık Oranı**  
*Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Ballester M, Bendifallah S, Touleimat S, Tuech JJ, Farella M, Merlot B Hum Reprod. 2018 Jul 25.*
- 10. Endometriozis Tedavisinde Oral GnRH Antagonisti Elagolikse Karşı Subkutamöz Depo Medroksiprogesteron Asetatın Kemik Mineral Yoğunluğu Üzerine Etkileri**  
*Carr B. Et al. Reprod Sci. 2014 Nov;21(11):1341-51*

## B DERNEĞİMİZDEN HABERLER

## C ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

## D "ENDO UZMAN" RÖPORTAJI

## E BU YIL ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

## F SOSYAL MEDYA

## HAZIRLAMA KURULU

Uz. Dr. Pınar Yalçın Bahat  
Doç. Dr. Taner Usta  
Uz. Dr. Bahar Yüksel Özgör  
Dr. Dilek Buldum  
Dr. Salih Yılmaz  
Dr. Işık Sözen  
Dr. Ayşegül Mut  
Dr. Nura Fitnat Topbaş  
Dr. Göknur Topçu  
Dr. Ezgi Darıcı

# A SEÇİLMİŞ MAKALELER

## 1 DERİN ENDOMETRİOZİS: CERRAHİ MÜDEHALENİN ANLAMLI SONUÇLARININ OLDUĞU TANISAL İKİLEM

Deep Endometriosis: A Diagnostic Dilemma With Significant Surgical Consequences

Mathew Leonardi, Sukhbir S. Singh, Ally Murji, Abheha Satkunaratanam, Mostafa Atri, Shannon Reid, George Condous. jogc.2018.05.041

### GİRİŞ

Jinekolojide şu genel senaryoyu hayal edin: Hastayı trans-vajinal ultrason bulgusuna göre endometrioma ön tanısıyla laparoskopik kistektomi amaçlı aydınlatıp operasyona alıyorsunuz. Laparoskopiyi girdiğiniz anda posterior cul-de-sac'ın oblitere olduğunu ve endometriomanın pelvik yan duvarlara ve de rektuma yapışık olduğunu gözlemliyorsunuz (Şekil 1).

Bu anlatılan senaryodaki bir sonraki adım jinekoloğun cerrahi deneyimi, hastanın ne kadar aydınlatıldığı ve cerrahi desteğin ne kadar olduğu gibi (örneğin minimal invaziv cerrahide uzman genel cerrahın ve üroloğun olup olmadığı gibi) faktörlere bağlıdır. Bu senaryoda jinekolog cerrahın detaylı tanısal laparoskopi yapıp pelvisten gerekli görüntüleri ve patolojiyi aldıktan sonra hastayı endometriosis cerrahına yönlendirmesi olası bir adımdır. Cerrahtan bağımsız olarak hastalık hakkında preoperatif bilginin yetersiz olması hastalığın cerrahi olarak inkomplet rezeksiyonuna, planlanmamış uzun bir operasyona ve de etkilenmiş olan organlarda hasara yol açılmasına neden olabilir.

Derin endometriosis yönetimi optimum bir sonuç için tanıda ve de cerrahide uzmanlık gerektirir. DE cerrahisi ovaryen kanser cerrahisinden farksızdır. Yani hastaların tedavisi ve debülkingi jinekolog onkologlar tarafından yapıldığı zaman daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir. İdeal olarak DE hastalarının tedavisi minimal invaziv cerrahide uzman jinekolog onkologlar tarafından yönetilen takımlar tarafından yürütülmelidir. Fakat problem şundadır ki hastalığın ağırlığı ve de yaygınlığını preoperatif olarak belirlemek zordur, bu sebeple hastaları 'ideal' tedaviyi uygulayabilecek takımlarla eşleştirmek sorun oluşturmaktadır.

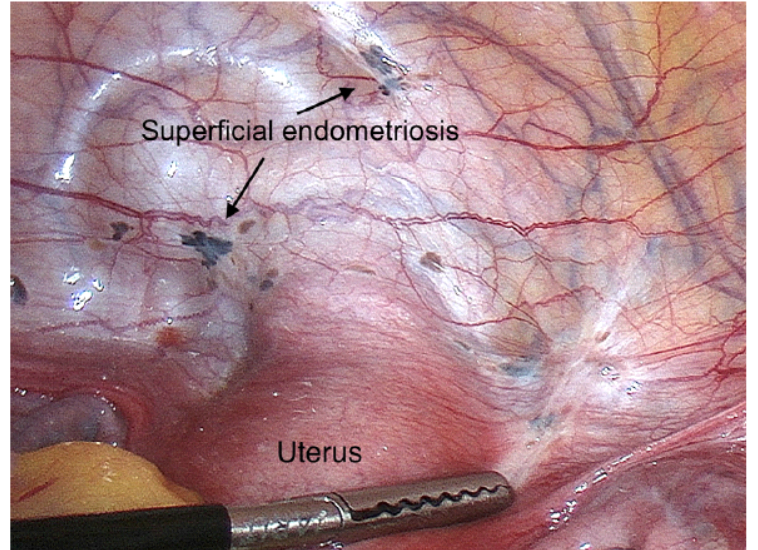
Bu eleştiride DE tanısındaki eksikler anlatılmaktadır ve de endometriosis hastalarının yönetiminde yeni kavramlar önerilmektedir.

### PROBLEM

Endometriosis üreme çağındaki kadınlarda görülen yaygın ve komplike bir enflamatuvar hastalıktır ve genel olarak kabul edilen prevalansı %10 ile %15 arasındadır. Hastalık üç alt tipten oluşmaktadır: süperfisiyel endometriosis, ovaryen endometriomalar, ve DE. DE, spesifik bir derinlik ölçümü belirtmeksizin endometriyal bezlerin ve stromanın fibromüsküler dokuda (adenomyozis eksterna) bulunması ile tanımlanır. Üreme sistemi haricinde en sık etkilenen organ bağırsaklardır ve hastaların %5 ile %10'unda bağırsak tutulumu mevcuttur. 3. basamak merkeze yönlendirilen hastalarda bağırsak DE prevalansı anlamlı şekilde daha fazladır. Yaklaşık %20 ile %25 olarak belirtilmiştir. Bağırsak DE olduğu durumlarda



cul-de-sac büyük ihtimalle oblitere olmuştur. Aynı şekilde cul-de-sac obliterasyonu tanısı konulan olgularda bağırsak DE izlenme olasılığı üç kat artmıştır. Anterior rektum, rektosigmoid bileşke ve sigmoid bağırsak bağırsakların en sık etkilendiği bölgelerdir



Şekil 1. Anterior periton kompartmanında süperfisiyel endometriosis depozitleri

## GÜNCEL TANI VE YÖNETİMDEKİ YETERSİZLİKLER

Yeni araştırma mekanizmalarıyla jinekologlar cerrahi risklerin laparoskopik tanıda alınmasının uygun olup olmadığını sorgulamalıdır. Ek olarak bütün endometriozisler laparoskopi ile görüntülenemeyebilir. Mesela rektovajinal septum veya alt anterior rektum (retroperitonda) laparoskopide görüntülenemez ve bu sebeple bu alanlardaki hastalıklar atlanabilir. Son olarak laparoskopide hastalığın yeri ve derinliği net değerlendirilemeyebilir. Bu da cerrahi sırasında tam eksizyon yapılanamamasına neden olur.

Bir jinekolog beklenmeyen DE veya beklenenden ileri evre hastalıkla karşılaşırsa şu problemler ortaya çıkabilir: cerrahın becerisi hastalığın ağır evresini yönetip tedavi edecek düzeyde olmayabilir, cerrahın becerisi ve uzmanlığı yeterlidir fakat hasta hastalığın tam rezeksiyonu için gereken prosedürler açısından tam olarak aydınlatılmamıştır, operasyon beklenenden uzun sürecek olup sonraki planlanmış operasyonları (operasyonların iptali gerekebilir) ve cerrahi takımı etkilemektedir, hastalığın net izlenememesi veya maskelenmesi nedeniyle hastaların cerrahi yönetimi yetersiz kalabilmektedir ve jinekolog cerrahlar DE yönetiminde gerekli olabilecek farklı branşlardan destek alamayabilirler (üroloji, genel cerrahi, göğüs cerrahisi gibi).

## ÖNERİLER

En son yapılan Cochrane değerlendirmesine göre TVS'nin endometrioma tanısında ve de posterior kompartman DE'lerin haritalanmasında yüksek spesifitesi olduğu belirtilmiştir (eğer spesifite yüksekse pozitif test patolojiyi dahil eder yani başka bir deyişle yüksek spesifitesi olan testler nadiren sağlıklı hastalarda hastalığın var olduğu yönünde yanlış klasifikasyona neden olurlar). Ayrıca TVS'nin dinamik olması sayesinde 'kayma belirtisi' tekniği kullanılarak cul-de-sac obliterasyonu yüksek spesifite ve sensitiviteyle doğru bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Bu noktada henüz hangi hastaların sadece uterus ve overlerinin değerlendirildiği konvansiyonel TVS ile değerlendirileceği ve hangi hastaların DE açısından, cul-de-sac obliterasyonu açısından, ovaryen mobilite ve de lokasyona bağlı hassasiyet açısından bir uzman tarafından ileri seviye TVS ile değerlendirilmesi gerektiği ile ilgili veriye dayalı bir algoritma bulunmamaktadır. Dismenore ile başvuran her hastaya ETVS yapılması uygun değildir. Standart TVS bulguları DE varlığı açısından prediktif olabilir. Mesela şiddetli ağrı tarifleyen ve aynı zamanda endometrioması olan kadınlarda DE olma oranı daha yüksektir. Diskezi veya disparoni gibi özel semptomlar DE açısından şüphe uyandırmalıdır. Popülasyonda hastalığın prevalansı ve de tanı olanakları hakkında bilgi hasta için hangi ultrasonun uygun olduğu konusundaki tercihi de etkilemektedir. Bunlar klinikte hastanın ETVS'ye yönlendirilmesi açısından yardımcı olabilir. Semptomların bir arada izlenmesi DE olma olasılığını arttırmaktadır.

Tanı veya operatif laparoskopi öncesi yapılan ETVS yukarıda anlatılan problemlerin birçoğunun çözümüne yardımcı olabilir. Özellikle preoperatif DE tanısı konulması durumunda tanısız laparoskopiyeye gerek kalmaz böylece hasta tekrar bir operasyona maruz kalmaz gereksiz risk alınmaz ve de sağlık sistemi üzerindeki ekonomik yük azalmış olur. Eğer hastalık tanısı zamanında konulursa hastalar gerekli bilgi ve yeteneğe sahip uygun eğitimi almış takımlara yönlendirilerek tedavi edilirler. Ayrıca bu jinekolog cerrahların preopetatif evrede başka uzmanlıklardan hekimler gibi hastayı değişik bakış açılarıyla değerlendirebilecekleri kaynaklara ihtiyaçları vardır.

## UYGULAMA

Kanada'da endometriozis tanısında hasta anamnezine, semptomlara ve de bulgulara dayalı adım adım bir algoritma öneriyoruz.

Önerilen bu yaklaşımda Kanada'lı hastaların yönetiminde ETVS'nin kullanımı elzemdir. ETVS standart TVS'ye yapılan basit bir modifikasyondan fazlasıdır; endometriozis tanısında uzman tarafından uygulanan yüksek düzey ultrasonografi muayenesidir. Obstetrideki anatomik taramada olduğu gibi ETVS'de de DE'li hastaların tanınmasında sistematik bir yaklaşım, muayene ve görüntüleme uzmanları ve de tedavide veya cerrahi müdahalede yer alacak uzmanlar arasındaki iletişimi standart bir hale sokmak için sabit bir terminoloji gereklidir.

Örnek olarak 'rektovajinal' endometriozis denildiği zaman genellikle cerrahi gerektiren komplike endometriozis olgularından bahsedilmektedir. 'Rektovajinal' belirsiz bir terimdir ve spesifik bir lokalizasyon belirtmeden bütün posterior kompartmanı kapsamaktadır. Cerraha müdahale edeceği alan hakkında bir ipucu verebilir fakat net değildir. Ultrason ile büyük 'rektovajinal' alanın kapsadığı posterior vajinal forniks, rektovajinal septum, bağırsaklar ve de cul-de-sac ayırt edilmelidir. Preoperatif olarak hastalığın lokalizasyonunun belirlenmesi intraoperatif olarak cerrahın kendisine bir yok haritası çizmesini sağlamaktadır.

Hastalığın direkt görüntülenmesine ek olarak 'kayma belirtisi' gibi dinamik belirtiler ve de lokalizasyona bağlı hassasiyetin değerlendirilmesi önemlidir.

## SONUÇ

Endometriozisli hastaların güncel tedavi ve yönetimindeki eksikliklerin giderilmesi için bir algoritma önermekteyiz. Bu tedavi modeli standart TVS'nin bir uzman tarafından yapılarak özellikle DE tanısının yüksek doğrulukla yapılabilmesini sağlamaktadır. Bu modifikasyon sayesinde endometriozisli hastaların tedavi yöntemlerinin anlamlı şekilde iyileşeceğine ve de ameliyathanede karşılaşılabilecek beklenmedik sürprizlerden kaçınılabileceğine inanıyoruz. Tedavide yeni bir yöntemin uygulamasının eğitim, bilgi ve de kaynaklar açısından zor olabileceğini biliyoruz. Ayrıca anatomi ve hastalık terminolojisini standardize etmek amaçlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Endometriozis hastalarına tanı konulmasının kolaylaştırılması hastalara tedavi yönetimi açısından en optimum şansın verilmesini sağlamaktadır.

## AĞRI SEMPTOMLARINA GÖRE ENDOMETRİOZİS SINFLANDIRMASI: ASRM SINFLANDIRMASI GELİŞTİRİLEBİLİR Mİ?

The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment A systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2018 Apr;297(4):1043-1057. doi: 10.1007/s00404-017-4640-1.

### Giriş

Endometriozis üreme çağındaki kadınların %5-15'ini etkileyen kronik bir hastalıktır ve hastaların hayat kalitesinin önemli oranda bozulmasına neden olmaktadır. 3 ana fenotipi vardır. (i) Yüzeysel endometriozis, genellikle pelviste lokalize küçük peritoneal lezyonlar ile karakterize (ii) Ovaryen endometrioma (OMA), mens sırasında kistteki endometriotik odakların tekrarlayan kanamalarından kaynaklanan çikolata renkli sıvı içeren kist ve broad ligamentin posterior yaprağına veya pelvik duvardaki adezyonlar ile ilişkilidir; ve (iii) derin endometriozis (DE) peritonun 5 mmden daha fazla olan invazyonu olarak tanımlanır. Derin endometriozisin histolojik analizi önemli miktarda fibrotik doku ile çevrili farklılaşmamış glandüler ve / veya stromal hücreleri gösterir.

DE tüm endometriozis vakalarının %48'ini oluşturmaktadır ve şiddetli dismenore ve infertilite gibi yüzeysel endometriozisten daha şiddetli olan semptomlar ile ilişkilidir. DE mesane, bağırsak, retroservikal bölge, vajina ve üreter de dahil olmak üzere pelviste birçok bölgede bulunabilir. Tüm nodüllerin tamamen rezeksiyonunu içeren DE nin cerrahi eksizyonu zor olabilmektedir ve sıklıkla multidisipliner ekibe ihtiyaç duyulmaktadır ve yüksek komplikasyon oranları içerebilmektedir.

### Endometriozisin sınıflandırmasında ideal sistem

Ağrıya göre endometriozisin sınıflandırmasında ideal sistem şu özellikleri içermelidir: endometriozisin tipi ve şiddeti hakkında bilgi sağlamalı, infertilite ve ağrı dahil olmak üzere semptomun şiddeti ve tipi ile ilişkilendirilmeli, erişilebilir olmalı, tekrarlanabilir ve kolay uygulanabilir olmalı ve hastalığın prognozu hakkında bilgi vermeli.

### Revize American Society for Reproductive Medicine (rASRM) sınıflandırması

1979 yılında American Fertility Society fertilité ile endometriozisin cerrahi bulgularını ilişkilendiren yeni bir sınıflandırma sistemi önerdi ve bu sistem 1996 yılında revize edildi (rASRM) İlk sistem skollara dayanıyordu ve kadınları farklı evrelere ayırmaktaydı: I (1-5 puan), II (6-15 puan), III (16-40 puan), ve IV (>40 puan) Sistemdeki daha yüksek puanlar 3 cm'den daha büyük olan ovaryen endometriomalara (her bir taraf için 20 puan), komplet cul-de-sac blokajına (40 puan), ovaryen adezyonların varlığına (16 puan) veya tubal adezyonların varlığına (16 puan) verilmektedir. rASRM sınıflandırma sisteminin ana avantajları yaygın olarak kullanılması ve dünya genelinde kabul edilmesi, sınıflandırmanın kolay olması ve hastalar tarafından kolay anlaşılır olmasıdır.



rASRM sınıflandırma sisteminin sınırlamaları vardır. rASRM sınıflandırma sistemi uterosakral ligament, mesane, vagina ve bağırsak gibi farklı yerlerde derin hastalık varlığını dikkate almaz. Derin endometriozisli hastaların çoğunluğunda posterior kompartmandaki cul-de-sac obliterasyonu mevcuttur,

Bu kısıtlamaya 40 puan verilmelidir ve 40 puan dolaylı olarak ilerlemiş hastalığı ortaya koymaktadır. Bu gözleme ek olarak rASRM sınıflandırma sistemi hastalığın yerlerini tam olarak tanımlamaz.

Bu çalışmanın amacı endometriozisin mevcut sınıflandırmasına eleştirel olarak yaklaşım tartışmaktır.

### rASRM evreleri ve histolojik bulgular

Bir çok yeni çalışma, yaygın olarak kabul edilen rASRM sınıflandırma sistemindeki sınırlamalara işaret etmiştir. 2008 yılında Kazanegra ve ark., laparoskopi geçiren 104 hastanın patolojik bulgularını değerlendirdi. rASRM evreleri I-IV sırasıyla % 66.1, % 78, % 92 ve % 81.1 hastada saptandı. Fernando ve ark., 2013 yılında rASRM evre I ve histolojik analiz (%49.7) arasında zayıf bir korelasyon olduğunu bulmuştur. Laparoskopinin doğruluğu ve endometriozis evrelemesi, cerrahin tecrübesine ve pelvik kavitenin lezyonlar açısından sistematik inspeksiyonuna bağlıdır. Ayrıca retroperitonda ve vajinadaki derin endometriozis yeterli diseksiyon olmadan görülemez.

### rASRM evresi semptomlarla ilişkili midir?

Semptomların şiddeti ile ASRM sınıflandırmasının korelasyonu üzerine bazı çalışmalar yayınlanmıştır. Endometriozisi olan hastalar tipik olarak dismenore, asiklik pelvik ağrı, derin disparoni, siklik bağırsak veya idrar semptomları ve infertilite ile başvururlar. 1996 yılında Vercellini ve ark.



rASRM evresi ve vizuel analog skalası kullanılarak ölçülen ağrı semptomları arasındaki korelasyon için 244 hastayı değerlendirdi. Asiklik pelvik ağrıda (VAS 5 vs. VAS 4;  $p>0.05$ ), derin disparonide (VAS 5 vs. VAS 1;  $p>0.05$ ) ve dismenorede (VAS 8 vs. VAS 8;  $p>0.05$ ) evre I-II ile evre III-IV arasında korelasyon saptanmamıştır. 2006 yılında aynı grup 1054 hastayı gözlemledi, evre I ve IV arasında dismenore ve derin disparoni ilişkisi bulunmadı. Asiklik pelvik ağrı alt gruplarında ileri evre ile anlamlı bir ilişki gözlemlendi. (OR 8.68, CI 1.23-61.23;  $p 0.03$ )

1997 yılında Guzik ve ark. endometriozisli 469 hastayla bir çalışma yaptı. rASRM evreleri arasında gebelik oranları açısından bir farklılık izlenmemiştir. (evre I %35.5, evre II %34.7, evre III %33.3, ve evre IV %29.5) Ek olarak, 36 ay sonrasında kümülatif gebelik oranında bir farklılık gözlenmemiştir. Birçok çalışma hastalığın sınıflandırması ile ağrı semptomları ve infertilite ilişkisini değerlendirmiştir ancak tutarlı bir ilişki saptanmamıştır.

### rASRM evresi hastalığın gerçek evresini öngörür mü?

rASRM sınıflandırması skorlamada retroperitoneal yapıların ve posterior kompartmanın tutulumunu dikkate almamaktadır. Rektosigmoid tutulumu olan derin endometriozisli kadınlarda sıklıkla cul-de-sac blokajı bulunduğundan, sistem otomatik olarak hastayı evre IV olarak sınıflandırır, böylelikle evre ve en ciddi lezyon arasında belirli bir korelasyon bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu sistem, cerrahi planlama ve zorluk için kritik bir faktör olan hastalığın lokalizasyonunu göz önüne almadığından, örneğin, cul-de-sac blokajı olmadan bağırsak tutulumu olan hastalar, evre 2 olarak sınıflandırılabilirken derin lezyonu olmayan bilateral endometriozisi olan hasta evre 3 olarak sınıflandırılabilir.

### rASRM yi geliştirebilecek tamamlayıcı sınıflamalar var mı?

Bazı tamamlayıcı sınıflandırmalar daha önce önerildi. İnfertilite ile ilgili konuyu değerlendirmek için, 2010 yılında yayınlanan prognostik bir skor olan endometriozis fertilité indeksi (EFI), fertilité durumunun gösterilmesi için rASRM sınıflandırmasına bir tamamlayıcı olarak kullanılmıştır. Overlerin, tüplerin ve fimbriaların fonksiyonunu; hastanın yaşını; infertilite süresini; ve önceki gebelikleri göz önünde bulundurur. EFI, spontan gebelik oranı ile iyi bir korelasyona sahip olmasına rağmen, aynı zamanda cerrahi evreleme gerektirir, uterus anormalliklerini dikkate almaz ve ağrı semptomlarıyla ilişkili değildir.

Revize edilen Enzian sınıflandırma sistemi, 2011'de uterosakral ligamentlerde ve Douglas poşunda yüzeysel hastalığın sınıflandırılması seçeneğini çıkarmıştı. Bu yüzden, revize Enzian sınıflandırma sistemi, 2011 de revize edilen versiyondan sonra bile, DE'nin tanımlanması için ASRM skorunun büyük bir tamamlayıcısı olarak değerlendirilebilir ve bu da yorumlanmasını kolaylaştırmayı amaçlamıştır. Enzian sınıflandırma sistemi, rASRM skoru gibi bir skor olmayıp lezyonların morfolojik bir karakterizasyonudur. Klinisyenler tarafından kullanılması ASRM skoruna göre daha karmaşık görünmektedir. Bu sınıflandırma, hastaların anlaması açısından da karmaşıktır.

Revize Enzian sınıflandırmasının klinik belirtilerle, özellikle de ağrıyla ilişkili olup olmadığını doğrulamak için Haas ve ark., derin endometriozis (DE) nedeniyle opere edilen 194 kadını içeren prospektif bir çalışmayı 2013 yılında yayınladı. Hastalar ameliyatın sonunda rASRM ve Enzian sisteminin her ikisi de kullanılarak sınıflandırıldıktan sonra, otörler bu sistemleri preoperatif olarak kaydedilen klinik semptomlarla ilişkilendirdi. Enzian sınıflandırmasındaki lokalizasyonlarla ilgili olarak otörler, lokalizasyona dayalı sınıflandırmaların kısmen klinik semptomlarla, özellikle A kompartmanındaki lezyonların karın ağrısı ( $p 0.012$ ) ile ve C kompartmanındaki lezyonların bağırsak semptomları ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır ( $p = 0.011$ ). Ayrıca, karın ağrısı ( $p 0.002$ )ve dismenore ( $p< 0.001$ ) ile Enzian sınıflamasındaki şiddet derecesi arasında güçlü bir korelasyon görülmüştür. Enzian sınıflandırma sistemi, ağrı ve dismenore ile korelasyon gösterse de, sınıflandırma sisteminde ağrı düzeyi bulunmamaktadır.

### Sonuç

Endometriozisin sınıflandırılmasındaki en büyük zorluk, hastalığın evrelemesini, iki klinik özellik olan infertilite ve ağrı ile ilişkilendirmektir. Bu bilgi Dünya Endometriozis Derneği'nin (WES) yakın zamanda yayınlanan bir konsensusunda belirtildiği gibi tam bir endometriozis sınıflandırma sistemi için çok önemlidir. Daha önce de belirtildiği gibi, rASRM skorlama sisteminde bu iki konu eksiktir.

Endometriozis ile uğraşırken skorları kullanarak ağrıyı derecelendirmek uygundur. Şu anda kullanılmakta olan endometriozis sınıflandırma sistemlerinin hiçbiri bu bilgiyi içermemektedir. Endometriozis sınıflandırması için ideal bir sistem elde etmek için, endometriozis sınıflandırmasında ağrı düzeyini de içerecek şekilde rASRM ve Enzian gibi mevcut sistemleri geliştirmek ya da mevcut sistemleri tamamlayacak yeni bir sistem geliştirmek için ilgili çaba gösterilmelidir.

AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVİZE ENDOMETRİOZİS SINIFLANDIRMASI  
ENDOMETRİOZİS 1985

Hasta Adı : \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_

Evre I (Minimal): 1-5 Laparoskopi \_\_\_\_\_ Laparotomi \_\_\_\_\_ Görüntüleme \_\_\_\_\_  
Evre II (Hafif): 6-15 Önerilen Tedavi \_\_\_\_\_  
Evre III (Orta): 16-40 \_\_\_\_\_  
Evre IV (Şiddetli): >40 \_\_\_\_\_  
Toplam \_\_\_\_\_ Prognoz \_\_\_\_\_

periton	Endometriozis	<1 cm	1-3 cm	>3 cm
	yüzeysel	1	2	4
	derin	2	4	6
over	yüzeysel	1	2	4
	derin	4	16	20
	yüzeysel	1	2	4
	derin	4	16	20
	Posterior cul de sac obliterasyonu	Parsiyel		komplet
		4		40
over	adezyon	<1/3 tutulum	1/3-2/3 tutulum	>2/3 tutulum
	film	1	2	4
	dens	4	8	16
	film	1	2	4
	dens	4	8	16
Tüp	film	1	2	4
	dens	4	8	16
	film	1	2	4
	dens	4	8	16

\* Fallopian Tübün Fimbrial Ucu Tamamen Kapalı İse 16 Puan Verilir.

Endometriozis Varsa: \_\_\_\_\_ İlgili Patoloji: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Normal Over ve Tubalarda

L



R

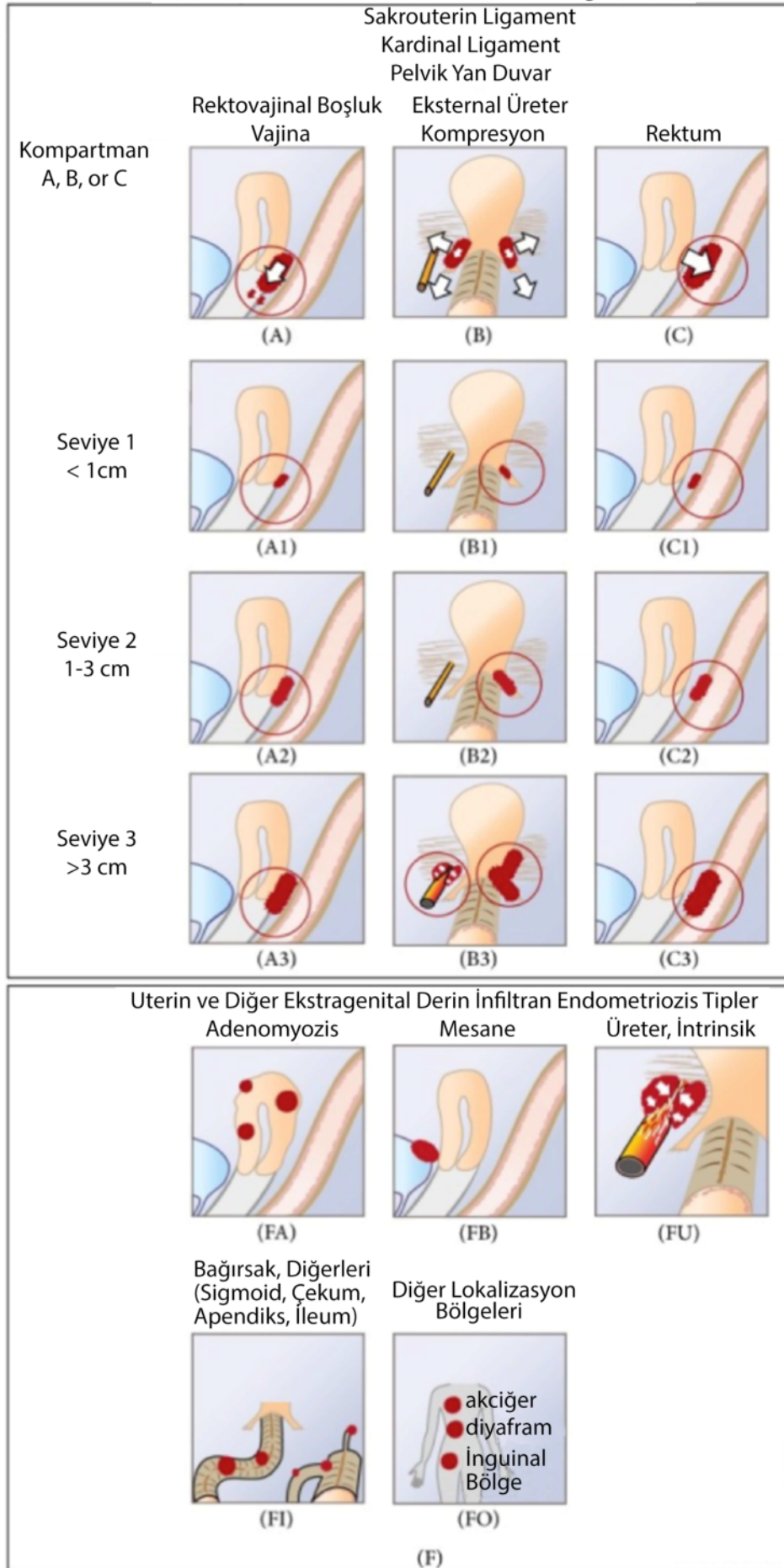
Anormal Over ve Tubalarda

L



R

Enzian 2012  
Derin İnfiltran Endometriozis Sınıflandırması  
(Endometriosis Research Foundation'a göre)



## Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI)

## Cerrahi Form

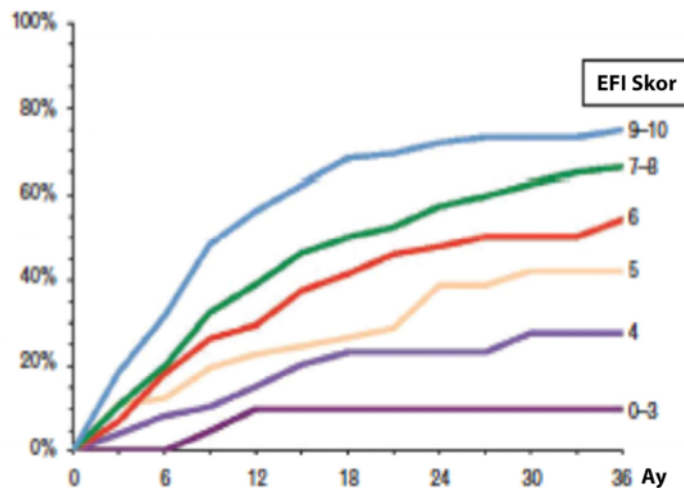
## Cerrahi Sonunda En Az Fonksiyon Skoru

Skor	Tanım	Sol	Sağ
4	Normal		
3	Hafif Disfonksiyon		
2	Orta Disfonksiyon		
1	Ciddi Disfonksiyon		
0	Yok veya Afonksiyonel		
	Fallopian Tüp	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Fimbria	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Over	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	En Düşük Skor	<input type="text"/>	<input type="text"/>
		Sol	Sağ
			LF Skoru

## Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI)

Anamnez Faktörü			Cerrahi Faktör		
Faktör	Tanım	Puan	Faktör	Tanım	Puan
Yaş	Yaş ≤ 35 ise	2	LF skoru	LF skoru=7-8 (yüksek skor)	3
	36 - 39 ise	1		LF skoru =4-6 (orta skor)	2
	≥40 ise	0		LF skoru= 1-3 (düşük skor)	0
İnfertilite Süresi	≤3 yıl	2	AFS Endometriozis Skoru	AFS Endometriozis Lezyon skoru<16	1
	>3 yıl	0		AFS Endometriozis Lezyon skoru≥16	0
Önceki Gebelik	Önceki Gebelik Hikayesi Varsa	1	AFS Toplam Skor	AFS toplam skor<71	1
	Önceki Gebelik Hikayesi Yoksa	0		AFS toplam skor≥71	0
Toplam anamnez faktörü			Toplam cerrahi faktör		
EFI= TOPLAM ANAMNEZ FAKTÖRÜ+ TOPLAM CERRAHİ FAKTÖR:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>
			Anamnez		Cerrahi
					=
					EFI Skoru

## EFI Skoru Tarafından Öngörülen Gebelik Yüzdesi



### 3 ENDOMETRİOZİSTE PROGESTERON TEDAVİSİNİN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Reviewing the role of progesterone therapy in endometriosis.

Abdul Kadir Abdul Karim, Mohamad Nasir Shafiee, Nor Haslinda Abd Aziz, Mohd Hashim Omar, Nur Azurah Abdul Ghani, Pei Shan Lim, Reena Rahayu Md Zin & Norfilza Mokhtar

#### ÖZET

Endometriozis, endometrial implantların uterin kavite dışarısında gelişimi ile karakterize, iyi huylu, kronik, inflamatuvar bir süreçtir. Endometriozisin sebebi multifaktöryeldir. Bunun nedeni mevcut hipotezlerin çeşitliliği ve hormonal değişikliklerin majör bir rol sahibi olma olasılığıdır. Elimizdeki kanıtlar, endometriozis hastalarındaki anahtar faktörün progesteron rezistansı olduğunu göstermektedir. Medikal tedavi ile erken menapoz ve azalmış fekunditeye neden olan azalmış over rezervine sebebiyet veren cerrahi girişimler önlenebilir. Progesteron reseptör izoformları, potansiyel tedaviye yeni bir bakış açısı getirmiştir. Bu reseptörleri hedef alan progestin, anti progestin ve selektif progesteron reseptör modülatörlerin kullanımı ile hipoöstrojenik yan etkilerden kaçınılabılır. Bu tedavilerin bir çok çeşidi, farklı başarı oranları ile, endometriozis tedavisinde kullanılmıştır. Bu incelemenin amacı; endometrioziste progestin kullanımı ile ilgili klinik deneme serilerinin birleştirilmesidir.



**Anahtar kelimeler:** Endometriosis; progesterone; progesterone receptor; progestin; progesterone receptor isoform

Östrojen bağımlı bir hastalık olduğu düşünülen endometriozisin yayılımına hormonal dalgalanmalar neden olabilir. Önemli bir bulgu ise normal endometrial doku ile karşılaştırıldığında artmış aromataz enzim ekspresyonu ve azalmış 17b-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (17b-HSD) [7] sentezi olmasıdır. Sonuç olarak daha yüksek lokal estradiol (E2) biyoyararlanımı mevcuttur. Bu da aromataz aktivitesini stimüle edecek prostoglandin E2 (PGE2) sentezini stimüle eder.

#### Normal endometrial fonksiyonda progesteron etkisi

Progesteron steroid bir hormondur. Menstrüel siklusta ovulasyon sonrası endometrium sekretuar faza girerken korpus luteum tarafından sekrete edilir. Östrojenin etkisinin tersine etkide bulunarak endometriumu proliferate eder ve gebelik oluşana veya diğer menstrüel yıkıma kadar dokunun yeniden biçimlenmesini stimüle eder. Endometrium üzerinde progesteronun diğer bir etkisi ise epitel hücrelerinde 17HSD2 ekspresyonunun stimülasyonudur. Bu enzim, luteal faz döneminde biyolojik aktif östrojeni (E2) daha az östrojenik olan steroide yani östrona (E1) ve testosteronu androsteronediona dönüştürür. Bu etkiler endometriotik odaklarda lokal endojen E2 ile engellenir. Bu da endometriyumun proliferatif fazdan sekretuar faza tam olarak geçememesine neden olur. Dolayısıyla reflü (geriye akma) olmuş endometriyumun implantasyonu ve surivisi uzar. Östrojen ile indüklenmiş büyümeye karşı en iyi koruyucu mekanizmanın sekretuar fazla potent östrojen E2'nin E1'e dönüşmesi olduğu düşünülmektedir.

#### İnsan progesteron reseptörleri

İnsan progesteron reseptör (PR) geni 11q22-q23 'de lokalizedir. Progesteron etkileri, tek genden iki protein izoformu olarak ekspresyon alan intrasellüler PR tarafından düzenlenmektedir. Bunlar amino terminalinde ek olarak 164 amino asit taşıyan 94-kDA ve 114-kDA proteinler olan progesteron reseptörü A (PR-A) ve progesteron reseptörü B (PR-B)'dir. Bu reseptörler aynı mRNA'nın alternatif bölgelerinden translyasyondan veya aynı gendeki alternatif promotör bölgelerden transkripsiyondan kaynaklanabilir. Belirli hücrelerde bazı spesifik promotörler için PR-A, PR-B aktivitesinin transpressörü olabilir.

#### Endometrioziste progesteron reseptörlerinin görevi

Endometriozisin nedenlerinden birisi progesteron rezistansıdır. Bu durum, endometriotik odaklardaki çok düşük PR düzeyleri ile açıklanabilir. Normal endometrium dokusunda, PR-A ve PR-B düzeyleri, proliferatif fazda kademeli olarak artar, ovulasyondan hemen önce pik yapar ve ovulasyondan sonra azalır. Bu da E2'nin PR'yi stimüle ettiğini gösterir [18]. Endometriotik odaklarda ise tam tersi mevcuttur: normal endometriuma göre azalmış PR-A düzeyi ve PR-B yokluğu. Progesteronun 17BHSD2 ekspresyonunu başlatmamasına ve sonrasında E2'nin E1'e metabolize olmamasına yardım eden bir mekanizmadır [19,20]. Ayrıca endometrial ekspresyon ayırtlama ile luteal fazda progesteron'a cevap veren genlerde disregülasyon olduğunu göstermiştir. PR aktivitesini etkileyen ilaçlar progestinler, anti-progestinler ve SPRM'dir.

## Progesteron bazlı tedavi tipleri

Progesteronlar, progesteron etkisini taklit eden sentetik bileşiklerdir. Ana bileşikten türeyen bir çok farklı steroid mevcuttur.

### Oral progesterinler

#### Noretisteron asetat (NETA)

Noretisteron asetat (NETA) bir C-19-nortestosteron derivativesidir. Yapılan bir çalışmada ise 61 rektovajinal endometriozisli (RVE) hastanın %70'inde 5 yıl boyunca günde 5 mg'a kadar kullanım ile kanaatkar oldukları saptanmıştır. Ayrıca kronik pelvik ağrı, derin dispareni ve diskezi şiddetinde de iyileşme görülmüştür. Unilateral endometrioma tedavisini inceleyen bir çalışmada ise 6 ay sonra %37 oranında boyutta azalma görülmüştür ancak örneklem büyüklüğü sadece 6'dır. Endometriozis tedavisi amacıyla yapılan laparoskopi girişimi sonrasında GnRH agonist tedavi için 17b-östradiol NETA eklenerek kombinasyon tedavi uygulanan bir çalışmada pelvik ağrı rekürrensini engellemek için etkilidir ve tolere edilebilir olduğu görülmüştür. NETA uterus kanamayı kontrol etme avantajına ve kalsiyum metabolizması üzerine pozitif etkiye sahiptir ancak lipoprotein profiline olumsuz etkilidir [24]. NETA düşük maliyetli ve iyi bir farmakolojik profile sahip olduğu için pelvik endometriozisin uzun dönemli oral tedavisi için iyi bir seçenektir.

### Medroksiprogesteron asetat (MPA)

Medroksiprogesteron asetat (MPA), orta düzeyde androjenik etkili ve lipoprotein metabolizması üzerine minör etkileri olan bir C-21 progesteron derivativesidir. Plasebo ve GnRH agonisti (Nafarelin) ile karşılaştırılmıştır. Ağrıyı azaltmada ve hayat kalitesini yükseltmede plasebodan daha iyi olduğu ve GnRH agonisti ile eş olduğu görülmüştür. Ayrıca ağrıyı azaltmada ve sağlık ilişkili hayat kalitesini arttırmakta GnRH analoglarının olduğu kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Androjenik etkisine rağmen maliyeti düşük olduğu için MPA hala iyi bir seçenek olmaya devam etmektedir.

### Siproteron asetat (CPA)

Siproteron asetat (CPA), temel olarak antiandrojenik, düşük progesteronel aktivitesi olan bir C-21 progesteron derivativesidir. mSemptomatik RVE tedavisinde CPA ayrıca östradiol ile birlikte de kullanılmıştır ancak tedaviden hastaların yalnızca %62'si memnun kalmıştır. Araştırmamızda CPA'nın tek başına veya bir kombinasyonla endometriozis tedavisinde kullanılmasına dair yakın zamanlı bir çalışma bulunamadık.

### Dienogest (DNG)

Dienogest (DNG), antiandrojenik ve zayıf antigonadotropik etkili bir C-10 nortestosteron derivativesidir. DNG, östrojen reseptörü b (ERb) ve östrojen reseptörü a (ERa)'nın endometriotik ekspresyonunda progesteron rezistansını

iyileştirir. Dienogest endometriozis ilişkili ağrıda kullanılabileceği ve hasta tolerabilitesinin yüksek olduğu görülmüştür. Endometriozis tedavisinde endometriozis ilişkili dismenore, premenstrüel ağrı ve difüz pelvik ağrı gibi bulguları azalttığı ve düzensiz kanamaların oranını azaltmakla beraber günde bir kere 2mg olarak kullanılabilir. Dienogest ayrıca GnRH agonistleri ile karşılaştırılmış (Buserelin ve Löprolid asetat) ve daha az yan etkisi olduğu saptanmıştır. Temel yan etkisi kullanımın ilk üç ayında görülen kanama düzensizlikleridir. Ancak zamanla kanama düzensizlikleri düzelmektedir ve tedavi kesildikten 6 ay sonra bile ağrıda azalma mevcuttur. Dienogest, 10/11 ay kullanımdan sonra, subjektif belirtilerin iyileşmesi orta düzeyde olsa da derin endometriozis lezyonlarının boyutunu küçültmekte olumlu sonuçlara sahiptir (mesane ve rektosigmoid endometriozisi). Daha yakın zamanlı yapılan çalışmalarda ise derin infiltran endometriozis nedenli ağrıları kontrol etmekte DNG'nin etkin olduğu görülmüştür. Derin infiltratif endometriozisin laparoskopik rezeksiyonundan sonra postoperatif dönemde kullanımı ile tekrarlama sıklığı oldukça azalmaktadır. Ancak postoperatif uzun dönem DNG tedavisi, reproduktif kadınların kemik mineral yoğunluğunu olumsuz etkileyebilir. Benzer sonuçlar 12-18 yaşları arasındaki adolesanların 52 hafta ilacı kullanım sonrası lomber kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanmıştır. Günümüze de DNG bir çok açıdan iyice araştırılmıştır. Tekrarlayıcı bir şekilde ağrıda ve endometrioma rekürrensini azaltmada etkili olduğu saptanmıştır. Ancak özellikle adolesanlarda, KMY üzerine etkisi hakkında persiste eden bir şüphe vardır.

### Didrogesteron

Didrogesteron sentetik bir retroprogesteron derivativesidir. Didrogesteron güçlü bir selektif progesterindir bu nedenle daha fazla progesteronik etkileri ve daha az androjenik, anti-androjenik, glukokortikoid ve anti-glukokortikoid etkileri vardır. Retro yapısı dolayısıyla hemen hemen sadece PR'a bağlanmaktadır. Yapılan araştırmalarda didrogesteron günlük 10 ile 60 mg arasında ve bir ile 6 ay arasında kullanılmıştır. Kadınların çoğunluğunda belirtiler ortadan kalkmıştır yada belirtilerin sayısı veya yoğunluğu önemli ölçüde azalmıştır. Daha yakın zamanda ise orta ileri derece endometrioziste, postoperatif dönemde, 5 ile 10 mg didrogesterona ek olarak GnRH analog tedavisi amaçlı östradiol valerat ekleme tedavisi kullanılmıştır. 0.1mg östradiol valerat/5 mg didrogesteron kombinasyon tedavisi ile ağrı semptomları önemli ölçüde azalabilir, kemik yoğunluğunun etkilenmesi azaltılabilir, menopozal belirtiler ortadan kaldırılabilir, hayat kalitesi artırılabilir, yan etkiler azaltılabilir, hastanın uyumu artırılabilir ve GnRH agonist tedavisinin süresi uzatılabilir. Didrogesteron, PR için oldukça selektif olmasından ötürü yan etkilerin en aza indirilebilmesi için iyi bir seçenektir.

### Depot

MPA'nın depot enjeksiyonları ile endometriozise bağlı belirtiler azaltılabilmektedir. Depot MPA'nın (DMPA) her üç ayda bir 150 mg intramüsküler ve 104 mg subkutan kullanımları araştırılmıştır. Oral kontraseptif ile Danazol kombinasyonu ve GnRH agonisti (Löprolid asetat) ile kullanımı karşılaştırılmıştır ve daha etkili olduğu saptanmıştır. Ağrı için kombine oral kontraseptiflerden daha iyi olduğu ve GnRH agonisti ile eş olduğu saptanmıştır. Daha yakın zamanda endometriozis tedavisi için GnRH antagonist (elagolix) ile karşılaştırılmış ve ağrı semptomlarını azaltmada arada bir fark saptanmamıştır. GnRH antagonist grupta kemik demineralizasyonu ve

hipoöstrojenik yan etkileri görülürken DMPA grubunda kanama problemleri daha sık izlenmiştir. DMPA az yan etki ( şişkinlik ve lekelenme) ile ağrının daha çok azalmasına neden olmuştur. En iyi kullanım aralığı her üç ayda birdir. 24 haftalık kullanımda DMPA'nın kemik mineral yoğunluğu üzerinde minimal bir etkisi olduğu ve oral GnRH antagonistler daha endometriozis ilişkili ağrıda başarılı olduğu saptanmıştır. Yapılan yakın zamanlı bir çalışmada ise 5 yıllık takipte DMPA bırakılmasından sonra ağrının rekürrens oranı %50 saptanmıştır.

### Subdermal implantlar

Piyasada Implanon olarak bulunan subdermal implantlar, ömrü üç yıl olan Etonogestrel 68 mg içeren bir banta sahiptir. Etonogestrel bir 19-nortestosteron derivativesidir. Hasta bağımlı olmayan kontrasepsiyon sağlamakla beraber endometrioziste kullanımı güvenli ve iyi tolere edilebilir bir alternatif tedavidir. İlk 3 ayda önemli bir azalma ile birlikte 12 aylık kullanımda DMPA ile kıyaslandığında ağrı tedavisinde eşit etkide saptanmıştır. Bu uzun dönemli progesteron salınım metodunun dismenoreye de iyi geldiği saptanmıştır. Bu nedenlerden ötürü Etonogestrel endometriozis ilişkili ağrı tedavisinde bir alternatif olarak tercih edilmelidir. KMY üzerine bir etkisi gösterilmediği için, yüksek beden kitle indeksine (BKİ) sahip hastalarda ve gebelik isteyen hastalarda DMPA yerine Etonogestrel tercih edilebilir. Endometrioziste Etonogestrel araştırılan yakın zamanda yapılan bir çalışma bulunmamaktadır.

### Intrauterin sistemler

Endometriozis tedavisindeki yeni bakış açısı da progestinlerin intrauterin kullanımıdır. Levonogestrel (LNG) intrauterin sistemi (IUS)/Mirena 5 yıllık ömrü boyunca günde 0.02 mg LNG salınımı yapar. Pelvik ağrıyı azaltmak dışında ektopik endometrium üzerinde antiproliferatif etkisinin olduğu kanıtlanmıştır. Ağrının azalmasına ait bulgular ayrıca prospektif gözlemsel çalışmalarla da doğrulanmıştır. 3 yıl boyunca araca sahip olan hastaların %56'sının dismenore skorları önemli ölçüde azalmıştır. LNG-IUS, endometriozis ilişkili pelvik ağrıda GnRH agonistleri ile karşılaştırılmış ve daha etkili olduğu saptanmıştır. LNG-IUS'ye bağlı kanama ve ağrı GnRH agonistine göre daha sık olmasına rağmen LNG-IUS'de hipöstrojenik semptomlar görülmemiş ve daha iyi lipid profili sağlamıştır. Ayrıca LNG-IUS'nin RVE ağrısında da etkili olduğu saptanmıştır ve kullanım kolaylığı açısından avantajlıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Rekto vajinal endometriozis nedeniyle yapılan parsiyel transvajinal eksizyon sonrasında ağrıyı azaltmak, cinsel fonksiyonları arttırmak ve hayat kalitesini arttırmak için LNG-IUS kullanımının güvenli ve uygun bir yöntem olduğu saptanmıştır. LNG-IUS ayrıca postoperatif endometrioma rekürrensini engellemeye yönelik de araştırılmıştır ancak 30 aylık takipte bir fayda saptanmamıştır. Kontrol grubuna oranla dismenore ve hormon tedavisi ya da tekrar cerrahi girişim gerektiren endometrioma oranı daha az saptanmıştır. Postoperatif dönemde endometrioma rekürrensi açısından LNG-IUS ile diğer yöntemler karşılaştırılmıştır ve siklik oral kontraseptif kullanımında sonuçlar birbirine yakın, östradiol valerat ile DNG kullanımında anlamlı olmadığı saptanmıştır. Hastaya bağımlı olmayan ve uzun dönemli endometriozis ilişkili ağrı için tedavide LNG-IUS kullanımı iyi bir seçenektir. Progestinler arasında NETA (noretindron) ve DMPA'nın endometrioziste kullanımı USFDA tarafından onaylanmıştır.

# 4 ENDOMETRİOZİS

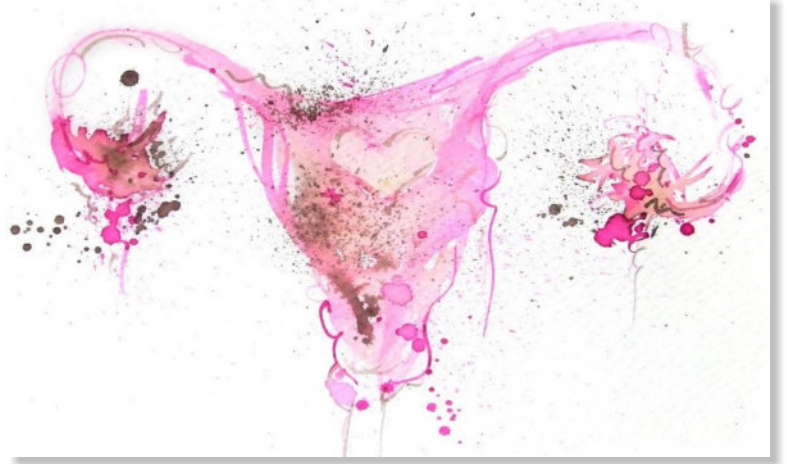
Endometriosis

Krina T. Zondervan, Christian M. Becker, Kaori Koga, Stacey A. Missmer, Robert N. Taylor & Paola Viganò Nature Reviews Disease Primers volume 4, Article number: 9 (2018)

## Özet :

Endometriosis, endometriuma benzeyen dokunun, çoğunlukla pelvik organlar ve rahmin dışında varlığı ile karakterize ortak bir enflamatuvar hastalıktır.

Üreme çağındaki kadınların% 5-10'unu etkiler - dünya çapında 176 milyon kadına denk gelir - ve pelvik ağrı ve infertilite ile ilişkilidir. Ultrasonografi ve MRG ile overian endometrioma ve derin nodüler formlar tespit edilse de tanı, ancak cerrahi vizüalizasyon ile histolojik doğrulama sonrası güvenilir bir şekilde konabilir. Retrograd adet kanaması endometriyal odakların önemli bir kaynağı olarak kabul edile de genetik olarak yatkın kadınlarda uygun bir endokrin ve metabolik ortam, epitelyal-mezenkimal dönüşüm ve değişen bağışıklık ve inflamatuvar yanıtlar dahil olmak üzere diğer faktörler de söz konusudur. Mevcut tedaviler, birincil endikasyon (infertilite veya pelvik ağrı) ile belirlenir ve ameliyat, hormonal tedaviler ve analjezikleri içeren, nadiren uzun süreli rahatlama sağlayan ve birçok yan etki gösteren tedavilerle sınırlıdır. Endometriosis, kadınların ve ailelerinin yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemekte ve tip 2 diabetes mellitus, Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi diğer kronik durumlarınkilere benzer şekilde toplum üzerinde ek maliyet oluşturmaktadır. Gelecekteki araştırmalar patogenezi anlamak, hastalık alt tiplerini tanımlamak, invaziv olmayan tanı yöntemleri geliştirmek ve gebe kalmak isteyen kadınlar için kabul edilebilir hormonal olmayan tedavileri hedeflemelidir.



Endometriosis, endometriyumun (uterusun içini döşeyen tabaka), özellikle yumurtalıklarında bulunduğu pelvik alanda, ligamentler, peritoneal alanları, mesane ve barsakları tutan kronik (uzun süreli) inflamatuvar bir durumdur. Hastalık, yüzeyel peritoneal ve serozal lezyonlardan yumurtalıklarda endometriotik kistlere (endometrioma) ve >5 mm derinliğinde (derin endometrioz) nodüllere kadar değişen ve sıklıkla skar (fibrozis) ve adezyonlarla birlikte görülebilen heterojen bir durumdur.

Endometriosis, ciddi pelvik ağrı ile (cinsel ilişki sırasında ve sonrasında, periyodik olarak ve menstrüel siklus boyunca) ve infertilite ile ilişkilidir. Endometriotik dokunun büyümesi östrojene bağımlıdır; buna bağlı olarak bu durum öncelikle menarş ve menopoz arasında ortaya çıkar, ancak hastalık premenarşel kızlarda da tanımlanmıştır ve menopozdan sonra tekrarlayabilir.

Endometrioziste endometrium dokusunun orijini, çoğu durumda retrograd menstrüasyon (fallop tüpleri boyunca bulunan viable endometriyal hücreleri içeren menstrual hücrelerin geri akışı) olarak kabul edilmektedir. Bu reflü, kısmi olarak, lezyonların, pelvik boşluğunun yerçekimi-bağımlı bölgelerinde birikimini açıklar. Bununla birlikte, retrograd menstrüasyon çok yaygın bir fizyolojik süreçtir ve fallop tüpleri açık kadınlarda >90% sıklıkla görülür. Endometriyal hücrelerin yumurtalıklara, ligamanlara ve peritoneal yüzeylere yapıştığına ve nasıl yapıştığına dair araştırmalara göre, bir kez tutunan endometriyal hücre, proliferere olup, kan akışı gerektirerek bazı kadınlarda endometriozisi oluşturmaktadır. Diğer endometriosis tipleri arasında, skar endometriozisi yer alır; bu oluşumun, özellikle de doğum yapmamış uterus (sezaryen) üzerinde insizyon gerektiren cerrahilerde, cerrahi sırasında endometrial hücrelerin iyatrojenik transplantasyonu yoluyla oluştuğu düşünülür. Ek olarak, nadir ekstra-pelvik bölgeler tanımlanmıştır.

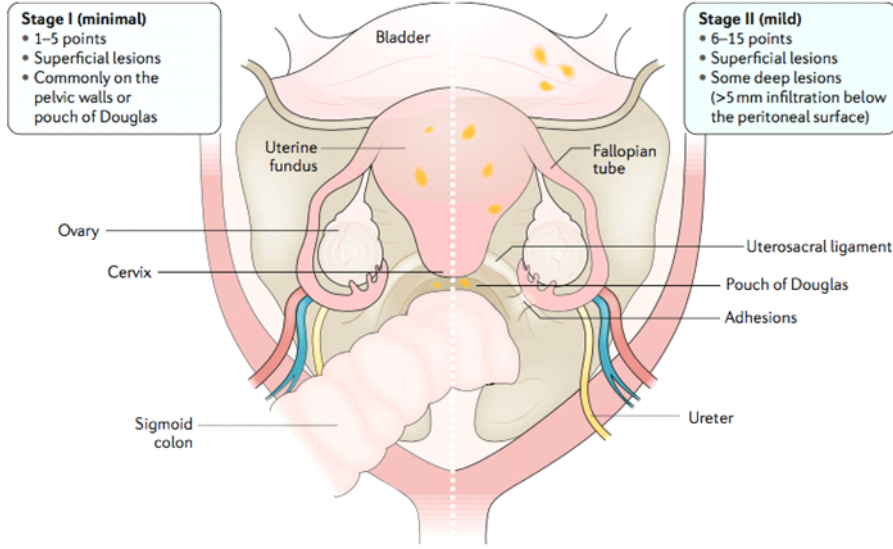
Endometriosis tanısında, görüntüleme teknikleri (ultrasonografi veya MRI) kullanılarak endometrioma ve derin endometriosis tespit edilebilmesine rağmen, güvenilir olarak sadece cerrahi müdahale sırasında odakların laparoskopik olarak görülebilmesiyle konur. Endometrial bezlerin ve stromanın varlığının doğrulandığı, eksize endometriotik lezyonların histolojik olarak doğrulanması önerilmektedir. Gerçekten de, endometriosis tanısı ve tedavisi için kılavuzlar Kanada, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki uzman konsensus grupları tarafından onaylanmıştır. Bu belgeler, dokümanlar arasında önemli farklılıklar bulunan farklı yönlerden önerilerde bulunmaktadır. Endometriosis tipik olarak formüle edilmiş revize kriterlere göre sınıflandırılır.

Endometriosis tipik olarak Amerikan Fertilite Derneği (AFS) ve Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM) tarafından formüle edilen, hastalığın kapsamı doğrultusunda 6 (Şekil 1) sınıflandırılır. Bununla birlikte, semptomların şiddeti ile evreleme sistemi arasında korelasyon yoktur. Endometriozisin ana tedavisi, ağrı ve inflamasyon semptomlarını azaltmak için ektopik dokunun cerrahi olarak çıkarılması ve / veya hormonal tedaviyi (örneğin, oral kontraseptifler, progestinler veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları) içerir; bununla birlikte, bu tedaviler menopozla ilgili semptomlar ve kontrasepsiyon dahil olmak üzere birçok istenmeyen yan etki ile ilişkilidir.

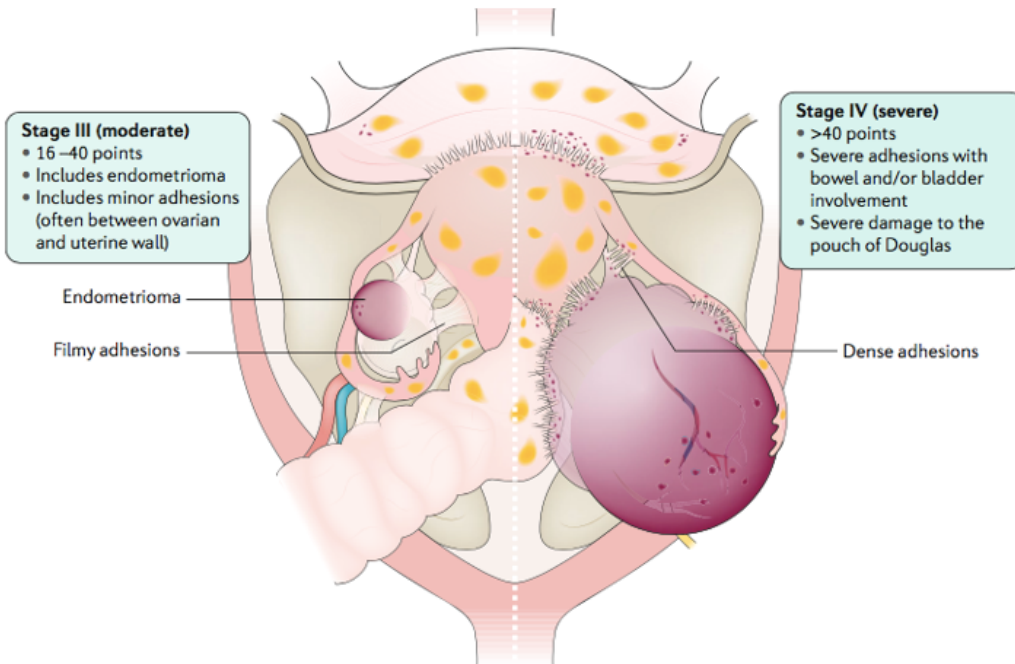


**Risk faktörleri****Adet ve Üreme Öyküsü.**

Menarşta erken yaş (<12 yaş) ve daha kısa menstrüel sikluslar(<26 gün), belki de retrograd menstürasyon veya hormonal ortamın daha sık görülmesiyle ilgili olarak, endometriozis ile anlamlı bir şekilde ilişkilidir. Doğum yapmış kadınlarda endometriozis riskinin daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ek olarak, NHSII, endometriozisi olan kadınların iki kat daha fazla infertilite riskine sahip olduğunu bulsa da, endometriozisli tüm kadınların % 83'ü 40 yaşına geldiğinde doğum yaptı. ENDO çalışmasında benzer bulgular bildirilmiştir. Sonuç olarak, çocuk sahibi olmak kesinlikle 'koruyucu' değildir.

**PRIMER****Antropometri**

Endometriozis ile yetişkin vücut kitle indeksi (BMI) arasında ters bir ilişki gözlenmiştir. Kanıtlar ayrıca, erişkin çağındaki zayıflık ile artmış ilişkili endometriozis riskinin, çocukluk döneminde zayıflıkla ilişkili endometriozis riskinin bir uzantısı olduğunu desteklemektedir. Bir vaka-kontrol çalışması ve NHSII kohortu vücut yağ dağılımı (bel-kalça oranı) ve endometriozisin arasında ters bir ilişki gözlemiştir. Genetik çalışmalar bu ilişkiyi daha da güçlendirmiştir ki bu durum, östrojenlerin androjenlere oranının daha yüksek olduğu kadınların daha düşük bel-kalça oranına sahip olduğu gözlemiyle uyumludur.

**Sigara içme**

Sigara içimi ve endometriyozis arasındaki ilişki belirsizdir ve infertilite durumu ile farklılıklar gösterebilir. Sigara içen kadınlar östrojen seviyelerine daha düşük olsa da, östrojen reseptörü (ER) ile etkileşime girerek potansiyel olarak komplike olan aril hidrokarbon reseptör aracılı östrojenik aktivite uygulayan dioksin formunda daha yüksek seviyelerde östrojenik endokrin bozuculara maruz kalmaktadırlar.

### Diyet

Bir İtalyan vaka kontrol çalışmasında, endometriozis oranı ile yeşil sebzelerin mevcut tüketimi ve meyve tüketimi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki gözlemlenmiştir. Ayrıca kırmızı et tüketimi ile endometriozis olasılığı anlamlı ölçüde daha fazladır. Bununla birlikte, ABD popülasyonu temelli bir vaka kontrol çalışmasında, daha yüksek meyve tüketim ile ilişkili olan daha fazla endometriozis oranları bulunmuş fakat kırmızı et alımı ile ilişkili bir ilişki bulunamamıştır - muhtemelen ters nedensellik nedeniyle. Yani, endometriozisi olan kadınlar arasında planlı diyet değişiklikleri, mevcut diyetle olan ilişkileri ölçerken önemli bir sınırlama olabilir.

NHSII'de yayınlanan sonuçlarda en uzun zincirli omega-3 yağ asitlerini tüketen kadınların, çok az tüketenlere kıyasla endometriozis tanısı alma oranları % 22 daha azdır. Aynı zamanda NHSII'de, trans-doymamış yağları tüketen kadınların endometriozis tanısı alma olasılıkları% 48 daha fazladır. Omega-3 yağ asitleri bir anti-enflamatuar etkiye sahip olsa da, trans-doymamış yağlar endometriozis patogenezinde rol oynadığı düşünülen IL-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF) sistemi aktivasyonunu artırır.

### Çevresel maruziyet:

Poliklorlu bifenil ve dioksin gibi endokrin bozucu kimyasallar, dolaşımdaki hormon seviyelerinin bozulması ve / veya bağışıklık sisteminin düzensizleştirilmesi yoluyla endometriozise sebep olabilir.

### Komorbiditeler ve uzun süreli hastalık riski

Endometriozisi olan kadınların, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere birçok başka kronik hastalığa yakalanma riski yüksek olabilir. Bununla birlikte, endometriozis ve kronik hastalıkları araştıran çalışmaların çoğunda, fenomenik detay, semptom deneyimi ve tedavi süreci içermeyen, kendiliğinden bildirilen endometriozis tanısı kullanılmaktadır ve bu durum bias içermektedir.

### Adenomyozis

Endometriozisin, özellikle ağır dismenore gibi semptomlarının birçoğu, adenomyoz ile örtüşmekte, endometriyumun radyolojik görüntüleme ile teşhis edilen myometriuma doğru büyümesi ile karakterize bir durumdur. Orijinal olarak bir endometriozis formu olarak kabul edilmesine rağmen, iki koşul artık ayrı tanımlanmakta, ancak etiyolojik faktörleri paylaşabilmektedir ve komorbidite oranını belirlemeye yönelik çalışmalar devam etmektedir. Adenomyozis prevalansının ya da iki hastalık arasındaki komorbiditenin doğru tahminleri, her bir tanısında var olan mevcut biasa bağlı olarak mevcut değildir.

### Kanser

Yumurtalık kanseri riskine ilişkin endometriozis'i araştıran 21 çalışma arasında, 20 çalışma pozitif bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Endometriozis ile ilişkili daha büyük risk öncelikli olarak clear cell ve endometrioid ovaryan kanser ile sınırlı gibi görünmektedir, oysa bu daha yüksek risk veren endometriozis fenotipleri henüz belirlenmemiştir.

Jinekolojik olmayan kanserler arasında kutanöz melananom sıklıkla incelenmiştir. Bugüne kadar yapılan 13 çalışmanın 7'sinde endometriozis ile pozitif ilişki saptanmıştır, 5'inde ise endometriozis ile kutanöz melanom riski arasında net bir ilişki bulunmamıştır.

### Otoimmün hastalıklar

Amerika Birleşik Devletleri'nde Endometriozis Derneği hasta üyeleri arasında yapılan bir kesitsel araştırma, ilk olarak, genel kadın nüfusuyla karşılaştırıldığında oto-immün tanılarının prevalansının daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bugüne kadarki en büyük kohort çalışması, Danimarka'da endometriozis ile > 37.000 hasta ile, sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu ve multipl sklerozis için anlamlı derecede daha büyük bir risk gösterdi; NHSII ayrıca endometriozisli kadınlarda daha yüksek oranda SLE ve romatoid artrit tespit etmiştir. Bu bulguların biyolojik yorumu açık değildir ve özellikle endometriozisin kendisinin otoimmün özelliklerine sahip olmadığı göz önüne alındığında daha fazla araştırma yapılmasını gerektirir.

### Kardiyovasküler koşullar

NHSII daha yüksek miyokard enfarktüsü riski ,anjyografik olarak doğrulanmış anjina ve koroner arter bypass greft cerrahisi, koroner anjiyoplasti veya stent yerleştirilmesi ihtiyacında artis bildirmiştir. Endometriozisli kadınlarda); hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi diğer kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinde de artis bulunmuştur. Tüm bu kardiyovasküler durumlar için en riskli durumlar 40 yaşın üzerindeki kadınlarda gözlenmiştir. Bu bulguların bir yorumu, endometriozisin multisistem proinflatuar bir ortamı yarattığıdır.

### Mekanizmalar / patofizyolojisi

Endometriozisin kesin köken ve patofizyolojisi bilinmemektedir. Ektopik bölgelerdeki endometrial hücrelerin kökenlerinin temel hipotezleri retrograd menstruasyon, çölamik metaplazisi (abdominal organları döşeyen epitelyum), vasküler ve lenfatik metastatik yayılım ve neonatal uterin kanamadır. Bununla birlikte, değişmiş veya bozulmuş bağışıklık, anjiyojenezi destekleyen faktörler, lokalize edilmiş hormonal etkiler ve genetik faktörler de dahil olmak üzere hücre sağkalımı, proliferasyon ve lezyon oluşumu ve etkilerini desteklemek için başka faktörlere ihtiyaç vardır.

## Genetik

Endometriozis, her biri risk üzerinde bireysel etkilere sahip olan birçok genetik ve çevresel faktörün etkileşmesinden kaynaklanan karmaşık bir hastalıktır. 1950'li yıllardan beri ailelerdeki endometriozis olgularının toplanması kaydedilmiştir ve ilişkili olanlara karşı ilişkisi olmayan kadınlar karşılaştırıldığında endometriozis prevalansının artması, predispozan genetik (kalıtsal) faktörlerin varlığını kuvvetle düşündürmektedir. Endometriozis riskini etkileyen genetik varyantların belirlenmesi patogenezi ışık tutabilir. Bu amaçla, ailelerdeki genetik bağlantı çalışmaları, ailesel endometriozisi tetikleyen nadir varyantları araştırmak için 7p15.2 ve 10q26 kromozomları üzerinde etkilenen bölgeleri araştırmaktadır, ancak varyantlar henüz tanımlanmamıştır .

İlgilenilen ve anlamlı olduğu varsayılan genlere odaklanan ama genellikle tekrarlanabilir sonuçlar üretmeyen yüzlerce aday gen ilişkilendirme çalışması yapılmıştır. Bugüne dek endometriozis için sekiz genom çapındaki çalışma (GWAS) yapılmış, bunlardan yedi tanesi genom çapında anlamlı sinyaller bildirmiştir (Tablo 1). (İlgili bilgiye bültenin sonundaki GWAS analizimizden ulaşabilirsiniz)

Risk lokuslarına en yakın konumda bulunan genler, protein Wnt (WNT) sinyalleme, hücre adezyonu, hücre migrasyonu, anjiyogenez ve inflamatuvar ve hormon metabolizması yollarının endometriyozise dahil olduğunu göstermektedir Bununla birlikte, GWAS lokusu, tipik olarak

intergenic veya protein ekspresyonu üzerinde doğrudan etkiler uygulamaktan ziyade gen ekspresyonunu düzenleyen intronik bölgelerinde (genler arasında) bulunur. Bu ilişkilerin biyolojik yollar üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılması, endometrioziste (eQTL çalışmaları) değiştirilmiş gen ekspresyonu ile genetik varyantların korelasyonu gibi ayrıntılı fenotipik bilgiler bağlamında ilgili dokularda fonksiyonel araştırmalar gerektirir. Gerçekten de, Dünya Endometriozis Araştırma Vakfı (WERF) Endometriozis Fenotipleme ve Biyobanking Uyumlaştırma Projesi (EPHect), bu tür çalışmaların büyük ölçekler üzerinde yürütülmesini sağlamak için endometrioziste derin (kapsamlı) fenotipik veriler ve biyolojik örnek toplama için küresel standartlaştırılmış araçlar ve protokoller sağlamıştır.

Table 1 | Genome-wide significant loci reported in genome-wide association studies of endometriosis

Chromosome	Locus*	Position (nearest gene)*	Risk/non-risk nucleotide	Effect size from largest study OR (95% CI); P value		Refs*
				All endometriosis	Stage III/IV	
1	rs12037376	22462111 (intrinsic, WNT)	A/G	1.16 (1.12–1.19); $8.9 \times 10^{-17}$	1.28 (1.18–1.36); $2.7 \times 10^{-9}$	51,56,247–249
2	rs11674184 <sup>d</sup>	11721535 (intrinsic, GREB1)	T/G	1.13 (1.10–1.15); $2.7 \times 10^{-17}$	1.18 (1.10–1.24); $1.9 \times 10^{-6}$	51,56
	rs77294520 <sup>d</sup>	11660955 (intrinsic, GREB1)	C/G	1.16 (1.11–1.21); $9.9 \times 10^{-13}$	1.29 (1.18–1.42); $1.5 \times 10^{-8}$	56
	rs6546324	67856490 (intrinsic, lincRNA AC007422.2)	A/C	1.08 (1.05–1.11); $3.0 \times 10^{-8}$	1.19 (1.11–1.26); $3.7 \times 10^{-7}$	51,56
	rs10167914	113563361 (regulatory region, 30 kb from IL1A and IL1B)	G/A	1.12 (1.08–1.15); $1.1 \times 10^{-9}$	1.15 (1.11–1.26); $7.6 \times 10^{-5}$	56
3	rs1250241	216295312 (intrinsic, FN1)	T/A	1.06 (1.03–1.09); $6.2 \times 10^{-5}$	1.23 (1.15–1.30); $3.0 \times 10^{-9}$	56,248
	rs6757804 <sup>e</sup>	150779318 (intergenic, 2q23.3)	G/A	1.20 (1.13–1.29); $4.1 \times 10^{-8}$	Not tested	249
	rs1903068	56008477 (intergenic, 20 kb from KDR)	A/G	1.11 (1.07–1.13); $1.0 \times 10^{-11}$	1.33 (1.24–1.40); $2.6 \times 10^{-15}$	56,250
6	rs760794	19790560 (intrinsic, antisense RNA AL022068.1, 48 kb from ID4)	T/C	1.09 (1.06–1.12); $1.8 \times 10^{-10}$	1.17 (1.10–1.24); $8.7 \times 10^{-7}$	51,56
	rs1971256	151816011 (intrinsic, CCDC170)	C/T	1.09 (1.06–1.13); $3.7 \times 10^{-8}$	1.28 (1.19–1.36); $1.5 \times 10^{-10}$	56
	rs71575922 <sup>f</sup>	152554014 (intrinsic, SYNE1)	G/C	1.11 (1.07–1.15); $2.0 \times 10^{-8}$	1.35 (1.24–1.43); $2.9 \times 10^{-12}$	56
	rs2206949 <sup>f</sup>	152037556 (intrinsic, ESR1)	T/C	1.10 (1.06–1.14); $2.7 \times 10^{-7}$	1.09 (1.01–1.17); 0.025	56
	rs17803970 <sup>f</sup>	152553718 (intrinsic, SYNE1)	A/T	1.15 (1.09–1.21); $7.0 \times 10^{-8}$	1.35 (1.18–1.53); $4.8 \times 10^{-6}$	56
	rs12700667	25901639 (intergenic, 7p15.2)	A/G	1.10 (1.07–1.13); $9.1 \times 10^{-10}$	1.28 (1.19–1.36); $6.7 \times 10^{-11}$	51,56
7	rs74491657	46947633 (intrinsic, lincRNA AC004870.4)	G/A	1.08 (1.03–1.13); $1.2 \times 10^{-3}$	1.46 (1.28–1.59); $2.2 \times 10^{-8}$	56
	rs1537377 <sup>g</sup>	22169700 (regulatory region, 48 kb from CDKN2B-AS1)	C/T	1.09 (1.06–1.12); $1.3 \times 10^{-10}$	1.21 (1.13–1.27); $6.3 \times 10^{-9}$	51,56
	rs10757272 <sup>g</sup>	22088260 (intrinsic, CDKN2B-AS1)	C/T	1.07 (1.04–1.10); $2.6 \times 10^{-7}$	1.09 (1.02–1.16); 0.011	56
	rs1448792 <sup>g</sup>	22641633 (upstream, lincRNA1239)	G/A	1.08 (1.05–1.12); $1.8 \times 10^{-7}$	1.06 (0.98–1.14); 0.12	56
	rs10965235 <sup>h</sup>	22115106 (intrinsic, CDKN2B-AS1)	T/C	1.44 (1.30–1.59); $5.6 \times 10^{-12}$	Not tested	247
8	rs519664 <sup>h</sup>	15246654 (intrinsic, TTC39B)	G/A	1.29 (1.19–1.39); $4.8 \times 10^{-10}$	1.47 (1.29–1.68); $1.4 \times 10^{-8}$	250
	rs74485684	30242287 (intergenic, 25 kb from FSHB)	T/C	1.11 (1.07–1.15); $2.0 \times 10^{-8}$	1.26 (1.15–1.35); $7.8 \times 10^{-7}$	56
12	rs4762326	95668951 (intrinsic, VEZT)	T/C	1.08 (1.05–1.11); $2.2 \times 10^{-9}$	1.15 (1.08–1.21); $1.1 \times 10^{-5}$	51,56
14	rs10129516 <sup>e</sup>	63133372 (intergenic, 10 kb from PARP1P2)	T/C	3.10 (2.33–4.14); $1.4 \times 10^{-10}$	Not tested	251

Endometriozis ve yumurtalık kanseri riski arasındaki bağlantı, endometriozis ile ilişkili yumurtalık kanserinde hedeflenmiş somatik mutasyon analizi yapmak için çeşitli çalışmalara yol açmıştır ve bu genler daha önce clear cell over kanserinde somatik mutasyonları barındırdığı için ARID1A ve PIK3CA68,69'a odaklanmıştır. Yakınlığa bağlı olduğu varsayılan ve ovaryan kanserle ilişkili olduğu düşünülen overdeki endometriotik lezyonların mutasyon profili açısından, ovaryan endometriozisin ovaryan kanserle ilişkili olmadığı veya mutasyonunun endometriozisin orijininde bir rolü olup olmadığı henüz belirsiz olanlardan farklıdır.

## Epigenetik

Çoğu epigenetik çalışma, DNA metilasyonuna odaklanmıştır. Tekrarlanan epigenetik değişikliklerin örnekleri, normal olarak menstrüel siklusun sekretuar fazı sırasında eksprese edilen, proliferasyon ve invazyonu etkileyen DNA hipermetilasyonu ve sessizleşmesidir. Çoğaltılan genler arasında homobox protein Hox-A10 (HOXA10), E-kaderin (epitelyal, ayrıca kadherin 1; CDH1 olarak da bilinir) ve progesteron reseptörü B (PGR ile kodlanan PRB) bulunur. Endometriozis'te progesteron direncini kolaylaştırdığı düşünülen, HOX gen kümelerini, steroid nükleer reseptör genlerini ve GATA ailesinin transkripsiyon faktörlerini eksprese eden diferansiyel metilasyonu saptanmıştır. Çok az sayıda çalışma, endometriozis ile ilişkili olarak histon modifikasyonunun epigenetik mekanizmalarını araştırmıştır.

Ayrıca MikroRNA'lar (miRNA'lar) epigenetik etkiler de verebilir. Bir örnek, anti-apoptoz geni BCL2'yi fizyolojik olarak baskılayan miR-9'dur. Endometriozisde miR-9 azalmış, lezyonlarda potansiyel olarak mitojenik etkiler oluşmuştur. Bununla birlikte, endometriozis ve sağlıklı endometriyumda miRNA çalışmalarında tutarsızlık, hücrel heterojenite ve menstrual döngü ile ilgili dalgalanmalar nedeniyle fazladır.

## HİSTOGENEZ

### Çölamik metaplazi.

Bu görüş, bu sürecin, ektopik bölgelerde endometriyal epitelyal ve stromal hücrelere farklılaşabilen, kemik iliğinden veya endometriyumun kendi içindeki bir nişten türetilen multipotent mezenkimal kök hücrelerin yeniden programlanmasını gerektirdiğini düşündürmektedir. Bazı araştırmacılar, metaplazinin, rektovajinal septumda derin endometriyoziyi açıklayabilmesine rağmen, yüzeysel peritoneal hastalık için baskın bir mekanizma olmadığını belirtmektedir çünkü lezyonlar farklı kökenlere sahip olduğunda endometriyotik lezyonların farklı formlarının (süperflamiyal lezyonlar, derin endometriyozis ve endometrioma) birlikte bulunma oranını beklenenden yüksek olmaktadır .

**Lenfatik ve vasküler metastaz.** Metastaz hipotezi, endometriyal hücrelerin ve doku fragmanlarının uzak ektopik bölgeleri kolonize etmek için lenfatik kanallar ve damarlar yoluyla rahim boşluğundan ilerlediğini belirtir. Bu hipotez, kadınlarda ekstra pelvik endometriozisin nadir görülmesini en iyi şekilde tanımlamaktadır ve sentinel lenf bezlerinde endometriyal hücrelerin emboli kanıtı ile desteklenmektedir.

Yenidoğan uterin kanaması. Daha yeni bir teori, endometriozisin, doğumdan hemen sonra plasental steroid hormonların çekilmesi sonucu ortaya çıkan retrograd neonatal uterin kanamada potansiyel olarak mevcut olan kök veya progenitör hücrelerden kaynaklandığını düşündürmektedir. Bu hipotez, yenidoğan bebeklerin% 5'inde neonatal uterus kanamasının varlığının gözlenmesiyle, premenarş kızlarda endometriyozisin nadir görülmesi ve adolesanlarda ciddi endometriozis oluşması ile desteklenmektedir.

### Ektopik lezyonların kurulması ve sürdürülmesi

Endometriyal hücrelerin "ekimi" veya metaplastik transformasyonundan sonra, endometriyotik lezyonlar oluşturmak için bir takım faktörler gereklidir. Bu faktörler, peritoneal yüzeye (retrograd menstruasyon olgularında), hücrel proliferasyona ve lokalize invazyon, anjiyogenez, nörogenez ve inflamasyona bağlanma ve nüfuz etmeyi içerir, bunların tümü ağır semptomlarını teşvik eder. Doku mikroçevresi bu fenomeni kontrol eder ve düzenlemesi çeşitli hormonal ve hücrel faktörlerden etkilenir. Bu faktörlerden, over hormonları kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve endometriozisi olan kadınlarda mevcut tıbbi tedavilerimizin çoğunun mantığını oluşturmuştur.

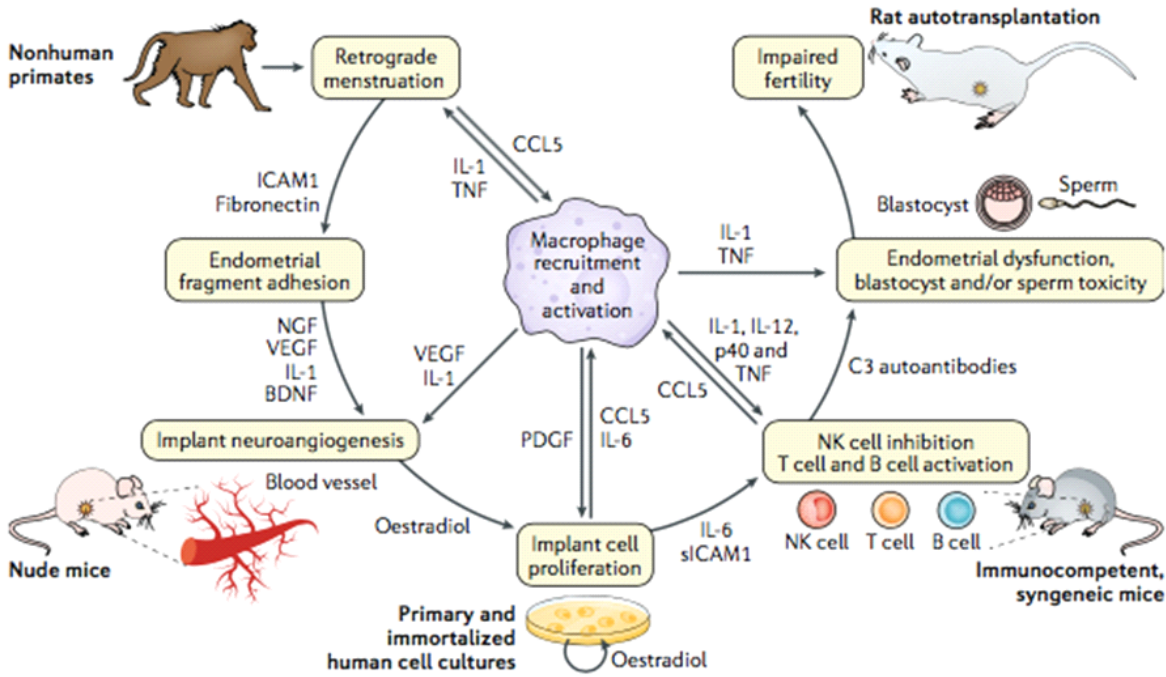
**Endokrin ve metabolik faktörler.** Östrojenler, endometriyal hücrel büyümenin temel indükleyicisidir. Endometriozisli kadınlarda östradiol biyosentezini ve katabolizmayı etkileyen pestisitler ve toksik maddeleri içeren çevresel faktörlerin anormal hücre büyümesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Endometriyotik stromal hücrelerde androstenedionu östrona ve testosteronu östrodiolü dönüştüren aromatazın gen ekspresyonunu destekleyen bir transkripsiyon faktörü olan steroidojenik faktör 1'in (SF1) artmış ekspresyonun bildirilmiştir . Bunun tersine, ektopik endometriyal implantlar ve ektopik epitelyum, östradiolü normalde daha az etkili metaboliti olan östrona dönüştüren 17 $\beta$  dehidrojenaz 2'nin (HSD17B2 tarafından kodlanan) ekspresyonundan yoksundur. Sonuç olarak, östradiol lokal olarak birikir ve endometriyotik lezyonlar etrafında östrojenik bir mikroçevre oluşturur. Yüksek lokal östradiol konsantrasyonları ve ER $\alpha$  ve ER $\gamma$  reseptörlerinin up-regülasyonu, hücre mitojenezini düzenleyen bir gen ağını aktive eder. Bir fare modelinde, endometriyotik lezyonlarda ER $\beta$ 'nin artan aktivitesi, endometriyotik dokunun üç şekilde büyümesini teşvik etmiştir: TNF'nin neden olduğu apoptozu azaltarak, IL-1 $\beta$  aracılı hücrel adezyon ve proliferasyonu artırarak ve epitelyal-mezenkimal geçişi arttırarak (EMT) aşığıya bakınız.

Progesteron reseptörlerinin (PRs) disregülasyonu veya progesteron sinyal yollarının ötopik ve ektopik endometriyuma dönüşümü, endometriozisli kadınların% 30'unda progesteron direncine neden olmaktadır.

Endometriozis ile ilişkili genetik varyantların kadınlarda yağ dağılımını da etkilediğine dair son kanıtlar ve erkekler ile kadınlar arasındaki adipoz dağılımının bilinen cinsel dimorfizması, endometriyoziste endokrin ve metabolik faktörler arasında daha fazla etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, bu nedenin hastalık nedenselliği ya da yönetimi üzerindeki etkileşimi henüz keşfedilmemiştir. Diğer önemli metabolik faktörler arasında retinoidler gelir ve endometriyoziste bu bileşiklerin rolüne ilişkin yeni bir gözden geçirmeye, endometriyotik stromal hücrelerde gözlenen azalmış retinoik asit sinyalleme, yetersiz oksidasyon ve inaktivasyon nedeniyle yüksek lokal östradiol konsantrasyonlarına neden olabilir. Yani, retinoik asit sinyalinin azaltılması, hücrel apoptozu sınırlarken hücre proliferasyonunu ve invazivliğini artırabilir. Bu nedenle, klasik nükleer ve membrana bağlı steroid hormon reseptörleri, diğer metabolik faktörlere ek olarak, endometriyoziste önemli büyüme destekleyici genleri ve parakrin faktörlerini düzenler.

## EMT

EMT ve onun tersine etki gösteren resprokal eşi, mezenşimal-epitelyal geçiş (MET), hücrelerde plastisiteye yol açan filogenetik olarak kabul edilen embriyonik gelişim mekanizmalarıdır108. EMT - endometriyoziste giderek artan bir fenomen olan - invaziv bir mezenkimal fenotipin kazanılmasıyla birlikte kronik inflamasyonun düzeninde etki eder ve hücrel proliferasyon için gerekli olan büyüme faktörü sinyalini ve artan matriks metalloproteinaz ekspresyonunu teşvik eder. Diğer EMT destekleyici faktörler, kanama sonrası tamir edilen endometriyotik doku bağlamında uyarıcı faktörlerin (örneğin, büyüme faktörü- $\beta$ 1 (TGF $\beta$ 1), trombositler ve "sert" doku matriksinin dönüştürülmesi) varlığını içerir.



Buna karşılık MET, endometrioziste engelleniyor gibi görünen bir süreçte embriyonik implantasyona hazırlık olarak endometriyumun (desidualizasyon) sekretuar transformasyonunu sağlar. Özellikle, desidualizasyona yanıt olarak, endometriyal stromal hücreler epitelioid yapı ve işlev kazanarak glikojen, lipidler ve alt hücrel organelleri biriktirir ve mezenkimalden ziyade karakteristik olarak epitelyal olan proteinleri salgılar. Pek çok hücre fonksiyonunun yeniden programlanması aşağıdakileri içermektedir. Endometriozisli kadınlarda endometriyal stromal hücrelerde PR düzensizliği RACa serin / treonin-protein kinaz (AKT) aktivasyonunun artması ve nüklear FOXO1 ekspresyonunun azalması ile ilişkili olup desidualizasyona özgü genlerin azalmış ekspresyonuna yol açar.

### Değiştirilmiş bağışıklık ve inflamasyon.

Çok sayıda çalışma, T hücre ve B hücre aktivasyonu ve trombosit fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilen defektif doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesi de dahil olmak üzere, AFS / ASRM evre III / IV endometriozisi olan hastalarda değiştirilmiş lokal ve sistemik immünitin kanıtlarını sunmaktadır Tip 1 hipersensitivite ve otoimmün bozukluklar yaygın komorbiditelerdir.

**Ağrı.** Endometriozis ile ilişkili pelvik ağrının kökenini ve varlığını destekleyen karmaşık mekanizmalar giderek daha iyi anlaşılakta ve periferik ve merkezi sinir sistemleri arasındaki etkileşimle ilişkili olmaktadır. Endometriozisli kadınlarda periyodik olarak anjiyojenik (örneğin VEGF) ve nörojenik (örneğin beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve sinir büyüme faktörü (NGF)) faktörlerinin aşırı ekspresyonu olduğu, endometriotik lezyonların vaskülarizasyon, nosiseptif duyarlılığı ve sağkalımını desteklediği düşünülmektedir. Bu faktörler ayrıca östradiol, prostaglandin ve sitokin uyarımına yanıt verir ve duyuşal sinir lifi terminallerini duyarlandırır. Endometriotik lezyonlar dorsal kök spinal kord nöronlarına zararlı sinyaller gönderir ve ağrı uyarımını korumak için spinal mikrogliaları harekete geçirir, böylece beyinde, merkezi sinir sisteminde birbirine bağlı nöronların kompleks ve sürekli desandan ve asendan inhibitör ve eksitator sinapslarıyla sonuçlanır. Bu merkezi duyarlılık, beyinde ağrının nasıl işlediğini etkileyen birçok faktörden (kortizol seviyeleri gibi) etkilenir. Böylece, implantları çevreleyen kompleks endokrin ve enflamatuar mikro-ortamların, endometrioziste ağrı mekanizmalarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

### Tanı, tarama ve önleme

Endometriotik doku ağırlıklı olarak karın boşluğunda, özellikle pelviste ortaya çıkar. Özellikle endometrioma, transvajinal veya abdominal ultrasonografi gibi konvansiyonel görüntüleme teknikleri kullanılarak kolayca tespit edilebilmesine rağmen, peritoneal lezyonları saptamak veya karara bağlamak, sıklıkla dikkate değer bir tanılama zorluk oluşturmaktadır. Ayrıca, klinik belirtiler ve semptomlar genellikle endometriozise özgü değildir; bu durum, - sıkça görülen bu durum için bir bilinç eksikliği de oluşturur- tanıyı yavaşlatabilir. Bugüne kadar, klinik olarak anlamlı bir biyo-belirteç veya biyo-belirteç kombinasyonu, tarama ya da hasta tanısı için mevcut değildir. Bu nedenle, ideal olarak histolojik doğrulamayla laparoskopik görüntüleme, endometriozis tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, cerrahi olarak tedavi amaçlı bir plan yoksa, invaziv cerrahinin sadece diagnostik amaçlı yapılması genellikle gerekli değildir. Başlıca malign olmayan bir durum olarak, potansiyel morbidite ve hatta mortalite ile ilişkili olan maliyetli ve invaziv bir cerrahi müdahaleden kaçınmak adına makul bir ilk basamak yaklaşımı- klinik olarak endometriozisin varlığını teşhis etmek (veya yok etmek) için hastayı ampirik olarak tedavi etmektir.

### Belirti ve bulgular

Ağrı ve ilgili semptomatoloji. Endometriozise özgü semptomlar yoktur; kadınlar asemptomatik olabilir veya diğer birçok duruma atfedilebilecek değişken yoğunluktaki ağrı semptomlarının biri veya bir kombinasyonu ile karşınıza çıkabilir. Endometriozis, cinsel ilişki sırasında veya sonrasında dismenore, siklik veya siklik olmayan karın ağrısı ve pelvik ağrı ile ilişkilidir (derin disparoni). Kadınlar ayrıca, sıklıkla kabızlık ve ishal olmak üzere bağırsak alışkanlıklarına, bağırsaklarının ağrılı bir şekilde etkilenmesine (diskezya) ya da dışkıdaki kanın (özellikle perimenstrual olarak) önemli ölçüde etkilediğini bildirmektedir. Bazı kadınlar tekrarlayan ağrılı idrara çıkma (dizüri) ve / veya siklik kan (makrohaematüri) yaşamakta ve idrar yolu enfeksiyonu doğrudan kanıtı olmamasına rağmen çok sayıda antibiyotik tedavisi ile tedavi edilmektedir. Bu semptomlara endometriozis ile ilişkili olabilen interstisyel sistit / mesane ağrı sendromu neden olabilir.

Bir çalışma, erişkin hastalarla karşılaştırıldığında, endometriozis tanısı alan adolesan kadınların yaşadığı ağrı semptomlarında bir farklılık göstermemiştir, ancak adolesanlarda mide bulantısı daha sık görülmüş ve menarştan başlayarak ağrıyı bildirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, çoklu çalışmalar artık ağrı yoğunluğu ile endometriotik lezyonların kapsamı ve yeri arasında korelasyon olmadığını göstermektedir Benzer şekilde, bireysel ağrı alanları, ameliyat sırasında endometriozis alanı ve genişliği ile ilişkili değildir. Gerçekten de, medikal ve cerrahi tedavi, endometriozise bağlı ağrının karmaşık bir semptom olduğunu düşündüren semptomların tam olarak ortaya çıkmasına neden olmaz.

Daha ileri düzeyde bir karmaşıklık eklemek için ağrılı ve ağır menstrüasyonlar da dahil olmak üzere bazı endometriozis ile ilişkili semptomlara eşlik eden adenomyozisten kaynaklanabilir. Son olarak ve yapılan çalışmalar, peritoneal sıvıda mevcut olan çeşitli kemokinleri ve sitokinleri içeren periferik ağrı sensitizerlerinin bir kombinasyonunun endometriozis ile ilişkili ağrıya rol oynayabileceğini göstermiştir; ek olarak, merkezi duyarlılık mekanizmaları (beynin yapısal ve hacim değişiklikleri, otonom sinir sistemi içindeki modifikasyonlar ve zararlı uyarımın davranışsal ve merkezi cevabındaki değişiklikler) muhtemelen söz konusudur. Bununla birlikte, endometriosteki erken tanı ve tedavinin (örneğin, ergenlik döneminde) uzun vadeli fayda sağlayıp sağlayamadığı görülecektir. Küçük olgu serilerinde adolesan kızlarda endometriozis tanımlanmış olup, bunlar çoğunlukla süperfisyel lezyonlarla birlikte minimal ve hafif düzeydedir, ancak AFS / ASRM ergen kızların % 31'inde tek seride evre IV'te rapor edilmiştir.

### Doğurganlık sorunları

Endometriozisli kadınların yaklaşık% 30-50'sinde doğurganlık sorunları vardır. Karşılıklı olarak, infertil çiftlerde kadınların yaklaşık üçte birinde endometriozis tanımlanmıştır. Bu nedenle, endometriozis, özellikle ağrılı semptomlarla başvuran kadınlarda potansiyel infertilite nedeni olarak düşünülmelidir.

Yaygın endometriozis ile ilişkili adezyonlara bağlı pelvik anatominin bozulması, fertilizasyonu engelleyen mekanik bir engelle sebep olabilir. Bununla birlikte, moleküler süreçler daha net değildir. Ek olarak, pelvisteki yapısal değişiklikler, endometriozisi olan kadınlarda düşük insidans ve obstetrik komplikasyon insidansını açıklamamaktadır. Endometriozisin oosit kalitesi üzerinde zararlı bir etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu kadınlarda endometriozis ovaryan korteks üzerinde doğrudan toksik etki gösterebilir veya yumurtalık cerrahisi sonucunda yumurtalar zarar görebilir

Bu cerrahi müdahalelerin, folikül matürasyonunda yer alan hormon olan anti-Müllerian hormonunun (AMH) postoperatif seviyelerini azalttığı gösterilmiştir.

Endometriozisin uterus reseptivitesi üzerindeki etkisiyle ilgili önemli tartışmalar mevcuttur. Küçük bir prospektif çalışma, sağlıklı kadınlardan bağışlanmış oositlerin, sağlıklı alıcılara kıyasla, endometriozisli kadınlarda implante edildiği zaman gebelikle sonuçlanmasının muhtemel olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, başka bir çalışma bu bulguları desteklememektedir.

### Teşhis

Çoğu klinisyen, AFS ve ASRM tarafından endometriotik lezyonların kapsamını, derinliğini ve yerini tanımlamak için yukarıda belirtilen sınıflandırma sistemini kullanmaktadır. ENZIAN sistemi derin endometriozis'in yerini ve kapsamını tanımlar. Ancak, genel kullanımı şu anda karmaşıklığı nedeniyle muhtemelen her yerde kabul edilmemektedir. Bu durumun teşhisinde bir diğer zorluk, baskın olarak pelvik endometrioziste paryetal peritonu ve pelvik organları içeren endometriyotik dokunun lezyonlar küçük olduğu için (birkaç milimetrelik çap) gösterilmesindeki zorluktur.

Çoğu organı içeren endometriotik dokunun varlığı tanımlanmıştır. Nadir abdominal lokalizasyonlar arasında (özellikle sezaryen sonrası) skarlar, umbilikus ve subfrenik bölge yer alır. Büyük kohort çalışmalarının olmamasına rağmen, torakal endometriozis sendromu olarak da bilinen plevral endometriozis genellikle en yaygın ekstra abdominal lokalizasyon olarak kabul edilmektedir. Nadir görülmesine rağmen, olgu sunumları ve olgu serilerinin bir meta-analizi, kadınların (bazen tekrarlayan) pnömotoraks (menstrüel ve non-menstrüel vakaların% 72'si) ve daha az sıklıkla hemoptizi (kan öksürüğü %14 vakada) ve akciğer kitlesi (olguların% 2'si) ile daha önce var olduğunu öne sürmektedir.

### Görüntüleme

Endometriozise bağlı semptomları araştırmak için kullanılan yaygın görüntüleme yöntemleri ultrason ve MRG'dir . Uygun olduğunda, transvajinal ultrasonografi, endometrioma'yı güvenilir bir şekilde tanımlayabileceği veya dışlayabileceği için pelvik endometriozis'i araştırmak için birinci basamak yönetimin bir parçası olmalıdır. Ultrasonografi, deneyimli bir operatör tarafından yapıldığı zaman, derin endometriozis saptamak ve dışlamak için yüksek duyarlılığa (% 91) ve özgüllüğe (% 98) sahiptir. Laparoskopik cerrahiden önce transvajinal ultrasonografi uygulanan 198 kadının prospektif bir çalışması, hem endometrioma hem de derin endometriosis için yüksek negatif belirleyici bir değer olduğunu göstermiştir

Peritoneal endometriotik lezyonların tanımlanması için ultrasonografi kullanılması çoğunlukla küçük boyutlarından dolayı güvenilmezdir. Transvajinal ultrasonografi (negatif "kayma işareti") sırasında pelvik organların hareketsizliği gibi endometriozis ile ilişkili adezyonların dinamik belirteçleri hastalığın göstergesi olabilir, ancak güvenilmezdir ve sadece uzman ellerde başarılı olabilir. Endometriozisi tespit etmek için MRG'nin faydası hakkında yakın zamanda yapılan büyük, çok merkezli, kontrollü kontrollü bir çalışmanın verileri hevesle beklenmektedir (ISRCTN13028601).

### Yönetim

Doğurganlığı geliştirmeyi amaçlayan temel tedavi seçiminde, endometriozis için kullanılan medikal tedaviler önerilmemektedir çünkü tüm ilaçlar hormonal blok ovulasyon bloğu yapmaktadır. Aksine, ağrının hedeflenmesi birincil problem ise, tıbbi tedavi de yararlıdır, ancak bazı hastalar için cerrahi de endike olabilir. Endometriozis, doğal geçmişi bilinmeyen uzun süredir devam eden bir hastalık olarak görülür ve hastanın yaşına, semptom profiline ve fertilitate arzusuna bağlı olarak uzun süreli tedavi gerektirebilir.

### İnfertilite

Mekanik olarak, geniş pelvik endometriozis, fallop tüpleri tarafından oositin "toplanmasını" engelleyen anatomik distorsiyona neden olabilir. Biyokimyasal olarak, endometriozis, moleküler süreç daha az açık olsa da, oosit kalitesinde veya endometriyal reseptivite üzerinde zararlı bir etkiye sahip olabilir. Gebe kalmaya çalışan kadınlar için tedavi seçenekleri, ya ekspektan yönetim, cerrahi ya da yardımcı üreme teknikleridir (ART) . Endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinin temellerinden biri olan hormonal tedavinin kullanımı, kontraseptif etkileri olduğu için gebe kalmaya çalışan kadınlarda kontrendikedir. Genel infertilite kontrolünün bir parçası olarak, over rezervi, yumurtlama, tubal fonksiyon ve partner sperm analizi değerlendirilmelidir.

### Ekspektan yönetim

İnfertilitesi olup, kayda değer pelvik ağrısı olmayan ve normal başlangıç parametreleri (over rezervi, yumurtlama, fallopian tubal açıklığı ve partner spermi) olan, özellikle kısa bir infertilite dönemine sahip genç hastalar için ekspektan tedavi (dikkatli bekleme) mantıksız değildir. Yaşlı hastalarda, özellikle klinik muayene, görüntüleme veya daha önceki cerrahi öykü- lerin anatomik distorsiyona yol açan daha geniş bir hastalığı düşündürdüğü olgularda, ekspektan yönetim süresini kısaltmak ve ART ve / veya cerrahiye değerlendirmek yararlı olabilir.

### Cerrahi

Cerrahi tedavi, endometriotik dokuyu ortadan kaldırmayı, anatomiye normalleştirmeyi veya iyileştirmeyi ve pelviste potansiyel bir enflamatuvar ortama katkıda bulunan, potansiyel olarak doğurganlığı artıran lezyonları ortadan kaldırmayı amaçlamaktadır. İdeal olarak, cerrahi uzman merkezlerdeki infertilite uzmanları tarafından yapılmalıdır. Bununla birlikte, cerrahi, anatomik distorsiyon ve biyokimyasal bozuklukları tamamen düzeltmeyebilir ve yumurtalık fonksiyonunu bozarak (yumurtalık rezervini azaltarak) veya daha fazla yapışma ile doğurganlığı olumsuz yönde etkileyebilir. Ameliyatı düşünürken, faydalar ve zarar dengelenmelidir; alternatif tedavi modaliteleri (örneğin ART) hasta ile tartışılmalıdır.

AFS / ASRM evre I / II endometriozisi olan hastalarda, cerrahi laparoskopi (ablasyon veya endometriozis rezeksiyonu), tanısal laparoskopi ile karşılaştırıldığında spontan gebelik oranlarını anlamlı derecede artırmaktadır. Cerrahinin tedaviden daha iyi olduğuna dair nesnel kanıtlar olmasına rağmen, AFS / ASRM evre I / II endometriozisi olan hastalarda doğurganlığı iyileştirmek için cerrahi her zaman en iyi seçenek olmayabilir. AFS / ASRM evre III / IV endometriozisi olan hastalarda, cerrahinin değerini değerlendiren randımanlı bir çalışma henüz yoktur. Bununla birlikte AFS / ASRM evre IV endometriozisi olan ve evre II endometriozis olanlara kıyasla faydası daha azdır; Bu nedenle, bu tür hastalar için ciddi ağrı, büyük bir endometrioma (rüptüre yol açabilecek veya oositin geri kazanılmasına neden olabilecek) veya maligniteden şüphelenmedikleri sürece, ART gibi alternatif tedaviler düşünülmelidir.

ASF / ASRM skoru ve tubal, fimbriyal ve over görünümüne göre endometriozis şiddetinin yanı sıra hastanın yaşı, infertilite süresi ve gebelik öyküsü gibi parametreleri de içeren bir Endometriozis Fertilitate İndeksi (EFI) geliştirilmiştir, daha sonra farklı merkezlerde doğrulanmıştır. Bu araç cerrahi olarak belgelenmiş endometriozisli kadınlarda spontan gebelik oranlarını öngörmektedir ve iyi prognozlu hastalara güven vermenin yanı sıra kötü prognozu olanlarda boşa zaman ve tedaviyi önlemek için yararlıdır.

NON ART. Kanıtlar, endometriozisli kadınlarda superovülasyon / intrauterin inseminasyonun (SO / IUI) etkili olabileceğini desteklemektedir. Gerçekten de, ASRM ve ESHRE, SO / IUI'yi, özellikle doğurganlık tedavisi arayan AFS / ASRM evre I / II endometriozisi olan hastalarda ART olmayan yöntemler olarak önermektedir. Alternatif olarak, diğerleri, ilk olarak SO / IUI denemeden ziyade, özellikle de yumurtalık rezervi azalmış endometriozis hastalarında, "birinci sıradaki ART" (SO / IUI denemeden önce ART'a doğru ilerler) önermektedir. Bu yaklaşımın

nedenleri, endometriozisli kadınlarda SO / IUI'nin yararının, endometriozisi olmayan kadınlardan daha düşük olduğu bulgularından kaynaklanmaktadır.

ART öncesi cerrahi. Endometriozisin ART tedavisinden önce cerrahi tedavisinde yararı tartışmalıdır. Endometrioma ile ilgili olarak, ART'dan önce çıkarılmasının gebelik oranlarını artırdığına dair bir kanıt yoktur (spontan gebelik oranlarının aksine, yukarıya bakınız). Buna ek olarak, birçok çalışma yumurtalık cerrahisinin yumurtalık rezervini azalttığını göstermiştir ve bu da olumsuz ART sonuçları ile sonuçlanmaktadır. Buna göre, özellikle ART'dan önce ameliyat yapılmaması kuralı, hem de ASRM ve ESHRE kılavuzları özellikle de yumurtalık rezervleri azalmış hastalar için önerilmiştir. Ancak, ART sırasında yer alan endometrioma enfekte olabilir, yırtılabilir ve foliküllere erişimi kısıtlayabilir; konservatif tedaviyi seçerken klinisyenler bu konuların farkında olmalıdır.

Derin endometriozis için, ART'den önce cerrahi gebelik oranlarının iyileştirilmesi için önerilmektedir, ancak kanıt çok sınırlıdır. Cerrahi ayrıca ağrıyı azaltabilir ve gizli maligniteyi saptayabilir, ancak operatif risklere karşı dikkatli olunmalıdır.

Obstetrik sonuçlar. Son literatür, endometriozis ile obstetrik ve neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiye odaklanmış olup, plasenta previa, preterm doğum, küçük bebekler ile korelasyon göstermektedir. Hamilelikte spontan hemoperitoneum aynı zamanda pelvik endometrioz ile birlikte güçlü bir şekilde ilişkili olan nadir fakat potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyondur. Bu gözlemlerin bazıları endometriyozdan etkilenen kadınlarda endometriyal bezlerin ve stromanın myometrial yer değiştirmesi açısından eş zamanlı adenomyoz sıklığının yüksek olması ile açıklanabilir. İnflamasyonun sonuçları endometriyal ve sistemik düzeylerde ortaya çıkabileceğinden, proenflamatuvar çevre de kötü obstetrik sonuçlara katkıda bulunabilir.

### Ağrı

Endometriotik implantlar sıklıkla fibrozis ve ağrıya neden olabilen bitişik yapıların mekanik distorsiyonu ile ilişkilidir. Endometriozis ayrıca sinir liflerinin lezyona büyümesini de tetikler, bu da merkezi sinir sistemi boyunca nöronların aktivitesini etkileyebilir. Bununla birlikte, persistan pelvik ağrılı kadınlarda minimal endometriozis gözlemleri nedensel olmaktan çok rastlantısal olabilir. Endometriozis ile ilişkili ağrı için medikal ve / veya cerrahi yaklaşımlar benimsenebilir (**Şekil 7**).

### Tıbbi tedavi

Endometriozis östrojene bağımlı bir hastalık olduğundan, endometriozis için medikal tedaviler ya hipo-östrojenik ya da hiper-progestojenik bir ortam oluşturmaya odaklanmıştır.

KOK'lar gonadotropin sekresyonunun merkezi inhibisyonunu uyarır, yumurtlamayı inhibe eder ve yumurtalıktan östrojen sekresyonunu azaltır. KOK'lar hiper-progestojenik bir ortam oluşturabilir ve desidualizasyonu ve ektopik endometriyumun atrofisini indükleyebilir. KOK'lar endometriozis endikasyonu için lisans dışı olarak kullanılmaktadır. KOK'Lara benzer şekilde, sadece progesterin içeren haplar (POP) veya diğer progesterinler, endometriyal implantların atrofisini indükler. Medroksiprogesteron asetat, noretisteron asetata ve dienogest kanıtlarla desteklenir ve genellikle KOK kullanımına veya birinci basamak tedaviye yönelik kontrendikasyonları olan kadınlar için reçete edilir. Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem (LNG-IUS) ayrıca dismenoreyi azaltmak için de etkilidir.

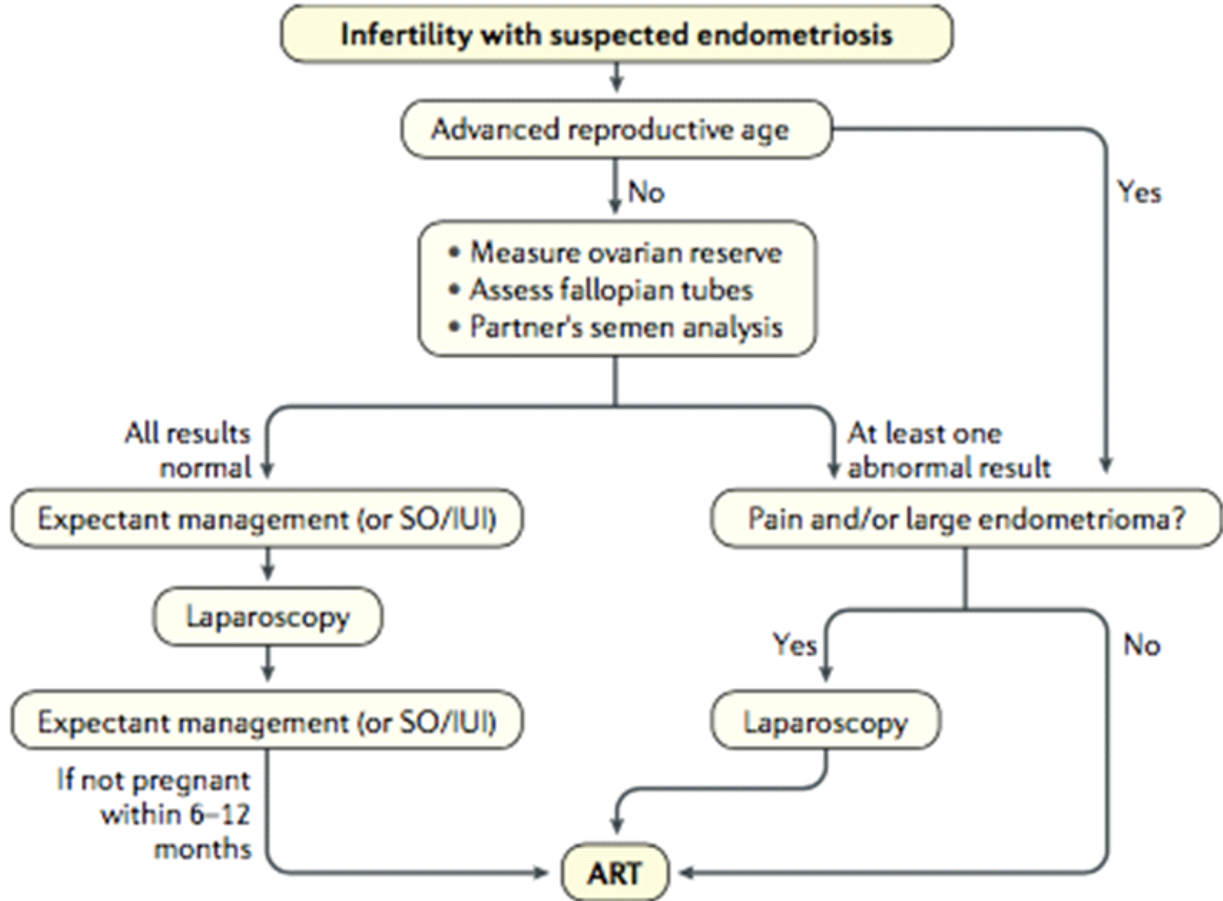
Hipofiz fonksiyonunu baskılamak için sürekli uygulanan GnRH agonistleri, hipo-östrojenik bir ortam oluşturur ve ağrıya karşı çok etkilidir. Bununla birlikte, olumsuz etkiler arasında, bu medikasyonların uzun süreli kullanımını sınırlandıran sıcak basmaları ve gece terlemeleri gibi kemik mineral yoğunluğu kaybı ve vazomotor semptomlar sayılabilir. GnRH agonistlerinin kesilmesi semptom nüksü ile sonuçlandığından, GnRH agonistlerinin kullanım süresini uzatmak için "add-back" terapisi (düşük östrojen ve progesterin eklenmesi) savunulmaktadır. Bununla birlikte, GnRH agonisti artı add-back terapisi pahalıdır ve yalnızca birinci basamak tedaviye yanıtız olan veya yüksek riskli cerrahi adaylar haline getiren koşulları (obezite ve pulmoner hastalık gibi) olan seçilmiş hastalarda önerilmektedir.

2017 randomize kontrollü bir çalışma, oral GnRH antagonisti elagolix'in endometriozis ile ilişkili ağrı için etkili olduğunu göstermiştir. GnRH öncülerine benzer şekilde, GnRH antagonistleri gonadotropinin salgılanmasını inhibe eder ve hipo-östrojenik bir durum oluştururlar, ancak hızlı bir östrojen düşüşüne neden olma avantajına sahiptirler, böylelikle FSH ve luteinize edici hormon salgılanmasında ilk artıştan kaçınırlar.

Hormonal tedaviye genellikle NSAID'ler, parasetamol (asetaminofen) veya çeşitli opioidler kullanılarak doğrudan analjezi eşlik eder. Şu anda araştırılan diğer ilaçlar arasında aromataz inhibitörleri, selektif progesteron (veya östrojen) reseptör modülatörleri, immün modülatörler ve antianjiyojenik ajanlar bulunmaktadır. Presakral nörektomi, uterusu simetrik innervasyonun kesilmesini gerektirir ve dismenore azaltmak için önerilmektedir, ancak kanama ve postoperatif kabızlık riski önemli ölçüde artmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derleme, Kasım 2014'e kadar olan endometrioziste yapılan randomize kontrollü çalışmalarda sonuç raporlamasını birleştirmişti Beklendiği gibi, en sık bildirilen birincil sonuçlar dismenore ,disparoni ve gebelik idi.

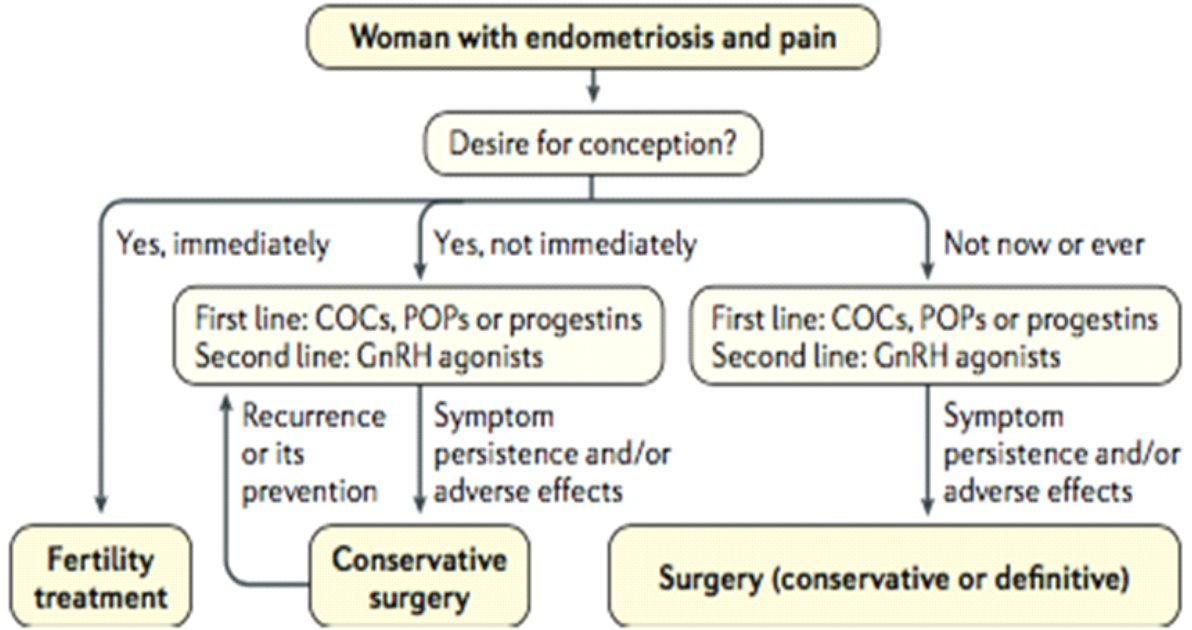


Bununla birlikte, sonuç raporlamasındaki değişim, verilerin karşılaştırılması ve sentezini yasaklamakta, bu da klinik pratiği bilgilendirmek için araştırmanın anlamlılığını sınırlamaktadır. Endometriozis için mevcut olan tüm tedaviler hormonalıdır. Olumsuz etki profilleri bir yana, bu tedaviler, gebe kalmayı uman kadınlar için geçerli uzun vadeli seçenekler değildir. Buna göre, yeni tedavilerin semptomların hafifletilmesine odaklanması gerekir ve endometriozis ilişkili pelvik ağrı ve infertilitenin altında yatan mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına dayanmalıdır. Yeni tıbbi tedaviler gelişme aşamasında olmasına rağmen, özellikle AFS / ASRM evre III / IV hastalığı olan kadınlar için cerrahinin önemli rolü devam edecektir. Bununla birlikte, cerrahinin eğitilmiş, yetenekli profesyonellere ihtiyaç duyduğunun bilinmesi, pelvik organlara ve dokulara zarar vermektan, tekrarlayan operasyonlardan ve kötü sonuçlardan kaçınmak için iyileşmelidir.



**Şekil 6** | Endometriozis ile ilişkili infertilite yönetimi için basitleştirilmiş algoritma. Amerikan Üreme Tıbbi Derneği ve Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği

yumurtalık rezervi, tübül fonksiyon (histerosalpingografi veya histerosalpingo kontrast sonografi ile) ve eşinin semen analizi endometriozis şüphesi olan infertil kadınlarda ilk olarak değerlendirilmelidir. Tüm bulgular normalse ve kadın gençse, doğal bir yaklaşım mümkündür ve ekspektan yaklaşım (dikkatli bekleme) veya süperovülasyon / intrauterin inseminasyon (SO / IUI) önerilir. Birleşik Krallık Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmeliyeti Enstitüsü (NICE) kılavuzunun IUI193'ün rutin kullanımını önermediğini unutmayın. Hasta ileri üreme çağındaysa veya en az bir parametre (yumurtalık rezervu, tüp fonksiyonu ve partnerin spermi) normal değilse, şiddetli ağrı, büyük bir endometrioma olmadığı sürece yardımcı üreme tekniği (ART) planlanmalıdır (bu, rüptüre neden olabilir veya oosit alımını sınırlayabilir). Endometrioma ultrasonografi veya MRG ile tespit edilebilir ve izlenebilir. Ağrı kesici, kistin çıkarılması veya histolojik tanı ihtiyacı olan hastalar için laparoskopi düşünülmelidir; Bununla birlikte, cerrahinin olumsuz yönleri (örneğin yumurtalık rezervinin azalması gibi) dikkate alınmalıdır. Beklenmedik yönetim veya SO / IUI sonrası 6-12 ay sonra doğal bir anlayışla gebe kalamayan hastaların da ART almaları önerilir. ART'dan önceki uzun süreli hormonal downregülasyon, ART sonuçlarına fayda sağlıyor gibi görünmektedir. Tüm klinik kılavuzlara gelince, bireysel tedavi kararları daima hastanın özelliklerine ve istenen sonuçlarına göre yapılmalıdır.



**Şekil 7** | Endometriozis ile ilişkili ağrının yönetimi için algoritma.

Amerikan Üreme Tıbbı Derneği ve Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği'nin kılavuzları ve yayınlanmış uzman görüşlerine göre, endometriozis ile ilişkili ağrılı kadınlara gebe kalma arzusu sorulmalıdır.

Bu arzu hemense, hastalara doğal olarak gebe kalması veya çocuk sahibi olmak için araştırmalarını ve / veya tedaviyi başlatmayı denemeleri tavsiye edili. Gebe kalma isteği anında değilse, kombine oral kontraseptiflerle (COC), yalnızca progesterinli haplarla (POP) veya progesterinlerle yapılan medikal tedavi ilk basamak tedavi olarak başlamalıdır. İkinci basamak tedavi olarak, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri, ideal olarak, hipo-östrojenik yan etkileri azaltmak için "add-back" terapisi (düşük seviyelerde progesterin ve östrojen ilavesi) ile birlikte kullanılabilir. Semptomlar devam ederse ve / veya yan etki yaşanırsa, yumurtalık ve rahmi koruyucu konservatif cerrahi düşünülmelidir. İlaç, rekürrens ya da semptom veya hastalık nüksünü önlemek ya da geciktirmek amacıyla düşünülebilir. Gebe kalma isteği artık bir sorun değilse ve semptomun devam etmesi ve / veya medikal tedaviden olumsuz etkilenmesi durumunda konservatif ya da radikal cerrahi (histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi) ya da GnRH agonistleri ek tedavi ile tedavi edilebilir.

# 5 KADINLARDA KRONİK PELVİK AĞRININ ANA NEDENLERİNİ TEŞHİS ETMEK İÇİN MRG'YE KARŞI LAPAROSKOPI: BİR TEST-DOĞRULUK ÇALIŞMASI VE EKONOMİK DEĞERLENDİRME

MRI versus laparoscopy to diagnose the main causes of chronic pelvic pain in women: a test-accuracy study and economic evaluation.

Khan KS, Tryposkiadis K, Tirlapur SA, Middleton LJ, Sutton AJ, Priest L, Ball E, Balogun M, Sahdev A, Roberts T, Birch J, Daniels JP, Deeks JJ. Health Technol Assess. 2018 Jul;22(40):1-92.

## Özet

Kadınlarda kronik pelvik ağrı (CPP) semptomları değişken olmakla birlikte spesifik değildir; tanı koymak zor olabilir. Önceden manyetik rezonans görüntüleme (MRG) taraması yapılabilsede sıklıkla tanı amaçlı bir laparoskopi yapılır.

**Amaç:** MRG'nin idiyopatik CPP ve CPP'nin ana jinekolojik nedenlerinin teşhislerinde doğruluğunu ve tanıya katkı değerini tahmin etmektir. Ek olarak MRG'nin tedavi amaçlı laparoskopi öncesi hastalarda triaj yapma ve durumla ilgili karar verme üzerine sahip olabileceği etkiyi ölçmek ve ekonomik bir değerlendirme yapmak amaçlanmıştır.

**Tasarım:** Maliyet etkinliği modellemesi ile karşılaştırmalı test-doğruluk çalışması. 26 İngiltere merkezli hastaneden CPP'li toplam 291 kadın çalışmaya dahil edilmiştir.

**Yöntemler:** Hastaların tıbbi geçmişi, önceki pelvik muayeneleri ve ultrason taramaları ile ilgili ön bilgileri toplanmıştır. Kadınların başlangıçtaki ve 6 ay içerisindeki semptomları ve yaşam kalitesi durumları raporlanmıştır. MRG taramaları ve diagnostik laparoskopi (üstlenmiş ve birbirlerine kör yorumlanır) belirleyici testler idi. CPP'nin her potansiyel nedeni için, jinekologlar durumun pelvik ağrıya neden olduğunu kesin olarak belirttiler. Analiz, hem tanısal laparoskopiyi, yapısal jinekolojik nedenleri gözlemlemek için bir referans standardı olarak değerlendirdi ve CPP'NİN nedenini belirlemek için iki aşamalı bir uzman bağımsız inceleme sonucuna vardı. Evre 1 konsensüs öncesi endeks, laparoskopi ve takip verilerine dayanıyordu; Evre 2 için MRG tarama raporu da sağlandı. Birincil analiz, her bir yapısal jinekolojik ağrının varlığı veya yokluğu için duyarlılık ve özgüllük hesaplamalarını içeriyordu. 6 aylık bir zaman dilimi ile bir karar-analitik model geliştirildi. İki strateji de laparoskopi veya MRG, çalışma verileri ile değerlendirildi ve dolduruldu.

**Bulgular:** Laparoskopik ve uzman tanıların referans standartlarına göre MRG taramaları derin endometriozis, endometriyoma, yapışıklıklar ve yumurtalık kistleri gözlemlemek için yüksek özgüllük ve zayıf duyarlılığa sahip bulundu. MRG ile CPP'li kadınların 56%'si [95% güven aralığı (CI) 48 %64%] doğru tespit edilirken; 46%'sı (95% CI 37 %55%) CPP'nin yapısal bir jinekolojik nedeni olmasına rağmen tespit edilemedi. Laparoskopinin idiyopatik CPP ( $p < 0.0001$ ), yüzeysel periton endometriozis ( $p < 0.0001$ ), derin infiltrate endometriozis ( $p < 0.0001$ ) ve endometriomanın ( $p = 0.02$ ) pelvik ağrının nedeni olarak tanısında MRG'den önemli ölçüde daha doğru değerlendirme sağladığı sonucuna varıldı. Tedavi amaçlı laparoskopi gerektiren kadınları tanımlamak için MRI kullanmak, 1000 kohortta gereksiz yere laparoskopi alan 369 kadına ve laparoskopi yapılması gerekirken yapılmamış laparoskopiyi ihtiyaç duyan 136 kadına yol açacaktır. Belirlenen zaman periyoduna göre yapılan ekonomik analizde MRG'nin CPP tanısı için maliyet etkin bir yöntem olmadığını göstermiştir.

**Sonuç:** CPP ile Jinekoloji kliniklerine başvuran kadınların ayırıcı tanısında laparoskopi MRG'ye göre daha üstündür. MRG idiyopatik CPP ve çeşitli jinekolojik durumlar hakkında anamnez fizik muayene ve ultrasondan oluşan jinekolojik değerlendirmeye ek bir fayda sağlamamıştır.



# 6 ENDOMETRİOZİSLİ KADINLARIN BİR ALT GRUBUNDA ENDOMETRİYUMDA VE ENDOMETRİYOMALARDA BULUNABİLEN KÖK HÜCRE VE KANSER İLE İLİŞKİLİ GENLERİN ANORMAL İFADESİ.

Aberrant expression of genes associated with stemness and cancer in endometria and endometrioma in a subset of women with endometriosis.

Ponandai-Srinivasan S, Andersson KL, Nister M, Saare M, Hassan HA, Varghese SJ, Peters M, Salumets A, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PGL. Hum Reprod. 2018 Jul 18. 2018 Oct 1;33(10):1924-1938 doi: 10.1093/humrep/dey241

## Özet

**Çalışma sorusu:** endometriozis ve endometriozis ile ilişkili yumurtalık kanseri (eaoc) arasında bir bağlantı için moleküler kanıt var mı?

**Çalışma cevabı:** ovaryen endometriozisli küçük bir alt grupta malign dönüşümle ilişkili anormal gen ekspresyonu tespit edildi.

**Zaten bilinenler:** epidemiyolojik çalışmalar, ovaryen endometriozisi olan kadınlarda eaoc riskinin arttığını göstermiştir. Bununla birlikte, eaoc'ye yol açan hücrel ve moleküler değişiklikler büyük ölçüde keşfedilmemiştir.

**Çalışma tasarımı, boyutu, süresi:** CD73 + CD90 + CD105 + multipotent kök hücreler / progenitörler (SC kohort) endometriyumdan (n = 18) ve endometriomadadan (n = 11) ve sağlıklı kadınların endometriyumundan (n = 14) izole edildi. Geniş fenotipik ve fonksiyonel analizler, değiştirilmiş özelliklerini doğrulamak için genişletilmiş multipotent kök hücreler/progenitörler üzerinde in vitro olarak yapıldı.

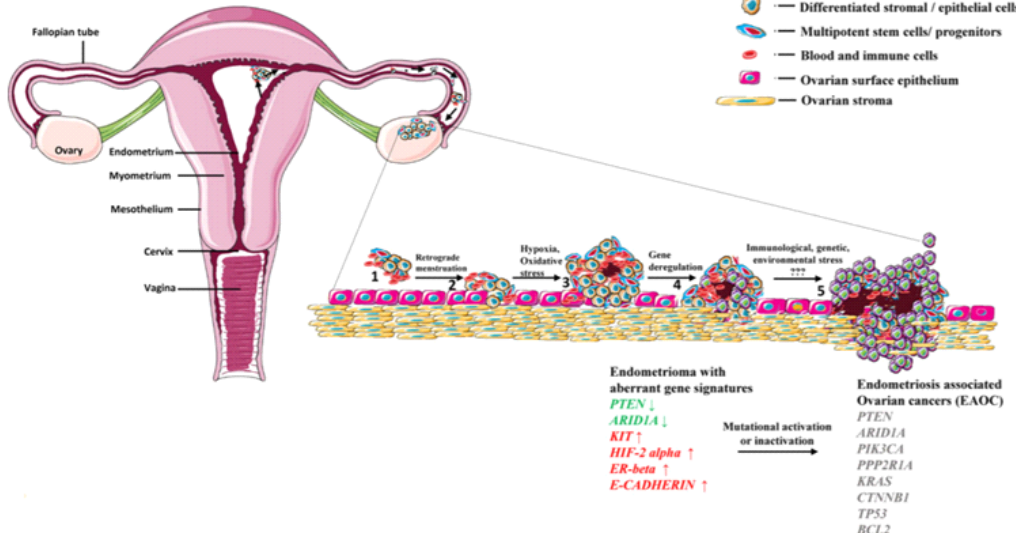
Endometriozis hastalarının başka bir kohort (doku kohort, n = 19) ' dan eşleştirilmiş endometriyum ve endometriyoma doku örneklerinde anormal gen farklılıkları doğrulandı.

Laparoskopik cerrahi uygulanan endometriozisli (ASRM evre III-IV) kadınlarda eşleştirilmiş-endometriyal ve endometriyomalardan biyopsiler elde edildi. Kontrol endometrium sağlıklı gönüllülerden elde edilmiştir. İzole edilen cd73+CD90+CD105+ SC, bilinen endometriyal yüzey belirteçleri, koloni oluşturma verimliliği, farklılaşma, hücre döngüsü dağılımı ve 3D-sferoid oluşum kapasitesi açısından değerlendirildi. Hedeflenen RT-PCR dizileri, hiyerarşik ve çok değişkenli kümeleme araçları ile birlikte, hem SC+ hem de doku kohortlarında kök hücre ve kanserle ilişkili belirteçler için gruplararası hem de grup içi gen ekspresyonu değişkenliğini belirlemek için kullanıldı.

**Ana sonuçlar ve şansın rolü:** hem kontrol hem de hasta gruplarından izole edilmiş ve genişletilmiş SC+, SC-ile karşılaştırıldığında w5c5+, klonal genleşme ve 3D-sferoid oluşum kapasitesinin (p < 0.05) önemli ölçüde daha yüksek yüzey ekspresyonunu gösterdi. SC + hücreleri, SC - ' den farklı olarak mezenkimal soy farklılaşmasına da maruz kalırlar. Eşleştirilmiş-endometriozis örneklerinden gen ekspresyonu, eşleştirilmiş-endometriyum SC+ örnekleriyle karşılaştırıldığında endometriomada PTEN, ARID1A ve Tnfa'nın (p < 0.05) önemli derecede gerilemesini gösterdi. Hem SC+ hem de doku kohortlarından hiyerarşik ve çok değişkenli kümeleme, KİT, Hif2a ve e-cadherin gibi kök hücre ve kanserle ilişkili genlerin anormal ekspresyonu, er-β/ER-α'nin değiştirilmiş ekspresyon oranı ve tümör baskılayıcı genlerinin (PTEN ve ARID1A) downregülasyonu ile birlikte 30 endometrioma örneğinden 4'ünde belirlendi. Böylece, yukarıdaki değişikliklerin EAOC'NİN gelişimi ile potansiyel olarak ilgili olabileceğini düşünüldü.

**Sınırlamalar:** Bildirilen eaoc sıklığı çok düşük olduğu için, çalışmamızdaki örneklerle erişemedik. Ayrıca, hedeflenen bir gen dizisi yaklaşımını benimseyerek, eaoc patogeneziyle ilişkili diğer potansiyel olarak ilgili genleri kaçırmış olabiliriz. Yukarıdaki belirteç paneli, daha sonra yaşamda eaoc gelişen endometriozisli kadınlardan elde edilen doku örneklerinde daha da doğrulanmalıdır.

**Bulguların daha geniş etkileri:** Bu çalışmada elde edilen bilgi, EAOC vakaları hakkında daha fazla onay ile, eaoc riski yüksek kadınları tanımlamak için tarama yöntemi



## 7 ERKEN YAŞTA İSTİSMAR VE ENDOMETRİOZİS RİSKİ

Early life abuse and risk of endometriosis.

Harris HR, Wieser F, Vitonis AF, Rich-Edwards J, Boynton-Jarrett R, Bertone-Johnson ER, Missmer SA Hum Reprod.2018 Sep 1;33(9):1657-1668

### Özet

**Çalışma Sorusu:** Çocukluk çağında veya adölesan dönemde maruz kalınan fiziksel ve seksüel istismar ile laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis riski arasında bir ilişki var mıdır?

**Özet Cevap:** Çocukken maruz kalınan fiziksel ve seksüel istismar artmış endometriozis riski ile ilişkilidir.

**Zaten Bildiklerimiz:** Önceden yapılmış çalışmalar fiziksel ve seksüel istismar ile kronik pelvik ağrı (KPA) arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Fakat, sadece bir çalışma çocukluk çağında maruz kalınan fiziksel istismar ile laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis arasındaki ilişkiyi incelemiş ve endometriozis riskiyle ilgili bir ilişki saptamamış.

**Çalışmanın Dizaynı, Boyutu, Süresi:** 1989 ile 2013 yılları arasında Nurses' Health Study 2 kohortunun bir parçası olan 60595 premenstrüel kadından toplanan verilerin prospektif kohort çalışması

**Katılımcılar/Materyaller, Metodlar:** Katılımcılar şiddet mağduriyeti anketini 2001 yılında tamamladı. Laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis olan vakalar ayrıldı. Oran oranları (RR) ve % 95 güven aralıkları (CI) hesaplamak için Cox orantısal risk modelleri kullanıldı.

**Ana Sonuçlar ve Şansın Rolü:** 24 yıllık takip boyunca laparoskopik olarak doğrulanmış 3394 endometriozis vakası görüldü. Endometriozis riski, hiç fiziksel ve seksüel istismar tarif etmeyen kadınlar ile kıyaslandığında şiddetli fiziksel istismara maruz kalanlarda (RR=1.20;%95 CI:=1.06,1.37) veya şiddetli seksüel istismara maruz kalanlarda (RR=1.49;%95 CI=1.24,1.79) daha fazla izlendi. Farklı tiplerde şiddetli kronik istismar tarifleyen kadınlarda %79 daha fazla laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis riski vardır (95% CI = 1.44, 2.22). İstismar ile endometriozis arasındaki ilişkiler infertilitesi olmayan özellikle ağrı semptomu olan kadınlar arasında daha güçlüydü.

**Kısıtlılıklar, Dikkat Nedenleri:** Şiddet maruziyeti katılımcılardan tekrar istenmiş ve bu nedenle 2001 yılından önce teşhis edilen vakalar için tekrar edilme yanlılığına ve yanlış sınıflandırmaya maruz kalmaktadır. Ancak, bizim sonuçlarımız sadece vakaların şiddet geçmişi raporundan sonra ortaya çıkan endometriozis olgularını içeren bir duyarlılık analizinde benzerdi. Ek olarak, kalan veya ölçülmeyen karışıklıklar olabilir. Fakat biz potansiyel çocukluk dönemi karışıklıkları için bazı ayarlamalar yapabildik. Sonuç olarak, şiddet anketine geri dönmeyi tercih edenlerde endometriozis riski ve istismar geçmişiyle ilgili olarak seçme yanlılığı olasıdır.

**Bulguların Daha Geniş Uygulanması:** Çocukluk çağı seksüel ve fiziksel istismar öyküsü artmış endometriozis riski ile ilişkilidir. İstismarın şiddeti, uzun süre olması ve farklı türlerde olması riski daha fazla artırır. Bu ilişkilerin altında yatan mekanizmaları anlamak, istismarın biyolojik etkilerini ve endometriozis ile ilişkili patofizyolojiyi daha iyi tanımlayabilir.



## 8 ENDOMETRİOZİSE BAĞLI PELVİK AĞRININ TEDAVİSİNDE N-ASETİL SİSTEİN, ALFA LİPOİK ASİT VE BROMELAIN İÇEREN ANTİOKSİDAN PREPARATIN ETKİNLİĞİ: LEAP ÇALIŞMASI

Effectiveness of an antioxidant preparation with N-acetyl cysteine, alpha lipoic acid and bromelain in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: LEAP study. Lete I, Mendoza N, de la Viuda E, Carmona F. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018 Jul 6;228:221-224

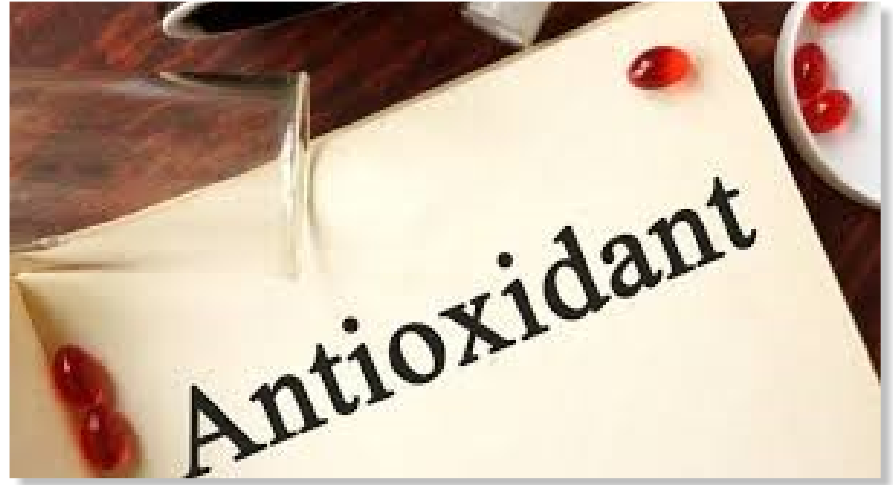
### Özet

**Amaç:** Endometriozise bağlı pelvik ağrının tedavisinde N-asetil sistein, alfa lipoik asit ve bromelain içeren antioksidan preparatın etkisinin incelenmesi

**Çalışma Dizaynı:** Endometriozise bağlı pelvik ağrısı olan kadınlarda yapılmış çok merkezli, karşılaştırmalı olmayan open-label bir klinik çalışmadır

**Sonuçlar:** Toplamda, yaş ortalaması 34,6±7,2 olan 398 hastaya N-asetil sistein, alfa lipoik asit ve bromelain kombinasyonu 6 ay boyunca verildi. Başlangıçta, hastaların %92,7'i vizüel ağrı skalasına göre (VAS) 4'den fazla ağrı skoru tariflerken, bu oran tedavinin üçüncü ayında %87,2'ye ve tedavinin altıncı ayında ise %82,7'ye geriledi (p<0.05).

**Tartışma:** Gebe kalmak isteyen ve N-asetil sistein, alfa lipoik asit ve bromelain kombinasyonu ile tedavi edilen endometriozisli kadınlarda endometriozise bağlı pelvik ağrının belirgin olarak azaldığı ve daha az analjezik kullanımının olduğu görülmüştür.



## 9 KOLOREKTAL ENDOMETRİOZİS CERRAHİSİ SONRASI POSTOPERATİF YÜKSEK DOĞURGANLIK ORANI

High postoperative fertility rate following surgical management of colorectal endometriosis.

Roman H, Chanavaz-Lacheray I, Ballester M, Bendifallah S, Touleimat S, Tuech JJ, Farella M, Merlot B Hum Reprod. 2018 Sep 1;33(9):1669-1676

### Özet

**Çalışmanın Sorusu:** Gebelik isteyen ve rektumu infiltre eden geniş derin endometriozis için cerrahi ile tedavi edilmiş hastalarda fertilitate sonuçları nedir?

**Kısa Cevap:** Rektal endometriozisin cerrahi tedavisinden sonra doğal yoldan gebe kalmaya çalışanların çoğunluğunda yüksek gebelik oranları izlenir.

**Zaten Bildiklerimiz:** Gebelik isteyen şiddetli derin endometriozisi olan hastalar için optimal yönetimin cerrahi mi yoksa ilk basamak ART mi olduğu tanımlanmamıştır.

**Çalışma Modeli, Genişliği, Takibi:** Çalışmaya ameliyat sonrası gebelik isteyen ENDORE randomize çalışmasına kayıtlı hastalar dahil edilmiştir. Mart 2011'den Ağustos 2013'e kadar, 'two-arm' randomize çalışma gerçekleştirdik. Anüsden 15 cm'ye kadar uzanan, 20 mm'den daha uzun lezyonları bulunan, en az muskular tabaka ya da derin invazyonu olan, rektum çevresine %50'den fazla yayılan 60 hastayı inceledik. Rouen Üniversitesi'nde tedavi olmuş 55 hastanın postoperatif takip süresi 50-79 ay değişen aralıkta olmak üzere uzamıştı. Çalışmaya alınan kadınların hiçbir takip sürecinde kaybedilmedi.

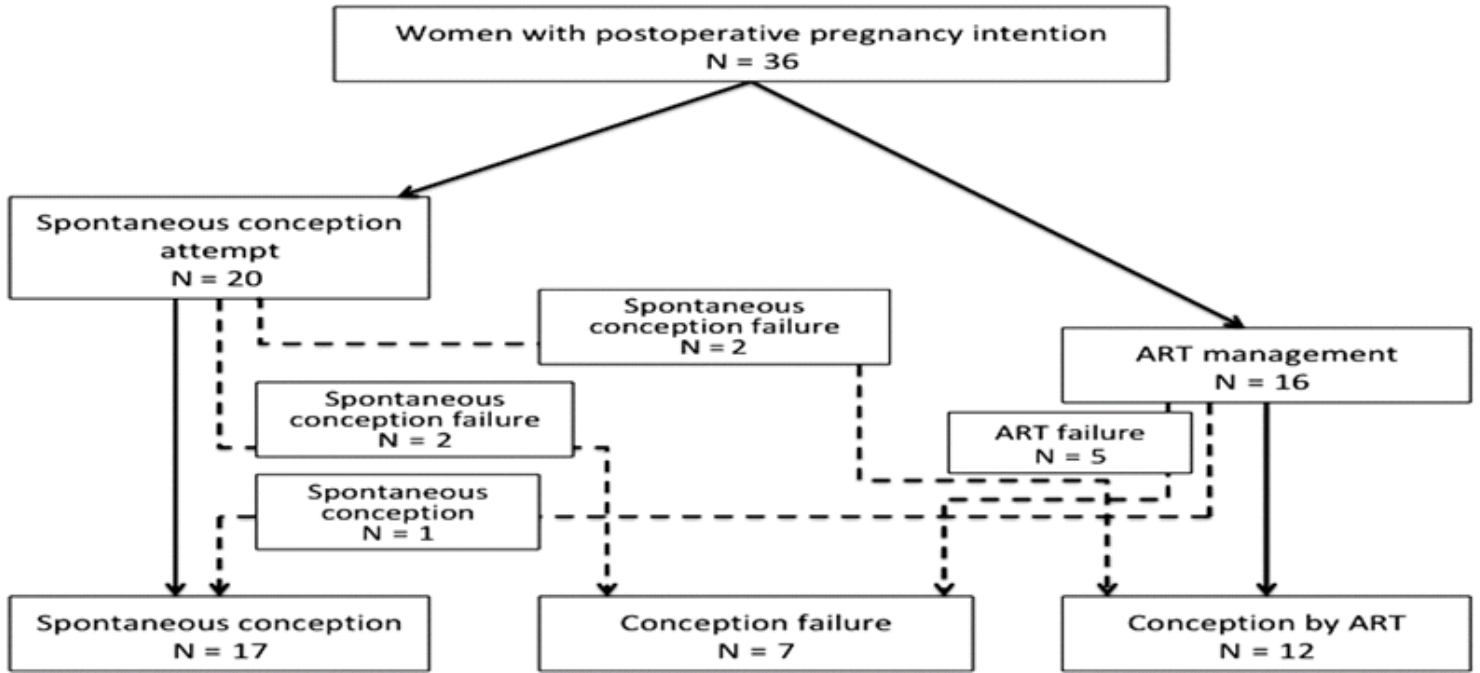


**Katılımcılar/Gereç, Ayarlar, Yöntemler:** Hastalara, traşlama veya odak eksizyonu veya segmental rezeksiyonlu radikal rektal cerrahi ile konservatif cerrahi yapıldı. Derin Endometriozis cerrahisi tek bir jinekolog tarafından gerçekleştirildi. Gerektiğinde kolorektal cerrahi için 3 genel cerrahtan yardım alındı. Ameliyat sonrası izlemi 10 yıla uzatmak için kurul onayı alındı. Rouen Üniversitesi Hastanesi'nde kayıtlı ameliyattan sonra gebe kalmayı hedefleyen kadınlar, ilk iki yıl için her 6 ayda bir, daha sonra yılda bir takip edildi. Gebelik isteği, fertilité sonuçları, gebe kalma şekli, endometriozis nöksleri ve sindirim ve idrar yolları ile ilgili olabilecek durumlar titizlikle kaydedildi. Primer sonuç postoperatif gebelik oranıydı. Gebe kalma şekli, cerrahiden ve hormon tedavisinin bittiği günden itibaren gebeliğe kadar olan gecikme ve doğum oranları ikincil sonuçlardır. Ameliyat sonrası gebe kalma olasılığını tahmin etmek için Kaplan Meier eğrisi kullanıldı.

**Ana Sonuçlar ve Şansın Rolü:** Rouen Üniversitesi Hastanesi'nde 25'i konservatif, 30'u radikal cerrahi olmak üzere 55 hasta kayıt altına alındı. Postoperatif takip süreleri 50 ile 79 ay arasında değişti. Hasta takipleri sırasında kayıp yaşanmadı. Hastaların 36'sı ameliyattan sonra gebe kalmak istedi, 23'ü ameliyattan önce 12 aydan fazla bir süredir gebe kalmayı istemiş ancak başaramamış (%63). Takibin sonunda 29 hasta gebelik elde etti (%81), bunların 17'si doğal yoldan elde edilen gebelikti (gebeliklerin %59'u). Çoğu kadının 1'den fazla gebeliği vardı (aralık:0-3). Toplamda 37 gebelik kaydettik, bunların 24'ü doğal yoldan gebelikti (%65) ve 29'u doğum ile sonuçlandı (%78). Postoperatif 12, 24, 36 ve 48. ayda gebeliğe ulaşma olasılığı sırasıyla %33,4 (%95 CI: %20,6-51.3), %60,6 (%44,8-76.8), %77 (%61,5-89.6) ve %86,8 (%72,8-95.8) idi. Doğal yoldan gebe kalması önerilmiş olan kadınlar, ART'eye başvuran hastalara göre daha erken gebelik elde ettiler (p=0.008). İnfertil hastalarda postoperatif gebelik oranı %74'dü ve gebeliklerin %53'ü doğal yoldan idi.

**Sınırlar, Uyarı Nedenleri:** Bu orijinal çalışmanın ana sonuçları sindirim fonksiyonuna bağlıydı ama doğurganlığa bağlı değildi. Küçük örneklem büyüklüğünden dolayı doğurganlığı etkileyen diğer faktörler ortaya çıkamamıştır. Çalışmaya dahil edilen kadınların büyük bir oranı genç yaşta idi, ortanca değer 28 yaş idi. Yaş da doğurganlık prognozunda oldukça memnun edici faktördür. Rektum üzerinde sadece geniş infiltrasyonların dahil edilmiş olması, 2cm'den küçük nodüller hakkında kaniya varılmasına izin vermez. Tüm prosedürleri sadece bir jinekolog cerrah gerçekleştirdi.

**Bulguların Kapsamlı Etkileri:** Rektumu infiltre eden derin endometriozisi olan ve gebelik isteği olan hastalarda ilk basamak olarak cerrahi tedavi düşünülebilir. Tecrübeli cerrahlardan gebe kalma şekli açısından verilen tavsiyelere uyan hastalar, ameliyattan sonra daha hızlı gebelik elde etmeye yatkınlardı.



# 10 ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİNDE ORAL GNRH ANTAGONİSTİ ELAGOLİKSE KARŞI SUBKUTAMÖZ DEPO MEDROKSİPROGESTERON SETATIN KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU ÜZERİNE ETKİLERİ

Elagolix. An oral GnRH antagonist, versus subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate for the treatment of endometriosis: Effects on bone mineral density

Carr B. Et al. Reprod Sci 2014 2014 Nov;21(11):1341-51

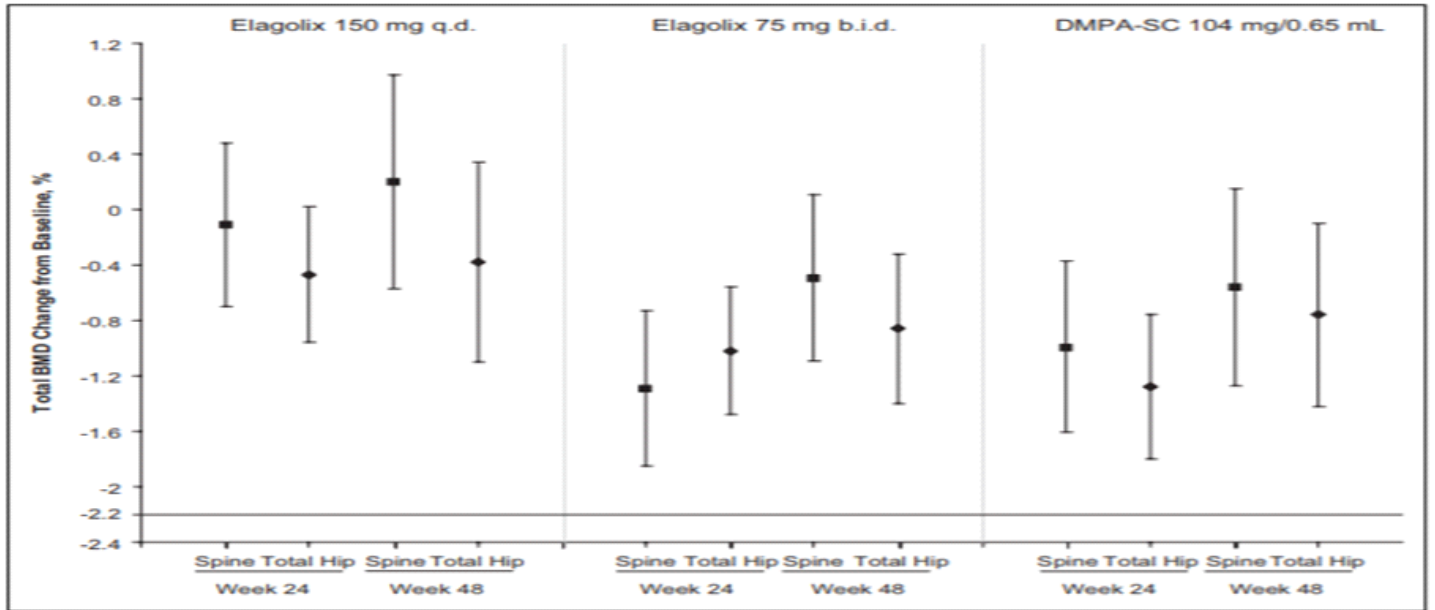
24 haftalık tedaviyi ve tedavi sonrası 24 haftalık dönemi içeren randomize çift kör çalışmada, endometriozis ilişkili ağrıları olan kadınlarda elagolixin (150 mg her gün, 75 mg haftada 2 kez) subkutan medroksiprogesteron asetata (DMPA-SC) karşı kemik mineral yoğunluğuna (KMY) olan etkileri değerlendirildi (n=252).

Tüm tedaviler bazal KMY değerinde 24.haftada minimal değişikliklere neden oldu (sırasıyla spina ve kalçada, elagolix 150 mg: % -0,11/% -0,47, elagolix 75 mg: % -1,29/% -1,2 ve DMPA-SC: %0,99/% -1,29). 48.haftada (tedavi sonrası) benzer veya daha az değişiklikler izlendi.

Elagolix endometriozis ile ilişkili ağrıya sağladığı iyileşme, karışık pelvik belirtiler ve semptomlar skoru (CPSSS-composite pelvic signs and symptoms) ve DMPA-SC'nin dismenorede ve CPSSS'in menstruasyon ile ilişkisiz pelvik ağrı komponentlerinde istatistiksel yetersizliğini de içeren görsel analog skalası ile değerlendirildi.

Elagolix grubunda en sık görülen ters etkiler (TE) baş ağrısı, bulantı ve nazofarinjittir. DMPA-SC de ise baş ağrısı, bulantı, üst solunum yolu enfeksiyonu ve duygudurum değişiklikleridir.

Bu çalışmada, elagolixin, DMPA-SC'ye benzer şekilde 24 haftalık tedavi boyunca KMY üzerine minimal etki gösterdiği ve endometriozis ile ilişkili ağrıya benzer etkinlik gösterdiği izlendi.





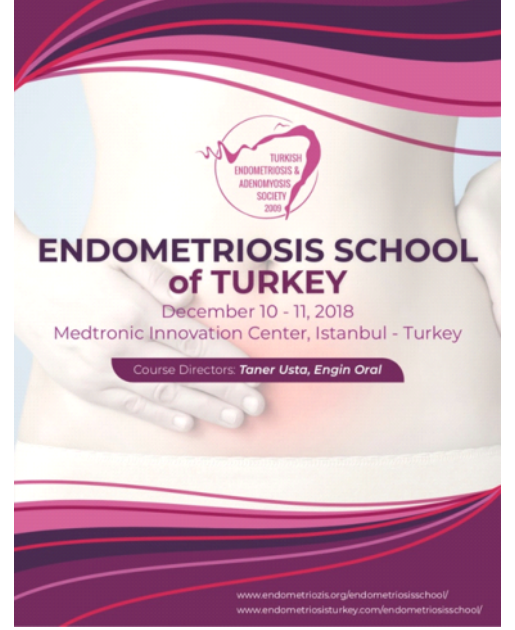
## B DERNEĞİMİZDEN HABERLER

### YAPILACAK OLAN AKTİVİTELER

#### Yeni Proje

#### ENDOMETRIOSIS SCHOOL of TURKEY

Bu sene ilk defa Endometriosis School of Turkey başlığı altında Endometriosis Okulu projesini **10-11 Aralık 2018** tarihleri arasında İstanbul'da gerçekleştireceğiz. Okul kapsamında ülkemizden ve yurtdışından hocalarımızı ile iki gün boyunca endometriosis'i tartışacağız. Meslektaşlarımız konuşmaların yanı sıra, Panel, Canlı yayın ameliyat, domuzlarda ileri cerrahi teknikleride taze doku üzerinde çalışma şansı bulacaklar. Programın amacına ulaşması için çok sınırlı sayıda katılımcı okulumuza kabul edilebilecektir. Detaylarını ilerleyen günlerde web sitemizde duyuracağız.



### YAPILMIŞ OLAN AKTİVİTELER

#### 34. ESHRE ANNUAL MEETING

1-4 Temmuz 2018 tarihleri arasında İspanya 'nın Barcelona şehrinde gerçekleşen Avrupa Üreme Tıbbı Cemiyetinin 34. Kongresinde Endometriosis de tartışılan konular arasındaydı. Derneğimizden ülkemizi "ESHRE Endometriosis Guideline Group'ta yer alan üyelerimiz kongre esnasından yurtdışından meslektaşları ile ilk toplantılarını gerçekleştirirken, aynı zamanda endometriosis ile ilgili son gelişmeleri takip etme ve tartışma imkanı buldular



## NİLUFER RAHMİOĞLU İLE SÖYLEŞİ VE SUNUM



### Endometriozis Genetiği, Şu anda Neredeyiz?

15 Ağustos'ta Oxford Üniversitesi Wellcome Centre for Human Genetics'te yıllardır endometriyozis üzerine çalışan Dr Nilüfer Rahmioğlu'nun katılımı ile endometriyozis genetiği ve güncel çalışmalar üzerine konuştuk.

Endometriyozisin görülme sıklığı yapılan çalışmalara göre değişmekle birlikte ureme döneminde olan kadınlarda %5-10 olarak bilinmektedir. Bu da dünyada yaklaşık 176 milyon kadını etkilediği anlamına gelmektedir. Tanısının konulmasının ortalama 7 yıl kadar gecikmesinin yanı sıra tanıyı koymak için de invaziv yöntemler gerekmektedir. Bu nedenle tanıya götürecek bir noninvaziv yöntem bulmak hem klinisyen hem hasta açısından önem taşımaktadır. Pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi endometriyozisin de yıllık masrafı oldukça yüksektir. Avrupa ülkelerinde yapılan çalışmalara göre, ortalama bir diyabet ya da romatoid artrit hastası yılda 3000-4000 euro masraf yapmak zorunda kalırken bu durum endometriyozis hastalarında iş gücü kaybı, ilaç masrafları, izin kullanma gerekliliği gibi direkt ve indirekt maliyetleri hesaplandığında yaklaşık 9500 euroya tekabül etmektedir.

ASRM 1996 yılında endometriyozisi cerrahi ciddiyetine göre 4 gruba ayırmıştır. Evreleri 2 'ye ayırarak subtipleyecek olursak, evre 3-4 ağır, evre 1-2 kabaca daha az lezyonların olduğu endometriyozis olarak ayrılabilir. Evre ile infertilite arasında hafif bir ilişki olsa da ağır şiddeti ile evre arasında bir ilişki görülmemektedir.

Endometriyozis pek çok kanser ya da otoimmün hastalık gibi kompleks bir hastalıktır yani hem genetik hem çevresel pek çok faktörden etkilenmektedir. 1999'da Treloar ve meslektaşlarının ikizlerde yaptıkları çalışmada endometriyozisin heritabilite (genetik aktarım) oranı %51 olarak bildirilmiştir. Bunun içinde tek gen mutasyonlarından single nukleotid polimorfizmine ya da postranslasyonel modifikasyonlara kadar pek çok tanımlanmış ya da tanımlanmamış faktör yer almaktadır.

Bir hastalığın genetik alt yapısını incelerken öncelikle izleme ongorulen sıra; DNA diziliminde varyasyon var mı?(Ki bu durum farklı toplumlarda farklı olabileceği için çalışmalar her zaman toplum bazlı olmalı, farklı toplumların gen havuzları kıyaslanmamalıdır), bu RNA' ya nasıl yansımış mı? ve protein ekspresyonunu etkilemiş mi? şeklinde olmalıdır. DNA polimorfizmleri, DNA'da %1 oranından fazla görülen varyasyonlar olarak, %1 oranın altında olan varyasyonlar mutasyon olarak adlandırılır. DNA dizilimini etkileyen çok farklı değişkenler olabilir. Bunlardan ilki SNP (single nukleotid polimorfizmi) denilen baz çifti değişimleridir ve genler içerisinde olabildikleri gibi, DNA diziliminde gen kodlamayan kısımlarda da bulunabilirler. DNA'nın gen kodlayan kısımlarında bulunmayan SNPLer, genlerin regülasyonunu etkileyerek, fenotipe yansiyabilmekte ve genin etki mekanizmasında değişikliklere sebep olabilmektedir. Bir diğeri VNTR (variable number tandem repeats) denilen mini/mikro satellite markerları gibi kişiden kişiye değişen miktarlarda kısa baz çiftli tekrarlardır. Bu yöntem daha çok mendeliyen kalıtım gösteren yani gen mutasyonu ile seyreden hastalıklarda aile bazlı çalışmalarda kullanılır. Ailevi endometriyozis vakalarında linkage çalışmalarında bu yöntem başvurulabilir. Bir diğeri de copy number dediğimiz insersiyon/delesyon ve dublikasyonların farklı sayılarda tekrar ettiği yapısal varyasyonlardır. Her genin her dokuda etkisi yoktur bu nedenle bir hastalıkla çalışırken RNA değişimi mutlaka o hastalıkla ilgili doku ve hücreler üzerinden çalışılmalıdır bu da endometriyozis için ötopik ve ektopik? endometriyumdur. Bu nedenle DNA varyantı bulduğumuz zaman onun RNA ve protein düzeyindeki etkisi doku üzerinden araştırılması bulunan DNA variantının işlevi ile hastalığın mekanizmasındaki rolünü anlamamızda yardımcı olur.

Şu an için yapılan çalışmalar endometriyozin ciddiyetini, derin infiltratif olup olmayacağını, bilateral olmasını ya da infertiliteye sebep olup olmayacağını riskini gösterecek bir mutasyon ,varyant ya da belirteç saptayamamıştır. SNP' lerin her birinin açıkladığı risk çok düşüktür bu nedenle tek bir SNP saptanması hastalığı açıklayacak bir risk artışı olarak alınmamalıdır.

Şu anda endometriyozis çalışmalarında bizi en çok yönlendirecek olan detayli ve standardize sekilde fenotipik olarak tanımlanmış hastaların genotipleme ile gen haritalanmasıdır. 2000li yılların başından beri olan genotipleme teknolojilerindeki gelişmelerle ücretlendirmeler düşmeye başlamıştır ve bunun gibi çalışmalarını geniş hasta kitlelerinde yapmak artık mümkündür.

Toplumlar arası etnik ve yapısal farklılıklar her toplumun genetik alt yapısının farklı olmasıyla da açıklanabilir bu nedenle bir toplumda genetik farklılıkları açıklayacağımız bir çalışma yaparken öncelikle o topluma ait bazal genetik harita örneğini referans almalıyız. Toplum ya da etnik farklılığı bu şekilde elemine edip, böylece bulduğumuz farklılığın hastalıkla ilgili olduğunu saptamış oluruz.

Sekanslama tüm genomun baz baz tüm diziliminin ortaya çıkarılmasıdır, genotipleme % 1 den sık görülen tüm varyantların, SNP'lerin ortaya çıkarılmasıdır. Yani referans genom baz alınarak aradaki farklılıklar çıkarılmaktadır. GWAS çalışmalarında frekans farklılıkları saptanır bu da genellikle sıklığı %1 in üzerinde olan varyasyonlardır.

Candidate gene association çalışmalarında tek gen üzerindeki mutasyonların seçilip bunun varyantlarının genotiplemesi yapılır. Bu tip çalışmaların problemi, etnik bazal genotipin bilinmediği toplumlarda bunun etnik sebeplerden kaynaklanıp kaynaklanmadığının bilinmemesidir. Bazen de tek bir SNP'nin varlığı o genin intron ya da eksonunda olup olmamasına göre hastalığı etkileyebilir, ya da etkisiz olabilir. Bu tip çalışmaların değerli bilgi verebilmesi için vaka sayısı en az 1000 vaka ve 1000 kontrolden oluşmalıdır. Bu tip çalışmaların bilimsel değeri bu nedenle kısıtlıdır.

GWAS'ta tüm genoma herhangi bir hipotez kurulmadan bakılır ve tüm değişiklikler ortaya çıkartılır. 100,000lerce SNP en az 1000'er kişilik vaka ve kontrol gruplarında incelenir. Ardından toplum kaynaklı varyasyonların ayrıştırıldığı kalite kontrol çalışmaları yapılır ve veri homojenleştirilir. Takiben grafiklenerek SNP farklılıklarının p değerleri ( $< 5 \times 10^{-8}$  olmalıdır) belirlenir. Belirlenen bölgeler yakından incelenir ve sekanslanır böylece; sık görülen DNA varyantlarının, düzenleyici bölgeler ve yakınındaki copy numberların varlığı netleştirilir. Ardından bir metaanaliz ile bu teyit edilir.

Şimdiye kadar dünya çapında pek çok hastalığın araştırılması ile 20,000den fazla GWAS yayını yapılmış ve 15, 000den fazla SNP belirlenmiştir. İlgili dataya [www.genome.gov/gwastudies](http://www.genome.gov/gwastudies) den ulaşılabilir.

2011 'de Painter ve meslektaşlarının endometriyozis vakalarını ASRM sınıflamasına göre evrelendirip GWAS yaptıktan sonra saptadıkları endometriyozinin %51 olarak saptanan genetik aktarımının %27'sinin SNP varyasyonları nedeniyle olduğudur. Bu durumda hastalar evrelere göre subtiplendirilip evre 3-4 ağır, evre 1-2 hafif dendiğinde bu oranın ağır subtipde %34 hafifte %15 olarak görüldüğü izlenmektedir. Bu da evre 3-4 hastalarında daha fazla genetik yakınlık olduğunu göstermektedir. En son 2017 de International Endometriozis Genomics Konsorsiyumu, 11 farklı GWAS çalışmasından (Japonyadan avrupaya) oluşan yaklaşık 17000 kişilik endometriyozis vakası ve 190.000 kontrolün analizi ile 14 lokus belirlemiştir ve bunların tüm evre 3-4 vakalarında izlendiği görülmüştür. Bu da erken ve geç evreler arasında genetik farklılıklar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle endometriyozinin progresse mi ettiği yoksa en bastan ağır ya da hafif evre olacağının genetik olarak belli mi olduğu sorularını aklı getirmektedir.

Endometriyozis ile ilgili varyantlarla en çok eslesen hastalık ya da durum incelendiğinde yağ dokusunda ve over kanseri ile ilgili genlerle ortak lokusların varlığı dikkat çekmektedir.

Yağ dağılımı ile endometriyozis arasında ilinti çıkmıştır ancak BMI ile ilişkilendirilememiştir. Yağın nerede yoğunlaştığı ile endometriyozis arasında ilişki olduğu düşünülmektedir.

Şu anda tüm dünyada yapılan endometriyozis GWAS çalışmaları International Endometriosis Genomic Consortium (IEGC) çalışması altında toplanmaktadır. Bu güne kadar 61,634 hasta ve 768,625 kontrol genomu incelenmiştir. Bunun sonucunda henüz yayınlanmamış bilgi ile saptanan lokus sayısı 14'ten 27 ye yükselmiştir (First phase results to be published in BioRxiv, September 2018 Rahmioglu et al.).Yine benzer şekilde bu 27 lokusun 21 tanesi evre3-4 subtipde saptanırken evre 1-2 de sadece 1 tane lokus saptanmıştır. Öncekilerden farklı olarak 17 lokusun da endometriyozis hastalarında , infertilite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu saptanan 27 lokusun kemik yoğunluğu, menapoz-menars yaşı, kardiyovasküler hastalıklar ,dismenore, ağrı, otoimmün hastalık ve jinekolojik kanserler ile paylaşıldığı görülmüştür. Özellikle tüm ağrı ilişkili sendromlarla ilişkisinin saptanması diğer tip ağrılardan müzdarib olan hastaların endometriyozise de yatkın olduğunu düşündürmektedir.

GWAS çalışmaları ile saptanan varyasyonların doku üzerindeki etkisi doku çalışmaları ile değerlendirilmelidir. Bunda standardizasyon sağlamak için biz, doku toplama işlemlerinin WERF (World endometriosis research foundation) tarafından belirlenen standartlar ile yapılmasını öneriyoruz. İlgili çalışma standartlarına' [endometriosisfoundation.org](http://endometriosisfoundation.org) 'sitesinden ulaşılabilir. (Yakın zamanda Türkçe örnek toplama standartları sitemiz üzerinden ulaşılabilir olacaktır.)

Kısaca özetlemek gerekirse endometriyozis ve genetik bağlantısı halen araştırma aşamasındadır ; gün be gün ilerlemelere rağmen şu ana kadar saptanan herhangi bir varyasyon, hastalık ile birebir ilişkilendirecek ve hastaları risk artışı konusunda bilgilendirecek aşamada değildir.

**Bahar Yüksel Özgör**  
**Nilüfer Rahmioglu**

## VIII. ENDOAKADEMİ TOPLANTISI - DİYARBAKIR

Derneğimizin daha önce Gaziantep ve Kayseri’de düzenlediği Endoakademi toplantılarının sekizincisi 9 Eylül 2018 Pazar günü Diyarbakır’da Radisson Blu Otel’de gerçekleşti. “Endometrioma Yönetimi” konulu toplantıya Diyarbakır ve çevre illerdeki meslektaşlarımızın yoğun ilgisi bizi çok sevindirdi. Yeni toplantılarda görüşmek üzere.



# © ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

## 22-24 KASIM 2018 EUROPIAN ENDOMETRIOSIS CONGRESS VIYANA/AVUSTURYA

22-24 Kasım 2018 tarihleri arasında Viyana'da European Endometriosis League (EEL) derneğinin kongresi Avrupa Endometriozis Kongresi gerçekleşecektir. Derneğimizin Başkan yardımcısı Prof.Dr.Engin Oral kongreyi düzenleyen iki dernek sekreterinden biri olarak görev almaktadır. Hocamıza emekleri için teşekkür eder, başarılar dileriz. Aynı zamanda Prof.Dr.Engin Oral ve dernek genel sekterimiz Doç.Dr.Taner Usta EEL'nin yönetim kurulu üyesi olarak çalışmaktadırlar. Kongrede dernek ve çalışma grubu üyelerimiz derneğimizi 6 sözel sunum 5 poster ile temsil edeceklerdir.

Kabul edilen sözel sunum ve posterler:

Yayımlanan Bilimsel Program'a aşağıdaki linkten ulaşılabilir.

Ayrıntılı bilgi için : <http://www.eec2018.com>



#:	93
Programm Nr:	93
Type:	Poster Submission
Topic:	13 Other
Title:	Impact of Social Media Accounts on Endometriosis Awareness
Authors:	P. Yalcin Bahat, E. Darici, E. Oral; Istanbul/TR
Jury decision:	<b>Accepted</b>
Your status:	<b>Presentation confirmed</b>

#:	106
Programm Nr:	106
Type:	Poster Submission
Topic:	10 Ovarian endometriosis
Title:	The Change in Coagulation Parameters in Patients who have Ovarian Endometrioma: A 3-Year Analysis
Authors:	P. Yalcin Bahat <sup>1</sup> , G. Turan <sup>2</sup> ; <sup>1</sup> Istanbul/TR, <sup>2</sup> Hatay/TR
Jury decision:	<b>Accepted</b>
Your status:	<b>Presentation confirmed</b>

#:	161
Programm Nr:	161
Type:	Poster Submission
Topic:	02 Basic research
Title:	The Role of Raman Spectroscopic Analysis for Endometriosis Diagnosis
Authors:	B. Yuksel Ozgor, T. Pesen, U. Parlatan, G. Basar, E. Bastu, E. Oral; Istanbul/TR
Jury decision:	<b>Accepted</b>

#:	96
Programm Nr:	96
Type:	Poster Submission
Topic:	10 Ovarian endometriosis
Title:	The effect of hemostasis by electrocoagulation versus suture on endometrioma recurrence and pregnancy rates after laparoscopic cystectomy in uni/bilateral endometriomas
Authors:	C. Kaya, I. Alay, M. Ekin, S. Ertas Kaya, H. Goksever Celik, E. Oral, L. Yaşar; Istanbul/TR
Jury decision:	<b>Accepted</b>

#: 132  
Programm Nr: 132  
Type: Poster Submission  
Topic: 10 Ovarian endometriosis  
Title: Does immunotherapy have a role in the treatment of endometriosis?  
Authors: H. Goksever Celik, E. Celik, M. Uhri, E. Bastu, I. Polat, E. Oral; Istanbul/TR  
Jury decision: **Accepted**  
Your status: **Presentation confirmed**

#: 149  
Programm Nr: 149  
Type: Poster Submission  
Topic: 12 Pain  
Title: Impact of Yoga on Endometriosis Related Pelvic Pain  
Authors: E. Darici, P. Yalcin Bahat, E. Oral; Istanbul/TR  
Jury decision: **Accepted**  
Your status: **Presentation confirmed**

#: 116  
Programm Nr: 116  
Type: Poster Submission  
Topic: 12 Pain  
Title: Effects of an anti-inflammatory diet on chronic pelvic pain  
Authors: N.F. Topbas, P. Yalcin Bahat, K. Cakmak, E. Oral; Istanbul/TR  
Jury decision: **Accepted**  
Your status: **Presentation confirmed**

#: 65  
Programm Nr: 65  
Type: Poster Submission  
Topic: 10 Ovarian endometriosis  
Title: Intraoperative Diagnosis: Endometrioma imitating a leiomyoma in preoperative evaluation  
Authors: E.G. Topcu, D. Seckin, H. Sadikoglu, H. Kiyak; Istanbul/TR  
Jury decision: **Accepted**  
Your status: **Presentation confirmed**

#: 110  
Programm Nr: 110  
Type: Poster Submission  
Topic: 12 Pain  
Title: Role of Exercise in Managing Pain for Patients with Endometriosis  
Authors: E.G. Topcu, P. Yalcin, E. Oral; Istanbul/TR  
Jury decision: **Accepted**

#: 70  
Programm Nr: 70  
Type: Poster Submission  
Topic: 07 Infertility  
Title: Prognostic factors for intracytoplasmic sperm injection cycle success and cancellation rates of endometriosis patients: Does the phenotype of endometriosis matter?  
Authors: G. Üncü, I. Kasapoğlu, E. Külahçı Aslan, K. Aslan, N. Düzok; Bursa/TR  
Jury decision: **Accepted**

## 14-16 EYLÜL 2018 7. ASIAN CONFERENCE ON ENDOMETRIOSIS

14- 16 Eylül 2018 tarihleri arasında Taipei , Taiwan da 7. Asya Endometriosis Toplantısı Gerçekleştirildi.  
Program detaylarına aşağıdaki link'ten ulaşabilirsiniz. <http://www.acetaiwan2018.org/>



# The 7th Asian Conference on ENDOMETRIOSIS

## 27-28 EYLÜL 2018 ESHRE CAMPUS, KOPENHAG/DANİMARKA



## How does endometriosis cause pain?

27-28 September 2018 | Copenhagen, Denmark

27-28 Eylül 2018 tarihinde **Kopenhag** da **ESHRE CAMPUS** kapsamında "Endometriosis in nasıl Ağrı'ya sebep olduğu" ile ilgili 2 günlük bir konferans düzenlendi. Bir sonraki sayımızda bu toplantıdan bilgiler aktaracağız.

## 27-28 EYLÜL 2018 1.WORLD NEUROPELVEOLOGY CONGRESS, ZÜRİH, İSVİÇRE

İlk dünya kongresi İsviçre'nin Zürih kentinde gerçekleştirildi. 2 gün süren toplantı ile ilgili önümüzdeki sayımızda bilgiler vereceğiz.

1st World Congress on Neuropelvelogy

Zuerich - Switzerland  
September 27-28, 2018

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEUROPELVEOLOGY  
ISON  
EST. 2014

„Exploring the Mystery of the Pelvic Nerve Interactions“

2018 Inaugural Scientific Program

Scientific Program Chair  
Axel Forman, MD, PhD, DMSc

President  
Marc Possover, MD, PhD

www.theison.org





# "ENDO UZMAN" RÖPORTAJI

Endometriozisin Cerrahi Tedavisi ve ESHRE Kılavuzlarının Önemi  
– Ertan Sarıdoğan, PhD. FRCOG

Derneğimizin çalışma grubunda görevli **Dr. Fitnat Topbaş** İngiltere’de yaşayan **Ertan Sarıdoğan, PhD. FRCOG.**, ile Skype üzerinden röportaj gerçekleştirdi. Röportajı websitemizden izleyebilirsiniz.

Merhabalar,

Ertan Sarıdoğan Hoca ile beraberiz. Ertan hoca İngiltere’den bizi kırmadı ve internet üzerinden röportaj yapmayı kabul etti.

**FT: Hocam merhaba, bize kısaca kendinizi tanıtabilir misini?**

**ES:** Herkese merhaba. Evet söylediğiniz gibi ben İngiltere’de çalışan bir kadın hastalıkları uzmanıyım. Yaklaşık 26 yıldır buradayım. Türkiye’den Hacettepe Tıp Fakültesi mezunuyum. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü’nde ihtisas yaptıktan sonra 1992 yılında buraya geldim. 2000 yılından beri de University College London Hospital’da consultant olarak çalışmaktayım.

**FT: Hocam konumuz endometriozis. Bize kısaca endometriozis tedavisinde cerrahinin yerini ve önemini anlatabilir misiniz?**

**ES:** Endometriozis tabii kronik bir hastalık olarak kabul edilen bir durum. O yüzden cerrahinin yeri de büyük. Tıbbi tedavi genelde hastalığın belirtilerini baskılamaya ve kontrol etmeye yönelik bir yöntemdir. Endometriozisi elimine etmesi mümkün değil. Fakat cerrahi tedavideki amaç hastalığın mümkün olduğu kadar elimine edilmesi. Tabii cerrahide de yine aynı sorumuz var. Hastalığın kronik özelliği nedeniyle devam etmesi veya tekrarlaması söz konusu ama tıbbi tedaviye göre hastalığı elimine edebilmek açısından daha başarılı. Bu sebeple cerrahinin tedavide önemli bir yeri var.

**FT: Hastalarımız genelde açık ameliyat mı kapalı ameliyat mı olacağı sorusu soruyorlar. Siz hastaları yönlendirirken tedaviyle ilgili cerrahi aydınlatmak yaparken neye göre karar veriyorsunuz? Ya da genel olarak artık günümüzde laparoskopik cerrahi mi tercih ediyorsunuz?**

**ES:** Artık günümüzdeki pratikte açık cerrahinin endometriozis tedavisinde hemen hemen hiç yeri yok. Laparoskopik olarak yapmak lazım. Laparoskopinin birçok avantajı var. Bunlardan birincisi hastanın daha çabuk iyileşmesine izin veriyor. Bunun dışında karında kesiler açık cerrahiye göre çok daha küçük olduğu için ağrı daha az oluyor hastanede kalma gerekliliği daha az oluyor. Ama bunun ötesinde laparoskopinin getirdiği ilave avantajlar var. Bunların bir tanesi de karın içi organları çok yakından ve magnifiye ederek yani büyütürken görebildiğimiz için elde ettiğimiz görüntü açık cerrahiye göre çok daha iyi oluyor. Bu yüzden de açık cerrahide ulaşmakta güçlük çekeceğimiz bölgelere laparoskopiyile ulaşarak tedavi edebiliyoruz. Bu sebeplerden ötürü günümüzde mümkün olduğunca endometriozis cerrahisinde laparoskopi tercih ediliyor. Tabii açık cerrahinin tercih edildiği veya gerek duyulduğu bazı durumlar var. Bunlardan bir tanesi çok fazla önceden geçirilmiş operasyon öyküsü olan hastalarda laparoskopik yolla karın içerisine girmek zor olabiliyor veya iç organların zedelenme riski yüksek olabiliyor bu hastalarda açık cerrahi gerekebiliyor. İlave başka hastalığı olan kadınlarda örneğin myomları olan ve boyutları çok büyük olan kadınlarda myomları sebebiyle pelvik organlara ulaşmak zor olabiliyor. Bu durumda açık cerrahi ile myomları çıkarmak gerekebiliyor. Bunun gibi nadir görülen durumların dışında hemen hemen bütün vakalarda laparoskopik cerrahi tercih ediliyor.

**FT: Hocam siz ESHRE Guideline grubundasınız. Endometriozis ile ilgili kılavuzun geliştirilmesinde yer alıyorsunuz. Kısaca hastalarımıza ESHRE’yi ve kılavuzların önemini anlatabilir misiniz?**

**ES:** ESHRE diğer açık adıyla European Society of Human Reproduction and Embryology. Şimdi bunun özel ilgi grupları var (special interest grup dediğimiz). Endometriozis de bunlardan birisi. Bu grup aktif olarak çalışmakta. Biz 2003 yılında endometriozisin tedavisi konusunda kılavuz hazırlamakla yola çıktık. O zamandan bu yana iki kılavuz yayınladık. Şu an üçüncüsüne başlamak üzereyiz. İlkine 2003’te başladık ve 2005’te bitirip yayınladık. O grubun bir kısmı ikinci revizyonu yaptı. O da 2013’te yayımlandı. Tabii 2013’ten 2018’e 5 yıl geçti. 5 yılda çok şey değişiyor ve eski kılavuz güncelliğini yitirmek üzere. Bu sebeple yeni kılavuzun çalışmasına başladık. Bu genelde iki yıl veya bazen daha uzun süren bir süreç. Sanırsam 2019’un sonu 2020’nin başına hazır olacak. ESHRE dünya çapında saygın bir kuruluş. Bu alanda önde gelen insanların çalıştığı bir kuruluş. Onun için yayınladığı kılavuzlar da genelde uluslararası bilimsel alanda saygı gören kabul edilen yayınlarda sıklıkla referans edilen kılavuzlar oluyor. Klinisyenler de sık olarak bu kılavuzlara başvurmak durumunda kalıyorlar. Günlük hayatta bunu sık sık görüyoruz.

Bunun dışında bir de hastalar için kılavuz hazırlıyoruz. Genelde klinisyenler için hazırladığımız kılavuz bitince hastalar için de onların anlayabileceği bir dilde bir kılavuz hazırlıyoruz. 2013’te hazırladığımız kılavuzda o da vardı. Sanıyorum bu yeni kılavuzda hasta kılavuzu da yeniden güncelleştirilecek.

**FT: Bu hasta kılavuzuna hastalarımız internette ulaşabiliyorlar mı?**

**ES:** Evet. ESHRE’nin internet sitesinde mevcut. İsteyen oradan indirebiliyor.

**FT: Endometriozis halk arasında bilinen ismiyle çikolata kisti hastalığı Türkiye’de farkındalığı az bir hastalık. İnsanlar genelde kısırlık gibi sorunlarla yüzleşmedikleri sürece adet dönemi sancılarını ciddiye alıp araştırmıyorlar; çünkü böyle bir hastalıktan habersizler. İngiltere’de durum nasıl? Hastalar daha hızlı tanı alabiliyorlar mı? Daha kolay tedavi yöntemlerine ulaşabiliyorlar mı? İngiltere’de hastalığın farkındalık durumu ne seviyededir?**

**ES:** Endometriozis doğası itibarıyla aslında gizli bir hastalık. Onun için burada da benzer sorunlar mevcut. Birincisi hastalar hastalığı çok iyi bilmiyorlar. Eğer yakınlarından görmemişlerse duymamışlarsa endometriozis deyince şaşırın bir sürü insan oluyor. O yüzden sık sık internette ‘endowhat?’ ‘endo neymiş?’ gibi sorular görürüz. Sanıyorum bunun üzerine hastalardan bir tanesi de endowhat diye kısa bir film de yaptı. O da herhalde internette mevcut. Diğer bir sorun da aslında bu durum sadece hastalardan kaynaklanmıyor. Aynı zamanda sağlık çalışanlarından da kaynaklanıyor. Endometriozis olasılığı her zaman düşünülüyor. Özellikle Türkiye’de aile hekimi burada primary care veya general practitioner düzeyinde adet ağrısıdır geçer veya yaş ilerledikçe düzeler denilerek özellikle genç kızlardaki adet ağrıları ihmal ediliyor. Bu yüzden de tanıda gecikme çok yaygın. Dünya düzeyinde yapılan araştırmalarda tanıda gecikmenin 5 ile 13 yıl arasında değiştiğini biliyoruz. İngiltere’deki gecikme de yaklaşık 8-9 yıl ortalama. Bu şikâyetin başlangıcından tanının konulmasına kadar geçen süre. Yani sonuçta bizde de aynı şeyler yaşanıyor. Ama şu var belki burada ortalama insanın aldığı sağlık eğitimi veya biyoloji eğitimi düzeyiyle kendi anatomik yapısını insan fiziolojisini tanımaya daha fazla yatkın olduğu için hastalığı anlatmak daha kolay olabiliyor. Ben dediğim gibi 25 yılın üzerinde Türkiye’de çalışmadım o yüzden şu anki durumu çok iyi bilemiyorum ama o zaman Türkiye’de çalıştığım günlerde birçok insanın endometriozisi bir kenara bırakın kendi anatomilerini çok iyi anladıklarını söyleyemeyeceğim. O yüzden de hastalığı anlatmak sonra o hastalığın insana nasıl sorun yaratacağını anlatmak ve tedavinin nasıl yapılacağını anlatmak daha zor sorunlardı. Ama burada da benzer sorunları yaşadığımızı söyleyebilirim. Belki farklı düzeylerde yaşıyoruz ama burada da sorunlar var.

**FT: Hocam son olarak hastalara vermek istediğiniz bir mesaj var mı?**

**ES:** Endometriozis tabii oldukça sık görülen bir hastalık. Onun dışında iyi huylu bir hastalık yani kanser değil. Ayrıca her durumda tedavi edilmesi gereken bir hastalık da değil. Ama şikâyete, soruna yol açtığı zaman tedavi edilmesi lazım. Yol açabileceği iki büyük sorun ağrı ve kısırlık. Bunlar görüldüğü zaman tedavi edilmesi lazım. Uygun tedavi içerisinde de tıbbi ve cerrahi tedavi var. Şunu da bilmek lazım gerek tıbbi tedavi olsun gerek cerrahi tedavi olsun bu tedavilerin yan etkileri de olabilir. Bazen yan etkiler hastalığın getirdiği şikâyetlerden daha fazla oluyor. Bu dengeyi iyi tutmak lazım. O yüzden tedavide ısrarcı olmamak lazım; çünkü özellikle hormon tedavisinde bazı kadınlar çok fazla yan etki yaşıyorlar. Bu gibi durumlarda ısrar edip ‘bunu mutlaka kullanman şart demek’ doğru değil. Yani tedavide dengeyi iyi kurmak lazım. Tedavi seçeneklerini ve yan etkilerini anlatıp hastanın tedavisini seçmede yardımcı olmak en doğrusu. Tabii bunu şu noktada ne kadar yapabiliyoruz o da şüpheli.

Hocam çok teşekkür ediyoruz bize vakit ayırdığınız için.





## BU YIL ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

J Turk Ger Gynecol Assoc. 2018 Aug 6;19(3):151-157. doi: 10.4274/jtgga.2017.0146.

### **Does the presence of endometriosis cause a challenge for transvaginal oocyte retrieval? A comparison between patients with and without endometriosis**

Kasapoğlu I<sup>1</sup>, Türk P<sup>1</sup>, Dayan A<sup>1</sup>, Uncu G<sup>1</sup>.

#### **Abstract**

**OBJECTIVE:** The aim of the study was to compare patients with and without endometriosis regarding performance rates, difficulties, and complications associated with transvaginal oocyte retrieval (TVOR) procedures.

**MATERIAL AND METHODS:** A prospective cohort study was conducted at the In Vitro Fertilization Unit of the Division of Reproductive Endocrinology and Infertility Department of a university hospital. Fifty-eight patients with endometriosis and 61 patients without endometriosis underwent TVOR procedures consecutively. Primary outcome measures were; number of needle entries per patient and performance rating defined as the total number of oocytes retrieved per vaginal needle entry. The requirement for manual compression of the abdominal wall (assistance) to reach the ovaries, procedure-related pain, and procedural complications were also evaluated.

**RESULTS:** The median number of needle entries through the vaginal wall per patient was comparable between the two groups ( $p=0.45$ ). Performance rates were higher in the control group ( $p=0.001$ ). Performance rates and total number of the needle entries through the vaginal wall were not significantly correlated with ovarian endometrioma (OMA) diameter ( $r=0.28$ ;  $p=0.68$ ;  $r=0.275$ ,  $p=0.068$ , respectively) in the endometriosis group. Body mass index (BMI) scores were found to be correlated with the number of the needle entries and higher BMI scores were associated with higher numbers of vaginal wall punctures ( $p<0.001$ ). The requirement for manual compression of the abdominal wall was significantly higher in the control group (57.4% vs 27.6%,  $p=0.001$ ). A similar proportion of women needed analgesic medications after the TVOR procedure in both groups (10.3% vs 16.4%,  $p=0.33$ ). Hospital readmissions for any symptoms were also comparable between the two groups ( $p=0.22$ ). Three women were treated for pelvic infection, all of whom were in the endometriosis group.

**CONCLUSION:** Endometriosis seems to cause a challenge for TVOR that may have reflection on individual surgeon's performance rates for the procedure, independently from the diameter of a pre-existing OMA or ovarian adhesions. Obesity is another factor that may present a challenge for the procedure.

**KEYWORDS:** Endometriosis, oocyte pickup, obesity, complication, in vitro fertilization

Climacteric. 2018 Aug;21(4):385-390. doi: 10.1080/13697137.2018.1439913. Epub 2018 Mar 1.

### **Surgical challenges in the treatment of perimenopausal and postmenopausal endometriosis.**

Ozyurek ES<sup>1</sup>, Yoldemir T<sup>2</sup>, Kalkan U<sup>3</sup>.

#### **Abstract**

Endometriosis is classically defined as a chronic, recurrent and progressive disease. It is known to be estrogen-dependent, but can still be observed during the peri- and postmenopausal periods. Medical management of endometriosis is palliative symptomatic relief. Surgery when properly and timely performed for the right person may treat endometriosis. However, there is always a risk of possible major or minor surgical complications, as well as loss of some functions due to nerve damage. Management of endometriosis in the woman approaching the end of her reproductive life may require special attention both due to the potential for recurrence and transformation into various endometriosis-associated malignancies.

**KEYWORDS:** Endometriosis; malignant transformation; postmenopausal; recurrence; surgery

Fertil Steril. 2018 Jul 1;110(1):122-127. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.015. Epub 2018 Jun 20.

### **Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study.**

Kasapoglu I<sup>1</sup>, Ata B<sup>2</sup>, Uyaniklar O<sup>1</sup>, Seyhan A<sup>3</sup>, Orhan A<sup>1</sup>, Yildiz Oguz S<sup>3</sup>, Uncu G<sup>1</sup>.

#### **Abstract**

**OBJECTIVE:** To evaluate whether endometrioma is associated with a progressive decline in ovarian reserve, and to compare the rate of decline with natural decline in ovarian reserve.

**DESIGN:** Prospective, observational study.

**SETTING:** Tertiary university hospital, endometriosis clinic.

**PATIENT(S):** Forty women with endometrioma and 40 age-matched healthy controls.

**INTERVENTION(S):** Women with endometriomas who did not need hormonal/surgical treatment at the time of recruitment and were expectantly managed. Controls were age-matched, healthy women. All participants underwent serum antimüllerian hormone (AMH) testing twice, 6 months apart. Sexually active patients with endometrioma also underwent antral follicle count.

**MAIN OUTCOME MEASURE(S):** Change in serum AMH levels.

**RESULT(S):** Median (25th-75th percentile) serum AMH level at recruitment was 2.83 (0.70-4.96) ng/mL in the endometrioma group and 4.42 (2.26-5.57) ng/mL in the control group. The median percent decline in serum AMH level was 26.4% (11.36%-55.41%) in the endometrioma group and 7.4% (-11.98%, 29.33%) in the control groups. Twenty-two women with endometrioma who had antral follicle count (AFC) had median AFC of 10 (8-12) at recruitment and 8 (6.3-10) at 6 months.

**CONCLUSION(S):** Women with endometrioma experience a progressive decline in serum AMH levels, which is faster than that in healthy women.

**KEYWORDS:** Antimüllerian hormone; endometrioma; endometriosis; ovarian reserve

### Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders

<https://doi.org/10.1177/2284026518778793>

First Published June 19, 2018 Other

### Hysteroscopic management of a juvenile cystic adenomyosis

Taner A Usta, Tolga Karacan, Ulviye Hanli, Elif Cansu, Engin Oral

#### Abstract

**Introduction:** Hysteroscopic management of juvenile cystic adenomyosis on a virgin patient with non-touch technique.

**Description:** Juvenile cystic adenomyosis of uterus is a cyst which is surrounded by myometrium and inside of this cyst is filled with hemorrhagic fluid. A 23-year-old virgin patient admitted to endometriosis outpatient clinic. The patient complained of dysmenorrhea, chronic pelvic pain, and abnormal uterine bleeding. A submucosal adenomyotic cyst was, sized 40 mm approximately, determined at posterior wall of uterus by transrectal ultrasonography. She received daily 2 mg dienogest (Visanne®) for 6 months. At the end of 6 months of treatment, the cyst size was still 35 mm. Hysteroscopy was performed with the use of the non-touch technique (vaginoscopic approach). A rigid 2.9-mm hysteroscope with a 12° oblique lens and an outer sheath diameter of 4 mm was used. When the cystic wall was ruptured by bipolar instrument, a chocolate-colored fluid was drained. The operation lasted 10 min. Her postoperative course was uncomplicated. Postoperatively, two dose of leuprolide acetate 11.25 mg (Lucrin depot®-3M; Abbot, Istanbul, Turkey) was prescribed (6 months total). On her sixth month, there was no cyst on transrectal ultrasonography examination. The patient did not exhibit any symptoms.

**Conclusions:** Because the disease affects adolescent girls, fertility issues should be kept in mind during the workup and when operating on these patients. Hysteroscopy is a mini-invasive, safe, and effective option for the treatment of juvenile cystic adenomyosis.

**Keywords:** Juvenile cystic adenomyosis, cystic adenomyosis, hysteroscopy

Gynecol Obstet Invest. 2018 Aug 2:1-10. doi: 10.1159/000489494.

### The Role of Serum Caspase 3 Levels in Prediction of Endometriosis Severity.

Kaya C<sup>1</sup>, Alay I<sup>1</sup>, Guraslan H<sup>1</sup>, Gedikbasi A<sup>2</sup>, Ekin M<sup>1</sup>, Ertaş Kaya S<sup>3</sup>, Oral E<sup>4</sup>, Yasar L<sup>1</sup>.

#### Abstract

**BACKGROUND/AIMS:** To identify the role of serum caspase 3, Annexin A2 (ANXA2), and Soluble Fas Ligand (sFasL) levels in the prediction of endometriosis severity.

**METHODS:** The study was performed on 90 women who were candidates for laparoscopic surgery due to endometrioma or any other benign ovarian cysts detected by ultrasound examination, pelvic pain, or infertility. The control group comprised 29 patients. The second group comprised 29 patients with stage I-II endometriosis and the third group comprised 30 patients with stage III-IV endometriosis.

**RESULTS:** Significant differences were detected between the control and stage III-IV endometriosis groups and between stage I-II and stage III-IV endometriosis groups in terms of caspase-3 levels (both,  $p < 0.001$ ), ANXA2 levels ( $p = 0.007$  and  $p = 0.002$ ), and sFasL levels ( $p = 0.022$  and  $p = 0.044$ ). After receiver operating characteristic analysis, the area under curve was 93% (95% CI 57-82) at 10.7 ng/mL cut-off level for caspase-3 with 90% sensitivity and 87% specificity.

**CONCLUSION:** Serum caspase-3 level may be a reliable predictor of endometriosis severity.

**KEYWORDS:** Apoptosis; Endometriosis; Laparoscopic surgery; Tissue adhesions

Bosn J Basic Med Sci. 2018 Aug 1;18(3):275-278. doi: 10.17305/bjbms.2018.2659.

**The clinical characteristics and surgical approach of scar endometriosis: A case series of 14 women.**

Tatli F<sup>1</sup>, Gozeneli O, Uyanikoglu H, Uzunkoy A, Yalcın HC, Ozgonul A, Bardakci O, Incebiyik A, Guldur ME.

**Abstract**

Scar endometriosis, also referred to as abdominal wall endometriosis (AWE), is a rare form of endometriosis that usually develops in the scar after obstetric or gynecological surgeries, including cesarean section (CS). Recently, the occurrence of scar endometriosis has been increasing together with the increase of CS incidence. Scar endometriosis can be clinically misdiagnosed as hernia, lipoma, or hematoma. Here we retrospectively analyzed the clinical aspects of scar endometriosis and surgical approach in 14 patients from a tertiary hospital, who were treated by surgery, between 2012 and 2017.

The mean age was  $32.71 \pm 8.61$  years (range: 19-45). Palpable mass and cyclic pain at the scar site were the most common complaints. Twelve patients had previously undergone CS, and two patients had undergone a surgery of ovarian endometrioma. The preoperative diagnosis was determined with ultrasonography (US), magnetic resonance imaging (MRI), or computed tomography (CT). Preoperatively, scar endometriosis was diagnosed in 12/14 patients (85.7%), while 2 patients (14.3%) were diagnosed with inguinal hernia.

The treatment was surgical excision in all patients; in addition, mesh repair surgery was performed in 1 patient with recurrent scar endometriosis. Postoperatively, endometriosis was confirmed by histology in all patients. The average size of endometriomas was  $24.71 \pm 6.67$  mm (range: 11-35). No woman had concurrent pelvic endometriosis. In the follow-up period (mean: 9 months) the recurrence of endometriosis was not observed. Scar endometriosis should be considered in all women of reproductive age presenting with cyclic pain and swelling in their abdominal incision sites.

Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders; 2018 Sept 25: doi.org/10.1177/2284026518798331 Review Article

**Laparoscopic evaluation of female pelvic neuroanatomy and autonomic plexuses in terms of gynecologic perspective**

Ahmet Kale, Gulfem Basol, Taner Usta, Hande G Aytuluk

**Abstract**

The nerves located in the deepest areas can be exposed and dissected via laparoscopic magnification. This technological innovation does not only help us to avoid surgery-related complications but also allows us to diagnose the vascular entrapment syndromes. The aim of this article is to demonstrate female neuroanatomy and autonomic plexus via enriched photos and videos to reveal the relationship of the pelvic nervous system with gynecological operations.

## 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 **Prof. Dr. Banu Kumbak Aygün** tarafından yüklenmektedir.

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



## WEBSİTELERİMİZ

Derneğimiz Web siteleri tamamen yenilenmiş olup, tüm sayfalarımıza [www.endometriozis.org](http://www.endometriozis.org) linkimizden ulaşabilirsiniz.  
Endometriozis&Adenomyozis Derneği  
Web Sitesi  
([www.endometriozis.org](http://www.endometriozis.org))



### Endometriozis ve Adenomyozis Derneği

Kocamustafapaşa cad. Etyemez Tekkesi sok. Merih İş Merkezi no:45 Kat:1 Daire:64 Fatih İstanbul  
İdari ve Sosyal İşler sorumlusu:Aylin İleri  
Tel: (0532) 515 69 99  
[info@endometriozisderneği.org](mailto:info@endometriozisderneği.org)



## F SOSYAL MEDYA

Bizi Sosyal medya'dan takip edebilirsiniz!

endometriozisturkiye



Endometriosis Türkiye Facebook sayfamızı ziyaret edebilirsiniz  
<https://www.facebook.com/endometriozisturkiye>

@endometriostr



Twitter sayfamızı takip edebilirsiniz.  
<https://twitter.com/endometriostr>

endometriosis\_tr



Instagram sayfamızı takip edin.  
[https://www.instagram.com/endometriosis\\_tr](https://www.instagram.com/endometriosis_tr)



Facebook grubumuza katılın  
<https://www.facebook.com/groups/1356727754385803>



Youtube Kanalımıza Abone Olun  
<https://www.youtube.com/channel/UCYpW45nWz6N7YJlftUBL3Q>



4<sup>th</sup> European Congress on  
**ENDOMETRIOSIS**  
November 22 – 24, 2018 | Vienna, Austria  
*Endometriosis Upside Down*