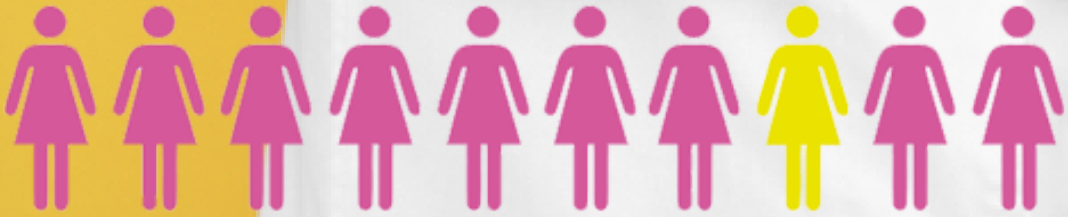


ENDOMETRİOZİS &  
ADENOMYOZİS  
DERNEĞİ  
2009

10. yıl  
2009-2019

# ENDOMETRİOZİS BÜLTEN

Nisan 2019 / Sayı IX



**Her On Kadından Biri Endometriozis**

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

## ÖNSÖZ

### MERHABA

Endometriozis Bültenin 9. sayısında yeniden sizlerle birlikteyiz. Sizlere bültenimizin bu sayısının içeriğinden ve de endometriozis dünyasından kısa kısa bahsetmek isteriz. Bu sayımızda Ocak ayından itibaren endometriozis dünyasında ülkemizde ve yurt dışında olan gelişmelere ulaşacak, yeni yayınlanan makaleleri inceleme şansı bulacak ve Endomart yani endometriozis ayında gerçekleşen aktivitelere tanıklık edeceksiniz.

10 Ocak **Sabancı Center Akbank Genel Merkezde** çalışanlara endometriozis anlattık. **Dr. Banu Kumbak Aygün** tarafından gerçekleştirilen seminer yoğun katılımı ile gerçekleşti. Farkındalık toplantılarımızda gençlerimize üreme sağlığı ve endometriozis anlatmaya devam ettik.

**Endo Okulda** projemiz filizlerini verdi. Yavaş yavaş tüm Türkiye'deki okullarımızı ziyaret edeceğiz. Projenin detayları ve posterimiz, hem bültenimizde hem de sitemizde yerini aldı. 6 Şubatta **Dr. Pınar Yalçın Bahat, SEV Koleji'nden** 150 öğrencilerimizle, 2 Martta **Dr. Eda Üreyen Özdemir, MEV Koleji'nde** 120 öğrencimiz ile ve 30 Mart ta ise **Ankara TEMA Koleji'nde** öğrencilerle buluştuk. Derneğimizin yönetim kurulu üyesi **Dr. Ümit İnceboz, İzmir Bornova Liones** desteği ile **Özkanlar İlk Öğretim Okulu'nda** bir sunum gerçekleştirdi. Endometriozis ve adenomyozis hastalığı hakkında bilgiler verdi. 12 Nisan'da **İstanbul Robert Koleji'nde** olacağız.

Hekimlere yönelik endoakademi toplantılarımız devam ediyor. **10 Şubatta** ise **İstanbul'da Endoakademi** toplantılarımızın 9.'sünü gerçekleştirdik. Yaklaşık 200 kişinin katılımı ile gerçekleşen toplantımızda endometriomalara, adenomyozise ve derin infiltratif endometriozise yaklaşımı konuştuk. Toplantı notlarını bültenimizin bu sayısında bulabilirsiniz.

Mart ayı tüm Dünya'da endometriozis ayı olarak kabul ediliyor. Bu yıl Türkiye Endometriozis ve Adenomyozis Derneği olarak tüm dünya ile beraber yol alıyoruz. **Derneğimizin "Worldwide Endomarch" etkinliklerinin Türkiye temsilcisi** olarak kabul edildiğini gurur ve mutlulukla sizlerle paylaşmak isteriz. Ayrıca Kurucu başkanımız **Dr. Engin Oral, Dünya Endometriozis Derneği Elçi'leri (WES Ambassadors)** arasına alınmıştır. Peki neler mi var Mart ayının programında?

**ENDOMART** Aktiviteleri kapsamında, 11 mart 2019 pazartesi günü **İstanbul Mutfak Sanatları Akademisi'nde (MSA)** Endometriozis'e uygun bir menüyü birlikte hazırlayarak başladığımız programımızın ardından 17 Martta İstanbul'da **Yoga terapist Banu Çadircı** ile; 24 Mart'ta ise **Betül Acar Duyar** ile birlikte İzmir'de **yoga** yaptık. Biraz dinlenmek biraz stres atmak isteyen herkes ve endometriozisle mücadele eden tüm hastalarımızla beraber güzel bir gün geçirdik. 23 Mart ta **Ankara'da** hastalarımız ile birlikte **Eymir Gölü'nde** birlikte yürüyüşün ardından hastalığımız ile ilgili sohbet ettik. Ankara'da **Dr. Onur Topçu** önderliği'nde **Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak EAH** ile **Hacettepe Üniversitesi İşletme kulübü** ve **Ankara Üniversitesi Cebeci Kampüsü'nde** stand açarak Farkındalık Toplantılarımızı gerçekleştirdik. 27 Mart Cuma günü **Başkent Üniversitesi İletişim Fakültesi'nde Dr. Aytaç Tohma** öncülüğünde iletişim fakültesinde endometriozisi anlatıp, 5. Sınıf öğrencileri ile kampüste hastalık hakkında bilgi verdik. 30 Mart Cumartesi günü **Samsun'da** farkındalık yaratmak adına **Dr. Seher Sarı** önderliğinde pedal çevirdik.

Bültenimiz için yurt dışında endometriozise gönül vermiş meslektaşlarımızla buluşmaya ve röportaj yapmaya devam ediyoruz. Bu sayımızda; röportajımızı endometriozise uzun yıllardır çok emek veren **İngiltere'den Sayın Dr. Shaheen Khazali** ile gerçekleştirdik. Röportaj özetine ve videosuna e- bültenimizden ve web sayfamızdan ulaşabilirsiniz.

Bu sayımızdaki "Endometriozis Diğer Branşlar" bölümünde **Dr. Selcen Bahadır "Endometriozis'te Cinsel Yaşam"** yazısı ile konuşumumuz oldu.

**Dr. Pınar Yalçın Bahat** ve **Dernek sekreterimiz Aylin İleri** önderliğinde derneğimiz hastalarından oluşan bir ekip farkındalık yaratmak adına "**Konuşmamız Lazım**" adlı **kısa filmi** çektiler. Ulusal ve uluslararası Sosyal medyada paylaşılan ve büyük ses getiren videomuzu gönüllü olarak çeken ve yöneten **Sn. Sevgi Ortaç, Esra Özban** ve **Derem Cıray'a** derneğimiz ve hastalarımız adına teşekkür ederiz.

Bülten boyunca, hazırladığımız seçilmiş makale özetlerimizin yanı sıra, son üç ayda ülkemizden çıkan Endometriozis makalelerine de ulaşma şansı bulacaksınız. 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**

# Magnimore®



2018 ALTIN HAVAN  
EN İYİ İLAÇ DIŞI  
ÜRÜN ÖDÜLÜ

- Aktif formda
- Taurin içeren tek magnezyum
- Yüksek biyoyararlanım
- Yüksek düzeyde suda çözünme
- Çok iyi düzeyde tolere edilme



İçerik	1 Tablette
ATA-Mg (N-Asetil Taurinat)	459 Mg

## Endometriozis&Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu 2019

### Endometriozis&Adenomyozis Derneği Kurucu Başkanı Prof. Dr. Engin Oral



Prof. Dr. Yücel Karaman  
(Başkan)



Prof. Dr. Engin Oral  
(Başkan Yardımcısı)



Doç. Dr. Taner Usta  
(Genel Sekreter)



Prof. Dr. Ümit Inceboz  
(Sayman)



Prof. Dr. Ahmet Kale  
(Üye)



Prof. Dr. Banu Kumbak Aygün  
(Üye)



Doç. Dr. Ercan Baştu  
(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 [baharyl86@gmail.com](mailto:baharyl86@gmail.com) adresinden bize ulaşabilirsiniz.

# İÇİNDEKİLER

## A SEÇİLMİŞ MAKALELER

- Duyusal sinir kökenli nöropeptitler, endometriozisin gelişimini ve fibrojenizini hızlandırır**  
*Sensory nerve-derived neuropeptides accelerate the development and fibrogenesis of endometriosis Xishi Liu, Dingmin Yan, and Sun-Wei Guo Human Reproduction, 1-17, 2019*
- Hipoksi: Endometriozisin gücü**  
*Hypoxia: The force of endometriosis Wu, M. H., Hsiao, K. Y., & Tsai, S. J. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, J Obstet Gynaecol Res. 2019 Jan, p354*
- Endometriozisin Klinik Teşhisi: Eylem Çağrısı**  
*Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. Agarwal, S. K., Chapron, C., Giudice, L. C., Laufer, M. R., Leyland, N., Missmer, S. A. Taylor, H. S. American journal of obstetrics and gynecology, 2019 Pages 532-541*
- Endometriozis: Menopoza yaklaşan kadınlarda optimal tedavi arayışı.**  
*Endometriosis: seeking optimal management in women approaching menopause. Alio L, Angioni S, Arena S, Bartiromo L, Bergamini V, Berlanda N, Bonanni V, Bonin C, Buggio L, Candiani M, Centini G, D'Alterio MN..., Zupi E. Climacteric, 1-10*
- Adenomyozis varlığı IVF sikluslarında üreme sonuçlarını etkiler mi? 973 hastanın retrospektif analizi.**  
*Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, Chattopadhyay R, Saha I, Chakravarty B. Reprod Biomed. 2019 Jan;38(1):13-21.*
- ACOG Komite Görüşü: Adölesanlarda Dismenore ve Endometriozis Numara 760**  
*ACOG Committee on Adolescent Health Care Number 760 Geri D. Hewitt, MD and Karen R. Gerancher, MD.*

## B DERNEĞİMİZDEN HABERLER "ENDOMART"

## C ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

## D "ENDO UZMAN" RÖPORTAJI

## E SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

## F ENDOMETRİOZİS ve DİĞER BRANŞLAR

## G SOSYAL MEDYA

## EDİTÖRLER

Prof. Dr. Ümit İnceboz  
Uzm. Dr. Pınar Yalçın Bahat  
Uzm. Dr. Bahar Yüksel Özgör

## HAZIRLAMA KURULU

Uzm. Dr. Eda Türeyen  
Uzm. Dr. Aytaç Tohma  
Uzm. Dr. Aslıhan Dericioğlu  
Uzm. Dr. Ayşegül Mut  
Stj. Dr. İhsan Nergis



# HÜLYA KAYHAN

“iyilik size çok yakın”



## ► LAVANTA

Uykusuzluk ve Depresyonda yardımcı olur.

MED16131287

Pubmed 16520572



## ► VETİVERT

Uyku Kalitesini arttırmaya yardımcı olur.

Nursing in clirical care

DOI:101111/nicc12198

source:pubmad



## ► SEDİR

Rahatlama ve Gevşeme sağlar, uykuya geçişi kolaylaştırır.

2014/PMHID:PNIH 0068629



## ► GÜNLÜK

Hem antieflamatuar hem antinosiseptik etkisiyle ağrılarda kullanılır.

Journal of Ethnopharmacology  
89 (2003) 277-283



## ► MİSK ADAÇAYI

Vücut kortizol seviyelerini azaltarak stres üzerinde etkinlik gösterir.

Plytother Res 2014

Dec. 28(12)1897



## ► KARANFİL

Kapsaisin ve cannabinoid 2 reseptörleri üzerinde lokal anestezi etki sağlar.

j.ejphar.2007.01.044



## ► MÜR

NO, TNF, IL-2, PGE2 üzerinde antienflamatuar etkinlik göstererek ağrılarda farklı mekanizmaları birleştirir.

PMCID: PMC4556964



## ► YLANG YLANG

Beta ve teta dalgalarında yaptığı etkilerle anksiyolitik etki sağlar.

Sci Pharm

2016 Nov 29;84(4):724-751



## ► HODAN

Prostaglandin ve eikozanoid dengesini sağlayarak antienflamatuar etki sağlar.

Bone 50: 553-561



@artdehuile\_ f artdehuile

Zekeriyaköy Mah. Kilyos Cad. 1, 2, 3, 4 Apt. No: 249/1 Sarıyer - İstanbul

T1: 0212 202 99 79 T2: 0533 492 81 80 WhatsApp: 0533 492 81 80

E: info@artdehuile.com W: www.artdehuile.com

# A SEÇİLMİŞ MAKALELER

## 1 DUYUSAL SINIR KÖKENLİ NÖROPEPTİTLER, ENDOMETRİOZİSİN GELİŞİMİNİ VE FİBROGENEZİNİ HIZLANDIRIR

Sensory nerve-derived neuropeptides accelerate the development and fibrogenesis of endometriosis Xishi Liu, Dingmin Yan, and Sun-Wei Guo  
Human Reproduction, 1-17, 2019

### GİRİŞ:

Endometriozis üreme çağındaki kadınların % 6-10'unu etkileyen güçten düşüren bir jinekolojik hastalıktır. Endometriozisin üç ana alt tipi vardır; ovaryen endometrioma (OE), derin endometriozis (DE) ve süperfisyal peritoneal endometriozis (PE), ve bu alt tipler, histolojilerine dayanarak, üç ayrı hastalık olarak ve muhtemelen farklı patogenez ve patofizyolojiye sahip olduklarından, uzun süredir kabul görmüştür.

Son çalışmamız, daha önce in vitro ve in vivo deneylerde gösterildiği gibi (Zhang et al., 2016a, 2016b, 2017), hem OE hem de DE lezyonlarının, epitelyal-mezenkimal transizyon (EMT), fibroblast myofibroblast transdiferansiyasyonu (FMT), düz kas metaplazisi (SMM) ve fibrozis (Liu et al., 2018) ile uyumlu hücresel değişiklikler gösterdiğini buldu. DE lezyonları, OE ile karşılaştırıldığında, daha kapsamlı ve geniş EMT, FMT ve SMM geçirmiş gib görünüyor ve sonuç olarak, belirgin şekilde daha yüksek fibrotik içerik göstermiş, ancak daha az vaskülarite göstermiştir. (Liu et al., 2018). Bu, DE'nin gelişmesinde başka hangi faktörlerin sorumlu olduğu sorusunu gündeme getirmektedir.

Daha belirgin olarak DE lezyonları sıklıkla çeşitli sinir pleksuslarına yakındır. Görünüşe göre, bu hiperinnervasyon, endometriotik lezyonlardan salgılanan NGF (Barcena et al., 2011), NT-3 ve hatta tromboksan A2 (TXA2) gibi nötrofinlerden kaynaklanan nörojenezle bağlıdır. Bununla birlikte, muhtemelen lezyonlar semaforin 3A gibi sinir itici faktörler salgıladığı için; salgılanan nötrofinlerin, sempatik nöronlar pahasına duyuşal nöronların üretimini tercih ettiği görülmektedir. Özellikle, duyuşal sinir kökenli substans P (SP) ve reseptörü, nörokinin reseptör 1 (NK1R), endometriozisin gelişimini ve fibrojenезini kolaylaştırabilir. Bu çalışmada, bu hipotezi test etmek için üç bağımsız hayvan deneyi yaptık.

### MATERYAL VE METOD

#### Hayvanlar

SLAC Deney Hayvanları Şirketi'nden (Şangay, Çin) toplamda 143 adet 7 haftalık virjin dişi Balb / C faresi ve 24 adet immünyetmez çıplak Balb / C (nu / nu) faresi satın alınmış ve bu çalışma için kullanılmıştır.

#### Endometriozis İndüksiyonu

Bir haftalık ortama alıştırma işleminden sonra, 7 haftalık donör farelere endometriyumun büyümesini uyarmak için intramüsküler olarak 3 µg / fare östradiol benzoat enjekte edildi. Bir hafta sonra sakrifiye edildiler ve uterusları toplandı. Uterin dokular, ılık steril salin içeren bir Petri kabına konmuştur ve bir makas ile boyuna bölünmüştür.

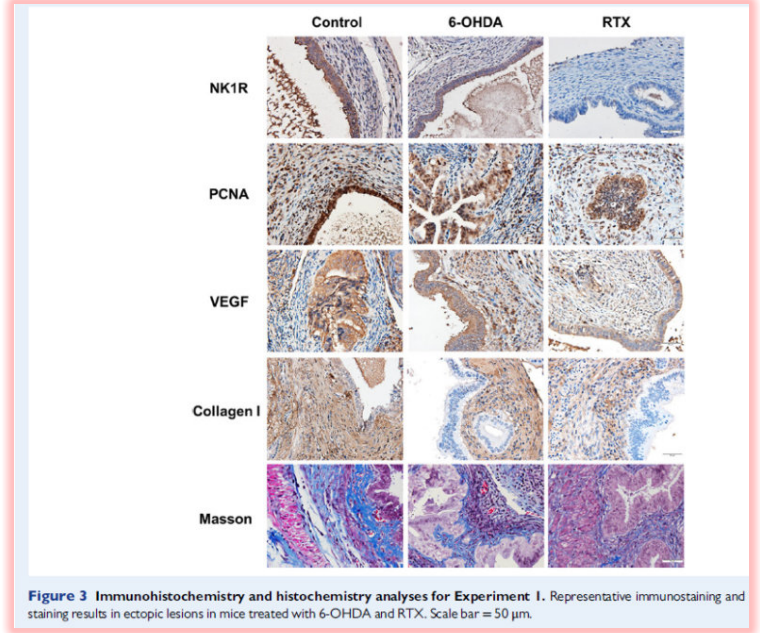


Figure 3 Immunohistochemistry and histochemistry analyses for Experiment 1. Representative immunostaining and staining results in ectopic lesions in mice treated with 6-OHDA and RTX. Scale bar = 50 µm.

### Kimyasal Denervasyon

Fare çalışmalarımızda sırasıyla, sempatik ve duyuşal denervasyon için 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ve resiniferatoksin (RTX) kullandık. RTX seçici olarak küçük, miyelinsiz çoğunlukla C lif duyuşal sinirleri yok eder Yetişkin dişi Balb / C farelerinde 6-OHDA ve RTX'in etkili dozlarını belirlemek için, her birisi için iki doz test ettik, 6-OHDA: 100 mg / kg ve 200 mg / kg; RTX 50 µg / kg ve 200 µg / kg her ikisi de i.p. enjeksiyonla. Varsayılan denervasyonun ne kadar süreceğini ve sonlanacağını görmek için, her gruptan iki fare seri enjeksiyonlardan 3, 7 ve 14 gün sonra, aşağıda belirtildiği gibi sakrifiye edildi.

Tüm farelerin vücut ağırlığı ve ocak gözü gecikmesi, enjeksiyondan önce her seferinde (Gün -3, 2, 7, 12) ve servikal dislokasyon ile sakrifikasyon öncesi (Gün 14) ölçüldü ve kaydedildi. Karın boşlukları hemen açıldı ve tüm lezyon dokuları toplandı. Her bir faredeki tüm lezyonların toplam ağırlığı değerlendirildi ve hemen % 4 paraformaldehitte sabitlendi ve patolojik inceleme, histolojik ve immünohistokimyasal analizler için parafine gömüldü. Endometriotik epitel ve stroma hematoksilen ve eozin (H&E) boyaması ile doğrulandı.

### Ocak gözü testi

Fareler test odasına getirildi ve testten önce 10 dakika ortama alışmaları için izin verildi. Termal stimülasyonlara arka pençelerin çekilme gecikmeleri saniyeler içinde belirlendi. Farenin silindire yerleştirildiği andan itibaren, geri çekilme kriteri arka pençelerinin sallanmasını veya yalanmasını veya ocak gözünün üzerinde zıplamayı içeriyordu. Gecikme, 60 dakikalık aralıklarla ayrılmış iki seansın ortalaması olarak hesaplandı.

## Cerrahi denervasyon

Duyusal denervasyonun lezyon gelişimi üzerindeki etkisini daha da doğrulamak için ayrıca cerrahi denervasyon yaptık. Tüm deney prosedürü boyunca, bütün nude farelere her 3 günde bir 100 µg / kg estradiol benzoat enjekte edildi.

Cerrahi denervasyon için, nude farelere i.p. 300 mg / kg kloral hidrat enjeksiyonu ile anestezi yapıldı ve nörektomi daha önce tarif edildiği gibi yapıldı. Kısaca paravertebral çizgide yaklaşık 2 cm uzunluğunda bir orta hat kesisi yapıldı. Deri ve deri altı dokular ayrıldı ve T9-L1 omurları arası ortaya çıkarıldı. Sinir kökleri tek taraflı olarak ortaya çıkarıldı ve sinir ~ 0.5 cm uzunluğunda trifurkasyon noktasının distalinden kesildi, bunu takiben yara kapandı.

İnsan endometriotik dokuları, 31-38 yaşları arasında (ortalama = 34.7 yıl), laparoskopik ve histolojik olarak OE tanısı almış, ancak ameliyattan önceki 3 ay içinde hormonal tedavi uygulanmayan üç hastadan toplandı.

Transplantasyondan iki hafta sonar tüm fareler sakrifiye edildi. Vücut ağırlığı ve ocak gözü gecikmesi, denervasyon cerrahisi, transplantasyondan ve sakrifikasyondan önce değerlendirildi ve kaydedildi. Ardından sırt tarafındaki tüm lezyonlar hemen eksize edildi ve miktar tayini, histokimyasal ve immünohistokimyasal (IHC) analizi için işlendi.

## SONUÇLAR

### 6-OHDA ve RTX, farelerde spesifik denervasyonu uyarır

Kimyasal denervasyonun spesifik sinir lifleri üzerindeki etkisini gösterdiğinden emin olmak için, biz ilk olarak sempatik sinirler üzerindeki 6-OHDA kaynaklı denervasyonu ve duysal DRG nöronlarındaki RTX kaynaklı denervasyonu inceledik. Gördük ki, seri halinde i.p. 6-OHDA (200 mg / kg) enjeksiyonu, TH-pozitif nöronların ortalama floresans yoğunluğunu aşamalı olarak azaltmış ve 14. Günde en düşük seviyeye ulaşmış, bu da kontrol grubundakilerin sadece % 9.7'sini oluşturmuştur.

Benzer şekilde, farelerde seri i.p. RTX enjeksiyonu (200 µg / kg), CGRP + nöronların ortalama floresans yoğunluğu kademeli olarak azalmış, ayrıca 14. Günde en düşük seviyeye ulaşarak kontrol grubundakilerin sadece % 8,5'ini oluşturmuştur. Uygulanan işlemde otürü hiç bir fare ölmemiştir. Böylece, kullandığımız doz ve enjeksiyon programı ile 6-OHDA ve RTX farelerde sırasıyla sempatik ve duysal sinirleri etkili bir şekilde denerve etmiştir. Kimyasal denervasyon, farelerde bazı gözle görülür fizyolojik değişikliklerle sonuçlandı. 6-OHDA uygulamasından sonraki ilk birkaç saat boyunca, fareler sırtını kamburlaştırdı, tüylerini kabarttı ve motor aktivitesi azaldı; ki bu spesifik sempatik denervasyonu gösteren bir işarettir. Bunlara ek olarak, tüm deney süreci boyunca değişen derecelerde ishal gözlemlendi ve bu durum deney boyunca sürerek, desensitize bir sempatik sinir sisteminin göstergesi olarak aşamalı kilo kaybı ile sonuçlandı.

### Kimyasal denervasyon lezyon boyutunu küçültür ve endometriozis indüklenmiş farelerde hiperaljezi geliştirir

Sempatik ve duysal sinirlerin denervasyonu, kontrollerle karşılaştırıldığında lezyon ağırlığını sırasıyla % 43,2 (±% 23,1) ve % 68,7 (±% 20,3) oranında düşürdü. Özellikle, duysal denervasyon lezyon ağırlığında sempatik denervasyona göre anlamlı derecede daha fazla azalma sağlamıştır.

Sempatik denervasyon indüksiyondan sadece 2 gün sonra belirgin şekilde azalmış, bu da sempatik denervasyonun, endometriozis ile ilişkili hiperaljeziyi duysal denervasyonda olduğu gibi iyileştirmediğini ve aslında onu daha da kötüleştirdiğini göstermiştir.

### Kimyasal denervasyon, proliferasyon, anjiyogenez ve fibrozis için belirteçlerin lezyonel ekspresyonunu azaltır

Lezyon örneklerinde Masson trikrom boyaması ile birlikte NK1R, PCNA, VEGF ve kolajen I'in IHC analizinde yaptık.

Not olarak, NK1R boyanması ektopik endometriyumun hem epitelyal hem de stromal bileşenlerinde, özellikle epitelyal bileşeninde bulunmuştur, ancak hem duysal hem de sempatik denervasyon boyanma derecelerini anlamlı derecede düşürmüştür. Duysal sinir liflerin azalmasına bağlı olarak SP'nin duysal sinirler tarafından azalmış salgılanmasından otürü, özellikle duyu denervasyonlu farelerde NK1R boyama seviyeleri, sempatik denervasyon alan farelere göre anlamlı derecede daha düşüktü.

### Cerrahi denervasyon endometriozis gelişimini yavaşlatır

RTX güçlü bir NF-κB inhibitörü olarak bilinmektedir hatta NF-κB'nin endometriozdaki rolü iyi belgelenmiştir. RTX ile tedavi edilen grupta gecikmiş lezyon gelişimi, belki de azımsanmayacak düzeyde, bastırılmış NF-KB aktivitesine bağlanabilir. Duysal denervasyonun lezyon gelişimi üzerindeki etkisini daha fazla belirlemek için, spinal sinirleri keserek bir denervasyon ameliyatı yaptık. Spinal kordun hemen dışındaki dorsal köke sarılan trifurkasyon noktasına ~0,5 cm distal mesafede duysal sinirleri kestik. Kimyasal denervasyon deneyinin sonuçları ile uyumlu olarak endometriozun indüksiyonundan öncesi ve sonrası denervasyon, lezyon ağırlığını, kontrollere kıyasla, sırasıyla, % 64.4 (±% 47.3) ve % 60.5 (±% 20.9) oranında azaltmıştır. İndüksiyon öncesi denervasyon, lezyon ağırlığında indüksiyon sonrasına göre daha fazla azalma ile sonuçlanırken, fark istatistiksel anlamlılık seviyesine ulaşamamıştır.

Cerrahi denervasyondan kaynaklanan yavaşlayan lezyon büyümesi ile uyumlu olarak, başlangıçta (P=0.58) veya indüksiyondan 3 gün öncesinde böyle bir fark bulunmasa da, deney sonunda üç grup arasında ocak gözü gecikmesinde anlamlı derecede bir farklılık vardı (P=0.002).



Özellikle, indüksiyon öncesi ve sonrası gruplardaki farelerin her ikisinde de denervasyonsuz farelere göre anlamlı şekilde daha uzun gecikme vardı.

Üç histolojik boyama metodu neredeyse aynı sonuçlar verdi; herhangi iki yöntem arasındaki korelasyon katsayısı 0,97 veya daha büyük ( $P < 3.3 \times 10^{-16}$ ). Tüm boyanma yöntemlerine göre, indüksiyondan öncesi ve sonrası denervasyon, kontrollere kıyasla lezyonal fibrozisin derecesini anlamlı derecede azalttı. Optik mikroskopta, kontrol grubunun Picro-Sirius kırmızı boyalı kısımları çoğunlukla stromada kollajen liflerini işaret eden parlak kırmızı renkte görünürken; cerrahi olarak kısırlaştırılmış farelerden alınan lezyonlar, endometriotik epitelyal ve stromal kısımlarda ve ayrıca vasküler epitelde çoğunlukla sarı renkte görünür. Van-Gieson boyaması, çoğu sefer, kontrol grubundaki kollajen liflerini işaret eden kırmızı renkte iken; hemindüksiyon öncesi hem de sonrası grupların lezyonlarında en çok epitel ve kas liflerinin (çoğunlukla epitelde) lekeli sarımsıtrak renkte boyandığı görülmüştür. Önemli olarak, lezyonel fibrozisin derecesi, ocak gözü gecikmesi ile negatif korelasyon gösterdi.

Tutarlı bir şekilde, endometriotik lezyonlardaki NK1R boyanma seviyeleri, lezyon ağırlığı ve fibrozisin derecesi ile pozitif korelasyon gösterdi, ancak ocak gözü gecikmesi ile negatif korelasyon gösterdi. Lezyon ağırlığı ayrıca fibrozisin derecesi ile koreledir. Kimyasal denervasyon verileriyle birlikte, duysal denervasyonun lezyon gelişimini yavaşlattığı sonucuna varılabilir.

#### **Lezyonal fibrojenesi NK1R antagonizması yavaşlatırken, NK1R aktivasyonu hızlandırır**

Kontrollerle karşılaştırıldığında, SP infüzyonu alan farelerde belirgin şekilde daha ağır / daha büyük lezyonlar varlığını bulduk, ancak endometriozis indüksiyonundan önce veya sonra oluşturulan NK1R antagonizmasının, lezyon ağırlığını anlamlı derecede azalttığını bulduk. Bu, NK1R inhibitörünün önleyici uygulamasının, endometriotik lezyonların başlangıç büyümesini geciktirebileceğini belirtir.

Ayrıca endometriotik lezyonlardaki fibrozisin derecesinin ve EMT, FMT, SMM'nin belirteçlerinin IHC ve histolojik analizlerini yaptık. Beklenildiği gibi, SP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek NK1R ekspresyonu varken hem öncesi hem de sonrası gruplarında hemen hemen hiç lezyonal NK1R ekspresyonu yoktu, kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü. Lezyonal fibrozisin derecesinin, lezyon ağırlığı ile pozitif korele olduğu, ancak ocak gözü gecikmesi ile negatif korele olduğu bulundu.

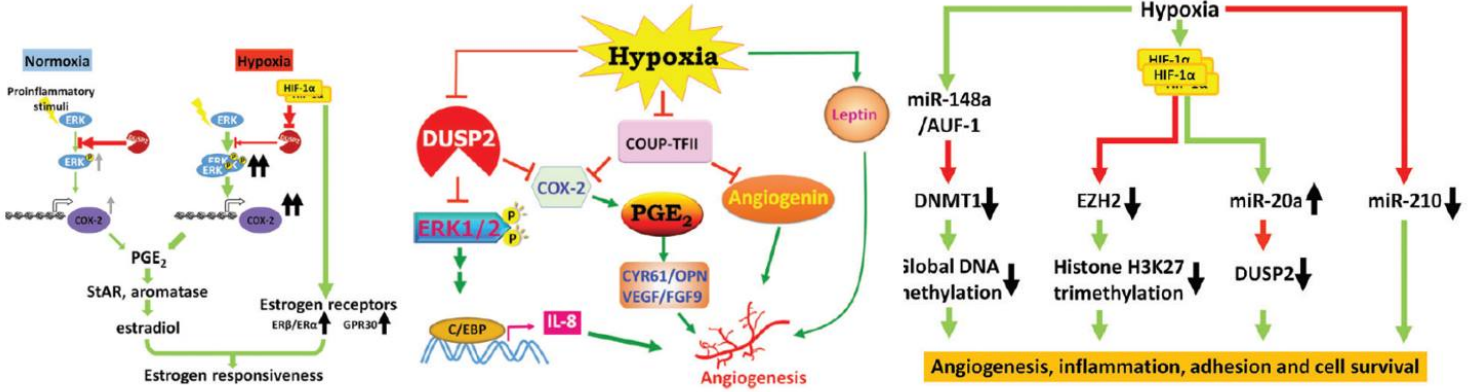
Özetle, bu çalışmada, duysal denervasyonun EMT, FMT, SMM ve fibrojenenin uyarılmasında aktif rolü olan endometriotik dokudaki SP/NK1R sinyal yolağını baskılayarak endometriozisin fibrojenesini ve gelişmesini yavaşlattığını gösterdik. Bizim çalışmamız duysal sinirlerin ağır iletimindeki bilinen geleneksel rollerine ek olarak endometriotik hücrelerde lezyon gelişimini arttıran aktif aksesuarlar olduğunu göstermiştir. Duyusal sinirler, endometriozis gelişiminde yine başka bir suçludur ve bu nedenle, NK1R endometriozis tedavisi için kabul edilebilir bir ilaç hedefi olabilir.

***Derneğimiz hastalığa dikkat çekmek adına tüm kadrosu hastalarımızdan oluşan aynı zamanda yönetmenliğini ve senaristliğini de hastalarımızın yaptığı "Endometriozis için Konuşmak Lazım" adlı kısa video'yu çekti. Videomuz sosyal medyada kısa sürede büyük ilgi görürken, yurtdışı endometriozis sitelerinde de paylaşıldı.***



## 2 HİPOKSİ: ENDOMETRİOZİSİN GÜCÜ

Hypoxia: The force of endometriosis Wu, M. H., Hsiao, K. Y., & Tsai, S. J. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, J Obstet Gynaecol Res. 2019 Jan, p354



### Giriş

Retrograd menstrüasyon teorisine göre, dökülen endometrial dokular ilk önce vasküler desteklerini kaybeder ve hipoksik stresle karşı karşıya kalır. Bu şartlar altında, bu dokuların, düşman mikroçevrede hayatta kalabilmek için bazı sistemler geliştirmeleri gerekir. Hipoksi, birçoğu hipoksi ile uyarılabilir faktörlerin (HIF) transkripsiyonel regülasyonu aracılığıyla çok sayıda fizyolojik ve patolojik süreci kontrol eden bir ana düzenleyicidir. HIF, heterodimerik kompleksi oluşturmak için iki alt birimden ( $\alpha$  ve  $\beta$ ) oluşur. Aril hidrokarbon nükleer translokator olarak da bilinen HIF-1 $\beta$ , normoksi ve hipoksi koşulları altında kararlı bir halde bulunur. Buna karşılık,  $\alpha$  alt birimi, ortamdaki oksijen konsantrasyonu altında hızlı bir şekilde bozunur, ancak HIF-1 $\alpha$ 'nın hidroksilasyondan ve dolayısıyla 26S proteazom tarafından parçalanmasını önleyen prolin hidroksilazların enzimatik aktivitesinin olmamasından dolayı çekirdekte hipoksik şartlar altında biriktirilir.

Hipoksi ile indüklenebilen faktörler, uterus dahil endokrin ve üreme organlarında çok önemli fonksiyonlara sahiptir. Endometrial hücrelerde HIF varlığı ilk önce bu yüzyılın erken dönemlerinde keşfedildi. HIF-1 $\beta$ , menstrel siklus boyunca sürekli olarak eksprese olur ve proliferatif faz sırasında glandüler hücrelerde maksimum seviyelerine ulaşırken, hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 alfa (HIF-1 $\alpha$ ), esas olarak fonksiyonel tabakadaki sekretuar ve menstrüel fazlarda eksprese eder. Bu bulgular HIF'in normal endometrial fonksiyonlarını sürdürmede bazı önemli roller oynayabileceğini düşündürmektedir. Endometriozisde HIF-1 $\alpha$ 'nın patolojik fonksiyonunu açıkça gösteren ilk kanıt 2007'de bildirilmiştir. Wu ve ark., ektopik endometriotik lezyonlarda, HIF-1 $\alpha$  mRNA'nın düzeylerinin, eşleştirilmiş ötopik endometrial dokularla karşılaştırıldığında belirgin şekilde artmış olduğunu gösterdi. HIF-1 $\alpha$ 'nın yükselmesi, daha önce endometrial hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilen leptin ekspresyonunu uyarır. Bu öncül gözlemi takiben, çok sayıda makale, endometriozis gelişimi sırasında HIF-1 $\alpha$ 'nın fonksiyonunu ve regülasyonunu bildirmiştir. Bu derlemede, endometriozisin patolojik süreçlerinde hipoksi (ve HIF-1 $\alpha$ ) 'nın düzenleyici rollerini aydınlatmak için steroidogenez, anjiyogenez ve epigenetik düzenleme gibi üç kritik işleme odaklanacağız.

### Hipoksi endometriotik hücrelerde östrojen aksını düzenler

Endometriozis başlangıcı ve gelişimi östrojene güçlü olarak bağımlıdır. Over kökenli östradiolün yanı sıra, ektopik endometriotik stromal hücrelerin, steroidojenik akut düzenleyici protein (StAR) ve diğer steroidojenik enzimler, özellikle aromatazın aberran ekspresyonu nedeniyle kolesterol kullanarak de novo sentezleyebileceği bildirilmiştir. İlginç şekilde, StAR ve diğer steroidojenik enzimlerin ekspresyonu, PGE2 tarafından, endometriotik stromal hücreler ve peritoneal makrofajlardaki COX-2 aşırı ekspresyonu nedeniyle upregüle olmaktadır. Ektopik endometriotik stromal hücrelerin, COX-2 aşırı ekspresyonu açısından sitokinlere (interlökin-1 $\beta$  gibi) stimülasyonuna en az 100 kat daha duyarlı olduğu bilinmektedir. 2011 yılında, Wu ve ark. COX-2 promoter duyarlılığının artması için hipoksinin önemli bir faktör olduğunu belirtmişlerdir. Hipoksinin, bir ERK / p38 MAPK'ye özgü fosfataz olan çift özgülüklü fosfataz 2'yi (DUSP2) baskılayarak hücre dışı sinyalle düzenlenmiş kinazın (ERK) ve p38 mitojenle aktifleştirilen protein kinazın (MAPK) uzun süreli aktivasyonuna neden olan itici güç olduğunu gösterdiler. Ektopik endometriotik stromal hücrelerde HIF-1 $\alpha$  düzeyi artmış olduğundan ve dolayısıyla düşük bir DUSP2 düzeyi olduğundan, bu nedenle, bu hücrelerde fosfo-ERK ve fosfo-p38 MAPK'nın defosforilasyonu yetersizdir. Sonuç olarak, ERK ve p38 MAPK sinyalinin süresi ve büyüklüğü, egzogen uyarı üzerine artar. Bu ERK ve p38 MAPK downstream sinyalinin uzun süreli aktivasyonuna yol açar ve sonuçta COX-2 gen aktivitesinde bir artışa yol açar. Birlikte ele alındığında, bu veriler hipoksinin ektopik endometriotik stromal hücrelerde estradiolün, de novo biyosentezini desteklediğini göstermektedir.

Hipoksi, sadece östrojen biyosentezini düzenlemez, aynı zamanda östrojen duyarlılığını da modüle eder. İki nükleer reseptör izoformu (östrojen reseptörü alfa (ER $\alpha$ ) ve östrojen reseptörü beta (ER $\beta$ )) ve östradiol için bir G protein-bağlantılı reseptör (GPR30) vardır. Üç östrojen reseptörünün tümü, endometriozisin gelişimi ve devamına katkıda bulunur. Fare uterusu implante edilmiş bir modelde, ER $\alpha$  veya ER $\beta$ 'nin yıkılması, endometriotik benzeri lezyonların büyümesini engellerken, GPR30 selektif bir ligand ile uygulama, ötopik endometrial stromal hücrelerin çoğalmasını teşvik eder. Endometriozisli kadınlarda ER $\alpha$ , ER $\beta$  ve GPR30'un anormal ekspresyonu bildirilmiştir. ER $\alpha$  down regülasyonu ve / veya ER $\beta$  up regülasyonu endometriotik dokuda bulunur ve bu ER $\beta$  / ER $\alpha$  oranının daha yüksek olmasına neden olur, oysa GPR30 endometriotik dokularda aşırı eksprese edilir. İlginçtir ki, hipoksi ER $\alpha$ , ER $\beta$  ve GPR30'un ekspresyonunu

düzenleyen kritik bir faktör olarak bulunmuştur. Ötopik endometrial stromal hücrelerin hipoksi ile tedavisi ERβ'yi indükler, ancak ERα ekspresyonunu inhibe eder, ERβ / ERα oranında belirgin bir artışa yol açar. ERα ve ERβ'nin hipoksi ile uyarılması üzerindeki baskılayıcı etki, HIF-1α'ya bağımlı transkripsiyonla düzenlenir. Benzer şekilde, GPR30, östrojenin antiapoptotik etkisine katkıda bulunan HIF-1α'ya bağımlı bir şekilde hipoksi ile de düzenlenir. Daha ilginç olarak, östrojenin, HIF-1α'nın nükleer birikimini indüklediği gösterilmiştir ve bu etkinin bir antiöstrojen antagonisti tarafından bastırılabilirliği gösterilmiştir. Birlikte alındığında, östrojen / ER ve hipoksi / HIF-1α arasındaki kısır döngü, endometriotik lezyonların oluşmasını destekleyebilir.

### Hipoksi, anjiogenezi düzenler

Periton boşluğunda retrograd endometrial dokular için en büyük zorluklardan biri, oksijen, besin ve metabolit alışverişi için fonksiyonel bir vasküler ağ oluşturmaktır. Sınırlı oksijen seviyesine neden olan bu kısıtlamanın üstesinden gelmek için hücrelerin, endotel hücrelerinin toplanması ve modüle edilmesi, yani anjiogeneze uğraması kabiliyetine sahip olmaları gerekir.

Hipoksi, anjiogenezin iyi bilinen bir ana düzenleyicisidir. Normal endometriumda, hipoksi tedavisi hem epitelyal hem de stromal hücrelerde birkaç vasküler endotel büyüme faktörü A (VEGF-A) izoformunun ekspresyonunu indükler, bu da hipoksi ve VEGF-A'nın endometrioziste anjiogenezi modüle edebileceğini gösterir. Bu görüşü destekleyen bir bulgu da, endometriozisli kadınlardan toplanan periton sıvıları içindeki VEGF-A seviyeleri kontrol grubundakilerden daha yüksek olmasıdır. Ayrıca, bir endometriozis fare modelinde HIF-1α ekspresyonunun inhibisyonu, VEGF-A ekspresyonunu baskılar ve sonuç olarak endometriotik benzeri lezyonların boyutunun azalmasına neden olan anjiogenezi bloke eder. Her ne kadar hipoksinin neden olduğu VEGF-A ekspresyonunun engellenmesi anjiogenezi bozsa da, intraperitoneal enjeksiyonla VEGF-A seviyesinin restorasyonu, endometriotik benzeri lezyonların gelişimine katkıda bulunmaz, bu da diğer anjiogenik faktörlerin, endometriotik dokularda vasküler remodelling sürecine katkıda bulunduğunu gösterir.

Leptin, güçlü bir anjiogenik faktördür. Leptin sinyalinin, leptin antagonisti ile karşılaştırılması veya leptin reseptörü olmayan farelerden türetilen endometrial dokuların implantasyonu ile bloke edilmesi, vasküler lezyonların azalmasına neden olur. Leptin, endometriotik hücrelerde HIF-1α'ya bağımlı bir şekilde aberran şekilde eksprese edildiğinden, hipoksinin neden olduğu anjiogenezin, en azından kısmen leptinin uyarıcı etkisiyle de aracılık edilebileceğine inanmak mantıklıdır.

Endometrial stromal hücrelerin hipoksi ile tedavisi COUP-TFII ekspresyonunu inhibe eder ve anjiogenin derepresyonuna yol açar. Buna karşılık, anjiogenin hipoksi ile indüklenen up regülasyonu, hipoksi ile indüklenen anjiogenin ekspresyonunun COUP-TFII'ye aracılık ettiğini gösteren doğrudan kanıt sağlayarak COUP-TFII'nin forse edilmiş ekspresyonu ile bloke edilebilir. HIF-1α'nın düzeyi yükseldiğinden ve endometriotik stromal hücrelerde COUP-TFII down regüle olduğu için, anjiogeninin endometriotik lezyonlarda aşırı eksprese edilmesi şaşırtıcı değildir. İlginçtir ki, normal endometrium ve endometriotik lezyonların immünohistokimyasal boyama ile incelenmesi, CD31-pozitif boyamanın (endotel hücrelerinin markeri), insan endometriotik lezyonlarında anjiogenin-pozitif hücreler ile ko-lokalize olduğunu, ancak normal endometriumda olmadığını gösterir. Bu sonuç, normal endometrium ve endometriotik lezyonlardaki anjiogenezi mekanizmalarının farklı olduğunu gösterebileceğinden klinik olarak heyecan vericidir, çünkü anjiogenezin yeni terapötik rejimlerin geliştirilmesi için potansiyel bir moleküler hedef olabileceğini vurgulamaktadır.

Sistein bakımından zengin protein 61 geni (CYR61), osteopontin ve FGF951 dahil olmak üzere bir grup anjiogenik faktörün hipoksi ile up regüle olduğu tespit edildi. Bir CCN protein ailesi olan CYR61'in neovaskülarizasyonun gerçekleştiği bölgelerde olduğu ve anjiogenezi de rol alan avβ3 integrinine bir ligand olduğu bulunmuştur. CYR61'e benzer şekilde, osteopontin, hem in vitro hem de in vivo modellerde gösterilen başka bir güçlü anjiogenik faktördür. CYR61, FGF9 ve osteopontin, endometriotik dokularda anormal şekilde eksprese edilir ve bu ekspresyon ötopik stromal hücrelerde hipoksi tedavisi ile tekrarlanabilir. İlginç şekilde, CYR61, FGF9 ve osteopontin düzeylerinin yükselmesi, HIF'e bağlı bir epigenetik düzenleme şeklinde hipoksi ile indüklenir. Hep birlikte ele alındığında, bu veriler mikroçevresel hipoksik stresin endometriotik lezyonlarda vaskülaritenin uygun şekilde gelişmesini sağlamak için birden fazla aracı / yolla anjiogenezi tetiklemek için kritik bir faktör olduğunu göstermektedir.

### Hipoksi aracılı epigenetik düzenleme

Kümülatif kanıtlar endometriozisin epigenetik bir hastalık olduğunu gösterir. Endometriozis hastalarında ötopik ve ektopik endometrial hücreler arasındaki özdeş genetik arka plana rağmen, çok sayıda çalışma bu iki dokunun biyokimyasal özelliklerinde önemli farklılıklar bulunduğunu bildirmiştir. Ektopik endometriotik hücrelerin belirgin biyokimyasal doğası, hayatta kalma, çoğalma, göç, farklılaşma ve anjiogenezi için önemli olan bazı genlerin, epigenetik olarak düzenlenmesine bağlıdır. Genomla ilgili son araştırmalar, kanser dışı endometriozis örneklerinde, bazı kansere ilerleyebilecek gen mutasyonları olduğunu gösterse de, bunlar tamamında olmasa da, sadece glandüler epitel hücrelerinde sınırlıdır ve daha önemlisi, somatik fakat germline olmayan mutasyonlardır. Bundan yola çıkarak, endometriozisin genetik bir hastalık olmadığı anlaşılır.

Epigenetik düzenleme, DNA metilasyonu, histon modifikasyonu ve kodlamayan RNA aracılı gen ekspresyonu olmak üzere üç farklı mekanizma tipini içerir. Epigenetik kodların değiştirilmesi, hücresel fonksiyonu modüle etmenin dinamik ve ekonomik bir yolu olan genetik kompozisyonu değiştirmeden gen ekspresyon profillerinin regülasyonuna yol açar. DNA'nın 50-konumunda (5mC) sitozinin metilasyonu sıklıkla gen sessizliğine yol açar. DNA metilasyonu, DNA metiltransferaz (DNMT) ile katalize edilir ve on-onbir translokasyon (TET) enzimi ile uzaklaştırılır. DNMT1, DNMT3a, DNMT3b ve DNA metiltransferaz 3 benzeri (DNMT3L) içeren dört DNMT vardır. DNMT3L, testislerde spesifik olarak eksprese edilirken, diğerleri her hücre tipinde ve her yerde eksprese edilir. DNMT1, tam metillenmiş DNA molekülü olmak için hemi-metillenmiş DNA'yı katalize eden ve bakım DNMT'si olarak adlandırılan bir enzimdir. Diğer üç DNMT, metillenmemiş sitozine bir metil grubu ekleyen de novo metil

transferazlardır. Buna karşılık, TET proteinleri (TET 1/2/3), 5mC'nin 5-formil sitozin ve 5-karboksil sitozini oluşturmak üzere TET proteinleri tarafından oksitlenen, 5mC'nin 5-hidroksimetilsitosin (5hmC) 'ye dönüşümünü katalize eder. Promotor bölgenin, östrojen reseptörü  $\beta$ , progesteron reseptörü steroidojenik faktör-1, homeobox A10, ve aromataz gibi bazı genlerde aberran metilasyonu rapor edilmiştir. Bununla birlikte, bunlar sadece altta yatan mekanizma hakkında derinlemesine araştırma yapılmadan yayınlanan sporadik çalışmalaradır.

Endometriozisteki DNA metilasyon değişikliğinin kapsamlı bir araştırması, Hsiao ve arkadaşları tarafından yapılmış, DNMT1'in değil, DNMT3a veya DNMT3b'nin ekspresyonunun, endometriozisi olan hastalardan elde edilen stromal hücrelerde azaldığını bildirilmiştir. Sonuç olarak, endometriotik stromal hücrelerde global hipometilasyona neden olan global 5mC seviyeleri azalır. Endometriotik stromal hücrelerde, DNMT1 down regülasyonuna neden olan ana faktör hipoksik strestir. Hipoksi, mRNA'sını stabilize etmek için DNMT1 transkriptinin translasyona uğramış 30 bölgesine (UTR), miR-148a ve AU bakımından zengin element bağlama faktörü 1'i (AUF-1) çağırır. Sonuç olarak, endometriotik stromal hücrelerde DNMT1 proteini ve ardından 5mC seviyeleri azalır (Şekil 3). Bu, endometriotik stromal hücrelerde genlerin anormal ekspresyonuna neden olur. Örneğin, GATA6, HOXA3 ve SLC16A5, bağımsız bir genom çapında çalışma tarafından endometriotik stromal hücrelerinde hipometile olduğu bilinen genler, normal endometrial stromal hücreler 48 veya 72 saat boyunca hipoksi koşulu altında kültürlendiğinde, up regüle olurlar. Hipoksi aracılı DNA hipometilasyonuna bağlı gen ekspresyonu ve fonksiyonlarının ayrıntılı bir karakterizasyonu, endometriozis etiolojisinin farklı boyutlarını görmemizi sağlayabilir.

Kodlamayan RNA, microRNA (miRNA), 85 uzun kodlama yapmayan RNA ve dairesel RNA gibi, kısa ve kodlama yapmayan RNA içerir. MicroRNA, hedef gen ekspresyonunu mRNA degradasyonu veya translasyon baskısı yoluyla modüle eden küçük kodlayıcı olmayan RNA'dır (genellikle 30 nükleotitten daha az); fakat uzun kodlamayan RNA (> 200 nükleotitler) ve dairesel RNA, fonksiyonlarını up veya down regülasyon ile uygular. MiRNA'nın endometriozisteki biyolojik işlevi, inflamasyon, doku onarımı, hücre proliferasyonu, apoptoz, hücre dışı matris remodelingi ve anjiogenezde gösterilmiştir. HipoksamiR olarak bilinen yüzlerce miRNA'nın hipoksi ile düzenlendiği gösterilmiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, endometrioziste çok az hipoksamiR bulunur. İlk çalışılan miRNA, miR-20a'dır. MiR-20a'nın ekspresyonunun, ektopik lezyonlarda, ötopik endometrial dokulardakine kıyasla daha yüksek olduğu bildirilmiştir.

Endometrioziste hipoksi aracılı gen ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilen ikinci miRNA, miR-148a'dır. MiR-148a, endometriotik stromal hücrelerde aşırı eksprese edilir, ancak hipoksi tarafından indüklenmez. Hipoksi koşulu altında, miR-148a, mRNA'nın bozulmasını teşvik etmek için AUF-1 ile koordine olduğu DNMT1'in 30 UTR'sine çağırılır. Sonuç olarak, endometriotik stromal hücrelerin pasif global hipometilasyona yol açan DNMT1 proteini seviyesi azalır. Son zamanlarda, başka bir hipoksamiR, miR-210'un işlevi incelenmiştir. MiR-210 seviyesi, muhtemelen hipoksi aracılı artmış HIF-1a transaktivasyonunun aracılık ettiği ektopik endometriotik stromal hücrelerde yükselir. Hipoksi, otofajiyi arttırmak ve hücre yaşamını arttırmak için miR-210 ekspresyonunu indükler. Endometriotik hücrelerde tüm miRNA'ların up regüle edilmediğine dikkat edilmelidir.

Memeli hücrelerinde hipoksamiRlerin sayısını ve endometriozisin patogenezinde hipoksinin kritik fonksiyonunun düşünülmesi, bir çok hipoksamiRin, endometriozis üzerindeki etkilerinin araştırılmamasına neden olabilir. Endometriozis epigenetik bir hastalık olarak kabul edildiğinden, hipoksi ile düzenlenmiş epigenetik modülatörlerin endometriozis patogenezinde düzenlenmesi ve işlevini çözmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır

### **Hipoksi aracılı gen ağını, potansiyel tedavi yaklaşımları için hedef almak**

Endometriozis, mevcut tedavi rejimlerinin verimsizliğini vurgulayan, gen-gen ve gen-mikroçevre etkileşimlerini içeren karmaşık bir hastalıktır. Yukarıda tartışıldığı gibi, hipoksi, endometrioziste en önemli iki işlem olan östrojen biyosentezi / duyarlılık eksenini ve anjiogenez sistemini düzenler. Glikoz metabolizmasının değiştirilmesi ve immün fonksiyon bozukluğunun değiştirilmesi gibi başka birçok süreç, doğrudan veya dolaylı olarak hipoksi ve down regülasyon mekanizmaları tarafından düzenlenir. Bu nedenle, hipoksi aracılı gen ağının hedeflenmesinin aynı anda birkaç süreci bloke edeceğini ve endometriozis tedavisi için daha iyi bir sonuç vereceğini önermek mantıklıdır. Bu amaca ulaşmak için, doğrudan HIF-1 $\alpha$  tarafından düzenlenen hedefleri belirlemek için biyoinformatik ve sistem biyolojisi yaklaşımları kullanılmalıdır. Son zamanlarda, birkaç büyük ölçekli veritabanının analitik sonuçlarını birleştirdik ve Yes ile ilişkili protein 1'in (YAP1) muhtemel bir aday olduğunu tespit ettik. YAP1, TEA domain aile üyesidir (TEAD) ve hücre kaderini belirleme ve kanser gelişimindeki rolüyle ünlü bir transkripsiyon koaktivatörüdür. YAP1 proteini, inaktive olan fosforlanmış formuyla sitozolde bol miktarda bulunur. Belirli koşullar altında, büyük tümör supresör kinaz 1 (LAST1)- YAP1'i fosforile eden kinaz- yıkılır ve YAP1 defosforilasyonu ile sonuçlanır. Fosforile olmayan YAP1 daha sonra nukleusa transloke olur ve hedef gen ekspresyonunu indüklemek için TEAD'e bağlanır. LAST1 seviyesinin, YAP1'in nükleer translokasyonuna yol açan ektopik endometriotik hücrelerde down regüle edildiğini keşfettik. İleri araştırmalar, LAST1'in hipoksi tarafından bastırıldığını ortaya koymaktadır. Normal endometrial stromal hücrelerin hipoksi ile tedavisi, LAST down regülasyonu ve YAP1 nükleer translokasyonu ile sonuçlanır.

Daha çarpıcı bir şekilde, bir YAP1 inhibitörü olan verteporfin uygulaması, aynı anda hücre proliferasyonu, anjiogenez, östrojen biyogenezi, prostaglandin biyosentezi, hücre göçü, invazyon, inflamasyon ve antiapoptozis gibi birçok patolojik endometriozis sürecini baskılamaktadır. Hormon bazlı tedavinin yan etkilerinden biri üremenin baskılanması olduğundan verteporfin ile tedavinin dişi farelerin üreme işlevini etkileyip etkilemediğini test ettik. Cesaret verici bir şekilde, sadece dişi üreme işlevinin verteporfin tarafından azaltılmadığını değil, gamet gelişiminin de etkilenmediğini gördük. Bu çalışmanın sonuçları, YAP1'i hedeflemenin üreme organları ve fertilité üzerinde belirgin olumsuz etkileri olmadan terapötik potansiyelle sahip olabileceği teorisinin bir kanıtıdır. Ayrıca endometriozis için alternatif tedavi rejimlerinin tasarlanması için yeni yollar işaret etmektedir. Gelecekteki araştırmalar, endometriozis tedavisi için daha yeni ve uygulanabilir hedefler belirlemeye odaklanabilir.

### 3 ENDOMETRİOZİSİN KLİNİK TEŞHİSİ: EYLEM ÇAĞRISI

Agarwal, S. K., Chapron, C., Giudice, L. C., Laufer, M. R., Leyland, N., Missmer, S. A. Taylor, H. S. American journal of obstetrics and gynecology ,2019Pages 532-541

Endometriozis, ağrı gibi semptomlarıyla kadınların yaşam kalitesinin ve sosyal aktivitelerinin azalmasına neden olurken infertiliteye neden olarak özel ilişkilerinin ve mental sağlıklarının üzerinde de etkisi olmakta ve sonuç olarak yaşamları üzerinde derin bir etkiye sahip olmaktadır. Bu olumsuz etkilerin hafifletilmesinde ilk adım altta yatan durumu erken teşhis etmektir. Birçok kadın için endometriozis tanısına giden yolculuk engelli, uzun ve yanlış tanımlarla doludur. Altın standart tanı için invaziv bir cerrahi prosedüre (laparoskopi) ve çeşitli semptomatolojiye ihtiyaç duyulmaktadır ve tanıdaki bu zorluk, ilk semptom başlangıcından cerrahi tanıya kadar 7-11 yıllık gecikmeye hatta 10 endometriozis vakasından 6'sına tanı konulamamasına neden olmaktadır. Tanıda ki bu gecikmenin azaltılabilmesi için, hasta eğitiminin artırılması ve sonucunda hastaların erken dönemde bir sağlık kuruluşuna ve klinisyene başvurması gerekmektedir. Endometriozis, öncelikle cerrahi bulgular ve pelvik lezyonlara odaklanmaktan ziyade pelvik ağrı ve/veya infertilite belirtileri ile ortaya çıkan kronik, sistemik, inflamatuvar ve heterojen bir hastalık olarak ele alınmalıdır. Bu yaklaşım ile, endometriozisün klinik tanısı ve erken müdahalesi için ana argümanlar hastalığın belirtileri ve klinik bulguları olmalıdır.

Klinik tanı için argümanlar:

1. Semptomlar; ağrı (kronik, siklik, persistan yada artan, menstruel başlayıp non-menstruel dönemde yayılan), dispareni, diskezi, dizüri, ağrının tedaviye yanıtı (NSAID'lara yanıtızlık; erken dönemde yanıt olabilir),
2. Hasta ve aile hikayesi,
3. Menstruel siklus karakteristiği; yoğun menstrual kanama, düzensiz kanama, düzensiz menstrual döngü, ara kanama, pıhtı düşürme, premenstrual lekelenme.
4. Fizik muayane; pozitif bimanual pelvik muayane (palpabl nodülarite, sertleşmiş ve / veya kalınlaşmış pelvik anatomi, özellikle uterosacral ligamanlar, vajina, rektovajinal boşluk, douglas boşluğu, rektosigmoid, mesanenin arka duvarı ve adneksler)
5. Görüntüleme; trans vajinal ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme.

Sonuç olarak, bu argümanları pratik bir algoritma ile harmanlamak (Figür1), endometriozis teşhisini basitleştirmek, daha fazla klinisyen ve hasta tarafından erişilebilir hale getirmek ve süreci daha önce etkili bir yönetimle sonuçlandırmak için gerekmektedir. Artık, dünya çapındaki kadınların yararına olacak şekilde tanıyı erken koyma ve tedavi gecikmelerini en aza indirme zamanıdır.

FIGURE 1 Algorithm for a clinical diagnosis of endometriosis	
Consistent With Endometriosis	<p><b>① Evaluate Presence of Symptoms</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistent and/or worsening cyclic or constant pelvic pain</li> <li>• Dysmenorrhea</li> <li>• Deep dyspareunia</li> <li>• Cyclic dyschezia</li> <li>• Cyclic dysuria</li> <li>• Cyclic catamenial symptoms located in other systems (eg, lung, skin)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe pain, amenorrhea, or cramping without menstruation in an adolescent could indicate a reproductive tract anomaly</li> <li>• Concomitant symptoms               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Severe noncyclic constipation and diarrhea suggests irritable bowel syndrome</li> <li>– Painful voiding or flank pain could suggest urinary tract stones</li> <li>– Urinary symptoms (eg, hematuria, frequent urination) could indicate interstitial cystitis/painful bladder syndrome</li> </ul> </li> </ul>
	<p><b>② Review Patient History</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infertility</li> <li>• Dysmenorrhea in adolescence; current chronic pelvic pain</li> <li>• Previous laparoscopy with diagnosis</li> <li>• Dysmenorrhea unresponsive to nonsteroidal anti-inflammatory drugs</li> <li>• Positive family history</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence of menses or other obstructive conditions in adolescence</li> <li>• History of pain directly associated with surgery (eg, post-operative nerve entrapment or injury, bowel adhesions)</li> </ul>
Consider Other Diagnosis in Addition to Endometriosis*	<p><b>③ Perform Physical Examination</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nodules in cul de sac</li> <li>• Retroverted uterus</li> <li>• Mass consistent with endometriosis</li> <li>• Obvious endometrioma that is external (seen on speculum or on skin)</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pelvic floor spasms</li> <li>• Severe allodynia along pelvic floor/vulva or elsewhere</li> <li>• Masses not consistent with endometriosis (eg, fibroids)</li> </ul>
	<p><b>④ Perform/Order Imaging</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometrioma on ultrasound</li> <li>• Presence of soft markers (eg, sliding sign)</li> <li>• Nodules and masses</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomyosis &amp; fibroids (although these may be present with endometriosis)</li> </ul>

## 4 ENDOMETRİOZİS: MENOPOZA YAKLAŞAN KADINLARDA OPTİMAL TEDAVİ ARAYIŞI.

Endometriosis: seeking optimal management in women approaching menopause. Alio L, Angioni S, Arena S, Bartiromo L, Bergamini V, Berlanda N, Bonanni V, Bonin C, Buggio L, Candiani M, Centini G, D'Alterio MN..., Zupi E. Climacteric, 1-10

Table 1. WHO Medical Eligibility Criteria (MEC)<sup>19</sup> revised for women with endometriosis and modified according to age-related important cardiovascular risk factors.

	Age 18–40 years	Age ≥40 years
No cardiovascular risk factors	COC <sup>a</sup> , R <sup>a</sup> , POP <sup>a</sup> , LNG-IUD <sup>a</sup>	POP <sup>a</sup> , LNG-IUD <sup>a</sup> , COC <sup>b</sup> , R <sup>b</sup>
Body mass index ≥30	POP <sup>a</sup> , LNG-IUD <sup>a</sup> , COC <sup>b</sup> , R <sup>b</sup>	POP <sup>a</sup> , LNG-IUD <sup>a</sup> , COC <sup>b</sup> , R <sup>b</sup>
Smoking		
<15 cigarettes/day	R <sup>a</sup> , POP <sup>a</sup> , LNG-IUD <sup>a</sup> , COC <sup>b</sup>	POP <sup>a</sup> , LNG-IUD <sup>a</sup> , R <sup>b</sup>
≥15 cigarettes/day	R <sup>a</sup> , POP <sup>a</sup> , LNG-IUD <sup>a</sup> , COC <sup>b</sup>	POP <sup>a</sup> , LNG-IUD <sup>a</sup>
Hypertension	POP <sup>a</sup> , LNG-IUD <sup>a</sup>	POP <sup>b</sup> , LNG-IUD <sup>b</sup>
>2 cardiovascular risk factors including vascular diseases	POP <sup>b</sup> , LNG-IUD <sup>b</sup>	POP <sup>b</sup> , LNG-IUD <sup>b</sup>

COC, combined oral contraceptives; LNG-IUD, levonorgestrel intrauterine device; POP, progestogen-only pill; R, vaginal ring.

<sup>a</sup>MEC category 1: method can be used in any circumstances.

<sup>b</sup>MEC category 2: method can be generally used.

### ÖZET

Orta yaşlı kadınlarda endometriozis insidansı, üreme çağındakilerle karşılaştırıldığında çok da az değildir. Doğurganlık yaşından menopoza doğru doğal geçişte olan endometriozisten etkilenen kadınların tedavisine olan ilgi oldukça zayıftır. Uzun süredir devam eden hastalık öyküsü olan hastalarda artan kanser riski göz önünde bulundurularak, hormonal tedavi ile ilgili kontrendikasyonların artması ve malign transformasyon olasılığı nedeniyle bu kadınlarda hastalık yönetimi sorunludur. Bu son teknoloji ürünü inceleme, ilk kez, menopoza yaklaşan kadınlarda endometriozisin tedavi kararlarına yardımcı olmak için mevcut tedavilerin yararlarını

değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Progestinlerin ağrıyı azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır ve bu kadınlarda tercih edilmelidir. Uluslararası kılavuzlara göre, kesin öneri olmasa da, bilateral salpingo-ooforektomi ve histerektomi, medikal tedavi başarısız olmuşsa, üreme isteğini tamamlamış kadınlarda kesin tedavi olmalıdır. Uzun süreli veya tekrarlayan endometrioma vakalarında, özellikle ultrasonografik kist paterni modifikasyonlar olduğunda, sıkı gözetim veya etkilenen gonadların çıkarılması gibi cerrahi düşünülmelidir. Nadir olmasına rağmen endometriozis hastalarında çeşitli dokuların malign transformasyonu tarif edilmiştir ve yönetim bu konuda tartışmalıdır.

## 5 EADENOMİYOZİS VARLIĞI IVF SIKLUSLARINDA ÜREME SONUÇLARINI ETKİLER Mİ? 973 HASTANIN RETROSPEKTİF ANALİZİ.

Does presence of adenomyosis affect reproductive outcome in IVF cycles? A retrospective analysis of 973 patients. Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, Chattopadhyay R, Saha I, Chakravarty B. Reprod Biomed. 2019 Jan;38(1):13-21.

### ÖZET

**ÇALIŞMA SORUSU:** Adenomyozisin yardımcı üreme teknolojisi (YÜT) sonuçları üzerine ilişkin raporlar çelişkilidir. Adenomyozisin varlığı, GnRH (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon) agonisti ile tedavi edilen kadınlarda IVF sikluslarında üreme sonuçlarını etkiler mi?

**MODEL:** Retrospektif kohort bu çalışmada 973 kadın dört gruba ayrıldı: sadece endometriozis (n = 355); endometriozis ve adenomyozis (n = 88); sadece adenomyozis (n = 64); ve kontrol olarak tubal faktör infertilitesi (n = 466). Gebelik sonuç parametreleri (klinik gebelik, düşük ve canlı doğum oranları) bu gruplar arasında karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Klinik gebelik oranları, sadece endometriozis grubunda %36.62, endometriozis ve adenomyoziste %22.72, sadece adenomyoziste %23.44 ve kontrollerde %34.55 idi. Düşük yapma oranları sırasıyla %14.62, %35, %40 ve %13.04 idi. Canlı doğum oranları, kontrol grubunda %27.47, sadece endometrioziste %26.48, endometriozis ve adenomyoziste %11,36 ve sadece adenomyoziste %12.5 idi. Adenomyozis grubunda canlı doğum oranının kontrol ve sadece endometriozis grubuna göre daha az olduğu gözlemlendi. Kontrol ile sadece endometriozis grupları arasında klinik gebelik, düşük veya canlı

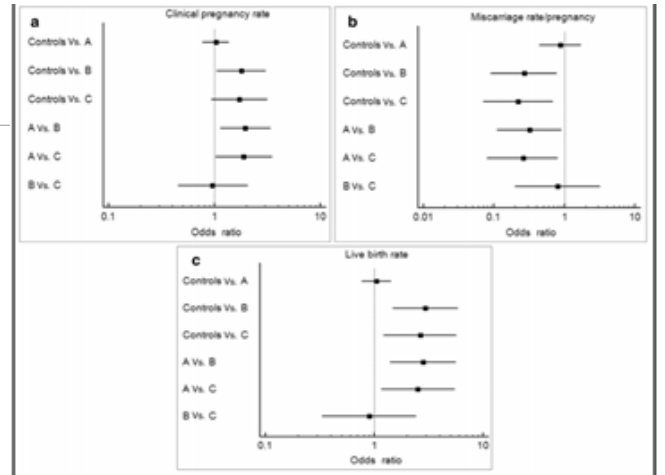


FIGURE 2 Forest plots comprising different group analysis and depicting significance of (A) clinical pregnancy rate; (B) miscarriage rate per pregnancy; and (C) live birth rate between the four groups: controls (tubal), group A (endometriosis), group B (endometriosis + adenomyosis), and group C (only adenomyosis).

doğum oranları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. Canlı doğum oranları kontrol grubu ile sadece adenomyozis arasında (p=0.01) ve endometriozis ve adenomyozis arasında (p=0.002) anlamlı olarak farklıydı.

**SONUÇ:** Adenomyozis varlığı, klinik gebelik oranı, canlı doğum oranı ve düşük oranı gibi İVF sonuçları üzerine olumsuz etkileye sahip görünüyor. Adenomyozisin taranması YÜT'ten önce düşünülebilir, böylece çiftin prognoz hakkında daha iyi farkındalığı olur.

# 6 ACOG KOMİTE GÖRÜŞÜ: ADÖLESANLARDA DİSMENORE VE ENDOMETRİOZİS NUMARA 760

ACOG Committee on Adolescent Health Care Number 760 Geri D. Hewitt, MD and Karen R. Gerancher, MD.

**Özet:** Dismenore ya da menstrüel ağrı, adölesan kızlar ve genç kadınlar arasında en sık rastlanan menstrüel semptomdur. Dismenore deneyimleyen adölesanların çoğu pelvik patoloji olmaksızın ağrılı menstrüasyon görülmesi olarak tanımlanan primer dismenoreye sahiptir. Hasta, tedavi başlangıcından 3-6 ay sonra herhangi bir klinik iyileşme göstermiyorsa kadın hastalıkları ve doğum uzmanı hastayı sekonder dismenore ve tedaviye uyum yönünden değerlendirmelidir. Sekonder dismenore pelvik patoloji ya da bilinen bir medikal durumdan kaynaklanan ağrılı mensler olarak tanımlanır. Endometriozis adölesanlarda görülen sekonder dismenorenin en sık sebebidir. Özellikle hasta özgeçmiş, fizik muayene ve pelvik ultrasonografi sonucunda kronik pelvik ağrı ve sekonder dismenore için bir etioloji belirlenemeyen; hormonal ajanlarla ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan tedaviye rağmen, dirençli ve klinik olarak belirgin dismenoresi hastalarda endometriozis düşünülmelidir. Endometriozisin adölesanlarda ortaya çıkışı erişkin kadınlardan farklı olabilir. Adölesanlardaki endometriozis lezyonları tipik olarak kırmızı ve şeffaf olduğu için adölesanlarda endometriozise aşına olmayan jinekologlar için tanımak zor olabilir. Adölesanlarda endometriozis tedavi edilmezse ilerleme potansiyeli bulunan kronik bir hastalık olarak kabul edilir. Tedavinin amaçları arasında semptomların giderilmesi, hastalık ilerlemesinin durdurulması ve ileri dönemde fertilitenin korunması bulunur. Tedavi bireyselleştirilmeli ve kadın hastalıkları ve doğum uzmanları hastanın seçimini dikkate almalıdır. Kontrasepsiyon ihtiyacı, hormon kullanım kontrendikasyonları ve olası olumsuz etkileri göz önünde bulundurulmalı; adölesan ve ailesine tedavi seçenekleri hakkında danışmanlık verilmelidir.

**Öneriler ve Sonuçlar:** The American College for Obstetricians and Gynecologist aşağıdaki önerileri ve sonuçları sunmaktadır:

- Dismenore deneyimleyen adölesanların çoğu, pelvik patoloji olmaksızın ağrılı menstrüasyon görülmesi olarak tanımlanan primer dismenoreye sahiptir. Primer dismenore karakteristik olarak adölesanda menstrüasyon döngüsü başlamasıyla birlikte ortaya çıkar. Genellikle menarşi takiben 6-12 ay içerisinde görülür.
- Sekonder dismenore pelvik patoloji ya da bilinen bir medikal durumdan kaynaklanan ağrılı adetler olarak tanımlanır.
- Sekonder dismenorenin en sık rastlanan sebebi endometriozistir.
- Dismenore ile gelen adölesanların çoğu primer dismenoreye sahiptir ve ampirik tedavi olarak uygulanan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAIDs) ve/veya hormonal baskılanmaya yanıt verecektir. Bununla birlikte, bazı hastalar ya başlangıçta sekonder dismenore düşündüren semptomlar gösterirler ya da primer dismenore için ampirik tedavi başarılı olmaz ve daha fazla

değerlendirme gerekir.

- Ayrıca ultrasonografi ile pelvik görüntüleme, pelvik muayenedeki bulgulardan bağımsız olarak sekonder dismenore değerlendirmesi sırasında dikkate alınmalıdır.
- Reprodüktif sistemde herhangi bir (himenal, vajinal ya da müllerien) obstrüktif anomali sekonder dismenoreye sebep olabilir.
- Adölesanlarda endometriozisin gerçek prevalansı bilinmese de NSAID'lere ya da hormonal terapilere yanıtız kronik pelvik ağrısı veya dismenoresi olan adölesan kızların en azından üçte ikisi tanınal laparoskopi uygulandığında endometriozis tanısı almaktadır.
- Endometriozisin adölesanlarda ortaya çıkışı erişkin kadınlardan farklı olabilir. Adölesanlardaki endometriozis lezyonları tipik olarak kırmızı ve şeffaf olduğu için adölesanlarda endometriozise aşına olmayan jinekologlar için tanımak zor olabilir.
- Eğer bir hastaya dismenore ve/veya kronik ağrı için tanınal laparoskopi uygulanacaksa yerleştirme ağrısını azaltmak adına işlem sırasında levonorgestrel salınımlı rahim içi sistem (LNG-IUS) yerleştirilmesi değerlendirilmelidir.
- Adölesanlarda endometriozis için önerilen tedavi, endometriyal proliferasyonu önlemek için devam eden baskılayıcı tıbbi tedavilerle birlikte tanı ve tedavi için konservatif cerrahidir.
- Konservatif cerrahi ve baskılayıcı hormonal tedaviye dirençli, ağrılı endometriozisi olan hastalar sıklıkla add-back tedavi ile birlikte en az 6 aylık gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonist tedavisinden fayda görürler.
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar endometriozisi olan adölesanlarda ağrı giderilmesinde tedavinin temelini oluşturmalıdır.
- Adölesanlarda uzun süreli endometriozis yönetiminde uzmanlaşmış bir ağrı yönetim ekibi dışında narkotik reçete edilmemelidir.

## Giriş

Dismenore ya da menstrüel ağrı adölesan kızlar ve genç kadınlar arasında en sık rastlanan menstrüel semptomdur. Prevalans oranları değişken olmakla birlikte %50-90 aralığındadır (1). Dismenorenin yüksek prevalansı ve günlük yaşama potansiyel etkisi nedeniyle, kadın hastalıkları ve doğum uzmanları bu durumun teşhis ve tedavisi için hazırlıklı olmalıdır.

## Tanımlama ve Dismenore

Dismenore deneyimleyen adölesanların çoğu, pelvik patoloji olmaksızın ağrılı menstrüasyon görülmesi olarak tanımlanan primer dismenoreye sahiptir (2). Primer dismenore karakteristik olarak adölesanda menstrüasyon döngüsü başlamasıyla birlikte ortaya çıkar. Genellikle menarşi takiben 6-12 ay içerisinde görülür. Patofizyolojisi, ikisi de inflamasyon mediyatörü olan prostoglandin ve lökotrienler ile ilişkilidir. Tamponlardan menstrüel salgıdaki prostoglandin F (PGF) seviyesini ölçen bir çalışmada dismenoroik kadınlarda PGF seviyesi ömenoroik kadınlara oranla iki kat yüksek bulunmuştur (3). Ek olarak, dismenoresi olan adölesan kızlarda daha yüksek üriner lökotrien düzeylerinin saptanması bu inflamatuvar mediyatörlerin dismenorede rol oynadığı fikrine destek sağlamıştır.

**Kutu 1. Sekonder Dismenorenin Nedenleri**

Endometriozis  
Konjenital obstrüktif müllerian anomalileri  
Servikal stenoz  
Yumurtalık kistleri  
Uterus polipleri  
Uterus leimomiyomu  
Adenomyozis  
Pelvik inflamatuvar hastalık  
Pelvik yapışıklıklar

Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: an update on pharmacological treatments and management strategies. Experts Opin Pharmacother 2012;13:2157-70

verimsizliğini de içeren düşük uyku kalitesi bildirmişlerdir (9). Bu ilişkili semptomların bir sonucu olarak, dismenore adölesan kızlarda tekrarlayan kısa süreli okul devamsızlığının en önde gelen nedenidir (8). Bir çalışmada adölesan kızlar ve 14-20 yaş arasındaki genç kadınların %12'si her ay dismenore sebebiyle okul veya iş günü kaybettiklerini bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmadaki neredeyse her dört kişiden biri ağrılarının sebebini araştırarak bir hekime danışmadan aylık olarak ağrı kesici tedavi uyguladıklarını bildirmiştir (10). Dikkat çekici bir biçimde, asiklik kronik ağrı sebebiyle laparoskopi yapılan adölesanların yaklaşık üçte ikisinde endometriozis vardır (11). 2015'te asiklik menstrüel olmayan ağrı ile başvuran ve laparoskopik olarak endometriozis tanısı alan adölesan kızlarla (ortalama yaş 17.2) yapılan bir çalışmada hastaların %56'sının preoperatif olarak en az bir gastrointestinal şikayeti bildirdiği ve %52'sinin genitouriner semptomu bulunduğu gösterilmiştir (12).

Adölesan kızlarda premenstrüel sendrom ve dismenore arasında bir ilişki olduğu da gösterilmiştir (13). Japon lise öğrencileri arasında yapılan bir çalışmada premenstrüel sendrom ve premenstrüel disforik bozukluğun prevalansının dismenorenin seviyesi ile birlikte arttığı görülmüştür (14). Ayrıca, dismenore olan adölesanlarda artmış depresyon ve anksiyete riski bulunmaktadır (15). Endometriozisi olan adölesanlara uygulanan sağlıklı yaşam kalitesi anketleri bu durumun fiziksel ve psikososyal işlevsellik üzerine olumsuz etkilerini göstermiştir (16).

**Primer Dismenorenin Değerlendirilmesi**

Adölesanlar tıbbi hizmete erişmede sorun yaşama konusunda oldukça müsaittirler. Ayrıca semptomları erişkin çağda başlayan kadınlara (1.9 yıl) kıyasla pelvik ağrı teşhisi almaları daha uzun (5.4 yıl) sürer (17). Bunun yanında kliniğe gelme, değerlendirme, tanı ve tedavide gecikme dismenore olan her yaşta hastada yaygındır. Belirtilen engeller arasında sigorta kapsamındaki zorluklar, hekim bilgisi, zamanı ya da kronik ağrı durumlarına ilgisine dair eksiklikler vardır (18).

Dismenore ile başvuran tüm hastalar için ilk değerlendirme, hastanın primer dismenore veya sekonder dismenore'yi düşündüren semptomları olup olmadığını belirlemek için tıbbi, jinekolojik, menstrüel, aile ve psikososyal öyküsünün alınmasını barındırır. Hasta sadece primer dismenore semptomları ile geldiğinde pelvik muayene gerekli değildir. Bunun yanında, cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlara dair bulgular mevcutsa pelvik muayene gerçekleştirilmelidir. Klinisyenler menarşın hemen ardından başlayan ağır dismenore, gittikçe kötüleşen dismenore, anormal uterin kanama (hem ağır menstrüel kanama hem de düzensiz kanama), döngü ortası ya da asiklik ağrı, infertilite, disparoni, ampirik medikal tedaviden sonuç alamama, endometriozis yönünden aile öyküsü, renal anomali ya da diğer konjenital anomaliler (spinal, kardiyak ya da gastrointestinal) varlığında sekonder dismenoreden şüphelenmelidir. Buna ek olarak, teşhis ve tedavideki gecikmeyi en aza indirmek için kadın hastalıkları ve doğum uzmanı hastanın, özellikle bir adölesanın, menstrüasyon ilişkili semptomları tartışmak konusunda ne kadar rahat olacağını etkileyen menstrüasyon hakkındaki kültürel tutumlardaki çeşitliliklerin farkında olmalıdır. Ebeveynlik modelleri de ayrıca genç hastanın ağrısı nasıl bildirdiği, algıladığı ve ağrısı deneyimleme konusundaki anksiyetesi üzerinde önemli bir rol oynar (19).

**Primer Dismenorenin Yönetimi**

Hastanın öyküsü primer dismenoreyi desteklediği zaman ampirik tedavi hemen başlanmalıdır. Tıbbi tedavilerin yanında tamamlayıcı ve alternatif terapiler de ağrının giderilmesi için potansiyel tedavi seçenekleridir.

**Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAIDs)**

NSAID'ler siklooksijenaz aracılı prostaglandin üretimini kesintiye uğrattıklarından, birinci basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilirler. Veriler, NSAID'lerin primer dismenore kaynaklı ağrılarının giderilmesinde plaseboya göre anlamlı derecede daha iyi olduğunu gösterse de güvenlik veya etkinlik açısından herhangi bir NSAID'in üstünlüğü gösterilmemiştir (20). Dismenore olan adölesanlarda kendi kendine uygulanan ilaç kullanımını yaygın (10), doz aralığı ve zamanlaması yanlış subtöropatik tedavi potansiyeli gerçek olduğundan hasta eğitimi şarttır. Kısa ve öz bir eğitim müdahalesi, artan medikal bilgiyle birlikte dismenore ilişkili ağrıya azalmaya yol açacaktır (21). Okul personeli ayrıca öğrencinin



okuldayken kendi kendine ilaç alması gerektiği konusunda eğitilmelidir. Hastaların okulda ilaç kullanımı için yetki vermeleri gerekebilir. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı NSAID dozajını bireysel değerlendirmeyi baz alarak önermelidir (Tablo 1'e bakınız). İlaç kullanımına adet başlangıcından 1-2 önce başlanıp kanamanın ilk 2-3 gününde devam ettiğinde en etkili sonucu verecektir (22). İlacın gıda ve sıvı alımını artırılarak kullanılması gastrointestinal ve renal yan etkileri azaltacaktır. Bir ilaç yeterli rahatlamayı sağlamazsa farklı bir ajan denenebilir. Opioid reçete edilen çocuklar, yedi gün kadar az bir sürede dahi ilaçların aniden kesilmesi yoksunluk semptomlarına yol açabilecek bir bağımlılık yaratabildiğinden (23), opioidler (tramadol dahil) dismenore tedavisi için kullanılmamalıdır. Yüksek bir ağrı duyarlılığı durumu olan hiperaljezi opioidlerin tekrar tekrar kullanılması sonucunda da görülebilir ve bu durum opioidlerin giderek daha yüksek dozlarda reçete edilmesiyle sonuçlanabilir (24). Bağımlılık risklerine ek olarak, bu etkiler opioidleri dismenore olan adölesanlar için uygun olmayan bir tedavi haline getirir.

### Hormonal İlaçlar

Eğer ki NSAID kullanımı dismenore semptomlarının yeterince giderilmesinde etkili olmazsa -birinci basamak seçeneği olarak da kullanılabilir- hormonal ilaçlar dikkate alınmalıdır. Hormonal terapi ile birlikte NSAID kullanımı devam edebilir ya da gerekli olduğu zaman ekleme yapılabilir. Kombine oral kontraseptifler, yama, vajinal halka, etonogestrel implant, IM ya da subkutanöz depot medroksiprogesteron asetat ve LNG-IUS de dahil olmak üzere çeşitli kontraseptifler dismenore tedavisinde fayda sağlamaktadır. (25). Her yöntemin kendine has yararları ve potansiyel yan etkileri bulunduğu için kullanılacak method tercihinde hasta öncülük etmelidir. Hormonal yöntemlerin etki mekanizması endometriyal proliferasyon ve/veya ovulasyonun önlenmesi ile ilişkilidir. Böylece prostoglandin ve lökotrien üretimi azalacaktır (22). Kombine oral kontraseptiflerin sıklık kullanımı ile kıyaslandığında, devamlı rejim ağrı azaltılmasının başlamasında daha hızlı sonuç verse de uzun dönem başarı iki rejim için de mümkündür (26). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kontraseptif olarak kullanımı onaylanmamış olmasına rağmen 5 mg noretisteron asetatın (noretidron) devamlı kullanımının kombine oral kontraseptiflerle eşit ölçüde etkili olduğu gösterilmiştir. Veriler ayrıca noretidron kullanımının 18-23 yaş arasındaki kadınlarda dismenoreyi azalttığına da işaret etmiştir (1). Gonadotropin salgılayan hormon agonistlerinin, primer dismenore şüphesi olan hastalarda ampirik kullanımı kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkileriyle ilgili endişeler nedeniyle önerilmemektedir (27).

### Tamamlayıcı ve Alternatif Terapiler

Bazı hastalar ve aileler tamamlayıcı ve alternatif tedavi arayışı içerisinde. Adölesanlara halihazırda hangi alternatif tedavileri kullandıkları sorulmalıdır. Her ne kadar sınırlı olsa da, dismenore semptomları için egzersiz ve termoterapinin yararları hakkında umut verici veriler vardır (28). Genel sağlık faydaları ile birlikte düşük risk ve maliyet de göz önüne bulundurulduğunda egzersiz ve termoterapi seçenekleri teşvik edilmelidir. Potansiyel fayda gösterebileceğine dair sınırlı kanıtlar olduğu diyet takviyeleri arasında çemen, zencefil, kediotu, zataria, çinko sülfat, balık yağı ve B1 vitamini bulunmaktadır (29). Bunun yanında diğer çalışmalar Vitamin D'nin etkisinin sınırlı olduğunu göstermiştir. Deri altı elektriksel sinir stimülasyonu, akupunktur, bitkisel preparatlar ve yoganın bazı çalışmalarda dismenorede düzelmeye sağladığı gösterilse de mevcut kanıtlar bunları birinci basamak tamamlayıcı ve alternatif tedaviler olarak desteklememektedir (22). Bitkisel tedavilerdeki güvenlik ve etkinlik çalışmalarında verileri yeterince açık değildir.

### Primer Dismenorenin Yönetilmesine Cerrahi Yaklaşım

Primer dismenore için önerilen cerrahi tedaviler var olsa da bir sistematik derlemede dismenore için uterin sinir ablasyonu veya presakral nörektomi önerilmesi için yeterli kanıt bulunamamıştır (31). Adölesanlarda ablasyon ve histerektomi gibi kesin ve geri dönüşümsüz yöntemler dikkate alınmamalıdır.

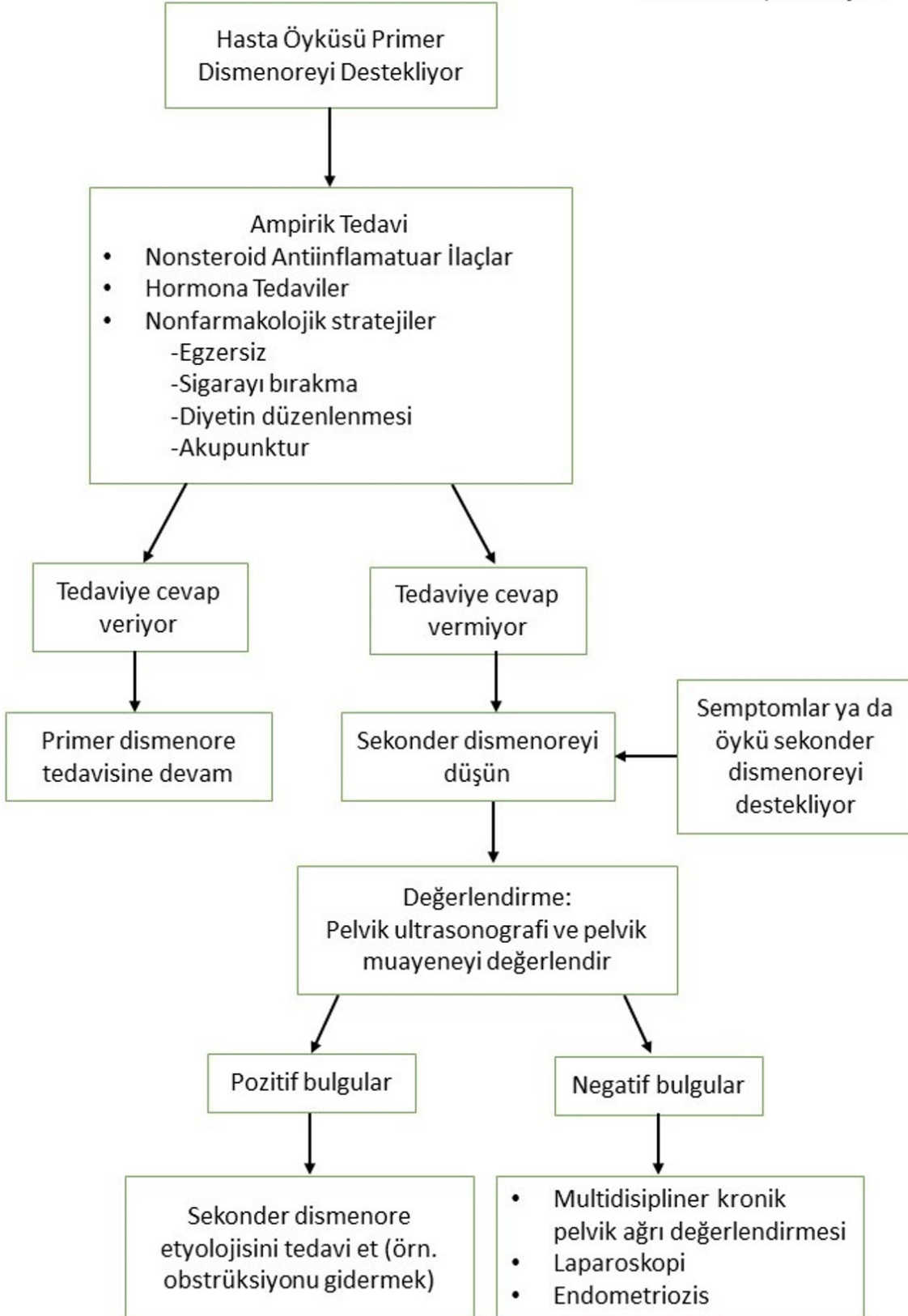
### Primer Dismenorede Takip

Seçilen tedaviden bağımsız olarak primer dismenore tanısı konan hastalar tedaviye yanıt açısından takip edilmelidir. Tedaviye yanıt primer dismenore teşhisini destekleyicidir. İlk karşılaşmada ve tedaviye yanıtta, dismenorenin değerlendirilmesinde kullanılacak araçlar arasında görsel analog ölçekler ve sayısal derecelendirme ölçekleri yer almaktadır. Her iki ölçek de güvenilir, geçerli, en sık konuşulan dillere çevrilmiştir; yönetimi ve uygulanması kolaydır (32). Hasta, tedavi başlangıcından 3-6 ay sonra herhangi bir klinik iyileşme göstermiyorsa kadın hastalıkları ve doğum uzmanı hastayı sekonder dismenore ve tedaviye uyum yönünden değerlendirmelidir. Adölesanlar tedavi programına uyum göstermek konusunda daha az istekli olabilirler ve ebeveynleri ile ilaç kullanımı yönünden çatışma içerisine girebilirler. Diğer engeller arasında unutkanlık, düzensizlik, finansal maliyet ve eczane erişimi bulunmaktadır. Bir literatür derlemesi tedaviye uyumun değerlendirilmesinde sosyal destek ve akran ilişkilerinin ana temalar olduğunu göstermiştir. Çalışmada adölesanların akranlarının önünde ilaç alarak onların hastalığını öğrenmeleriyle ayrımcılık ve utanç hissetme kaygısı taşıdıklarını belirtilmiştir (33). Derlemede öne çıkarılan ek bir tema da tedaviye uyumsuzluğun adölesan ve ebeveynleri arasındaki çatışma ile ilişkili olabileceğidir. Bu tür bir çatışma, adölesanı karar alma sürecine dahil etmeyi zor bulan ebeveynlerden kaynaklanabilir. Bu tavır özyönetim ve tedavi sorumluluklarının edinilmesini engeller. Çatışmalar, bu durumun tersine destek ve sürece katılım eksikliği gösteren ebeveynlerden kaynaklı olarak da ortaya çıkabilir (33). Hastalara bu konuları işaret etmek ve olası zorlukların üstesinden gelmeye yönelik yöntemleri tartışmak faydalı olabilir. Tedaviye uyumu onayladıktan sonra ilave bir hormonal yöntem 3 ay süreyle denenebilir.

**Şüpheli Sekonder Dismenorenin Değerlendirilmesi**

Dismenore ile gelen adölesanların çoğu primer dismenoreye sahiptir ve ampirik tedavi olarak uygulanan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAIDs) ve/veya hormonal baskılanmaya yanıt verecektir (34). Bununla birlikte, bazı hastalar ya başlangıçtan itibaren sekonder dismenore düşündüren semptomlar gösterirler ya da primer dismenore için ampirik tedavi başarılı olmaz ve daha fazla değerlendirme gerekir (Şekil 1'e bakınız). Ek olarak eğer hastanın 3-6 aydır devam eden kronik pelvik ağrısı varsa daha kapsayıcı bir öykü alınmalı ve fizik muayene sırasında ağrının olası gastroenterolojik, ürolojik, kas iskelet ve fizyososyal etyolojileri araştırılmalıdır.

**Şekil 1.** Adölesanda Dismenoreye Yaklaşım



Sekonder dismenoreenin olası etyolojilerini değerlendirirken pelvik muayene de göz önünde bulundurulmalıdır. Eğitim ve destekle birlikte cinsel aktif olmayan adolesanların çoğu pelvik muayeneyi tolere edebilir. Pelvik muayene bulguları sekonder dismenoreenin diğer bulgularından olan endometriozis, tıkanmış reproduktif sistem anomalisi, genişlemiş ya da irregüler şekilli uterus, servikal erozyon veya akıntı(inflamatuvar pelvik hastalığı), pelvik kitle (yumurtalık kisti), vajinusmus ve diğer pelvik taban bozukluklarını işaret edebilir. Pelvik muayene bulgularından bağımsız olarak ultrasonografi ile pelvik görüntüleme de sekonder dismenoreenin değerlendirilmesinde dikkate alınmalıdır. Ultrasonografik obstrüktif reproduktif sistem anomalileri, rahim miyomları ve endometriyoma ile birlikte adneksiyal kitle de dahil olmak üzere ultrasonografi sekonder dismenoreenin olası etyolojilerini değerlendirmede en uygun başlangıç görüntüleme yöntemidir (35). Ultrasonografi, yumurtalık endometriomalarının tanısında yardımcı olmakla birlikte yumurtalık dışı endometriotik lezyonlar için faydalı değildir (35). Takip eden süreçte müllerian anomalilerinin daha fazla tanımlanması için manyetik rezonans görüntüleme gerekli olsa da birinci basamak görüntüleme için maliyet etkin değildir (36). Manyetik rezonans görüntüleme over endometriomalarının teşhisinde ultrasonografi kadar hassas olmasına rağmen, endometriotik peritoneal lezyonların tespitinde veya hastalığın derecesinin belirlenmesinde faydalı görünmemektedir (36). Normal bir pelvik ultrasonografi veya fizik muayene endometriozis ihtimalini ortadan kaldırmamaktadır.

### Reproduktif Sistem Anomalileri

Reproduktif sistemdenki himenal, vaginal veya müllerian herhangi bir obstrüksiyon sekonder dismenoreye neden olabilmektedir. Reproduktif sistem anomalilerinin gerçek görülme sıklığı bilinmemektedir fakat genç kadınların %0.1-3.8'inde var olduğu tahmin edilmektedir. Obstrüktif veya non-obstrüktif reproduktif sistem anomalileri aynı zamanda endometriozis ile ilişkilidir (37). Vaginal sistem anomalisi ve anorektal malformasyonu olan hastalar reproduktif sistem anomalisi açısından yüksek risk taşımaktadır ve ergenlikte menstruasyonun başlaması ile birlikte genital sistemin obstrüktif anomalileri açısından araştırılmalıdır.

Obstrüktif reproduktif sistem anomalisi olan hastalarda tedavinin amacı, semptomları azaltmak amaçlı açık bir çıkış yolu elde etmek ve retrograd menstruasyona sekonder oluşabilecek yapışıklıkları azaltmaktır.

Cerrahi yöntemle açık bir çıkış yolu sağlandığında obstrüktif anomaliler ile ilişkili endometriozis iyileşebilmektedir (37). Fakat cerrahi düzeltme sonrası devam eden endometriozis bildirilmiştir (38).

### Şüpheli Endometriozis

Endometriozis adolesanlarda sekonder amenoreenin en sık görülen nedenidir. Hormonal tedaviye ve NSAID tedavisine rağmen devam eden ve klinik olarak belirgin dismenorede özellikle fizik muayene ve pelvik ultrason ile kronik pelvik ağrıya neden olacak başka bir etiyoloji saptanmamışsa bu hastalarda endometriozis düşünülmelidir.

Aile hikayesi şüphe uyandırmalıdır. Birinci derece akrabalarında endometriozis bulunan hastalarda endometriozis gelişme riski 7-10 kat artmıştır (39). Semptomların adolesanda fonksiyonel aktivite üzerinde etkisini değerlendirmek için hastanın okul devam durumunu, spor veya diğer ders dışı aktivitelere katılım durumu sorgulanmalıdır.

Kronik pelvik ağrı nedeni ile laparoskopi yapılan genç kadınlarda en sık rastlanan bulgu endometriozistir (6). Adolesanda endometriozisin gerçek görülme sıklığı bilinmemektedir fakat hormonal tedavi veya NSAID tedavisine cevap vermeyen pelvik ağrı veya dismenoree nedeni yapılan diagnostik laparoskopi yapılan adolesan kızların en az 2/3'ünde endometriozis saptanmaktadır. Endometriozis halen cerrahi patolojik bir tanıdır ve endometriyal kavite dışından alınan biyopsi örneklerinde endometriyal gland ve stromanın bulunmasını gerektirmektedir. Laparoskopi ayrıca koagülasyon, ablasyon, görülebilen implantların eksizyonu ve adezyonların açılması yolu ile endometriozis tedavisi için fırsat oluşturmaktadır. Laparoskopi ile ilişkili riskler ise tromboembolizm, kanama, enfeksiyon, yara yeri enfeksiyonu, yapışıklık oluşması ve çevre dokuların yaralanmasıdır. Bazı hastalar şüpheli endometriozis vakalarında, laparoskopiden kaçınmak amaçlı, yakınları ve jinekolog ile beraber ortak karar alarak patolojik tanıya gitmeden medikal tedavi alma yolunu tercih edebilmektedir.

### Endometrioziste Laparoskopi

Endometriozisin adolesanlardaki görünümü erişkin kadınlardan farklı olabilmektedir. Adolesanlarda lezyonlar genellikle kırmızı veya tamamen şeffaf olabilmektedir ve adolesan endometriozisi ile ilgilenmeyen jinekologların bu lezyonları tanıyabilmesi zor olabilmektedir (şekil 2, şekil 3). Görüntüyü kuvvetlendirmenin bir yolu laparoskopi kamerasını peritonun milimetre yakınına getirmek (büyütme tekniği) ve pelvisi salin solusyonu ile doldurup kamerayı içine "daldırmak" olabilir (27). İlk laparoskopi sırasında endometriozis şüphesi olan tüm lezyonlardan örneklem yapılmalı ve biyopsiye gönderilmelidir. Görülebilir tüm lezyonlar yok edilmeli, ablasyon yapılmalı veya bu lezyonlar eksize edilmelidir (27). Bazı durumlarda nadiren şüpheli lezyon patolojik olarak doğrulanmamaktadır ve bu durumlarda görüntü yeterli olabilmekte ve tedavi başlatılabilmektedir. ACOG teorik nedenlerden (ör;barsak obstrüksiyonuna kadar ilerleyebilen yapışıklıkların oluşması, infertilite veya her ikisi ve inatçı ağrı) dolayı adolesanlarda "peritoneal stripping" yapılmasını önermemektedir. Buna ek olarak prosedürün kısa ve uzun dönem etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Laparoskopi sırasında çoğu adolesan erken evre endometriozis tanısı almaktadır (ASRM evre 1 veya 2) (40), fakat son zamanlarda yayınlanan raporlarda ileri evre hastalık ile başvuran genç kadınlar bildirilmiştir (12,41,42). Aileler cerrahi bulgular

hakkında bilgilendirilirken hastalığın evresi ile semptomların sıklığı ve şiddeti arasında ilişki bulunmadığı bilgisi verilmelidir (43).

Erken evre hastalık tanısı alan adolesanlar önemli derecede ağrı çekmektedir çünkü şeffaf ve kırmızı lezyonlar metabolik olarak daha fazla olarak aktiftir. **Daha fazla miktarda prostaglandin salınımı ile ilişkilidir ve erişkin kadınlarda barut yanığı lezyonlardan daha fazla ağrı ve inflamasyon ile ilişkilidir (22).** Hastaya eğer dismenore veya kronik pelvik ağrı nedeni ile tanısız laparoskopi yapılıyorsa ameliyat esnasında, LNG-IUS uygulaması düşünülmelidir; böylelikle LNG-IUS yerleştirme ağrısı en aza indirilebilmektedir. LNG-IUS'nin oral kontraseptiflere cevap vermeyen dismenore ve endometriozis ile ilişkili ağrıyı azalttığı bilinmektedir (44), buna rağmen endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde LNG-IUS kullanımı FDA tarafından onaylanmamıştır. Endometriozis tanısı almış adölesanlara histerektomi veya oofektomi yapılmamalıdır.

#### Adölesanlarda Endometriozis Yönetimi

Adölesanlardaki endometriozis tedavi edilmediği takdirde ilerleme potansiyeli olan kronik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (45). Tedavinin hedefi semptomlarda iyileşme, hastalık ilerlemesinin baskılanması ve gelecek dönemdeki fertilitenin korunmasıdır. Kesin tedavisi veya belirlenmiş bir "en iyi" tedavi seçeneği yoktur. Tedavi bireyselleştirilmeli ve hastanın seçimi, kontrasepsiyon ihtiyacı, hormon kullanımının kontraendikasyonları, potansiyel yan etkileri jinekolog tarafından göz önüne alınmalı, adölesan ve ailesi tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmelidir.

Erişkin endometriozisinde olduğu gibi adölesanlarda görülen endometriozis de inflamasyon aracılı östrojen bağımlı bir hastalık olarak düşünülmektedir. **Overlerden üretilen östrojen ve endometriotik odaklarda aromataz aktivitesi ile üretilen lokal olarak üretilen östrojen prostaglandin üretimini artırmakta ve ağrıya neden olmaktadır (22).** Adölesanlarda endometriozis tedavisi için önerilen tedavi tanı amaçlı koruyucu cerrahi ile beraber endometriyal proliferasyonu baskılama amaçlı medikal tedavidir (27). Cerrahi tanı alan, odakları yok edilen veya tahmini olarak endometriozis düşünülen adölesanların ilk seçenek tedavisi devamlı hormonal kontrasepsiyon, yalnızca progesteron içeren haplar veya 52 mg LNG-IUS'dir. Tüm bu metodların başarılı olduğu gösterilmiştir (46). Hastalar kendileri için en iyi olan yöntemi bulana kadar çeşitli hormonal baskılama yöntemleri denemekten yarar görebilmektedir. Endometriozis kronik bir durum olduğundan hastalar aktif olarak gebe kalmayı denemeye başlayana kadar hormonal baskılamaya devam edilmelidir.

Konservatif cerrahi tedaviye ve baskılayıcı hormonal tedavilere dirençli ağrıları olan endometriozis hastaları, add-back ilaç tedavisi ile en az 6 aylık GnRH agonist tedavisinden fayda görebilirler. GnRH agonist tedavisinin adölesan hastalarda kemik mineralizasyonu üzerindeki uzun vadeli etkileri hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Leuprolid genç adölesanlarda erken ergenlik tedavisi, tıkaçıcı anomalilerin tedavisi ve transseksüel hastalar ile kanser terapisi alacak kişilerin bakımı için kullanılmıştır. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanı ile hasta bireyin kişiselleştirilmiş ihtiyaçlarına dayanarak olası risk ve faydaları tartışmak için bir araya gelmelidir. GnRH agonistleri ile tedavi edilen hastalar, kemik kaybını önlemek ve menopoz semptomlarının başlamasından kaçınmak için tedavinin başlangıcında add-back hormon tedavisine başlanmalıdır. Ergenlerle yapılan bir 2017 çalışmada, her gün konjuge ekuin östrojen (0.625 mg) ve noretindron asetat (5 mg) kombinasyonunun kullanıldığı add-back tedavi, yaşam kalitesi sonuçları (47) ve kemik yoğunluğunun korunmasında tek başına noretindron asetattan üstündür (48). Tedaviye başlamadan önce, GnRH agonist tedavisi sırasında 12 aydan kısa bir süre içinde veya tedaviden sonra dual enerji X ışını absorpsiyometri taramasına gerek yoktur. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları, hastalara yeterli diyet kalsiyumu ve D vitamini alımı ve GnRH agonist tedavisi sırasında ağırlık egzersizinin yararları konusunda danışmanlık yapmalıdır. Löprolid kesildikten sonra, hastalar sürekli hormon supresyon tedavisine başlamalıdır.

Her ne kadar endometriozisli hastalarda serum CA 125 seviyeleri artabilse de, American College of Obstetricians and Gynecologist, endometriozis tedavisini izlemek veya tarama gerçekleştirmek için için CA 125 kullanımını onaylamamaktadır (49). Nonsteroid Antiinflatuar ilaçlar endometriozisli adölesanlarda ağrı giderilmesinde başlıca dayanak olmalıdır. Adölesanlarda uzun süreli endometriozis yönetiminde uzmanlaşmış bir ağrı yönetim ekibi dışında narkotik reçete edilmemelidir.

#### Uzun Dönemli Hasta-Aile Eğitimi ve Desteği

Endometriozisi olan adölesanlar sıklıkla devam eden eğitim, destek ve bunun yanında biofeedback, ağrı yönetimi ekipleri, akupunktur ve bitkisel tedavi gibi diğer entegre olmuş multidisipliner hizmetlerden faydalanırlar (27). Endometriozisli adölesanlarda doğurganlık oranları konusunda uzunlamasına veri konusunda bir eksiklik vardır. Erken tanı ve tedavi bu popülasyonun gelecekteki doğurganlığını koruyabilir. The Endometriosis Foundation of America ([www.endofound.org](http://www.endofound.org)) ve The Endometriosis Association ([www.endometriosisassn.org](http://www.endometriosisassn.org)) adölesanlar ve aileleri için kaynaklar sağlamaktadır. (referanslara <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Adolescent-Health-Care/co760.pdf?dmc=1&ts=20181124T0506059821> sitesinden ulaşabilirsiniz)

# DERNEĞİMİZDEN HABERLER

## YAPILAN AKTİVİTELER

### EndoAkademi Toplantıları IX 10.02.19 İstanbul



#### Özet

10 Şubat 2019 Pazar günü İstanbul'da 9. Endo Akademi toplantımız gerçekleşti. Endometriozis ve Adenomyozis derneğinin Facebook sayfasından canlı yayın ile izleyicilerle buluşuldu. Yaklaşık 200 kişinin katıldığı toplantımızda onur konuğumuz Yunanistan'dan **Dr. George Pistofidis** idi.

Toplantı programına saat 9 da **Dr. Bülent Baysal**'ın koordinatörlüğünde Endometrioma oturumu ile başlandı.

İlk konuşmada **Dr. Cem Demirel** tarafından 'Kime Cerrahi yapalım?' konusu ele alındı. 2. konuşmacı olan **Dr. Hakan Yaralı** rahatsız nedeni ile oturuma online olarak katıldı ve katılımcılara; 'Ne zaman, kime IVF yapalım?' konusu ayrıntılandırıldı. 3.konuşmada **Dr. Taner Usta** 'Endometriyozis cerrahisini nasıl yapalım?' konusunun anlatırken ardından **Dr. Engin Oral** iki uç hasta profili olan, 16 yaş ve 42 yaş endometriozis hastalarının nasıl yönetilmesi gerektiğinden bahsetti.

Endometriomalarda operasyona gidileceği zaman kistin yapısal özellikleri, malignite bulgusu içermesi (özellikle saptanan intamural nodüllerde vaskülarite saptanması), kandan bakılan ROMA ölçümlerinde yükseklik saptanması, endometriomada hızlı bir boyut artışı olması; hastanın belirgin şikâyetinin ağır olması ve medikal tedaviye yanıtızlığın belirli operasyon kriterleri olması gerektiği dile getirildi.

İnfertilite şikâyetinin belirgin olması halinde operasyonun ilk basamak tedavi seçeneği olmaması gerektiği AMH değerlerinde operasyon sonrası çoğu zaman düşme saptandığı vurgulandı.

Son çalışmalarda 1-2cm çaplı endometriomaların da opere edilebileceği bu şekilde endometriyozisin progresyonunun azaltılabileceğinin belirtildiği dile getirildi ancak bu konuda henüz yeterli çalışma olmadığı bunun henüz guideline bilgisi olamayacağı belirtildi.

IVF in spontan gebelik denemesi başarısızlıkla sonuçlanan, AMH değerleri düşük olan hastalarda değerli bir seçenek olduğu vurgulandı. Endometriozisin oosit kalitesine ve endometrial reseptiviteye olumsuz etkilerinin olabileceği ancak randomize kontrollü çalışmaların halen birbiriyle çalışmakta olduğu belirtildi

Endometriozis cerrahisinin sadece endometriomayı çıkartmak olarak görülmemesi gerektiği çoğu zaman dikkatten kaçabilecek peritoneal odakların ve derin infiltratif nodüllerin esas problem olabileceğinin unutulmaması gerektiği vurgulandı. Peritoneal odakların belirlenmesinde günümüzde ağırlıklı olarak malignite cerrahisinde kullanılan indosiyenin yeşilinin kullanılabileceği belirtildi. Endometrioma eksizyonunda enerji modaliteleri kullanılırken over folikül rezervini koruyacak şekilde

dikkatli olunması gerektiği hematoma yol açmadan fazla da koagüle etmeden dengenin tutturulmasının önemi anlatıldı. Gerektiğinde sütürasyon ya da kanama durdurucu tozların kullanılabilceği söylendi. En sık kanama alanının kist eksizyonu sırasında hilusta oluştuğu bu nedenle bu bölgeye dikkat edilmesi gerektiğine dikkat çekildi.

Endometriozisin, artık intrauterin dönemlerden tetiklenen, ilk menarşla başlayıp, bundan 5-6 yıl sonra kliniği oturan, bu nedenle 16-18 yaşlarında gördüğümüz dismenorelerin çoğunun nedeni olması konusu üzerinde duruldu. Adölesanlardaki sıklığı ile ilgili net çalışma olmamakla beraber dismenoreli kızlarda %20 civarında görüldüğünü belirten çalışmalar olduğu söylendi. Aralık ayında yayınlanan ACOG 2018 adölesanlarda dismenore ve endometriozis guidelinı üzerinde duruldu. Adölesanların da öncelikle medikal tedavi ile tedavi edilmesi gerektiği özellikle 16 yaşından itibaren sadece progesterin içeren ya da kombine oral kontraseptiflerin seçilebileceği ve fertilitte isteğine kadar devam edilebileceği söylendi. Perimenapozal dönemde endometriomaların esas korkulan niteliğinin malignite riski olduğu ancak bunun da normalde %1.4 olan riski %2 e çıkardığı yani belirgin kist içeriğinde malignite kriteri olmaması halinde standart endometrioma tedavisinin uygulanabileceği belirtildi. Bu konuda yapılan yayınlardan bahsedildi.

2. oturumda **Dr. Cem Çelik** moderatörlüğünde Derin Endometriozis ve Adenomyozis hakkında konuşuldu. **Dr. Ayşe Seyhan** Adenomyozisin klinik tanısından bahsederken konuk konuşmacı **Dr. George Pistofidis** adenomyozisin medikal ve cerrahi yönetimini anlattı. Ardından **Dr. Levent Şentürk** Adenomyozisin neden olduğu menoraji ile başa çıkma yöntemlerinden bahsetti. Derin endometriozis ile ilgili **Dr. George Pistofidis** deneyimlerini ve operasyondaki unutulmaması gereken püf noktaları katılımcılarla paylaştı. Ardından **Dr. Faruk Buyru** inositolün PCOS hastalarındaki kullanım alanlarını belirten konuşması gerçekleştirildi.

Adenomyozisin tanısının ultrason yardımı ile anamnez eşliğinde konulabileceği belirtildi. Ultrasonda belirli bulgular içerisinde; duvar kalınlıklarında asimetri, vaskülarizasyon artışı endometrial line'da asimetri ve aralıklı devamlılığın bozulmuş olması, soru işareti bulgusu gibi belirteçlerin sayılabileceği belirtildi. Histeroskopi yapılması halinde endometriyuma uzanan adenomyomların kistik kitleler ya da nodülarite ve punktuasyonlarla kendini gösterebileceği belirtildi. Adenomyozis ve sebep olduğu kanama fazlalığı ile başa çıkmada ilk seçenek olarak progesterin tedavileri ve progesterin içeren rahim içi araç kullanılabilceği, yanıtızsızlık halinde GNRH analoglarını kemik kaybı riski de unutulmadan belirli aralıklarla tercih edinilebileceği, GnRH antagonistleri ve aromataz inhibitörlerinin henüz genel kabul görmüş bir kullanımı olmadığı anlatıldı. Medikal tedaviye yanıtızsızlık halinde fertilitasını tamamlamış hastalarda histerektominin önerilebileceği ancak fertilitte isteği olan ya da fertilitte tedavilerine yanıt alınmamış adenomyom hastalarında rezeksiyonun da bir seçenek olduğu üzerinde duruldu. Rezeksiyonun laparoskopik ya da açık olarak yapılabileceği ve tecrübe gerektiren bir operasyon olduğu yapılırken endometriuma mümkünse girilmemesi gerektiği ya da hasarın minimumda tutulması gerektiği vurgulandı. Kapamanın flap kapama (double ya da triple) şeklinde yapılması gerektiği vurgulandı. Operasyon sonrası gebelikte uterin rüptür riskinin göz ardı edilmemesi ve hastanın bu konuda bilgilendirilmesi gerektiği söylendi. Operasyon sonrasında 3. Ayda histeroskopi ile kavite kontrolü sonrası gebeliğe müsaade edilmesi gerektiği belirtildi.

Derin endometriozis tanısında günümüzde de vaginal muayene ve tuşenin halen en belirleyici ve değerli yöntem olduğu söylendi. TVUSG ile endometriotik nodüllerin artık ayırt edilebildiği deneyimli ultrason yapan hekimlerle MR kadar ayrıntılı görüntülere ulaşılabildiği belirtildi. Bunun dışında operasyon öncesinde kolonoskopi, sistoskopi ve MR görüntülenin hasta bazlı kararlar ile yapılması, hastanın süreçten haberdar edilerek gerekli onamlarının preop tamamlanmış olması ve ekibin haberdar edilmiş olması gerekliliği üzerinde duruldu. Oturumun son konuşmasında da myoinositolun PCOS tanılı hastalarda ovulasyonu kolaylaştırıcı etkisi ve gestasyonel diyabeti önleyici etki mekanizmaları ve bu konuda yapılan çalışmalar anlatıldı.

Toplantının son oturumunda birbirinden değerli hocalarımız katılımcılarla deneyimledikleri ilginç vakaların operasyon video görüntülerini paylaştı.

**Dr. George Pistofidis** moderatörlüğünde, ilk vakayı **Dr. Yücel Karaman** 3 kez ivf başarısızlığı olan, embriyoları PGD ile normal olarak saptanmış adenomyozis tanılı hastada double flap teknik ile gerçekleştirdiği adenomyomektomi operasyonunu paylaştı. Postoperatif Histeroskopi planlandığı ve post op takibine devam edildiği belirtildi. Ardından **Dr. Ahmet Kale** adenomyozis nedeni histerektomi planlanan ancak batına girildiğinde uterus ve overleri yoğun adezyonalar nedeniyle vizualize edilemeyen bir hastada histerektomi yapılabilmesi için pararektal ve para vezikal alanlara giriş tekniklerini ve başarılı bir şekilde ureterlerin mesanenin rektumun ekartasyonunu gösteren videosunu katılımcılarla paylaştı. **Dr. Ercan Baştu** dirençli pelvik ağrı ile başvuran hastada derin infiltratif endometriozis cerrahisi anlattı. Vajinal nodul eksizyonu, adezyolizis yapılan hastada stappler yardımıyla parsiyel rezeksiyon ileostomi açılmasından bahsetti. Ardından **Dr. Bülent Urman**, bilateral endometrioma ön tanısı ile opere edilip frozen section incelemesinde muhtemel borderline over tümöründen şüphelenilen ardından Per op oluşan termal rektum hasarının primer onarımının ardından gelişen rektovajinal fistülün yönetimini içeren video prezantasyonunu yaptı.

Yaklaşık 200 kişinin katılımı ile gerçekleşen toplantımızın herkese faydalı olmuş olduğunu umar sonraki toplantılarda yeniden görüşmeyi dileriz.



## ENDO OKULDA SEV AMERİKAN KOLEJİ- ANKARA MEV KOLEJİ- İZMİR Özkanlar İlk Öğretim Okulu



Gençlerimize Endometriozis ve Üreme Sağlığı'nı anlatmak ve bu konuda farkındalık yaratmak adına birçok şehrimizde okullarımızı gezerek bilgilendirme toplantıları yapmaya devam ediyoruz. İstanbul'da Dr. Pınar Yalçın Bahat SEV Amerikan Koleji'ne, Ankara'da Dr. Eda Üreyen MEV ve TEMA Kolejlerine ve İzmir de Dr. Ümit İnceboz Özkanlar İlköğretim Okululu'na giderek yaklaşık 250 gence ve ailelerine bu konuda seminer düzenlediler.

Endo Okulda projemize başvurmak için aşağıdaki link'teki formu doldurup yollamanız yeterlidir.

<https://www.endometriozisderneği.org/dernekten-haber/endo-okulda-projesi>





## “ENDOMART”

### 11 MART 2019 İSTANBUL MUTFAK SANATLARI AKADEMİSİ (MSA)

11 Mart pazartesi akşamı, Mart Endometriozis Farkındalık Ayı kapsamında MSA Maslak'ta düzenlediğimiz **EndoMutfak** etkinliğimiz oldukça keyifli geçti. Dr. **Pınar Yalçın Bahat** endometriozis hastalığında beslenmenin neden önemli olduğunu bizlere harika bir sunum ile özetledi. Ağrı kesici ve enflamasyon (doku iltihabı) azaltıcı özelliği olan besinlerin neler olduğu ile ilgili katılımcılarımızı bilgilendirdi. Tavsiye edilen diyet listesinden yola çıkarak hep birlikte mutfağa girdik ve ortaya harika tatlar ve görüntüler çıktı. **Maslak Mutfak Sanatları Akademisine** profesyonel yaklaşımları ve destekleri için çok teşekkür ediyoruz.

Etkinliğimizde bizi yalnız bırakmayan ve birlikte mutfağa giren **Dr. Yücel Karaman, Dr. Engin Oral ve Dr. Taner Usta'ya** çok teşekkür ederiz.

Endometriozis diyeti ile ilgili önerilerimize web sayfamız ulaşabilirsiniz.

#### Birlikte hazırladığımız menümüz:

- Zencefilli brokoli çorbası,
- Akdeniz yeşillikleri salatası,
- Zerdeçalı sote mercimek
- Levrek fileto, nane gremolata ve karnabahar püresi ile
- Chialı puding





## 17 Mart 2019 İstanbul YOGA



  
Yoga Terapisti  
**BANU ÇADIRCI** ile  
Yoga ve meditasyon sonrası hep birlikte brunch yapıp  
Endometriozis'i konuşacağımız söyleşiye  
davet ediyoruz.

Yer: Maçka Parkı  
Tarih: 17.03.2019  
Saat: 08:30

İletişim: [info@endometriozis.org](mailto:info@endometriozis.org)

### Banu Çadircı Hakkında

Katıldığım uzmanlaşma programlarından birkaçı;

- 2015 Gary Kraftsow ile 500 saatlik Viniyoga™ Yoga Terapist programı
- 2013 Gary Kraftsow ile 500 saatlik Viniyoga™ Temelleri
- 2012 Leslie Kaminoff ile 72 saatlik online Yoga Anatomisi
- 2006 Zeynep Aksoy ile 200 saatlik Yogada Uzmanlaşma

### Düzenlediğim kurslar

Stres için Yoga Terapi  
Anksiyete için Yoga Terapi  
Pelvis Sağlığı için Yoga Terapi  
Fibromiyalji ile Kaliteli Yaşam  
Çakralar  
Işıltılı Kalp



17 Mart Pazar günü **Yoga Terapist Banu Çadircı** ile Yoga ve Meditasyon Etkinliğimizi Cihangir Sports Club'da gerçekleştirdik. Banu Hanım katılımcılarımıza ağır yaşadığımız durumlarda bedenimizi nasıl gevşetebileceğimize dair önemli ipuçları verdi. Nefes ile hareket etmenin önemini vurguladı. Ayrıca evde yapılabilecek pratikleri gösterdi. **Dr. Taner Usta** ve **Dr. Fitnat Topbaş Selçuki'nin** organize edip katıldıkları etkinliğimize değerli desteğinden ötürü Sayın Banu Çadircı 'ya çok teşekkür ederiz.

## ANKARA EYMİR GÖLÜ YÜRÜYÜŞ 23.3.19

23 Mart cumartesi günü derneğimizin genç ekibinde yer alan Dr. Eda Üreyen, Dr. Aytaç Tohma ve Dr. Nilüfer Akgün'ün de katılımı ile Ankara'da Eymir Gölü'nde Endometriozis hastalığına dikkat çekmek için yürüyüş gerçekleştirdik.



## ANKARA 20.03.19 Ankara Zekai Tahir Burak EAH ENDOMART ETKİNLİĞİ

Derneğimiz Genç Grubunda bulunan **Dr. Onur Topçu** öncülüğünde **Ankara Zekai Tahir Burak EAH'de** Endometriozis Farkındalık Toplantısı düzenlendi. Hekimlerimiz hastalık hakkında bilgi verirken, hastalarımızda yaşadıklarını paylaştılar. **Dr. Yaprak Üstün'e** toplantımıza verdiği destek için çok teşekkür ederiz.



Hastalarımızla birlikte **Endometriozisi** konuşacağımız **EndoMart** etkinliğimize sizleri bekliyoruz.

endomarch  
Mart ayı Endometriozis için Farkındalık Ayıdır

Yer: SBÜ, Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim Araştırma Hastanesi, Konferans Salonu  
Tarih: 20 Mart 2019  
Saat: 12:30-13:30



## 24 MART 2019 İZMİR'DE YOGA

24 Mart pazar günü İzmir Fuar Kültürpark da düzenlediğimiz yoga etkinliği oldukça keyifli geçti. **Yoga eğitmeni Betül Acar Duyar**, ağırlı geçen periyodlar için önerilerde bulundu. Yönetim Kurulu Üyemiz **Dr. Ümit İnceboz** ve **Dernek sekreterimiz Aylin İleri** nin katıldığı etkinliğimiz sonrası, kahvaltı sırasında dernek genç ekibimizde yer alan **Dr. Çağdaş Şahin** soruları yanıtladı.

### BETUL ACAR DUYAR Hakkında

1967 İstanbul doğumlu A.Betül Acar Duyar, 2010 yılında Kuşadası'nda kurulan Anka Yoga stüdyosunun kurucu ortağıdır. Kuruluşundan bu yana aynı merkezde tam zamanlı yoga eğitmenliği yapmaktadır. Hata yoga, hamile ve sağlık yogası alanlarında ders vermekte ve öğrenci yetiştirmektedir. Aldığı eğitimler; Monica Münzinger'den 350 saatlik temel yoga eğitimini aldıktan sonra, 350 saat sağlık yogası asistanlığı yapmıştır. 200 saat temel yoga eğitimi, Cihangir yogadan hamilelik yogası eğitimi almıştır.

Yoga eğitmeni  
**BETÜL ACAR DUYAR** ile  
yoga sonrası hep birlikte  
kahvaltı yapıp  
*Endometriozis'i* konuşacağımız  
**EndoMart** Etkinliğimize sizleri  
davet ediyoruz.

Yer: İzmir Fuarı  
Tarih: 24.03.2019  
Saat: 09:00

*Yoga*

İletişim: [info@endometriozisdernegi.org](mailto:info@endometriozisdernegi.org)



## ANKARA 25.3.19-27.3.19 Ankara Üniversitesi Cebeci Kampüsü ve Hacettepe Üniversitesi İşletme Kulübü

25 Mart pazartesi günü Ankara'da Cebeci ve Hacettepe Üniversitesi İşletme Fakültesi kampüsünde endometriozis standı kurarak gençlerimizi endometriozis konusunda bilgilendirmeye devam ettik. **Dr. Onur Topçu** ve severek bizimle el ele veren üniversite öğrencilerimize çok teşekkür ederiz.

27 Mart çarşamba günü Ankara üniversitesi Cebeci kampüsü endometriyozis gönüllülerine kapılarını açtı. Ankara havasının bize iltimas geçtiği güzel bir sabahta sanat evi önünde toplaşarak bando eşliğinde yaptığımız farkındalık yürüyüşünün ardından programımız bilgilendirme toplantısı ile devam etti. Programa katılan tüm öğrencilerimize ve bu konuda ciddi desteklerini gördüğümüz **Sn. Dr. Yaprak Üstün**, **Dr. Onur Topçu** ve **Dr. Deniz Sezgin'e** teşekkür ediyoruz.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK, KÜLTÜR VE SPOR  
DAİRE BAŞKANLIĞI

endometriozis.org

Her On Kadından Biri Endometriozis

ENDO M&H

HACETTEPE  
İŞLETME  
TOPLULUĞU

# ENDOMART

"Endometriozis Hakkında Bilinmesi Gerekenler  
VE  
Kadın Hastalıkları Konularında Merak Ettikleriniz"

"Endometriozis Hastalığı Farkındalık Ayı Mart!"

Prof. Dr. Yaprak Üstün

Doç. Dr. Onur Topçu

(Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi)

25.03.2019 - 15.00 | Mehmet Akif Ersoy  
Öğretim Elemanları Salonu





**EndoMart**  
Endometriozis Hastalığı Farkındalık Ayı

**27 Mart Çarşamba**  
Ankara Üniversitesi Cebeci Kampüsü

**Program**

11:00 - 12:00  
ATK Sanat Evi önünde toplanma ve bilgilendirme

12:00 - 13:00  
Bando ile kampüs girişinden etkinlik alanına öğrencilerle beraber yürüyüş

13:00 - 13:30  
İletişim Fakültesi MTÖ Sinema Salonu  
EndoMart Endometriozis Farkındalık Toplantısı

13:00 - 13:15  
Doç Dr. Deniz Sezgin  
Ankara Üni. İletişim Fakültesi

13:15 - 13:30  
Doç Dr. Onur Topçu  
Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağ. Eğt. Araş. Hastanesi Endometriozis Klinik Sorumlusu

13:15 - 13:30  
Prof Dr. Mehmet Gülüm  
Ankara İl Sağlık Müdürlüğü (Tensipleri Halinde)  
Endometriozis hakkında bilinmesi gerekenler





## BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ İLETİŞİM FAKÜLTESİ 28.03.2019

28 Mart perşembe günü saat 11.00 de endometriozis hastalığını konuşmak ve soruları yanıtlamak için Dr. Aytaç Tohma öncülüğünde Başkent Üniversitesi İletişim Fakültesindeydik. Sunum sonrası, 5.dönem tıp fakültesi öğrencileriyle birlikte tüm kampüsü gezdik, bir kaç bölümün dersini ziyaret ettik, endometriozis hastalığı ile ilgili farkındalık yaratmaya çalıştık. Bu güzel çalışmada emeği geçen herkese teşekkür ediyoruz.



UNİVERSİTESİ HASTANESİ

10.yıl

REGL SANCISI OLDUĞUNU MU DÜŞÜNÜYORSUN

ENDOMETRİOZİS HAKKINDA BİLİNMESİ GEREKENLER

Dr. Öğr. Üyesi Dr. Y. Aytaç TOHMA

Başkent Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

MART AYI ENDOMETRİOZİS FARKINDALIK AYI

28 Mart 2019 11:00 Başkent Üniversitesi İletişim Fakültesi Abdullah Demirtaş Toplantı Salonu



## 30.03.2019 SAMSUN

30 Mart cumartesi günü Samsun' da Dr. Seher Sarı önderliğinde Endometriozis'e dikkat çekmek için hastalarımız ile birlikte pedal çevirdik. Renkli karelerin yansıdığı etkinliğimiz halkımız tarafından büyük ilgi gördü.



**MART  
ENDOMETRİOZİS  
FARKINDALIK AYIDIR**

**ENDOMETRİOZİS**  
(ÇİKOLATA KİSTİ HASTALIĞI)  
için  
**pedal çeviriyoruz**

**Tarih: 24 Mart Pazar  
Saat: 16:00  
Yer: Çobanlı iskelesi  
SAMSUN**

[www.endometriozis.org](http://www.endometriozis.org)  
[facebook.com/endometriozisturkiye](https://facebook.com/endometriozisturkiye)  
[instagram.com/Endometriozis\\_tr](https://instagram.com/Endometriozis_tr)  
[twitter.com/endometriozistr](https://twitter.com/endometriozistr)



# © ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

## WES AMBASSADOR ( PROF. DR. ENGİN ORAL )



About · News · Endometriosis · World Congress · Membership · Research · Resources

— Ambassadors



### ORAL Engin

- Professor of Obstetrics and Gynaecology, Istanbul, Turkey
- President, European Endometriosis League

Professor Engin Oral MD is a reproductive endocrinologist and a gynaecologic surgeon. He has been working in the field of obstetrics and gynaecology since 1993. His main areas of expertise are: in-vitro fertilization, infertility,

Derneğimiz kurucu başkanı ve aynı zamanda Avrupa Endometriozis Derneği (EEL) başkanı Prof. Dr. Engin ORAL, Dünya Endometriozis Derneği Elçileri ( WES AMBASSADORS) arasına katıldı. Derneğimiz adına bu gurur verici haberi paylaşmaktan onur duyuyoruz.

### EEL



5. Avrupa Endometriozis Kongresi bu yıl Prag da yapılacak olup ayrıntılar yakında ilan edilecektir.  
<https://www.eec2019.com/>

### SEUD 2019



Bu yıl Kanada Montreal de yapılacak olan kongre ayrıntılarına aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.  
<http://seud.org/scientific-program-2019/>

## ESHRE CAMPUS 2019

Eshre Campus kapsamında Almanya'nın Münster şehrinde yapılacak olan Derin Endometriozis konulu ayrıntılı çalıştay bilgilerine aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.

<https://www.eshre.eu/Education/Calendar-Campus-events/Deep-endometriosis/Programme>



Deep endometriosis – from pathophysiology to clinic

## ASYA ENDOMETRİOZİS KONGRESİ

Ağustos ayında Tayland da yapılacak olan 8. Asya Endometriozis Kongre ayrıntılarına link ten ulaşabilirsiniz.

<https://www.ace2019thailand.com/>



## WES 2020



Dünya Endometriozis Kongresi ile ilgili daha fazla bilgiye ulaşmak için <http://endometriosis.ca/world-congress/wce2020/#2>



# "ENDO UZMAN" RÖPORTAJI

Dr. Shaheen Khazali ile Röportaj



## Kısa özgeçmiş

Shaheen Khazali, tüm Dünya tarafından kabul görmüş ileri düzey endometriozis cerrahisi uzmanıdır. İngiltere'deki üçüncü en işlek endometriozis merkezi olan, British Society for Gynaecological Endoscopy (BSGE) tarafından akredite, Surrey'deki Ashford ve St Peter Hastaneleri NHS Vakfı Vakfı'nda kurulmuş CEMIG'in (Endometriozis Merkezi ve Minimal İnvaziv Jinekoloji Merkezi) kurucu ortağı ve yöneticisidir. Düzenli olarak İran'a seyahat edip burada endometriozis cerrahisi eğitimleri vermektedir. Uzmanlık eğitimine Oxford'daki John Radcliff Hospital'de başlamış sonrasında temel eğitimini Londra ve Cambridge'de tamamlamıştır. Gelişmiş Jinekolojik Endoskopi alanında yüksek lisansını şu anda öğretim üyesi olduğu Surrey Üniversitesi'nden almıştır.

**Merhaba Dr. Khazali, ben Endometriozis&Adenomyozis Derneğinden Dr. Bahar Yüksel Özgör. Öncelikle davetimizi tüm kibarlığınızla kabul ettiğiniz için teşekkür ederim.**

**Bize biraz kendinizden ve endometriozis pratiğinizden bahsedebilir misiniz?**

Ben de jinekolog ve obstetrisyenim ancak şu anda İngiltere'de Surrey'de sadece endometriozis hastaları üzerine çalışıyorum ve aralıklı olarak Tahran'da endometriozis cerrahisi eğitimleri vermeye gidiyorum

**Neden endometriozisi seçtiniz?**

Aslında çok enteresan bir soru. Sanırım asistanlığım sırasında gördüğüm ilginç endometriozis vakaları tarafından büyüdüm. Gerçekten Cambridge'te çok iyi endometriozis cerrahlarını izleme şansı buldum ve bu şekilde enfekte oldum. Asistanlığımın 1. yılında laparoskopik cerrah olmalıyım fikri oluştu ve devam ettikçe bunu endometriozis ile yapmalıyım diye karar verdim.

Bundan sonrası bencil kısmı aslında, yaparken en çok eğlendiğin işi yapmalısın. İşe zevkle gittiğin şeyi bulup üzerine gitmelisin. Her günün birbirinin aynı olması bazı cerrahlar için en güzeli, en güvenilirli olabilir ama ben galiba sınırları zorlamayı seviyorum. Tabi bu da bir bedel ile geliyor başa çıkman gereken komplikasyonlar bitmeyen operasyonlar.

**Peki, sizce en zorlayıcı kısmı neresi? Hastaya tanı koymak mı, yönetmek mi, hasta psikolojisi ile uğraşmak mı yoksa operasyonun zorluğu mu?**

Operasyonun zorluğu diyemem belki 3.sıradaki en zor bölüm denebilir. Bence en zor kısmı karar vermek. Çünkü hastalıkla ilgili anlayamadığımız çok şey var ve hepsini bir araya koyup hastayla oturup ne yapacağımıza karar vermek en zor olanı sanırım. Her hasta bir bulmaca gibi, farklı istekleri var bunu çözebilmek en zoru. Bir diğeri, gözle görebildiğin bir endo olmadığı zaman kronik pelvik ağrı ile başa çıkmak. Ağrı var ve cerrahi olarak çıkartırsam rahatlatırım diyebileceğin bir şey yok. O hastaların yönetimi sanırım 2. Sırayı alabilir zorluk açısından. Ve tabi ki 3.olarak da cerrahi ve onun sizde bıraktığı bel sırt ağrıları gibi etkilerle başa çıkabilmek

**Günlük pratiğinizde adölesan endometriozis hastalarını nasıl yönetiyorsunuz?**

Çok farklı tedavi etmiyorsun aslında. Pelvik ağrıyı adölesanlarda da benzer şekilde yaklaşıp hastayı dinliyorsun ve hayatı üzerindeki etkisini sorguluyorsun genç hastalardaki farkı, bu etkinin bazen daha dramatik olması. Çünkü okullarını etkiliyor, gidebilecekleri üniversiteyi, meslek seçimlerini etkileyebiliyor ve tüm hayati değişiyor. Ve tabi ki 16 yaşında bilateral endosu olan hastayı opere edip over rezervini azaltmak istemiyorsun ama sorunun cevabı olarak diyebileceğim şey adölesanlara da aynı mantık ve prensiple yaklaştığımdır.

**Son olarak ENZIAN sınıflaması ile ilgili ne düşünüyorsunuz? Günlük pratikte kullanıyor musunuz? Katkılarınız ne olur?**

Bu konuda hafif çıkar çatışmam var diyebilirim. Çünkü benim de geliştirmekte olduğum benzer bir sınıflamam var. Kanser sınıflaması gibi bir sınıflama olduğunu söyleyebilirim. Bu konuda yaptığım araştırmalarda endometriozisin ne kadar zeki olduğunu hafife aldığımızı fark ettim. Burada demek istediğim, sınıflamaları yaparken hastalığın yoğunluğu ile ağırlığını paralel sayıp çok lezyon= ileri evre diyoruz ama endometriozis bu oyunu oynamıyor. Bence iyi bir sınıflama hastalığı sanki bir resim çizer gibi tanımlamaya odaklanmalı. ENZIAN da bu şekilde kafamızda bir resim ortaya koyabildiği için başarılı diye düşünüyorum. Alıştıktan sonra kullanması kolay ancak hala geliştirilmesi gerektiğini düşünüyorum ta ki tüm dünya aynı dili konuşup, yayınlarda aynı sınıflamayı kullanmaya başlayana kadar.

**Her şey için çok teşekkür ederiz...**

## Dr. Shaheen Khazali ile Röportaj



## E SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

### Comparison of the effect of isotretinoin and alitretinoin on endometriotic implants and serum vascular endothelial growth factor level: an experimental study.

Kulaksiz D, Kart C, Guven S, Akbulut K, Cobanoglu U, Deger O.  
Gynecol Endocrinol. (pp)2019.(on press)

#### OBJECTIVE

To compare the effects of alitretinoin and isotretinoin on endometrial peritoneal implants and serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels.

#### STUDY DESIGN:

Forty-eight female Sprague Dawley rats were used. Initially surgical rat endometriosis model was done. The endometrial implant volume was measured and rats were randomly divided into four groups. Group 1: Control group (rats did not get any drug but having endometriotic implants), group 2: rats receiving po isotretinoin 10 mg/kg per day for 10 d, group 3: rats receiving po isotretinoin 20 mg/kg per day for 10 d and group 4: rats receiving po alitretinoin 80 mg/kg per day for 10 d. After 1-week medication, rats were sacrificed and size, histopathology of endometriotic implant and levels of VEGF were evaluated.

#### RESULTS:

Volumes of peritoneal endometrial implants were significantly decreased in Group 2 and Group 3 compared with initial values. However, there were no significant changes in histopathological scores and serum VEGF levels in all groups.

#### CONCLUSIONS:

This study finding may suggest the possible medical treatment modality of isotretinoin on endometriosis. However, alitretinoin (potent retinoid) does not have potent regressive effect on endometriotic implants as in isotretinoin.

#### KEYWORDS:

Alitretinoin; VEGF; endometriosis; isotretinoin; retinoid

**Association between endometriosis, headache, and migraine**

Burcin Karamustafaoglu Balci, Zehra Kabakci, Damla Y Guzey, Bartu Avcı, Murathan Guler, Erkut Attar  
Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders, 2019,2284

**Introduction:**

Available data suggest that there is an association between endometriosis and a group of disorders including autonomic nervous system irregularities. A deeper understanding of relationship between endometriosis and autonomic nervous system is needed as it may lead to novel discoveries on the causes or consequences of endometriosis. In this study, we analyzed the prevalence of migraine in patients with endometriosis.

**Methods:**

In this cross-sectional study, medical records of women were reviewed through January 2013 to December 2017. Women with laparoscopically proven endometriosis (n = 185) were compared with those without endometriosis (n = 168). The 3-item screening questions (ID Migraine™) test was used to screen migraine. Data were analyzed using SPSS v25 (IBM Corporation). The  $\chi^2$  test was used for analyzing the nominal parameters and group comparisons. Pearson  $\chi^2$  was used to study the association between endometriosis and migraine.

**Results:**

The mean age was  $31.86 \pm 4.49$  years of the endometriosis group and  $28.95 \pm 5.11$  years of the controls ( $p = 0.408$ ). The two pre-screening questions of ID Migraine test were answered positively by 86 patients of the endometriosis group (75.4%) and by 53 patients of the control group (54.6%) ( $p = 0.001$ ). Of these patients, 51 (44.7% of endometriosis group) and 26 (26.8% of control group) were diagnosed as having migraine using 3-item Migraine questionnaire ( $p = 0.007$ ).

**Conclusion:**

This study showed that the prevalence of migraine was significantly higher in patients with endometriosis. Because there is a strong correlation, patients with endometriosis should be screened for headache and migraine to increase the benefits of care.

**HOXA-10 gene expression in ectopic and eutopic endometrium tissues: Does it differ between fertile and infertile women with endometriosis?**

Özcan, C., Özdamar, Ö., Gökbayrak, M. E., Doğer, E., Çakıroğlu, Y., & Çine, N.  
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2019, 233, 43-48

**Objective** To compare HOXA-10 gene expression in eutopic endometrium samples, between fertile and infertile endometriosis patients and the fertile control cases, and in endometrium and endometrioma specimens, between severe and moderate endometriosis cases.

**Study Design** Prospective clinical study included women without infertility and endometriosis (Group 1); women without infertility but with endometrioma (Group 2); and infertile women with endometrioma (Group 3). In addition, the Group 2 and 3 cohort were assessed based on the findings obtained during laparoscopy, based on the (rAFS) scoring, as women with a rAFS score of 16–40 were evaluated in Group A, whereas those with rAFS score above 40 were considered in Group B. HOXA-10 gene expression was evaluated in both secretory endometrium tissue and endometrioma specimens.

**Results** Eutopic endometrium samples from group 2 (reference gene = 0,680 vs. target gene = 0,362) and group 3 (reference gene = 0,641 vs. target gene = 0,183) patients revealed a 1,871-fold and 3,509-fold decrease in HOXA-10 gene expression, respectively, as compared to group 1. Endometrial HOXA-10 gene expression was 1,778-fold down-regulated in group 3 women (reference gene = 1,510 vs. target gene = 0,850), when compared to group 2. Both eutopic endometrium and endometrioma tissue samples from severe endometriosis patients revealed 1,259-fold (reference gene = 1,523 vs. target gene = 1,210) and 1,338-fold (reference gene = 1,274 vs. target gene = 0,952), down-regulation in HOXA-10 gene expressions, respectively, as compared to moderate cases.

**Conclusion** Endometrial HOXA-10 gene expression in women with endometriosis is significantly down-regulated than in those without endometriosis. Endometriosis patients with infertility have significantly lower levels of endometrial HOXA-10 gene expression than endometriosis without infertility; thus decreased expression of this gene may, directly or indirectly, be related with the endometriosis-associated infertility. Severe endometriosis cases express, in their both endometrium and endometrioma tissues, significantly lower levels of HOXA-10 gene than moderate endometriosis cases.

**The impact of endometriosis on early embryo morphokinetics: a case-control study**

Boynukalin, F. K., Serdarogullari, M., Gultomruk, M., Coban, O., Findikli, N., & Bahceci, M  
Systems Biology in Reproductive Medicine, 2019, 1-8.

**Abstract** The aim of this study was to evaluate the possible effects of endometriosis on early embryo development, by comparing the morphokinetic development of embryos obtained from women with clinically confirmed endometriosis with the ones obtained from tubal factor infertility cases. A total of 82 cycles/patients including 53 cycles with endometriosis and 29 cycles with tubal factor infertility were evaluated. A total of 439 embryos were scored for embryo morphokinetics. Age, body mass index, fertilization rates were similar within the groups. However, the number of previous ART trials was found to be higher ( $p < 0.05$ ) in the study group. Also, the number of retrieved oocytes and M2 oocytes were found to be significantly lower in patients with endometriosis ( $p < 0.01$ ). The duration of the first cell cycle (ECC1) and S2 (the time between t3 and t4) displayed significant distortions compared with embryos in the control group. All other analyzed early morphokinetic parameters (t2, t3, t4, t5, t6, t7, t8) and duration of events (VP, cc2a, ECC2, ECC3, S3) showed similar values between study and control groups, respectively. In the light of these findings, it is apparent that endometriosis predominantly affects the duration of the early morphokinetic events and cell cycles.

---

**The prognostic significance of stage I ovarian clear cell and endometrioid carcinomas arising from endometriotic cysts: is it a myth?**

Ayhan, A., Akilli, H., & Haberal, N

Archives of gynecology and obstetrics, 299(1), 2019, 217-222

**Abstract**

**PURPOSE:** The aim of this study was to determine the clinicopathologic features and the prognostic significance of Stage I ovarian clear cell and endometrioid carcinomas arising from endometriotic cysts.

**MATERIALS AND METHODS:** Patients with either Stage I ovarian clear cell or endometrioid carcinoma were divided into three groups. \*Group 1: Patients with cancers arising from endometriotic cysts \*Group 2: Patients with ovarian and pelvic endometriosis \*Group 3: Patients without endometriosis Patient characteristics (overall survival and disease-free survival) were compared between groups.

**RESULTS:** Of the 78 patients who participated in this study, 39 were in group 1, 13 were in group 2, and 26 were in group 3. The mean age in groups 1, 2, and 3 were 46 years, 54 years, and 48 years, respectively ( $p = 0.39$ ). Tumoral characteristics, including capsule rupture, positive cytology, grade, and the presence of synchronous endometrial cancer were similar in both groups. The 5-year overall survival rate in groups 1, 2, and 3 were 100, 90, and 93%, respectively ( $p = 0.4$ ). Moreover, the recurrence rates did not differ significantly between groups. Furthermore, subgroup analysis of clear cell carcinoma and endometrioid adenocarcinoma separately showed no effect of endometriosis on disease-free survival (DFS) or overall survival (OS).

**CONCLUSION:** Clear cell or endometrioid ovarian carcinoma arising from ovarian and/or pelvic endometriosis shares the same clinicopathologic characteristics with their counterparts that do not arise from endometriosis and patients have similar overall and disease-free survival.

**KEYWORDS:** Endometriotic cyst; Gynecologic oncology; Prognosis; Stage I EOC

---

**Metabolomics analysis of follicular fluid in women with ovarian endometriosis undergoing in vitro fertilization**

Karaer, A., Tuncay, G., Mumcu, A., & Dogan, B

Systems biology in reproductive medicine, 2018, 1-9.

**Abstract** The purpose of this study was to investigate whether a change in the follicular fluid metabolomics profile due to endometrioma is identifiable. Twelve women with ovarian endometriosis (aged <40 years, with a body mass index [BMI] of <30 kg/m<sup>2</sup>) and 12 age- and BMI-matched controls (women with infertility purely due to a male factor) underwent ovarian stimulation for intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Follicular fluid samples were collected from both of groups at the time of oocyte retrieval for ICSI. Next, nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy was performed for the collected follicular fluids.

The metabolic compositions of the follicular fluids were then compared using univariate and multivariate statistical analyses of NMR data. Univariate and multivariate statistical analyses of NMR data showed that the metabolomic profiles of the follicular fluids obtained from the women with ovarian endometriosis were distinctly different from those obtained from the control group. In comparison with the controls, the follicular fluids of the women with ovarian endometriosis had statistically significant elevated levels of lactate,  $\beta$ -glucose, pyruvate, and valine. We conclude that the levels of lactate,  $\beta$ -glucose, pyruvate, and valine in the follicular fluid of the women with endometrioma were

---



higher than those of the controls. Abbreviations: ASRM: American Society for Reproductive Medicine; BMI: body mass index; CPMG: Carr-Purcell-Meiboom-Gill; E2: estradiol; ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology; ERETIC: electronic to access in vivo concentration; FF: follicular fluid; FSH: follicle-stimulating hormone; hCG: human chorionic gonadotropin; HEPES: 2-hydroxyethyl-1-piperazineethanesulfonic acid; ICSI: intracytoplasmic sperm injection; IVF: in vitro fertilization; NMR: nuclear magnetic resonance spectroscopy; PCA: principal component analysis; PCOS: polycystic ovary syndrome; PLS-DA: partial least squares discriminant analysis; ppm: parts per million; PULCON: pulse length-based concentration determination; TSP: 3-(trimethylsilyl)-1-propanesulfonic acid sodium salt; VIP: variable importance in projection.

**KEYWORDS:** fertilization; Endometrioma; infertility; metabolomics; nuclear magnetic resonance

### **The prognostic significance of stage I ovarian clear cell and endometrioid carcinomas arising from endometriotic cysts: is it a myth? The Endobiota Study: Comparison of Vaginal, Cervical and Gut Microbiota Between Women with Stage 3/4 Endometriosis and Healthy Controls.**

Ata, B., Yildiz, S., Turkgeldi, E., Brocal, V. P., Dinleyici, E. C., Moya, A., & Urman, B  
Scientific Reports, 9(1), 2019, 2204.

Dysbiosis in the genital tract or gut microbiome can be associated with endometriosis. We sampled vaginal, cervical and gut microbiota from 14 women with histology proven stage 3/4 endometriosis and 14 healthy controls. The V3 and V4 regions of the 16S rRNA gene were amplified following the 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation. Despite overall similar vaginal, cervical and intestinal microbiota composition between stage 3/4 endometriosis group and controls, we observed differences at genus level.

The complete absence of Atopobium in the vaginal and cervical microbiota of the stage 3/4 endometriosis group was noteworthy. In the cervical microbiota, Gardnerella, Streptococcus, Escherichia, Shigella, and Ureoplasma, all of which contain potentially pathogenic species, were increased in stage 3/4 endometriosis. More women in the stage 3/4 endometriosis group had Shigella/Escherichia dominant stool microbiome. Further studies can clarify whether the association is causal, and whether dysbiosis leads to endometriosis or endometriosis leads to dysbiosis.

### **Does the anti-Müllerian hormone truly reflect ovarian response in women with endometrioma?**

Inal, Z. O., Engin Ustun, Y., Yilmaz, N., Aktulay, A., Bardakci, Y., & Gulerman, C.  
Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2019,1-6.

#### **Abstract**

In this study, our aim was to determine which factor is more correlated with the number of oocytes retrieved in patients with endometrioma compared with controls undergoing in vitro fertilisation-intracytoplasmic sperm injection (IVF-ICSI) cycles: antral follicle count (AFC) or anti-Müllerian hormone (AMH). A total of 60 women with endometrioma and a control population of 60 women without endometrioma in the same period were randomly selected underwent the injection IVF-ICSI treatment.

No significant differences were found between the groups in terms of age ( $28.78 \pm 3.49$  vs.  $29.52 \pm 2.47$ ,  $p = .187$ ), body mass index ( $23.62 \pm 2.05$  vs.  $23.91 \pm 2.11$ ,  $p = .449$ ), duration of infertility [ $3 (2-4)$  vs.  $3 (2-3)$ ,  $p = .139$ ], AMH level ( $1.52 \pm 0.51$  vs.  $1.32 \pm 0.92$ ,  $p = .133$ ), duration of stimulation [ $9 (9-10)$  vs.  $10 (9-10)$ ,  $p = .135$ ], total gonadotropin dose [ $2750 (2262.5-3337.5)$  vs.  $2770 (2680-3562.5)$ ,  $p = .125$ ], endometrial thickness [ $10 (10-11)$  vs.  $10 (9-11)$ ,  $p = .463$ ], fertilisation rates ( $67.20 \pm 18.04$  vs.  $62.28 \pm 17.13$ ,  $p = .123$ ), grade I embryo ( $43.3\%$  vs.  $30\%$ ,  $p = .185$ ), clinical pregnancy rates ( $40\%$  vs.  $26.7\%$ ,  $p = .123$ ), and the perinatal outcomes between the groups. The AFC was higher in the controls than in those with endometrioma ( $9.20 \pm 1.80$  vs.  $6.32 \pm 2.04$ ,  $p < .001$ ).

The number of oocytes retrieved was also higher in the controls than in those with endometrioma [ $7 (6-8)$  vs.  $4 (4-5.75)$ ,  $p < .001$ ]. We found that women with endometrioma had a significantly lower number of oocytes retrieved than the controls despite the same AMH levels in both groups. AFC is a better marker of ovarian response than AMH in women with endometrioma undergoing IVF-ICSI. Impact statement What is already known on this subject? Utilising the ovarian reserve is important in the success of ovarian stimulation and in evaluating the success of assisted reproductive technologies.

The anti-Müllerian hormone (AMH) level and the antral follicle count (AFC) are widely used in the prediction of ovarian functional reserve and response. However, no perfect marker exists in the evaluation of ovarian reserve and ovarian response. What do the results of this study add? Our study demonstrated that women with endometrioma have a significantly lower number of oocytes retrieved than the controls, despite the same AMH levels in both groups; which strongly suggests that AFC is a better reflection of ovarian response than AMH in women with endometrioma undergoing an in vitro fertilisation-intracytoplasmic sperm injection (IVF-ICSI). What are the implications of these findings for clinical practice and/or further research? This important issue has been reviewed and discussed for years, however, the conclusions are still controversial. Additional research is needed to understand which ovarian reserve test could better predict ovarian response outcome?

**Abdominal wall endometriosis: A monocentric continuous series and review of the literature**

Goksever Celik, H., Karacan, T., Kaya, C., Uhri, M., Savkli, A. O., Yalcin Bahat, P. Oral, E. (2019). Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders, 2019, 3.

**Abstract**

**Introduction:** Endometriosis is characterized by the presence of endometrial cells anywhere outside the uterine cavity. Endometriosis has been encountered on surgical scars especially resulting from a cesarean section recently. Our aim was to investigate the patients with abdominal wall endometriosis in our clinics where all the patients having this disease are managed via surgical resection. We also compared them with the patients presented in the literature.

**Methods:** A study was conducted on the patients with histopathological diagnosis of abdominal wall endometriosis as a case series. All the subjects were analyzed through a comprehensive medical assessment including documentation of the detailed history and physical and gynecological examination based on the patients' medical records.

**Results:** A total of 53 patients diagnosed with abdominal wall endometriosis were included in this study. The mean age and the mean body mass index of the patients were  $32.6 \pm 6.5$  years and  $25.2 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>, respectively. A total of 49 patients had at least one operation history, mainly cesarean section. The most common sites for abdominal wall endometriosis were skin and the region containing the rectus abdominis muscle and rectus sheath, 56.6% and 18.9% respectively. The main symptom was the pain getting worse during menstruation and the presence of a mass in all patients. The main diagnostic tools in all patients were detailed history and physical examination, ultrasonography, and then histopathological confirmation after surgical excision.

**Conclusion:**

Abdominal wall endometriosis is a common diagnosis mainly due to increased cesarean section rate. Clinical suspicion has the most important place in correct diagnosis and management of abdominal wall endometriosis.

**F ENDOMETRİOZİS ve DİĞER BRANŞLAR**



**Dr Selcen Bahadır**

**Kısa Özgeçmiş**

TED Ankara Koleji 1998,  
Başkent Üniversitesi 2004,  
Ankara Zekai Tahir Burak Doğumevi 2010  
2010-2012 Afyon Zübeyde Hanım Doğumevi (mecburi hizmet)  
2012-2014 Afyon Özel Fuar Hastanesi  
2014-2016 Medipol Üniversitesi Mega Hastaneler Kompleksi  
2016-2018 Memorial Sağlık Grubu  
2018- Halen Acıbadem Fulya Hastanesi  
2017-Halen Yakın Doğu Üniversitesi Klinik Psikoloji Yüksek Lisans (tez aşamasında)

2014-Halen Cinsel Sağlık Enstitüsü Derneği (CİSED) üyesi,  
2017-Halen CİSED İstanbul Avrupa Şube Başkanı  
Aile ve Sosyal politikalar Bakanlığı onaylı Aile Danışmanı  
CİSED Cinsel Sağlık Uzmanı, İlişki ve Çift Terapisti, Psikoterapisti

### Endometriozis ve Cinsellik

Cinsellik, insan yaşamının temel ve vaz geçilemez boyutlarından biridir. Fiziksel ve psikolojik sağlık, aynı zamanda yaşam kalitesi açısından önemli etkileri bulunmaktadır. Kadında psikolojik iyi oluş, dişiliğin hissedilmesi ve romantik ilişkilerdeki doyumun sağlanması gibi olumlu etkileri vardır. Yine cinsellik psikososyal (kişilik, deneyimler, inançlar, tutumlar) ve fiziksel faktörlerden etkilenen kompleks bir fenomendir. Konumuz olan endometriozis genç yaşta, seksüel açıdan aktif çağda olan kadın grubunda görülen ve her 10 kadından birini etkilediği düşünüldüğünde önemli cinsel disfonksiyon sebeplerinden biridir. Bu nedenle endometriozis tanılı hastalar değerlendirilirken sadece ağrıya değil, daha kapsamlı ve eksiksiz bir bakış açısıyla cinsel işlevler üzerinde de durulmalı, tedavi algoritması belirlenirken göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla birlikte ileri evre endometriozis vakalarında bireylerin hayatlarında birçok alan etkilenmiştir. Kişilerde fiziksel sağlığın sağlanması kadar ruhsal sağlığın ve öznel/psikolojik iyi oluşun geri kazanılması için ruh sağlığı profesyonelleri ile birlikte çalışılmalıdır.

Kadın cinsel işlev bozuklukları istek, uyarılma sorunları, orgazm bozuklukları ve ilişkide ağrı veya acı duyma gibi alt başlıklar halinde incelenebilir. Yine kadın cinsel işlev bozuklukları toplumda nispeten yaygın olarak bulunmaktadır. Bu bozuklukların altında psikiyatrik veya psikolojik problemler, kronik hastalıklar, endokrinolojik bozuklukları, ilaç kullanımı, vajinal cerrahiler ve endometriosis, myoma uteri, pelvik inflamatuvar hastalıklar gibi jinekolojik hastalıklar bulunabilir.

Amerikan Psikiyatri Birliği tarafından 2013 yılında yayınlanan DSM-V'de (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı- 5. baskı) "Genitopelvik Ağrı/Penetrasyon Bozukluğu" adı altında yeni bir başlık oluşturulmuş ve bu başlık altında vajinismus, disparoni ve vulvadini birleştirilmiştir. Böylelikle cinsel ağrı bozukluklarına daha geniş ve kapsayıcı bir perspektifle ele alınması amaçlanmıştır.

Yeni tanı kategorisine göre, birleşmenin gerçekleşmemesi ve pelvik taban kaslarında kasılma yanında, cinsel birleşme sırasında ağrı ya da birleşmeye yönelik kaygı ya da korku da bir ölçüt olarak yer almaktadır. Genitopelvik Ağrı/ Penetrasyon Bozukluğu tanısı için aşağıdaki durumlardan en az birine 6 ay boyunca sürekli veya tekrarlayan biçimde yaşamak gerekmektedir. Bunlar; vajinal giriş/birleşmenin olmaması, vajinal giriş/birleşme denemelerinde belirgin vulvovajinal veya pelvik ağrı, vulvovajinal veya pelvik ağrıyla ya da vajinal girişle ilgili belirgin korku veya kaygı, vajinal giriş denemesi sırasında pelvik taban kaslarında belirgin gerginlik veya kasılması olarak ifade edilebilir.

Endometriozis derin disparoninin en sık organik nedenlerinden biridir. Derin disparoni adından da anlaşıldığı üzere vajinal ilişkide derin penetrasyonla oluşan ağrı olarak adlandırılır ve psikolojik sorunlardan çok kronik jinekolojik veya organik sorunlara işaret etmektedir. Yüzeysel disparoni ise vajinal introitus ya da vulvada oluşan penetrasyon esnasındaki ağrı olarak tanımlanır ve hem psikolojik hem de vajinanın organik rahatsızlıkları ile gelişebilir. Çalışmalar endometriozisli hasta grubunun %28'inde primer başvuru şikayetinin disparoni olduğunu göstermiştir. Hastaların %61'inde disparoni mevcut olup, %54'ünde cinsel ilişkiden kaçınmadan bahsedilmektedir. Disparoni cinselliğe negatif tutum, cinsel ilişki sıklığında azalma, cinsellikten kaçınma davranışına ve kaygıya sebep olabilir. Bunlar kadında partner ilişkisinde sorunlar, özgüven ve yaşam kalitesinde azalma gibi sorunları ortaya çıkarabilir.

Genel kadın popülasyonuna oranla endometriozisi olanlarda disparoni 9 kat artış göstermektedir. Cerrahi olanların %60-70'inde, hormonal ajan kullananların %50-90'ında disparoni rapor edilmiştir. Endometriozis olgularının en sık başvuru şikayeti olan, fakat siklusun bazı günlerinde oluşan dismenorenin aksine disparoni her ilişki denemesinde yaşandığı için ciddi hayal kırıklığına sebep olmaktadır. İlişkide her seferinde tekrarlanan ağrı cinsellikten alınan hazı bozarak cinsel sıklusta defektlere yol açar. Ağrı beklentisi libidoyu azaltarak, lubrikasyonda azalmaya, pelvik kaslarda hipertonusa ardından gelişen vestibular mukoza ve üretral meastusta mekanik travmaya yol açarak penetrasyona karşı olan rezistansı arttırır. Bunların sonucunda sadece cinsel ağrı değil, cinselliğin her boyutunda etkilenme yaşanır ki, Tripoli ve ark. çalışmalarında cinsel aversiyon ve vajinismus sıklığının arttığını göstermiştir.

Yani endometriozis hasta grubunda disparoni tek cinsel sorun olmayıp kadınların 2/3'ünde farklı cinsel işlev bozuklukları gelişebilir. Cinsel sıklusta olumsuz sekelleri olan disparoni neticesinde azalmış cinsel istek, uyarılma sorunları, lubrikasyonda azalma, orgazm bozukluğu ve cinsel doyum ile ilgili sorunlar da gelişebilmektedir. Bundan sorumlu mekanizmanın kişinin yaşadığı ağırlı tecrübeler sonucunda ağrı beklentisinin artması, bu beklentinin cinsel haz kaybı oluşturması ve tekrarlayan bu deneyimlerin kişide negatif bilişsel bir şema oluşturarak cinsel siklusu bozması olduğu düşünülmektedir. Hastalar cinsel ilişkiyi başlatsa da aniden durdurabilmekte, pozisyon değişimi talep etmekte fakat kimi zaman cinsel ağrıya rağmen cinsel ilişki devam edebilmektedir. Bunun olası sebepleri fertilitate isteği, partnere karşı suçluluk duyguları ve yakın ilişkiyi sürdürme isteği olabilir.

Disparoni endometriotik nodüllerdeki basınç, uterusakral ligaman, Douglas, subperitoneal veya viseral sinirlerin infiltrasyonu, inelastik parametrium traksiyonu, pelvik yapılarıdaki immobilizasyon sebebiyle gelişebilir. Ayrıca derin infiltratif endometriozis olguları nöropötik ağrı

tarzi hiperaljezi ile ilişkilendirilmiştir. Nöropatik ağrı sinir hasarı veya inflamasyona bağlı geliştiği gibi endometriotik lezyonlarda histamin, TNF  $\alpha$ , NGF, prostoglandinler, serotonin, interlokin-1 gibi mediatörlerin anormal sentezi, lökositlerin, makrofajların ve mast hücrelerinin salınması gibi inflamatuvar sebeplerle de gelişebilir. Bunun sonucunda lokal neonörogenezis ve duyarlılık artarak hiperaljezi oluşmaktadır. Bu nedenle hastaların bir kısmında nodüllerdeki minor baskıya rağmen artmış ağrı tepkileri gözlenebilir. Olguların %20'sini oluşturan derin infiltratif endometriosis hastalarının 2/3'ünde derin disparoni gözlenmiştir. Özellikle uterusakral ligaman infiltrasyonu olan olguların %90'ında, mesane tutulumu olanların %42'sinde, adneksial yapışıklığı olanların %40'ında, barsak tutulumu olanların %27'sinde, endometrioma olgularının ise %25'inde derin disparoni rapor edilmiştir. Uterusakral infiltrasyon ve vajinal nodül varlığı, nöral invazyon ve nodüler basınç sonucu ile gelişen ağrı sebebiyle en ciddi cinsel işlev bozukluğuna yol açan grup olarak bildirilmiştir. Rektovajinal endometriosis olgularında kontrol grubuna göre üç kat daha fazla cinsel tatminsizlik ve cinsel doyum bozukluğu, iki kat daha fazla cinsel aktivite azlığı ve orgazm bozukluğu izlenmiştir. Yine multivariable analizlerin sonucu ASRM evre 3-4 endometriosislerde cinsel fonksiyon bozuklukların en yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir.

Ağrı ve beraberinde gelişen azalmış cinsel ilişki sıklığı yanında endometriosis olgularında azalmış istek ve orgazm deneyimi de görülmektedir. Hipoaktif cinsel istek endometriosisli kadınların %45'inde rapor edilmiştir. Ağrının varlığı istek üzerinde güçlü inhibitör etki gösterir. Yapılan çalışmalar istatistiksel olarak anlamlı olarak cinsel aktivitede gerileme, azalmış cinsel doyum ve artmış cinsel stres varlığını göstermiştir. Özellikle gebelik arzusu zaman ilerledikçe ve kadın yaşı arttıkça duygusal sorunlara neden olmakta, fertilitate stratejileri cinsel spontaniteyi azaltmakta ve bu da cinsel arzuda azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca seksüel birliktelikten kaçınma veya ağrı beklentisi sebebiyle ilişkiyi zamanla reddetme gelişmektedir. Özellikle bireyin kendisi hakkında negatif düşünceleri, kendine karşı yetersizlik ve partnere karşı suçluluk duyguları romantik ilişkilerde bozulmaya yol açabilmektedir. Bu noktada endometriosis seksüel siklusu ve seksüel davranışları birçok açıdan etkilemekte, istek, orgazm ve doyum ile ilgili sorunlara yol açmakta, cinsel yaşam kalitesini bozmaktadır. Bunların yanında endometriosis olgularında ruhsal hastalıklar açısından yatkınlık tespit edilmiş olup özellikle depresyon ve anksiyete kronik pelvik ağrı ile ilişkili bulunmuştur. Eklenen infertilite de ruhsal sorunların gelişimine katkıda bulunmaktadır. Fakat olgulardaki cinsel işlev sorunlarını organik sebeplerle açıklamak kimi zaman yetersiz kalmakta, kişi psikolojik ve sosyal perspektif bakış açısıyla da değerlendirilmelidir.

Özellikle hastaların %66'ında görülen disparoni endometriosis tedavisinin en önemli komponentlerinden biridir. Jinekologlar hastaların ilk başvuru yeri olduğu için bize düşen görev kadın cinsel ağrı bozukluğunun ve cinsel siklusunun diğer semptomlar kadar değerlendirilmesidir. Cinsel işlevi ölçen ölçekler uygulanmalı, cinsel yaşama dair düşünceler, duygular, şikayetler veya sorunlar konuşulmalı, hastaların çekinmeden ifade edebilmesi için uygun sorular sorulmalıdır. Tedavilerin formülasyonu aşamasında cinsel işlev bozuklukları dışlanmamalı, eğer varsa cinsel tıp ile ilgilenen jinekologlardan destek alınmalıdır. Yine psikoseksüel danışmanlık veya terapi veren profesyoneller kişinin psikolojik, sosyolojik, kültürel ve ilişkisel açıdan değerlendirilmesinde ekibin bir parçası olmalıdır. Ayrıca dişilik ve cinsellikle ilgili kavramlar, özgüven, beden imajı, yakın ilişki kalitesi, başatma stratejileri çalışılıp hayat kalitesinin artırılması sağlanmalıdır.

Endometriosis tedavisinde ana amaç ağrıyı hafifletmek, hayat kalitesini arttırmak ve psikolojik iyi oluşa destek olmaktır. Cinsel işlevin düzeltilmesi için uygulanacak cerrahi veya farmakolojik tedaviye hasta ile birlikte karar verilmelidir. Çünkü özellikle derin infiltratif endometriosis cerrahisi yüksek derecede riskleri barındıran teknikler içerir. Bunun yanında cerrahi tedavilerde hızlı yanıt alınırken zaman içinde disparonide geri dönüş izlenebilir. Yapılan radikal cerrahide odakların çıkarılması ve pelvik yapının restorasyonu neticesinde postoperatif 12. ayda disparonide azalma, cinsel ilişki sıklığında, orgazm ve istek düzeyinde artma gözlenmiştir. Fakat bu yararın uzun vadede devam edip etmediği için ileri araştırmalar gerekmektedir.

Hormonal tedavilerde ise yanıt daha gecikmeli olsa da kullanıldığı sürece devam etmektedir. Kullananların üçte birinin ilaçlara devam etmemesi, yine bu grup hastanın fertilitate arzusu nedeniyle ilaçlara uyum sorunu göz ardı edilmemelidir. Öte yandan kullanılan ilaçlar disparonide pozitif etki sağlarken libidoda azalmaya sebep olmaktadır. Özellikle pelvik ağrıyı ve disparoniyi azaltmada GnRH analogları diğer hormonal ajanlara göre hızlı etkili iken, hipöstrojenik etkisi uzun vadede kullanımını engellemektedir. Vercellini ve ark.'ın derin disparonisi olan grupta yaptığı çalışmada cerrahi ve düşük doz oral norethisteron asetat karşılaştırılmış, 1 yıl sonunda seksüel fonksiyonlar, psikolojik iyi oluş ve hayat kalitesi açısından benzer oranda faydalı bulunmuştur. Yine aynı araştırmacı başka bir çalışmada 1 yılın sonunda cerrahi grubunun cinsel ağrı bozukluğunu daha sık bulmuştur. Ferrero ve ark. ise en iyi sonuçların cerrahi ve postoperatif medikal tedavide alındığını belirtmiştir. Cerrahi ve uzun süreli adjuvan farmakolojik tedavilerin etkinliğinin belirlenmesi açısından ileri araştırmalara gerek duyulmaktadır. Kadın cinselliği multifaktöryel kompleks ve psikolojik bir süreçtir. Endometriosisde ağrı anatomik etkilerinin dışında başka faktörlerden de etkilenir. Kişilik özellikleri, başatma kapasitesi, çiftin yakınlık derecesi, partnerin duygusal desteği, evlilik uyumu ve alınan medikal hizmet ağrı algısı üzerinde etki yapabilmektedir. Bu sebeple disparoni yaklaşımında hem psikolojik hem de kişiler arası etkilerin incelenmesi gerekmektedir. Özetle disparoni sadece bir ağrı semptomu değildir. Hastanın ilişki uyumu, psikolojik iyi oluş, cinsel işlevsellik ve total kadın sağlığı açısından ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

Op. Dr. Selcen Bahadır, MD, MSc  
Jinekoloji & Klinik Psikoloji

## SOSYAL MEDYA

Bizi Sosyal medya'dan takip edebilirsiniz!

endometriozisturkiye



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

@endometriosisistr



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

endometriozis\_tr



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



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



Youtube Kanalımıza Abone Olun  
<https://www.youtube.com/channel/UCYpW45nWz6N7YJiftUBL3Q>

## ENDOMETRİOZİS İLE İLGİLİ MAKALE ÖZETLERİ

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

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



## WEBSİTELERİMİZ

Endometriozis&Adenomyozis Derneği  
Web Sitesi  
([www.endometriozis.org](http://www.endometriozis.org))



Endometriozis ve Adenomyozis Derneği

ENDOMETRİOZİS & ADENOMYOZİS DERNEĞİ 2009

TR Sağlık Çalışanıyım  
[www.endometriozisderneği.org](http://www.endometriozisderneği.org)



Endometriozis ve Adenomyozis Derneği

ENDOMETRİOZİS & ADENOMYOZİS DERNEĞİ 2009

TR Sağlık Çalışanı Değilim  
[www.endometriozis.org](http://www.endometriozis.org)



Society of Endometriosis and Adenomyosis (Turkey)

TURKISH ENDOMETRİOZİS & ADENOMYOZİS SOCIETY 2009

UK Our Website  
[www.endometriosis-turkey.com](http://www.endometriosis-turkey.com)

### 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)



# ENDO



# OKULDA



*Sağlıklı genç bireyler ile  
daha sağlıklı ve bilinçli bir  
toplum olmak için hep birlikte  
el ele...*

Okul Adı:.....

Okul Adresi:.....

Yetkili İsim:.....

Görevi:.....

Telefonu:.....

Talep Edilen Tarih ve Saatler:.....

Tahmini Katılımcı Sayısı:.....

*\*Yukarıdaki formu [farkındayim@endometriozis.org](mailto:farkındayim@endometriozis.org) adresine  
gönderiniz, detaylı bilgi için [0532 515 69 99](tel:05325156999) nolu telefondan  
bize ulaşabilirsiniz.*

**BİLGİ:** Okulda veli, öğretmen yada eğitim görevlisi olabilirsiniz, okulunuzla bu projemizi paylaşıp yukarıdaki formu bize göndermelerini sağlamanız yeterli.