

s a y ı 3 1

N İ S A N 2 0 2 5



# ENDOMETRİOZİS VE ADENOMYOZİS DERNEĞİ ENDOMART 2025

Endometriosis ve  
Otoimmün Hastalıklar



## ENDOMETRİOZİS BÜLTEN

### SAYI 31



Dr. Fitnat Tobaş Selçuki'nin  
Gerçekleştirdiği Özel Röportaj:  
Dr. Anna Stepniwska

[endometriozisderneği.org](http://endometriozisderneği.org)

A D E N O M Y O Z İ S

E N D O M E T R İ O Z İ S

# Başkandan Haberler



**Ahmet KALE**  
**Başkan**

**Sevgili meslektaşlarım,**

**Endometriozis ve Adenomyozis Derneği olarak bilgi paylaşımını ve mesleki gelişimi odağımıza alarak sürdürdüğümüz Endoakademi toplantılarımız tüm hızıyla devam ediyor. Bu kapsamda XIX. Endoakademi toplantımızı 20 Nisan 2025 tarihinde Eskişehir’de, değerli katılımcılarımızın yoğun ilgisiyle başarıyla gerçekleştirdik.**

**Alanında uzman konuşmacıların katkılarıyla zenginleşen bilimsel programımız, güncel yaklaşımların tartışıldığı verimli oturumlarla meslektaşlarımızdan büyük ilgi gördü. Göstermiş olduğunuz ilgi ve katkılar için her birinize ayrı ayrı teşekkür ederim.**

Ayrıca, genç meslektaşlarımızı desteklemek amacıyla kurduğumuz EndoGenç Grubumuz bünyesinde de, literatür eşliğinde ve konusunda uzman konuklarımızla gerçekleştirdiğimiz eğitim toplantılarımız hız kesmeden sürüyor. Bu eğitimlerin genç kuşak hekimlerimizin mesleki gelişimine önemli katkı sağladığına inanıyoruz.

Önümüzdeki dönemde de farklı şehirlerde gerçekleştireceğimiz toplantılarla sizlerle bir araya gelmeye, bilgi ve deneyim paylaşımını sürdürmeye devam edeceğiz. Bilimsel dayanışmamızın ve mesleki birlikteliğimizin güçlenerek artması dileğiyle.

Sevgi ve saygılarımla,

**Prof.Dr.Ahmet Kale**

**Başkan**

**Endometriozis ve Adenomyozis Derneği**

# ÖNSÖZ



**Turgut VAR**  
**Başkan Yardımcısı**

Sevgili meslektaşlarım,

Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Bülteni'nin 31. sayısı ile yeniden sizlerle birlikteyiz.

Bu sayımızda sizlere ENDOMART 2025 etkinliklerimizi sunuyoruz. Bu yılki sloganımız "ENDOMETRİOZİS; EN İYİSİ FARKINDA OLMAK" oldu. Mart ayı boyunca bilimsel toplantılar, sosyal aktiviteler ve farkındalık eğitimleri dahil toplam 15 etkinlik gerçekleştirdik. Özellikle 28 Mart tarihinde Ankara Atılım Üniversitesi'nde düzenlenen toplantımıza Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanı Dr. Tuba Esra Şahlar katılarak bizlere destek verdi. Etkinliklerimize ilişkin tüm detayları bültenimizin içerisinde bulabilirsiniz.

Bu sayımızın öne çıkan konusu "ENDOMETRİOZİS VE OTOİMMÜN HASTALIKLAR". Son yıllarda yapılan birçok çalışmada endometriozis tanısı almış bireylerde otoimmün hastalıkların sıklığının arttığı bildirilmektedir. Her ne kadar patogenezini henüz tam olarak netlik kazanmamış olsa da immün sistemdeki değişikliklerin endometrioziste kritik rol oynadığı açıktır. Özellikle doğal öldürücü (NK) hücrelerinin aktivitesindeki azalma ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin artışı bu ilişkiyi desteklemektedir.

**Bu konuda hazırladığımız bölümde, 6 güncel makalenin kapsamlı özetlerine ulaşabilirsiniz**

**Her sayıda olduğu gibi, son üç ay içinde ülkemizden yayınlanan Endometriozis ve Adenomyozis ile ilgili makaleleri de sizler için derledik.**

**Bu sayımızın özel konuğu Anna Stepniewska oldu. Endocore grubumuzdan Fitnat Topbaş Selçuki, kendisiyle ilgi çekici bir röportaj gerçekleştirdi.**

**EndoGenç Eğitim Seminerlerimiz bu dönemde de devam etti. Ocak ayında Prof. Dr. Volkan Turan moderatörlüğünde gerçekleşen toplantımızda EndoGenç ekibimizden Dr. Begüm Ertan ve Dr. Şebnem Alanya Tosun, hazırladıkları makaleleri sunarak bizlere yeni bilgiler kazandırdılar.**

**Şubat ayında Doç. Dr. Elif Gökür Topçu moderatörlüğündeki EndoGenç eğitim seminerimize Prof. Dr. Sertaç Esin konuşmacı olarak katıldı.**

**26 Şubat tarihinde düzenlenen webinarımızda ise Prof. Dr. Cem Atabekoğlu, "Adenomyozis ve İnfertilite" konusunu aktardı. Webinarın moderatörlüğünü Doç. Dr. Nilüfer Akgün üstlendi.**

**Nisan 2025'te ise 19. Endoakademi toplantısını Eskişehir'de gerçekleştirdik. Bölgedeki üniversiteler tarafından yoğun destek gören bu toplantı, Eskişehir'de son dönemlerde yapılan en geniş katılımlı etkinlik oldu. Bu toplantının ayrıntılı değerlendirmesini bir sonraki sayımızda bulabileceksiniz.**

**Keyifli okumalar dileriz.**

**Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu adına bülten sorumlusu**

**✦ Prof. Dr. Turgut Var**

# Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu



**Ahmet KALE**  
Başkan



**Turgut VAR**  
Başkan Yardımcısı



**Prof. Dr. Yusuf Aytaç Tohma**  
Sayman



**Prof. Dr. Koray Elter**  
Genel Sekreter



**Prof. Dr. Taner Usta**  
Yönetim Kurulu Üyesi



**Prof. Dr. Engin Oral**  
Kurucu Başkan / YK Üyesi

# İÇİNDEKİLER

**A) SEÇİLMİŞ MAKALELER**

**B) SON AYLARDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN  
ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ**

**C) DERNEĞİMİZDEN HABERLER**

**D) ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN  
HABERLER**

**E) ENDO UZMAN RÖPORTAJI**



**Endometriozis ve Adenomyozis Derneği olarak, bülten hazırlama kurulumuz, alanında uzman akademisyenler ve sağlık profesyonellerinden oluşmaktadırdır. Amacımız, endometriozis ve adenomyozis ile ilgili en güncel ve bilimsel bilgileri, anlaşılır ve erişilebilir bir şekilde sunarak farkındalık yaratmaktır.**

**Bülten hazırlama kurulu üyelerimiz, bu içeriklerin hazırlanmasında titizlikle çalışarak topluma güvenilir bilgi sunmayı amaçlamaktadır.**



### bülten hazırlama kurulu



**PROF. DR. TURGUT VAR**  
**EDİTÖR**



**OP. DR. AYŞEĞÜL MUT**



**DOÇ. DR. AYŞEHÜL BESTEL**



**OP. DR. BERİVAN GÜZELBAĞ**



**OP. DR. BEGÜM ERTAN**



**OP. DR. ALİYE ERDOĞAN**



**OP. DR. EDA ÜREYEN ÖZDEMİR**



**OP. DR. KAROLİN OHANOĞLU ÇETİNEL**



## Seçilmiş Makaleler

**Alerjik veya Otoimmün Hastalıklar ile Endometriozis İnsidansı Arasındaki İlişki: Sağlık Sigortası Veritabanını Kullanan İç İç Geçmiş Vaka-Kontrol Çalışması**

**Endometriozisin SLE, RA ve SS Riski Üzerindeki Nedensel Etkileri: meta-analiz ve Mendelyen Randomizasyondan Elde Edilen Kanıtlar**

**Endometriozisli Kadınlarda Otoimmün Hastalıkların Yüksek Prevalansı: Bir Olgu Kontrol Çalışması**

**Progesteronun Anti-Inflamatuar Bir İlaç ve İmmünomodülatör Olarak Rolü: Enflamasyonun Hormonal Düzenlenmesinde Yeni Yönler**

**Endometriozis ve otoimmünite: Otoantikolar non-invaziv erken tanı aracı olarak kullanılabilir mi?**

**Endometriozis ve Otoimmünite**

# **Makale ve Çeviri**

**Association between allergic or autoimmune diseases and incidence of endometriosis: A nested case-control study using a health insurance claims database**

**Erika Yoshii, Hayato Yamana,  
Sachiko Ono, Hiroki Matsui,  
Hideo Yasunaga**

**American Journal of  
Reproductive Immunology,  
2021**

**Alerjik veya Otoimmün  
Hastalıklar ile Endometriozis  
İnsidansı Arasındaki İlişki:  
Sağlık Sigortası Veritabanını  
Kullanan İç İçe Geçmiş Vaka-  
Kontrol Çalışması**



**OP. DR. AYŞEGÜL MUT**



# Alerjik veya Otoimmün Hastalıklar ile Endometriozis İnsidansı Arasındaki İlişki: Sağlık Sigortası Veritabanını Kullanan İç İçe Geçmiş Vaka-Kontrol Çalışması

## Giriş

Endometriozis üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkiler. Son zamanlarda, endometriozisin T helper (Th)1/Th2, Th17/düzenleyici T hücreleri (Treg) ve bunların dengelerini içeren bağışıklık tepkileriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu bağışıklık tepkileri aynı zamanda astım, alerjik rinit ve alerjik konjonktivit gibi alerjik hastalıkların altında yatan neden olup, romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da etkiler.

Alerjik veya otoimmün hastalıklar ile endometriozis arasındaki ilişkiye dair daha önce yapılan çalışmalarda tutarsız sonuçlar bildirilmiştir. Tayvan ve ABD'de yapılan geniş çaplı kohort çalışmaları, alerjik veya otoimmün hastalıklar ile endometriozis arasında pozitif bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür. Ancak bu bulgular farklı geçmişlere sahip kadınlarda doğrulanmamıştır.

Bu makalede endometriozis insidansı ile alerjik veya otoimmün hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla iç içe geçmiş vaka-kontrol çalışması yürütülmüştür.

Büyük ölçekli vaka örneklerini ve nüfusa dayalı kontrolleri dahil etmek için Japonya'daki bir sağlık sigortası talepleri veritabanı kullanılmıştır.

# Hasta Seçimi ve Yöntemler

## 1.Data Kaynağı

Bir sağlık sigortası veritabanı olan JMDC Talep Veritabanını kullanıldı. Nisan 2011 ile Ağustos 2018 arasındaki veriler kullanıldı.

## 2. Katılımcılar

Sağlık sigortasına kaydolduklarında yaşları 16 ile 40 arasında olan kadınlar belirlendi. Daha sonra endometriozis vakaları belirlendi ve kontrol grubunda insidans yoğunluk örnekleme gerçekleştirildi. Tanı kodu (ICD-10 kodu, N80) olan endometriozis olgularını belirlendi. Kayıttan sonraki ilk 3 ay içinde endometriozis tanısı alanlar, kayıt öncesinde zaten endometriozis tanısı almış olabileceklerinden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

## 3. Değişkenler

Alerjik veya otoimmün hastalık tanıları aşağıdaki ICD-10 kodları ile tanımlandı: ürtiker (L50), alerjik rinit (J30.1-J30.4), astım (J45.0, J45.8, J45.9, J46), atopik dermatit (L20), alerjik konjonktivit (H10.1), anafilaksi (T78.0, T78.2), gıda alerjisi (T78.1), anjiyonötik ödem (T78.3), SLE (M32) ve RA (M06.9). Ayrıca endometriozisle ilişkili olması beklenmeyen üst ekstremitte kırığı (S40-S69) da çıkarıldı. Oral kontraseptif (OK) veya levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem (LNG-RİA) kullanımları tespit edildi. Ayrıca tanı konulan ay içerisinde olgulara uygulanan şu ameliyatlara da doğrulandı: Endometriozis cerrahisi, adezyolizis ve over kistektomi.

## 4. İstatistik

Endometriozis insidansı üzerinde daha önceki alerjik veya otoimmün hastalığın etkisini değerlendirmek için koşullu lojistik regresyon analizi yürütüldü. Odds oranları, insidans yoğunluk örnekleme kullanıldığından dolayı insidans hız oranı (IRR) olarak yorumlandı. İstatistiksel analizler Stata/SE sürüm 17.0 kullanılarak gerçekleştirildi.

## Sonuçlar

Toplam 30.516 endometriozis vakası ve 120.976 kontrol katılımcısı belirlendi. Düzeltilmemiş analizde, tip 1 alerji ile endometriozis arasında anlamlı ilişki bulundu. Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve romatoid artrit (RA) için de IRR'ler anlamlıydı. Ancak yanlış pozitif kontrol (üst ekstremitte kırığı) için de IRR anlamlı bulundu. Poliklinik ziyaretleri ve OKS veya LNG-RİA kullanımına göre yapılan düzeltmeler sonrasında, astım, atopik dermatit, SLE ve yanlış pozitif kontrol için IRR değerleri anlamını kaybetti. Tip 1 alerji ile endometriozis arasında (IRR: 1.10; %95 GA: 1.06–1.13) ve RA ile endometriozis arasında (IRR: 1.31; %95 GA: 1.05–1.64) anlamlı ilişki bulundu.

## Tartışma

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda astım ile endometriozis arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ise astım için IRR 1.05 idi ve güven aralığının alt sınırı 1'in hemen altındaydı. Poliklinik ziyareti gerektirmeyen iyi kontrol edilen astımlı hastalar, bu çalışmada astımsız grup olarak sınıflandırılmış olabilir. Bu farklılıklar, bu çalışmadaki daha düşük IRR'yi açıklayabilir.

Bu çalışmada, alerjik rinit, alerjik konjunktivit ve ürtiker hastalarında endometriozis insidansının biraz daha yüksek olduğu bulundu. Ancak atopik dermatit için anlamlı ilişki bulunmadı.

Yapılan bir meta-analiz, endometriozisli kadınlarda endometriozis olmayanlara kıyasla daha yüksek SLE riski olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, SLE'li kadınlarda endometriozis insidansındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu çalışmada SLE'li olgu ve kontrollerin sayısı az olduğundan, daha geniş çaplı bir çalışmaya ihtiyaç duyulabilir.

Mevcut çalışmada RA ile endometriozis arasında pozitif bir ilişki bulundu.

Çalışmamızın güçlü yanlarından biri, yeterli sayıda olgu ve eşleştirilmiş kontrollerin belirlenmesine olanak sağlayan katılımcı sayısının çokluğu. Ayrıca tanılar, kişilerin kendileri tarafından değil, hekimler tarafından konulmuştur.

Ek olarak alerjik hastalıkların endometriozisten önce gerçekleştiğini belirlediğimiz için ters nedensellik olasılığı en aza indirilmiştir.

Bazı sınırlamaların da altı çizilmelidir. Birincisi, katılımcılar Japon şirketlerinde çalışanların veya aile üyelerinin oluşturduğu bir gruptan gelmektedir. Çalışma popülasyonu Japonya genel popülasyonunu temsil etmeyebilir. İkincisi, endometriozis tanısına kadar takip süresi, belirtilerin başlamasından ilk tıbbi danışmaya kadar geçen medyan sürenin 2-3 yıl olarak bildirilmesi göz önüne alındığında, çalışmada nispeten kısaydı.

Üçüncü olarak, başlangıç döneminde oluşan endometriozis vakaları dışlanmış olmasına rağmen, ters nedensellik ihtimali halen mevcuttur. Dördüncü olarak, veri tabanında anne/kız veya kardeş eşleşmeleri tespit edilemedi. Genetik temelli ilişkilere göre oluşabilecek korelasyonlar hesaba katılmadı. Beşincisi, OK ve LNG-RIA kullanımı Japonya sağlık sigortası sistemi kapsamında sadece dismenore için onaylıdır ve sigorta dışı kullanımı yakalanamadı. Son olarak, tanılar hekimlerin koyduğu tanıya ve sigorta veri tabanına kayda dayanmakta olup, bu tanılar her zaman doğru ve zamanında olmayabilir. Japonya'da endometriozis tanısı semptomlar, fizik muayene, ultrason ve görüntüleme sonuçlarına dayanır; laparoskopi öncesinde ampirik tedaviler sıklıkla başlanmaktadır. Ancak bu uygulama uluslararası rehberlerle uyumludur.

Sonuç olarak, büyük ölçekli sağlık sigortası veri tabanını kullanan bu iç içe geçmiş vaka-kontrol çalışması, bazı alerjik veya otoimmün hastalıklar (alerjik rinit, ürtiker, alerjik konjunktivit ve RA) ile endometriozis insidansı arasında pozitif ilişki göstermiştir. Bu durumların daha ayrıntılı incelenmesi, endometriozis gelişiminde rol oynayan immünolojik faktörlerin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

# **Makale ve Çeviri**

**Causal effects of  
endometriosis on SLE,RA and  
SS risk: evidence from meta  
analysis and Mendelian  
randomization**

**Tianyou Tang, Yi Zhong, Sipei  
Xu and Huilin Yu  
BMC Pregnancy and Childbirth,  
2024**

**Endometriozisin SLE, RA ve SS  
Riski Üzerindeki Nedensel  
Etkileri: meta-analiz ve  
Mendelyen  
Randomizasyondan Elde  
Edilen Kanıtlar**



**DOÇ. DR. AYŞEGÜL BESTEL**



# Endometriozisin SLE, RA ve SS Riski Üzerindeki Nedensel Etkileri: meta-analiz ve Mendelyen Randomizasyondan Elde Edilen Kanıtlar

## GİRİŞ

Otoimmün hastalıklar nüfusun %3-5'ini etkiler, bazıları Romatoid Artrit (RA) gibi organa özgüdür ve diğerleri SLE gibi birden fazla organı içerir. Endometriozisli hastalarda hücre aracılı ve humoral bağışıklıktaki değişikliklerin otoimmün hastalık riskinin artmasının nedeni olabileceğine inanılmaktadır.

Mendelyen randomizasyon (MR) analizi, bir maruziyet ile bir sonuç arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesini sağlayan bir enstrümantal değişken olarak genetik çeşitliliği kullanır. Bu çalışmada, endometriozis ile otoimmün hastalıklar arasındaki bağlantının derecesi ve nedenselliğin yönü MR kullanılarak değerlendirildi.

## YÖNTEMLER

PubMed, Web of Science ve Embase veritabanlarında başlangıçlarından Temmuz 2023'e kadar kapsamlı bir elektronik literatür araştırması gerçekleştirildi. Newcastle-Ottawa kalite değerlendirme ölçeği (NOS), analize dahil edilen kohort çalışması ve vaka kontrol çalışmasının metodolojik kalitesini değerlendirmek için kullanıldı.

## Çalışma Tasarımı

Mendelian randomizasyon (MR) yöntemi, Şekil 1'de özetlenen üç temel varsayıma dayanmaktadır. İlk olarak, seçilen SNP'ler maruziyet faktörüyle önemli ölçüde ilişkili olmalıdır. İkinci olarak, SNP'ler olası karıştırıcı faktörlerden bağımsız olmalıdır. Üçüncü olarak, SNP'ler sonuçla doğrudan bir ilişkiye sahip olmamalıdır.

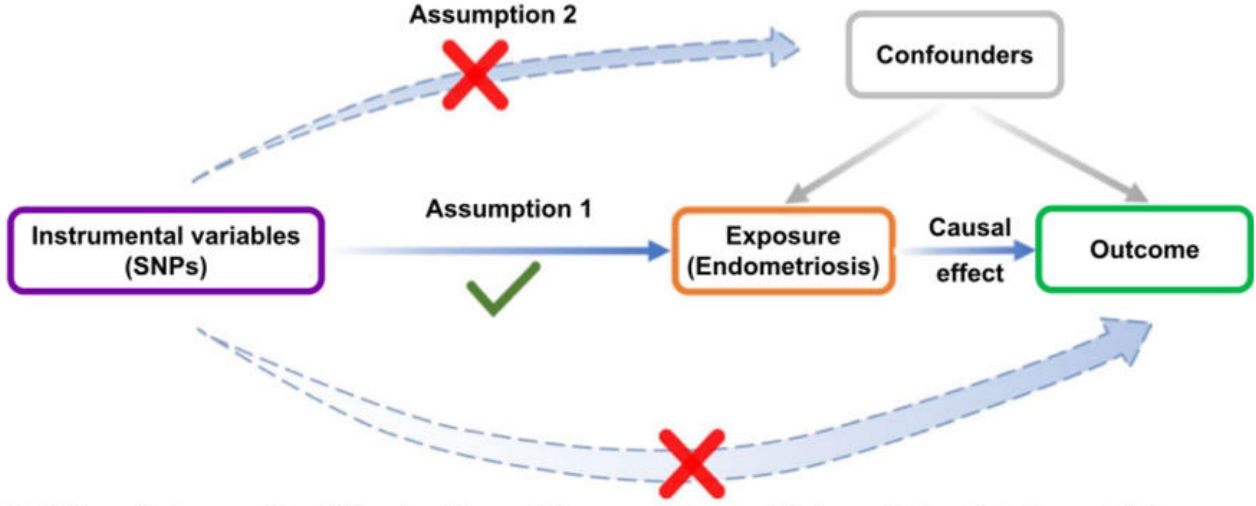
Çalışma tasarımı açısından, bir (%7,8) çalışma kesitsel, dört (%30,8) vaka-kontrol çalışması ve sekiz (%61,5) kohort çalışmasıydı (dört prospektif kohort çalışması ve dört retrospektif kohort çalışması).

Endometriozisi olan ve olmayan bireylerde SLE riskini karşılaştıran bir meta-analize 8 çalışma dahil edildi. Vaka-kontrol ve kesitsel çalışmalarda, iki durum arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Düşük heterojenliğe sahip kohort çalışmalarında birleştirilmiş SLE riski, endometriozisi olan bireylerde endometriozisi olmayanlara göre daha yüksekti (RR = 1,77, %95 CI 1,47-2,13; I<sup>2</sup> = %0)

Endometriozisi olan ve olmayan bireylerde SS riskini karşılaştıran bir meta-analize, 215.006 birey ve 56.074 endometriozis vakasını içeren üç çalışma dahil edildi. Düşük heterojenliğe sahip kohort çalışmaları için, SS'nin birleştirilmiş riski endometriozisi olan bireylerde endometriozisi olmayanlara göre daha yüksekti (RR = 1,49, %95 CI 1,34-1,66; I<sup>2</sup> = %0)

Rastgele model IVW'yi kullanarak, endometriozis riskindeki her standart artış ile SLE'ye (OR = 1,915, %95 CI: 1,204–3,045, p = 0,006) ve RA'ya (OR = 1,005, %95 CI: 1,001–1,009, p = 0,014) daha hızlı gelişme arasında bir bağlantı keşfedildi. Ancak, endometriozis ile SS arasında nedensel bir ilişki bulunamadı.

# Tartışma



**Fig. 1** Diagram for key assumptions of MR analyses. Exposure SNPs were used as the genetic instruments to investigate the causal effect of endometriosis on outcome. The directional arrows indicates that the genetic instruments (SNPs) are associated with the exposure and can only influence the outcome through the exposure. Dashed lines represent that the genetic instruments (SNPs) are independent of any confounding variables affecting the results

Endometriozisin SLE, RA ve SS üzerindeki nedensel etkisini araştırmak amaçlandı. Endometriozis ile SLE, RA ve SS riski arasındaki nedensel ilişkiyi araştırmak amacıyla MR'ı kullanan ilk rapor olarak bu çalışma, karıştırıcı faktörleri ve ters nedensellik etkilerini ortadan kaldırarak daha güvenilir sonuçlar sağlayabilir.

Meta-analiz bulguları, endometriozis hastalarının SLE ve SS geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, önceki çalışmalardan farklı olarak, endometriozisin RA riskini de artırdığı bulundu. Karıştırıcı faktörlerin etkilerini hesaba katan sınırlı sayıda çalışma olduğu gözlemlendi; bu da risk düzeyini etkileyebilir. Sigara içmek, alkol kullanımı, kafein tüketimi ve egzersiz eksikliği, endometriozis riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir.

MR ile, endometriozisin daha yüksek SLE ve RA riskiyle bağlantılı olduğu bulundu; bu da önceki meta-analizleri destekliyor.

## Tartışma

Östrojen ayrıca endometriozis ve otoimmün hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar. Endometriozis östrojene bağımlı bir hastalıktır ve östrojen sinyallesinin bozulması hormonal dengesizliğe yol açar ve bu da semptomlarına neden olur. Östrojen, tip 1 interferon üretimini artırarak ve patojenik IgG otoantikoları oluşturan B hücrelerinin hayatta kalmasını teşvik ederek otoimmün hastalık riskini artırır.

Ne MR-Egger ne de MR-PRESSO analizleri yatay pleiotropiye dair herhangi bir belirti ortaya koymamıştır; bu da çok düşük seviyede pleiotropik önyargı olduğunu göstermektedir. Bu meta-analizde toplanan gözlemsel çalışmalar aracılık etkilerinin etkisi dikkate alınmamıştır. Örneğin, endometriozisli hastalar hareketsiz davranışa karşı artmış bir duyarlılık sergilemiştir. Hareketsiz davranış ayrıca otoimmün hastalıklar için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Son olarak, bu çalışma veri eksikliği nedeniyle endometriozisin otoimmün bozuklukların prognozu üzerindeki etkisini incelememiştir. Bu nedenle, iki durum arasındaki olası ilişkiyi açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

# **Makale ve Çeviri**

**High prevalence of  
autoimmune diseases in  
women with endometriosis: a  
case-control study**

**M. G. Porpora, S.  
Scaramuzzino, C. Sangiuliano, I.  
Piacenti, V. Bonanni, M. G.  
Piccioni, R. Ostuni, L. Masciullo  
& P. L. Benedetti Panici  
Gynecological Endocrinology,  
2019**

# Endometriozisli Kadınlarda Otoimmün Hastalıkların Yüksek Prevalansı: Bir Olgu Kontrol Çalışması



**OP. DR. BERİVAN GÜZELBAĞ**



# Endometriozisli Kadınlarda Otoimmün Hastalıkların Yüksek Prevalansı: Bir Olgu Kontrol Çalışması

## Giriş

Endometriozis, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkileyen inflamatuvar bir jinekolojik hastalıktır. Endometriyuma benzer dokular, uterin kavite dışında – özellikle pelvik organlarda – yerleşerek kronik pelvik ağrı, disparoni ve infertiliteye neden olabilir.

Hastalığın kesin patogenezi henüz netlik kazanmamıştır. Ancak immün sistemdeki bozulmalar önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle otoantijenlerin oto-reaktif T hücrelerine sunulması, NK hücrelerinin aktivitesindeki azalma, ve IL-10 gibi anti-inflamatuvar sitokinlerdeki artış, immün sistemin endometriozisteki rolünü desteklemektedir.

Çevresel kirleticiler (örn. Poliklorlu Bifeniller) de immün sistemi etkileyerek endometriozis gelişimini teşvik edebilir. Ayrıca, kadınların otoimmün hastalıklara daha yatkın olduğu bilinmektedir. Bu farklılık, hem hormonal hem de genetik faktörlerle açıklanabilir.

Son yıllarda, endometriozisli bireylerde otoimmün hastalıkların daha sık görüldüğüne dair çok sayıda çalışma yayımlanmıştır. Bu çalışmada da endometriozis ile sık görülen bazı otoimmün hastalıklar (SLE, çölyak, otoimmün tiroidit ve İBH) arasındaki ilişki araştırılmıştır.

## Yöntemler

Bu olgu-kontrol çalışması, 2014–2017 arasında İtalya'da gerçekleştirilmiştir. Endometriozis tanısı laparoskopi ve histopatoloji ile doğrulanan 148 kadın ve endometriozis bulgusu olmayan 150 kontrol hasta karşılaştırılmıştır. Katılımcılar 18–45 yaş aralığındadır.

Otoimmün hastalıkların tanısı önceden konmuş olup, ilgili otoantikör testleri ve görüntüleme yöntemleriyle doğrulanmıştır. Sjögren sendromu ve romatoid artrit, örneklem büyüklüğü yetersiz olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel analizlerde ki-kare, Fisher testi ve t-testi kullanılmış;  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Olgu ve kontrol grupları yaş, beden kitle indeksi ve otoimmün hastalık açısından aile öyküsü bakımından benzer bulunmuştur. Endometriozis hastaları arasında şiddetli evre (%49) daha yaygın bulunmuştur.

**SLE:** Olgu grubunda %5,4, kontrol grubunda %0,7 oranında saptanmıştır ( $p = 0,01$ )

**Çölyak Hastalığı:** Olgu grubunda %10,2, kontrollerde %0,7 saptanmıştır ( $p < 0,0001$ )

**Otoimmün Tiroidit:** Olgu grubunda %54,4, kontrol grubunda %9,3 saptanmıştır ( $p < 0,0001$ )

**İBH:** Olgu grubunda %3,4 oranında saptanmıştır, kontrol grubunda saptanmamıştır. ( $p = 0,07$ )

İBH dışında tüm otoimmün hastalıklarda anlamlı farklılık mevcuttur.

## Tartışma

Endometriozisin immun sistemle ilişkili multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Retrograd menstruasyon teorisi, genetik yatkınlık (örneğin HLA DQ7), ve oksidatif stres gibi faktörler patogeneizde rol oynayabilir.

Çalışmamızda, SLE, çölyak ve otoimmün tiroid hastalıklarının endometriozisle anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptandı. Bu durum, önceki bazı çalışmalarla uyumludur. Örneğin, Graves hastalığı ile endometriozis arasında östrojen aracılığıyla immun sisteme etkileri üzerinden bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir.

Endometriozisli bireylerde IL-18 ve IFN- $\gamma$  gibi sitokin düzeylerinin artmış olması, çölyak ve SLE ile benzer immünolojik zeminlere işaret etmektedir. Ayrıca, endometriozisli hastalarda antinükleer antikorlar (ANA) ve tiroid peroksidaz antikorlarının daha yüksek oranlarda saptandığı gösterilmiştir.

Östrojen reseptör beta (ER $\beta$ /ESR2) genindeki farklılıkların da otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu tür moleküler benzerlikler, endometriozis ve otoimmün hastalıkların patogenezinde ortak yolların varlığına işaret etmektedir.

## Sonuç

Bu çalışma, endometriozisli kadınlarda otoimmün hastalıkların prevalansının anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, endometriozisin otoimmün bir bileşeni olabileceği görüşünü desteklemektedir.

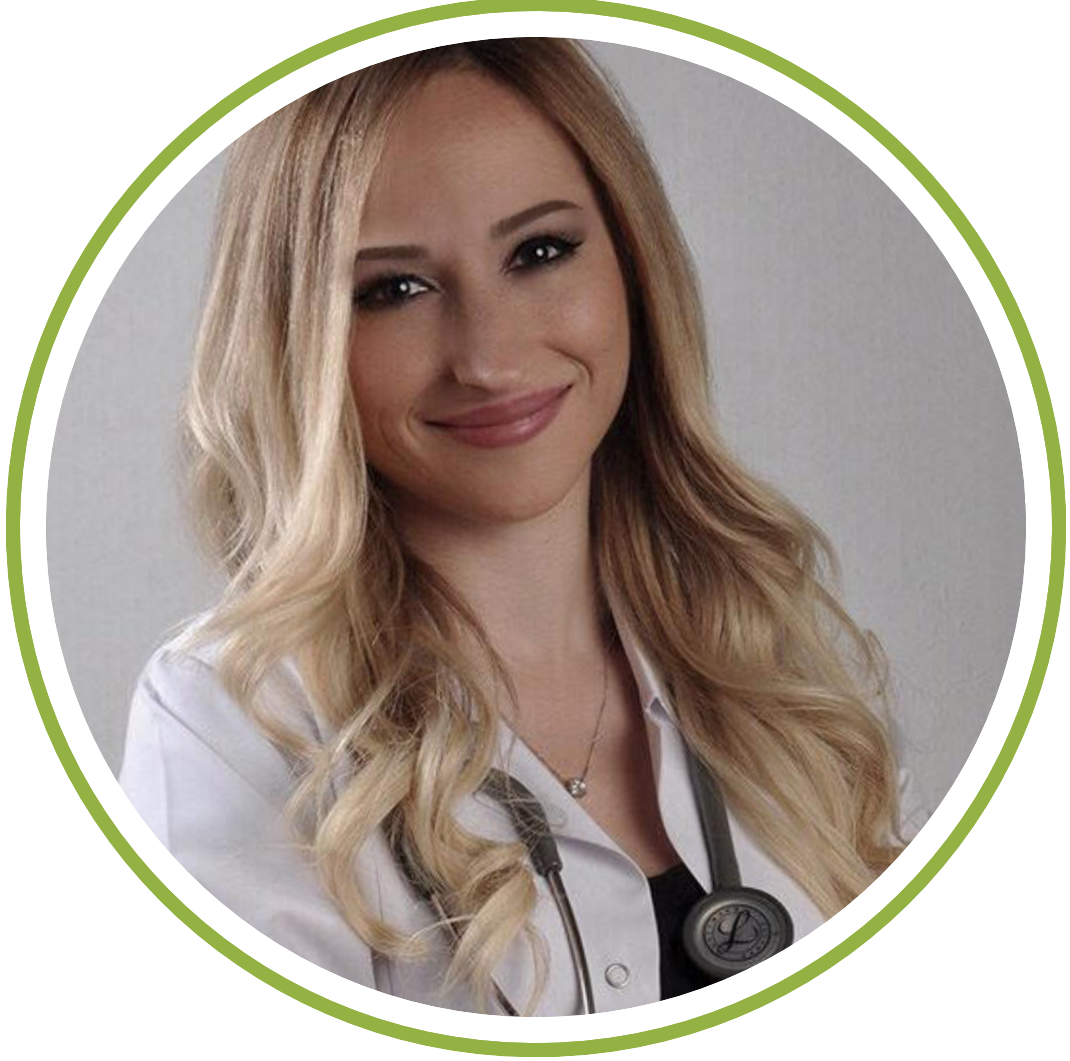
Klinisyenlerin, endometriozisli hastalarda otoimmün hastalıkların varlığını dikkate alarak tanı ve tedavi süreçlerinde daha bütüncül bir yaklaşım benimsemeleri önemlidir.

# **Makale ve Çeviri**

## **Progesterone as an Anti-Inflammatory Drug and Immunomodulator: New Aspects in Hormonal Regulation of the Inflammation**

**Tatiana A. Fedotcheva ,  
Nadezhda I. Fedotcheva and  
Nikolai L. Shimanovsky  
Biomolecules 2022**

**Progesteronun Anti-  
Inflamatuvar Bir İlaç ve  
İmmünomodölatör Olarak  
Rolü: Enflamasyonun  
Hormonal Düzenlenmesinde  
Yeni Yönler**



**OP. DR. ALİYE ERDOĞAN**



# Progesteronun Anti-Inflamatuvar Bir İlaç ve İmmünomodülatör Olarak Rolü: Enflamasyonun Hormonal Düzenlenmesinde Yeni Yönler

## Giriş

Bu derlemenin amacı, özellikle hormon tedavisine dirençli seyreden kronik inflamatuvar hastalıklarda progesteron (P4) ve türevlerinin, glukokortikoidlere (GC) alternatif steroid hormonlar olarak terapötik potansiyelini ortaya koymaktır. Akut inflamasyon, enfeksiyonlar ve doku hasarına karşı fizyolojik bir savunma tepkisi olarak tanımlanırken, aynı zamanda birçok patolojik sürecin temelini oluşturmaktadır. Bu sürecin temel düzenleyicilerinden biri olan nükleer transkripsiyon faktörü NF-κB, sürekli aktif hale geldiğinde, başta kanser ve otoimmün hastalıklar olmak üzere çeşitli kronik patolojilerin gelişimini tetiklemektedir.

Steroid hormonlar, inflamasyon ve sitokin üretiminin endojen düzenleyicileri olarak bilinmektedir. Bu bağlamda, glukokortikoidler güçlü anti-inflamatuvar ve immünsüpresif etkileri nedeniyle yaygın şekilde kullanılmakta olup, dünya genelinde en sık reçete edilen ilaç sınıfları arasında yer almaktadır. Ancak, bu ajanların uzun süreli kullanımında glukokortikoid direnci, hiperglisemi, insülin direnci hipertansiyon, kas atrofisi, osteoporoz ve Cushing benzeri sendromlar gibi ciddi yan etkiler gözlenebilmektedir. Ayrıca, glukokortikoidlerin etkisi; uygulama süresi (akut/kronik), bağışıklık sisteminin durumu ve hastalığın patofizyolojisine göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle glukokortikoidler, bazı koşullarda inflamasyonu baskımlarken, bazı fizyolojik durumlarda proinflamatuvar yanıtları tetikleyebilmektedir.

Alternatif bir steroid hormon olan P4, hem erkeklerde hem de kadınlarda fizyolojik düzeylerde bulunmakta ve anti-inflamatuvar, immünmodülatör özellikleriyle dikkat çekmektedir. Kadınlarda luteal fazda yaklaşık 14 ng/mL'ye kadar ulaşan P4 düzeyi, gebelikte 300 ng/mL'ye kadar çıkarken, erkeklerde ve menopoz sonrası kadınlarda bu düzey 0.3–1 ng/mL aralığındadır. Yaşla birlikte azalan P4 düzeyleri, ileri yaş bireylerde enfeksiyöz ve otoimmün hastalıkların daha ağır seyretmesiyle ilişkilendirilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, P4'ün özellikle COVID-19 başta olmak üzere çeşitli inflamatuvar hastalıklarda tedavi edici potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin, şiddetli COVID-19 geçiren erkek hastalarla yapılan bir çalışmada, standart tedaviye ek olarak P4 uygulanan bireylerde hastanede kalış süresinin ve oksijen desteği ihtiyacının anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir. SARS hastalarında da dolaşımdaki progesteron düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, P4'ün COVID-19 başta olmak üzere inflamatuvar süreçlerde etkili bir destek tedavi ajanı olabileceğini göstermektedir.

Progesteronun IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskıladığı, MCP-1/CCL2 gibi kemokinleri inhibe ettiği ve nöroprotektif etkiler gösterdiği belirlenmiştir. Düşük toksisite profili sayesinde P4, glukokortikoidlerin neden olduğu ciddi yan etkilerden kaçınma avantajı sunmaktadır. Bununla birlikte, bazı sentetik progestinlerin mineralokortikoid, glukokortikoid veya androjen reseptörlerine bağlanarak tüylenme, su tutulumu ve akne gibi yan etkilere yol açabileceği belirtilmektedir. Bu etkiler, özellikle levonorgestrel, gestoden, drospirenon ve MPA gibi progestinlerde görülürken, didrogesteron ve dienogest gibi ajanlarda bu tür hormonal yan etkiler gözlenmemektedir.

P4 ve türevleri, gebelikte yaygın olarak kullanılmakta olup, bu durum genel ve üreme toksisitesinin olmadığını göstermektedir. Ayrıca, erkeklerde de P4'ün fizyolojik rolleri mevcuttur; spermatogenez, testosteron sentezi ve nöroproteksiyon gibi süreçlerde işlev görmektedir.

Travmatik beyin hasarı (TBI) modellerinde progesteronun anti-inflamatuar ve nöroprotektif etkileri geniş çaplı olarak gösterilmiş olup, klinik çalışmalarda da bu etkiler doğrulanmıştır. Progesteronun intranasal uygulananıyla ilgili güncel veriler, progesteron asetat gibi türevlerin serebroprotektif etkilerini ve inme sonrası iyileşme süreçlerini desteklediğini ortaya koymuştur.

Progesteronun anti-inflamatuar ve immünmodülatör etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler, esas olarak nükleer ve membran progesteron reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirilmekte olup, P4'ün bağışıklık sistemine yönelik etkileri doğrudan hücresel ve humoral bağışıklığı kapsamaktadır.

Gebelik süresince gelişen immün toleransın temel aracı olarak progesteronun, Th1 sitokin üretimini baskıladığı, Th2 sitokin düzeylerini ve IL-10'u artırdığı bilinmektedir. Tekrarlayan spontan düşük vakalarında bu sitokin dengesinin bozulduğu görülmekte ve bu bağlamda P4 ve sentetik analogları başarıyla klinik uygulamalarda kullanılmaktadır.

Bununla birlikte, progesteronun etkilerini düzenleyen hücresel mekanizmalar ve özellikle progesteron reseptörü koaktivatorleri ile şaperon proteinlerin rolü, yeterince aydınlatılamamıştır. FKBP51, FKBP52 ve HSP90 gibi şaperonların P4'ün etkilerinin düzenlenmesinde kritik rol oynadığı düşünülmekte olup, bu proteinlerin post-translasyonel modifikasyonları ve mRNA ekspresyonları araştırılmaktadır. Ayrıca, bu bağlamda FKBP hedefli immünosupresif ilaçlar olan takrolimus ve siklosporin A'nın P4 ya da GC'nin etkinliğini artırmadaki potansiyel rolleri değerlendirilmektedir.

## 2. Progesteronun T Hücre Aktivasyonu ve Sitokin Üretimi Üzerindeki İmmünomodülatör Etkileri

Progesteron (P4), bağışıklık sistemi üzerinde güçlü immünmodülatör etkilere sahiptir. Bu etkiler, özellikle T hücrelerinin aktivasyonunun ve farklılaşmasının düzenlenmesi yoluyla gerçekleşir. P4, T yardımcı hücrelerinin (Th) Th1 ve Th17 fenotiplerine doğru farklılaşmasını baskılayarak, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Aynı zamanda, Th2 hücrelerinin ve Treg (regülatör T hücreleri) alt grubunun aktivitesini destekler. Bu durum, bağışıklık yanıtının inflamatuvar değil, daha tolerojenik bir yöne kaymasına neden olur.

P4, interlökin-2 (IL-2), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) ve interlökin-17 (IL-17) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. Buna karşılık, antiinflamatuvar etkileri olan interlökin-4 (IL-4), interlökin-10 (IL-10) ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ) gibi sitokinlerin üretimini artırabilir.

Bu etkiler, hem membrana bağlı progesteron reseptörleri hem de nükleer progesteron reseptörleri aracılığıyla gerçekleşebilir. T lenfositlerde bu reseptörlerin her iki türü de ifade edilmektedir ve bu durum P4'ün çok katmanlı düzenleyici etkiler ortaya koymasını sağlar. Ayrıca, progesteronun, gebelikte immün toleransın sürdürülmesinde ve anne ile fetus arasındaki immün çatışmanın önlenmesinde oynadığı rol de bu mekanizmalarla ilişkilidir.

Tüm bu bulgular, P4'ün yalnızca üreme sistemiyle sınırlı olmayan, sistemik düzeyde immünomodülatör bir hormon olduğunu ortaya koymakta ve kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmesini desteklemektedir.

### 3. Progesteronun NF-κB Aktivasyonunu Baskılayarak Enflamasyonu Azaltıcı Etkisi

P4'ün (progesteron) antiinflamatuvar etkileri büyük ölçüde NF-κB (nükleer faktör kappa-B) aktivitesinin baskılanması ile ilişkilidir. NF-κB, hücrel strese, sitokine, serbest radikallere, ağır metallere, ultraviyole ışınlarına ve antijenlere yanıt olarak aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür. Sitokin genlerinin, yapışma moleküllerinin, kemokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin ekspresyonunu düzenler. NF-κB'nin aktivasyonu, inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesine ve süregelenleşmesine neden olur.

P4, NF-κB'nin DNA'ya bağlanmasını engelleyerek transkripsiyonel aktivitesini baskılar. Bu etki, progesteron reseptörleri (PR'ler) aracılığıyla gerçekleşir. PR, ligand bağlandıktan sonra NF-κB ile rekabet edebilir veya onunla doğrudan etkileşime girerek aktivitesini engelleyebilir.

P4'ün antiinflamatuvar etkisinin bir başka mekanizması ise, inflamatuvar uyarana yanıt olarak hücre içinde yer değiştiren NF-κB'nin nükleer translokasyonunu engellemesidir. P4, NF-κB'nin inaktif formunu sitoplazmada tutan inhibitör protein IκB'nin yıkımını engelleyebilir. Böylece, NF-κB'nin çekirdeğe geçişi ve inflamatuvar genlerin ekspresyonu baskılanır.

Ayrıca, P4 tedavisinin Toll-like reseptör (TLR) aracılı sinyalleme baskılayarak NF-κB aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. TLR'ler, bağışıklık hücrelerinde patojen tanıma reseptörleridir ve aktivasyonları NF-κB yolu üzerinden inflamatuvar yanıtı başlatır. P4, TLR4/NF-κB yolu üzerinden TNF-α üretimini azaltabilir.

Bunlara ek olarak, P4'ün bağışıklık sistemini baskılayıcı etkileri arasında sitokin üretiminin azaltılması, makrofaj aktivitesinin sınırlandırılması ve T hücresi proliferasyonunun baskılanması yer alır. Bu etkilerin çoğu NF-κB'nin baskılanmasıyla ilişkilidir.

Sonuç olarak, P4'ün NF-κB yolunu hedef alarak gerçekleştirdiği bu etkiler, onun antiinflamatuvar ve immünmodülatör özelliklerinin temel mekanizmalarındandır. Bu özellikler, özellikle kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde P4'ün potansiyel bir ajan olarak değerlendirilmesini mümkün kılar.

#### **4. Progesteronun FKBP51 Aracılığıyla Enflamatuvar Süreçleri Düzenlemesi**

P4'ün etkisi nükleer, mitokondriyal ve membran progesteron reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirilir. Aktif sitozolik/nükleer progesteron reseptör kompleksi, şaperon proteinler HSP90, HSP70 ve p23'ün yanı sıra, yardımcı şaperon immünofilinler FKBP51 ve FKBP52 ile dinamik etkileşimler içerisindedir. Çalışmalar, sitozolik PR'nin olgun formuna bağlanan PR yardımcı aktivatörlerinin, şaperonların ve yardımcı şaperonların ekspresyonundaki veya fonksiyonundaki değişikliklerin P4 direncinin gelişiminde rol oynayabileceğini göstermektedir.

P23, intrinsek moleküler şaperon aktivitesine sahip küçük, asidik bir proteindir. En iyi bilinen özelliği, sitozolik majör moleküler şaperon olan Hsp90'ın yardımcı şaperonu olmasıdır. P23, Hsp90'ın hem bazal hem de substrat ile uyarılmış ATPaz aktivitesini inhibe ederek onun stabilizasyonunu sağlar. Bu nedenle, p23 ve aktif PR kompleksinin diğer üyelerini hedef almak, PR ve GR aracılı yanıtların modüle edilmesini sağlayabilir. P23'ün fonksiyonu, FKBP51 ve FKBP52'ye kıyasla daha az çalışılmıştır.

FKBP51 ve FKBP52, takrolimus (FK506), sirolimus (rapamisin) ve siklosporin A (CsA) gibi immünsüpresif ilaçlara bağlanabilen immünofilin protein ailesinin üyeleridir ve bağışıklık düzenlemesi ile protein katlanması ve taşınmasını içeren temel hücresel süreçlerde rol oynarlar. FKBP51, yukarıda bahsedilen immünsüpresif ilaçlarla bağlandığında inhibe edilen cis-trans prolin izomeraz aktivitesine sahiptir. Bu ilaçlara bağlanması ayrıca kalsinörin inhibisyonunu da aracılar.

FKBP51, olgun progesteron reseptörü heterokomplekslerinin yanı sıra glukokortikoid ve mineralokortikoid komplekslerinin HSP90 ve p23 proteinleri ile olan etkileşimlerinde görev alır. Kısa bir geri besleme döngüsü yoluyla, FKBP51 hipotalamus–hipofiz–adrenal aks aktivitesini düzenler. FKBP51 ekspresyonu, GC veya P4 tarafından artırılır ve GR ya da PR üzerinde inhibitör etki gösterir; bu da kortizol sentezinin azalmasına ve dolayısıyla inflamasyonun baskılanmasına yol açar.

FKBP51, steroid duyarsız hastalarda inflamasyonu hem steroid-bağımlı hem de bağımsız yollarla kontrol etme potansiyeline sahiptir; bu da onu potansiyel bir ilaç hedefi haline getirir. İnflamasyondaki rolü, özellikle IKK kompleksi ve NF-κB sinyalizasyonunun düzenlenmesinde olmak üzere kapsamlı biçimde incelenmiştir ve hormon dirençli inflamasyon üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır.

FKBP51 ekspresyonunun baskılanmasının steroid duyarlılığını geri kazandırabileceği düşünülmektedir. Örneğin, bronşiyal epitelyal hücre hattında FKBP51'in bloke edilmesi, IL-6 ve IL-8'in baskılanmasında deksametazonun etkinliğini on kat artırmıştır; öte yandan FKBP51'in aşırı ekspresyonu, farelerdeki pnömoni modelinde prednizolon duyarlılığını azaltmıştır. FKBP51'in susturulması ayrıca NF-κB'nin nükleusa translokasyonunu da azaltmıştır.

FKBP51'in inhibisyonunun hormon duyarlılığını artıracak ve inflamasyonu hafifleteceği öne sürülebilir. FKBP51, FKBP52'nin aksine dineine bağlanmaz ve dolayısıyla GR'nin nükleusa taşınmasını sağlamaz. Bu durum, FKBP51 aşırı ekspresyonunun GR sinyalizasyonunu inhibe ettiği anlamına gelir. Steroid bağlanmasının ardından, steroid reseptör heterokompleksi FKBP51'i FKBP52 ile değiştirir. Ardından FKBP52 dinein ile etkileşime girerek nükleer steroid reseptörlerin transkripsiyonel aktivitesini artırır.

Bu nedenle, FKBP51 ekspresyonunun ve post-translasyonel değişikliklerinin düzenlenmesiyle inflamatuvar süreçler sırasında P4 veya GC yanıtı artırılabilir ya da azaltılabilir. FKBP51'in farklı hücre tiplerinde NF-κB sinyalizasyonunun düzenleyicisi olarak tanımlanması, onu NF-κB aracılı inflamasyon ve kanser tedavisi için potansiyel bir ilaç hedefi haline getirmiştir.

FKBP51, IKK kompleksinin alt birimleri ile etkileşime girer. Bu nedenle, FKBP51 ligandları PR aracılı inflamasyon üzerindeki etkiyi modüle edebilir ve steroid hormonlara duyarlılığı geri kazandırabilir.

FKBP51 ligandları inflamasyonu ve proliferasyonu azaltabilir. FKBP51 ligandı FK506'nın, T47D meme kanseri hücrelerinde bulunan hem PR hem de GR'yi inhibe ettiği gösterilmiştir. Gerektiğinde, bu özellik GR, PR veya muhtemelen AR'nin etkilerine karşı korunmak için kullanılabilir. Gerçekten de, LNCaP (prostat kanseri) hücrelerinde başka bir FKBP51 ligandı olan CsA, hem AR-bağımlı hem de bağımsız proliferasyonu güçlü şekilde inhibe ederken, FK506 yalnızca AR-bağımlı büyümeyi engellemiştir. Bazı çalışmalar, AR'nin hem CsA hem de FK506 için moleküler hedef olabileceğini göstermiştir.

FKBP51'in lokalizasyonu ve işlevi hâlâ araştırılmaktadır. FKBP51'in çeşitli hücre dizilerinde ve sıçan organlarında bulunan, mitokondride yer alan bir protein olduğu ve nükleer-mitokondriyel taşıma geçirdiği düşünülmektedir.

Ayrıca FKBP51'in mitokondride glukokortikoid/progesteron reseptörü ve Hsp90/Hsp70 tabanlı şaperon heterokompleksi ile kompleksler oluşturduğu gösterilmiştir. Dahası, FKBP51 PR, AR ve GR için inhibitör bir yardımcı şaperondur. Buna karşılık, FKBP52 bu reseptörler için uyarıcı bir yardımcı şaperondur. Sitoplazmik FKBP52 mikrotübüllere lokalizedir ve hormon bağlanmasının ardından dineini aktive ederek olgun GR ya da PR kompleksini nükleusa taşır ve ardından genomik sinyalizasyona yol açar. Dolayısıyla, takrolimus gibi immünsüpresanlar, progesteron reseptör duyarlılığını artırarak kadın infertilitesinin tedavisinde potansiyel terapötik yararlar sağlayabilir.

FKBP51'in glukokortikoid aracılı inflamasyonun düzenlenmesindeki rolü de ilgi çekicidir. FKBP51, özellikle yüksek glukokortikoid seviyeleri ile ilişkili patolojilerde glukokortikoid aracılı yolların düzenlenmesinde ek bir araç olabilir; bu tür durumlarda FKBP51 fonksiyonunun baskılanması, glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisinin geri kazanılmasına yardımcı olabilir.

Bu nedenle, FKBP51'in işlevi hâlâ tam anlamıyla çalışılmamış olsa da, hedeflenmesi inflamasyon, kanserogenez ve strese ilişkili bozuklukların tedavisinde umut verici olabilir. P4 ve analogları, FKBP51 aktivitesinin güçlü düzenleyicileri olmalıdır; ancak düzenleme mekanizmaları henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

Takrolimus veya CsA gibi FKBP51 ligandları, yalnızca kalsinörin inhibisyonu yoluyla değil, aynı zamanda steroid hormonlara duyarlılığı artırarak da immünsüpresif ve antiinflamatuvar etki gösterebilir. P4 ve sentetik progestinler FKBP51'e bağlanarak onun ekspresyonunu ve aktivitesini düzenler.

FKBP51 ayrıca AKT'nin negatif bir düzenleyicisidir; çünkü FKBP51, AKT'ye dolaylı olarak Hsp90 aracılığıyla bağlanır. Buna göre, FKBP51'in P4 veya immünosüpresanlarla bağlanması ardından Akt sinyalizasyonunun azalacağı öngörülebilir; bu da progestin veya GK duyarlılığını artıracak ek bir mekanizma olabilir.

Bununla birlikte, bu konuda çelişkili veriler mevcuttur. Progestinlerin FKBP51 üzerindeki etkisinin, progestin dozuna ve maruz kalma süresine bağlı olarak farklılık gösterebileceği olasıdır. Örneğin, PR agonisti R5020'nin ve doğrudan P4'ün FKBP51 mRNA ekspresyonunu artırarak P4 direncine yol açtığı gösterilmiştir. FK506 bağlayıcı immünofilin FKBP51, progestin tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir ve progestin yanıtını azaltır.

FKBP51'in P4'e yanıt üzerindeki zıt etkisi de gösterilmiştir; FKBP51, Akt'yi inhibe ederek hücre proliferasyonunu azaltmış ve insan endometriyal adenokarsinomlarının progestin duyarlılığını artırmıştır.

Ayrıca, progesteron reseptör pozitif Ishikawa hücrelerinde FKBP51'in aşırı ekspresyonu, Akt sinyalizasyonunu baskılayarak medroksiprogesteron asetat (MPA; progestin) tedavisine duyarlılığı artırmıştır. FKBP51 seviyelerinin, endometriyal adenokarsinomlarda normal endometriyum dokularına kıyasla daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Buna karşılık, FKBP51 ekspresyonu sekretuar faz endometriyumda proliferatif faza kıyasla daha yüksektir.

Ayrıca, genç kadınlarda yaşlı kadınlara göre FKBP51 ekspresyonu daha fazladır. Dolayısıyla, P4 ile FKBP51 arasındaki etkileşim ve P4'ün FKBP51 ekspresyonu ve işlevi üzerindeki etkileri, akut ve kronik inflamasyonun yanı sıra hormon dirençli inflamasyon ve kanser bağlamında daha kapsamlı şekilde çalışılmalıdır.

## **5. Progesteron, ATP Bağımlı Bir Şaperon Olan HSP90'ın Aktivitesini İnhibe Eder**

Yukarıda belirtildiği gibi, aktif PR kompleksi HSP90 proteinini içerir. HSP90, yüksek moleküler ağırlıklı HSP grubuna aittir ve konformasyonlarını ve ATP bağlanmasını modüle etmek için ko-şaperonlara ihtiyaç duyan ATP'ye bağımlı bir şaperondur. Bu şaperonlardan bazıları konstitutif olarak eksprese edilirken, diğerlerinin ekspresyonu stresli koşullar tarafından indüklenir. HSP'ler stresin yokluğunda bile canlı sistemlerde şaperon olarak görev yaparak önemli roller üstlenirler. Bunlar; (i) yeni sentezlenmiş polipeptitlerin katlanması, (ii) çoklu protein komplekslerinin bir araya getirilmesi ve (iii) proteinlerin hücre zarı boyunca taşınmasına yardımcı olurlar.

HSP90, hücre proteostazının merkezi bir düzenleyicisidir ve protein kinazlar, transkripsiyon faktörleri ve E3 ubiquitin ligazları dahil olmak üzere çok sayıda substratın olgunlaşmasında rol alır. HSP90, hücredeki en bol proteinlerden biridir. GR ve PR ile birlikte v-Src gibi kinazlar, HSP90'ın en yoğun biçimde çalışılmış proteinlerdir.

HSP90, kanser hücre sinyalizasyonunda, JAK2 sinyal yolunda ve NF-κB sinyal yolunda görev alan birçok kinaz için stabilite sağlayan bir şaperondur. HSP90 aynı zamanda reseptörle ilişkili kinaz (RIP) ile etkileşime girer ve onu stabilize eder. TNF-α tarafından uyarıldığında, RIP TNF reseptörüne katılır ve böylece inflamatuvar yanıtın temel bileşeni olan NF-κB'nin aktivasyonu mümkün olur. HSP90'ın tüketilmesi durumunda RIP degradasyona uğrar ve NF-κB aktivasyonu engellenir. Bu bağlamda, kanser ve inflamatuvar hastalıklarda HSP90'a bağımlı yolların inhibisyonu umut vadeden bir stratejidir.

Halihazırda az sayıda HSP90 inhibitörü sınıfı mevcuttur; tarihsel olarak bunların ilki geldanamisin ve radikol'dur. Geldanamisin, HSP90'ın ATP bağlayıcı cebine bağlanan ansamisin türevi bir benzoquinondur. 7-allylamino-17-demethoksigeldanamisin (tanespimisin, 17-AAG) ve 17-[2-(dimetilamino)etil]amino-17-demethoksigeldanamisin (alvespimisin, 17-DMAG) isimli immünsüpresanlar geldanamisin türevleridir; 17-DMAG suda çözünebilen bir ilaçken, 17-AAG geliştirilmiş bir formülasyona (DMSO içermeyen) sahiptir. Retaspimisin ve resorsinol türevleri gibi diğer birçok HSP inhibitörü halen kolorektal, meme ve diğer kanserlerin tedavisi için klinik araştırma aşamasındadır. Artan kanıtlar, HSP90 inhibitörlerinin hem miyeloproliferatif neoplazmların hem de inflammatuar reaksiyonların tedavisinde faydalı olabileceğini göstermektedir. Ancak geliştirilen çoğu HSP90 inhibitörü hepatotoksisite, nefrotoksisite ve gastrointestinal toksisite gibi yan etkilere sahiptir

İnflammatuar reaksiyonlarda, HSP90'ın inhibisyonu NLRP3 inflammatuar salınımının inhibisyonuna yol açar; çünkü inaktif durumdaki hücre içi protein NLRP3, HSP90 tarafından katlanır. Stres altında ve HSP90'ın indüklenmesiyle birlikte NLRP3 aktifleşir ve inflamasyonu destekler. Geldanamisin ile HSP90'ın blokajından sonra inflammatuomun aktivasyonunun engellendiği gösterilmiştir. Koruyucu kompleksinden serbest kalan NLRP3 ya otofaji ile parçalanır ya da hücrelerden salgılanır. Bu nedenle, NLRP3'ün kontrollü biçimde yok edilmesi, özellikle yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) gelişiminde olmak üzere kronik inflammatuonun düzenlenmesi için potansiyel bir yoldur. P4'ün NLRP3 inflammatuom yolunu inhibe ettiği de gösterilmiştir.

P4 ve progesterinler, HSP90 ekspresyonunun güçlü bir düzenleyicisi ya da inhibitörü olarak yeterince araştırılmamıştır. Bununla birlikte, P4 ve progesterinlerin HSP90 aktivitesini özgül biçimde düzenleyebileceği varsayılmaktadır. Bu, P4'ün estradiol ile uyarılan HSP90 ekspresyonunu bloke ettiğini açık biçimde gösteren çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir. Nitekim, koyunların uterus dokularında P4'ün Hsp90 ve Hsp70 mRNA düzeylerini etkilemediği, ancak estradiol tarafından uyarılan bu artışı inhibe ettiği gösterilmiştir.

Benzer bir inhibitör etki, insan endometriyum ve miyometriyum dokularının normal örneklerinde tüm menstrüel döngü boyunca ve estradiol ve P4'e 24 saat maruz bırakılan steroid duyarlı (T47-D) ve duyarsız (HRT-18) hücre hatlarının kısa süreli kültürlerinde Hsp90 mRNA ekspresyonu açısından gözlemlenmiştir. Bu vakalarda, yalnızca P4 Hsp90 ve Hsp70 mRNA ekspresyonu üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir; ancak estradiol ile indüklenen artışı baskılamıştır. Bu baskılama sonucunda, endometriyumda Hsp90 mRNA ve miyometriyum ile endometriyumda Hsp70 mRNA düzeyleri artık kontrol seviyelerinin üzerinde anlamlı şekilde yükselmemiştir. İlginçtir ki, P4 ve estradiole duyarsız olan HRT-18 kültürlerinde agonistlerin Hsp mRNA ekspresyonu üzerindeki etkileri net olarak gözlenmemiştir.

Bu sonuçlara dayanarak, P4'ün hormon duyarlı dokularda özellikle estradiol ile uyarılan HSP90 ekspresyonunu inhibe ettiği öne sürülebilir.

Daha yakın tarihli bir çalışmada, overektomize makaklarda progesteron ve estradiol tedavisinin ardından HSP90 düzeylerinde artış gözlenmiştir. Muhtemelen bu etki spesifik değildir; çünkü nöronal hücreler over steroidlerinin doğrudan hedefi değildir.

HSP90 müşterileri, TGF- $\beta$  ve mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yollarından TNF- $\alpha$ , G-protein-bağlantılı reseptör (GPCR) ve kalsiyum sinyalizasyonuna kadar birçok sinyal yoluna dahil olduğundan, HSP90'ın inhibisyonu bu yolların aktivasyonunu baskılar. Bu nedenle, bu sinyal yolları P4 tarafından da inhibe edilebilir. Eğer daha ileri çalışmalar P4'ün HSP90'ı inhibe ettiğini doğrularsa, bu yaklaşım kalp hastalıklarının tedavisinde de oldukça faydalı olabilir.

## 6. Progesteronun Antiinflamatuvar ve İmmünomodülatör Etkisinin Diğer Kanıtları

### 6.1. Kemokin Üretimi Üzerindeki Etkisi

Bir dizi çalışma, P4 ve sentetik progestojenlerin kemokin üretimini baskılayabildiğini ve kemokin-kemokin reseptör profillerini değiştirebildiğini göstermiştir. P4 (10 µM), periferik kan mononükleer fraksiyonunun CD8+ hücrelerinde RANTES, MIP1α ve MIP1β salgılanmasını %50–70 oranında inhibe etmiştir.

P4 ve MPA, LNG ve NETA gibi progesteron ve testosteronla yapısal olarak ilişkili progestinlerin etkisi altında, insan endometriyal stromal fibroblast hücrelerinde monosit kemotaktik protein-1'in (MCP-1) özgül olarak aşağı regülasyonu gözlemlenmiştir. Tüm progestinler yalnızca MCP-1'i değil, aynı zamanda IL-6, TGFβ1 ve matriks metalloproteinaz-3'ü de bu kültürde aşağı regüle etmiştir.

Doğum kontrolüne yönelik intravajinal progestinlerin HIV'e karşı potansiyel koruyucu rolü günümüzde aktif şekilde araştırılmaktadır. P4'ün, insan hücrelerine HIV girişinde ana koreseptör olan CCR5'in ekspresyonunu azaltarak HIV-1 enfeksiyonuna karşı koruyucu etki gösterdiği varsayılmaktadır. Sentetik progestinler olan etonogestrel ve MPA, virüsün giriş hızını artırmaktadır; ancak bu durum endometriyumun incelmesine bağlı olabilir.

### 6.2. WNT ve MAPK Yollarının İnhibisyonu

Son zamanlarda, endometrioziste inflamasyonda esas rolün MAPK ve WNT/β-katenin kaskatları tarafından oynandığı gösterilmiştir. Endometriozis kronik bir inflamatuvar hastalık olduğundan, bu yolların inhibisyonu terapötik bir strateji olabilir. Yüksek dozlarda kullanılan progestinler hem MAPK hem de WNT/β-katenin yollarını inhibe eder; bu nedenle, bu etki onların antiinflamatuvar etkilerinden biri olabilir.

### 6.3. P4 ile Östrojen Etkisinin Azaltılması

E2, proinflatuvar ve mitojenik özelliklere sahiptir. COX-2, peritoneal makrofajlardan sitokin ve prostaglandin salgılanmasını indükleyerek meme yağ dokusunda inflamasyon, lokal östrojen biyosentezi ve karsinogenezisi teşvik eder. Özellikle ER- $\beta$  olmak üzere östrojen reseptörlerinin bazı inflamozom bileşenleriyle (NLRP3 sensörü ve kaspaz 1 gibi) etkileşerek IL-1 $\beta$  üretimini aktive ettiği bilinmektedir. P4, ER'yi aşağı regüle ederek ilave bir antiinflamatuvar mekanizma oluşturur.

### 6.4. Progesterinlerin GR-Aracılı Antiinflamatuvar Etkisi

Progesterinlerin antiinflamatuvar etkileri, GR'ye karşı agonistik aktiviteye sahip olmaları durumunda GR'nin kısmi agonizmine bağlanabilir; bu, MPA örneğinde olduğu gibi geçerlidir. Örneğin, endoservikal epitel hücre hattı modelinde, MPA, NET-asetat ve P4'ün aksine, antiinflamatuvar GILZ ve I $\kappa$ B $\alpha$  genlerinin mRNA ekspresyonunu artırmıştır. Benzer şekilde, MPA, NET-A'dan farklı olarak proinflatuvar IL-6, IL-8 ve RANTES genlerinin ekspresyonunu ve IL-6 ile IL-8 protein düzeylerini azaltmıştır. Marinello ve ark., ayrıca MPA'nın GR-arakılı antiinflamatuvar etkisini de göstermiştir. Birincil insan amniyon mezenkimal hücrelerinde, MPA, IL-1 $\beta$  ile indüklenen MMP-1 ve IL-8 ekspresyonunu inhibe ederek antiinflamatuvar etki göstermiştir. Bu MPA etkisi, glukokortikoid reseptörü ekspresyonunun küçük interfering RNA ile inhibe edilmesiyle bloke edilmiştir.

## 7. Progesteron ve Progesteron Reseptörü Şaperonlarının İnflamasyonu Azaltmada Yeni Kullanım Alanları

Progesteron (P4), yalnızca üreme sistemiyle sınırlı kalmayan, sistemik düzeyde etkili bir immünoregülatör hormondur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, P4'ün anti-inflatuvar etkilerini, klasik hormon reseptörleriyle sınırlı kalmadan, çok katmanlı bir sinyal ağı üzerinden gerçekleştirdiğini ortaya koymuştur.

Bu bağlamda, P4'ün immün yanıt üzerindeki düzenleyici rolü; T hücrelerinin aktivitesinin baskılanması, proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretiminin azaltılması ile ilişkilidir.

P4'ün etkileri, yalnızca progesteron reseptörleri (PR) üzerinden değil; aynı zamanda glukokortikoid ve androjen reseptörleri gibi diğer steroid reseptörleriyle ortak kullanılan ko-şaperon proteinler aracılığıyla da yönlendirilir. Bu ko-şaperonlar arasında yer alan HSP90, FKBP51 ve FKBP52 gibi immünofilin proteinleri, hormon-reseptör komplekslerinin stabilitesini ve fonksiyonel etkinliğini belirleyerek, inflamatuvar yanıtın yönünü doğrudan etkiler. FKBP52, genellikle hormon sinyalinin artırıcı yönde işlev görürken; FKBP51, çoğunlukla baskılayıcı bir rol üstlenmektedir.

Bu moleküler mekanizmaların anlaşılması, özellikle hormon tedavilerine direnç gelişen inflamatuvar hastalıklarda (örneğin endometriozis, romatoid artrit, sedef hastalığı, atopik dermatit gibi) yeni tedavi olanaklarının kapısını aralamaktadır. FKBP51'in baskılanması veya FKBP52'nin aktive edilmesi gibi hedeflenmiş farmakolojik müdahaleler, P4'ün terapötik etkisini güçlendirebilir. Bu amaçla, halihazırda immünosupresan olarak kullanılan takrolimus ve siklosporin gibi ajanlar; P4 ile birlikte uygulandığında, özellikle FKBP proteinleriyle etkileşimleri sayesinde, hormon sinyal yollarının yeniden etkinleşmesini sağlayabilir.

Ayrıca, P4'ün immün hücreler üzerinde membran reseptörler aracılığıyla hızlı etki gösterdiği ve venöz endotel hücrelerinde PR sinyal yolunun doğrudan sitokin üretimini düzenlediği de gösterilmiştir. Bu bulgular, P4'ün yalnızca klasik genomik yolla değil, aynı zamanda hızlı nongenomik mekanizmalarla da inflamasyonu baskılayabileceğini ortaya koymaktadır.

Bu doğrultuda, P4'ün ve onun reseptör şaperonlarının yeniden hedeflenmesiyle geliştirilecek tedavi stratejileri, yalnızca hormon duyarlı hastalıklar için değil, aynı zamanda klasik tedavilere dirençli kronik inflamatuvar hastalıklar için de umut vadetmektedir.

## 8. Sonuçlar

Mevcut verilerin analizi, P4'ün hormon direncine sahip kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde nasıl kullanılabileceğine dair temel mekanizmaları ortaya koymuştur. P4'ün anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etkisinin özgül mekanizmaları; T lenfositlerinin düzenlenmesi, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin inhibisyonu, immün tolerans fenomeni ve progesteron, androjen ve glukokortikoid reseptörlerinin koaktivator ve ko-şaperonlarının dâhil olmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, P4 ve progesteronların özgül anti-inflamatuvar etkileri; östrojen reseptör beta aracılı sinyallemeyle karşı antagonistik etki ile WNT, MAP ve TGFβ sinyal yollarının inhibisyonunu da içermektedir.

Steroid reseptör ko-şaperonu HSP90 ile immünofilinler FKBP51 ve FKBP52, progesteron dâhil olmak üzere steroid hormonlarının hücre içi sinyallemesinde önemli rol oynar. Bu iki immünofilin zıt etkilere sahiptir: FKBP52, glukokortikoid reseptörü, progesteron reseptörü ve androjen reseptörünün pozitif bir düzenleyicisidir; öte yandan östrojen reseptörü veya mineralokortikoid reseptörü için bu etki söz konusu değildir. FKBP51 ise çoğu çalışmada steroid hormon aktivitesinin negatif bir düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır. FKBP51 ve FKBP52'nin aktivite ve ekspresyonunun düzenlenmesiyle hormonal sinyalleme artırılabilir, azaltılabilir ya da hormon direncinin geliştiği durumlarda yeniden sağlanabilir.

HSP90 inhibitörleri, endometriozis, sedef hastalığı, atopik dermatit ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda, hormon (GC ve P4) direnci geliştiğinde kaybolmuş anti-inflamatuvar etkiyi geri kazandırabilir. FKBP51 ve FKBP52 immünofilinlerinin ligandları olan takrolimus ve siklosporin de benzer şekilde etki gösterebilir. Bu ajanların immünomodülatör ve anti-inflamatuvar etkileri; progesteronun aktif ligand-reseptör kompleksinin oluşumuna katılmaları ve kompleksin bileşenleri olan FKBP51 ve FKBP52 ile etkileşimleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Ayrıca, progesteron; T lenfositlerinin aktivasyonunu inhibe eden ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltan, çoklu anti-inflamatuvar etkileri olan progesteron kaynaklı bloke edici faktör (PIBF) ve LIF'in üretimini de aktive eder.

P4'ün sistemik immünomodülatör etkisi, bağışıklık hücrelerinde yer alan membran reseptörleri ve klasik nükleer reseptörler üzerinden gerçekleştirilir. Bağışıklık hücreleri hem membran hem de nükleer progesteron reseptörlerini (PR'lar) ifade eder ve bu ekspresyon profili, hücrenin tipi, mikroçevresi ve diğer çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Bu faktörlerin daha iyi anlaşılması için ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, venöz endoteldeki PR'ların varlığı da P4'ün sistemik immün etkilerini açıklamaktadır; çünkü burada PR sinyalleme sitokin ekspresyonunu doğrudan düzenler.

FDA onaylı takrolimus ya da siklosporin ile progesteron ve analoglarının kombinasyonları, ortak hedefleri olan FKBP51'i etkili biçimde baskılayabilir. Takrolimus, öncelikle hücre içi sinyal yollarını (mTORC1, kalsinörinle aktive edilen NFAT ve TGF $\beta$  reseptör sinyalleme gibi) düzenleyen FK506-bağlayıcı protein (FKBP12) ile bağ kurar. Takrolimus ya da CsA ile FKBP12 bağlandıktan sonra bu kompleks, birbirlerinin ekspresyonunu geri besleme mekanizmasıyla düzenleyen FKBP51 veya FKBP52 ile etkileşime girer. Bu iki immünofilin, hormon-reseptör kompleksinin aktif durumunu birlikte düzenler.

Bu doğrultuda, progesteron reseptörü ko-reseptörlerinin farmakolojik olarak düzenlenmesi, progesteron direncine sahip kronik inflamasyonun tedavisinde umut verici bir strateji olabilir. P4'ün anti-inflamatuar bir ilaç olarak farmakolojik düzenlemesi, GC ve P4 direnci görülen kronik inflamasyon süreçlerinde kullanılabileceği gibi, progesteron düzeylerinin düşük olduğu COVID-19 hastalarında (menopoz sonrası kadınlar ve yaşlı erkekler) da uygulanabilir. GC veya P4 tedavisinin takrolimus ile kombinasyonu, bu hormonlara duyarlılığı artırma potansiyeline sahiptir.

# **Makale ve Çeviri**

**Endometriosis and  
autoimmunity: Can  
autoantibodies be used as a  
non-invasive early diagnostic  
tool?**

**Hila Greenbaum, Bat-El  
Lugassy Galper , Dean H.  
Decter, Vered H. Eisenberg  
Autoimmunity Reviews, 2021**

**Endometriozis ve  
otoimmünite: Otoantikolar  
non-invaziv erken tanı aracı  
olarak kullanılabilir mi?**



**OP. DR. EDA ÜREYEN ÖZDEMİR**



# Endometriozis ve otoimmünite: Otoantikolar non-invaziv erken tanı aracı olarak kullanılabilir mi?

## 1 - Giriş

Endometriozis, tüm kadınların yaklaşık %1'inde ve üreme çağındaki kadınların %10'unda görülür. Bazı kadınlarda yaşam kalitelerini etkileyecek şiddette semptomlar olsa da çoğu kadın asemptomatiktir. Endometriozisin teşhisi ortalama 7 ila 10 yıl gecikebilir; bu nedenle, erken tanı ve tedavi yeteneğini geliştirmek için non-invaziv yeni biyobelirteçleri keşfetmeye ihtiyaç vardır. Son zamanlarda, endometriozis otoantikoların varlığı, yüksek sitokin seviyeleri, immünomodülatörlere terapötik yanıt, hücre aracılı anormallikler göz önüne alındığında bir otoimmün inflamatuvar hastalık (AID) olarak kabul edilmiştir. Bu çalışma, endometriozis hastalarında bulunan farklı tipteki otoantikoları ve bu otoantikoların erken tanı ve tedavi için gerekli diğer patolojik durumlarla ilişkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## 2 - Endometriozis ve Otoimmün Hastalıklar

Endometriozis ve otoimmünite arasındaki ilişki daha önce tanımlanmıştır. Hipotiroidizm, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, romatoid artrit (RA), multipl skleroz (MS), Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjogren sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) gibi AID'lerin endometriozisli hastalarda genel popülasyona göre daha yaygın olduğu bildirilmiştir. En son çalışmalarda, hiperinflamatuvar hastalıkların patogenezi ile Covid-19 arasında bir ilişki olduğu öne sürüldü; bu da SARS-CoV-2'nin bağışıklık sisteminin düzensizliğini ve hızlı otoimmün durumların gelişimini tetikleyebileceği anlamına geliyordu.

## 3 - İmmünolojik Değişiklikler

1980'lerdeki araştırmalar, konak bağışıklık sistemindeki dzensizliğin, endometriozisin gelişmesini sağlayan öncü bir süreç olduğunu ve endometriozisin bir AID olarak görüldüğünü bulmuştur.

### 3.1 - Endometriozis ve otoimmün hastalıklar

Hücre aracılı bağışıklıktaki değişiklikler, özellikle azalmış hücresele aktivite, taşınmış endometrial hücrelerin ektopik implantasyonunu kolaylaştırabilir. Çalışmalarda doğal öldürücü (NK) hücreler, CD4+/CD8+ T hücreleri veya B hücrelerinin downregülasyonunun ve düzenleyici T hücreleri (T reg), TH2 hücreleri ve MDSC'lerin (miyeloid derive supresör hücreler) artışının endometriozisin ilerlemesini destekleyebileceği gösterilmiştir. Ek olarak, endometriozisli kadınların peritoneal makrofajların toplam sayısının, konsantrasyonunun ve aktivasyonunun arttığı ve doku yeniden şekillenmesinde rol oynadığı bildirilmiştir.

### 3.2 - İnflamatuar Sitokinlerin Rolü

Endometriozisli kadınların peritoneal sıvısında, GM-CSF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF $\alpha$  gibi proinflamatuar sitokinlerin ve kemoatraktanların daha yüksek konsantrasyonları bulunmuştur. Ek olarak, TGF $\beta$ , IGF-1, HGF ve VEGF gibi çok sayıda büyüme faktörü de artmıştır. Bu durum, hastalığın hem ilerlemesini hem de semptomatolojisini etkileyen bir mikroçevre oluşturur. Ayrıca, Bcl-2, reaktif oksijen türleri, soluble hücreler arası adezyon molekülü (sICAM-1), monosit kemotaktik protein (MCP-1) ve matriks metalloproteinazların (MMP) artan seviyeleri not edilmiştir. Son olarak, TIMP'ler, IL-2, IL-5, IL-13 ve IFN $\gamma$  diğer proteinlerin seviyelerinin azaldığı not edilmiştir.

### 3.3 - Hümorale Aracılı Bağışıklık

Endometriozisli kadınlarda patojenik T ve B hücreleri ile hücre aracılı bağışıklıktaki değişiklikler ve otoantikörlerin varlığı tanımlanmıştır. Birçok çalışma Diğer AID'lerde olduğu gibi, B hücrelerinin antiendometrium antikör (AEA), anti-DNA, anti-fosfolipid ve anti-nükleer (ANA) gibi otoantikörler üreterek endometriozis patogeneğinde rol oynadığını ileri sürmüştür.

#### 3.3.1.B lenfositleri

Antiendometrium antikör (AEA) endometrial bezlere ve ektopik dokuya bağlanır, endometrial hücrelerin membran proteinleriyle reaksiyona girer ve immünoreaktivite hastalığın ilerlemesiyle artabilir. Birçok çalışmada endometriozisli kadınların kanında ve peritoneal sıvısında artan T hücresi, B hücresi ve CD4/CD8 lenfositleri bulunmuştur. Endometriozisli kadınlarda, özellikle hastalığın erken evrelerinde (I ve II) kanda ve peritoneal sıvıda artan sayıda ve aktivasyonda B hücresi olduğunu gösterilmiştir. Bu bulgulara ve endometriozisin III. ve IV. evrelerinde azalmış IgG2 seviyelerine göre hafif endometriozisin şiddetli endometriozise göre daha immünolojik olarak aktif olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca endometriozisli infertil hastaların foliküler sıvısında B hücrelerinin sayısı artmıştır ve bu durumun infertiliteye neden olabilecek faktörlerden biri olduğu düşünülmüştür. Daha sonra, ötopik ve ektopik endometriyumda artmış B hücreleri ve endometriozisli kadınların peritoneal lezyonlarında artmış aktive B hücreleri gözlemlendi. Bu bulgular, peritoneal lezyonların gelişiminin, artmış TH2 lenfositleri nedeniyle lokal ve sistemik humoral reaksiyonların aktivasyonu ile ilişkili olduğu sonucuna yol açtı.

Hever ve arkadaşları, IgM üreten plazma hücresi ve BlyS/BAFF/TNFSF13B üreten aktive edilmiş makrofajlar ile endometriozis lezyonlarını tanımladılar. Otoimmün yanıtların başlamasına ve şiddetlenmesine yol açan B lenfosit uyarıcı (BlyS) proteininin endometriozis lezyonlarında upregüle edildiği bulundu.

2001'deki bir çalışmada, endometriozis ve AID arasındaki ortak özellikler; doku hasarı, B hücrelerinin poliklonal aktivasyonu, B ve T lenfositlerinin anormallikleri, apoptozda değişiklikler, çoklu organ tutulumu, ailevi oluşum ve olası çevresel ve genetik faktörler olarak saptandı. Endometriozisli kadınlarda humoral değişiklikleri içeren hücrel değişiklik ve yüksek oranda otoantikolar, endometrial reseptivite, oosit kalitesi, sperm motilitesi, fertilizasyon başarısızlığı ve embriyotoksisite gibi infertilite sorunlarını açıklayabilir.

### 3.3.2. Toplam İmmünoglobulin

Weed ve Arquembourg, endometriozis hastalarının endometriyumunda IgG ve kompleman birikimleri olduğunu bildirmiş, endometriozisli kadınlarda serum IgA seviyelerinde bir düşüş olduğunu göstererek, endometriozisli kadınlarda infertiliteyi açıklamak için immün teoriyi önermiştir. 1985 yılında, endometriozisli kadınların serumunda AEA'nın varlığı ilk kez tanımlanmıştır. Endometriozisli infertil kadınların serumunda ve peritoneal sıvısında AEA olduğu, fertil kontrol grubunda ise görülmediği bulunan çalışmada, endometriozisli infertil kadınların bağışıklık tepkisinde bir farklılık olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca endometriozisi olan kadınların serum örneklerinde hem foliküler hem de luteal fazlarda IgA seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı, IgG seviyelerinin de özellikle foliküler fazda azaldığı, IgM seviyelerinin kontrol grubuyla benzer olduğu saptanmıştır.

## 4 - Endometriozisle İlişkili Otoantikolar

### 4.1. Anti-endometriyal antikolar (AEA)

Anti-endometriyal antikolar birçok endometrial antijene karşı reaktif olan otoantikolardır. Yapılan çalışmalarda IgG ve IgA AEA düzeylerinin endometriozis hastalarında serum ve servikal sekresyonlarda sağlıklı bir gruba kıyasla önemli ölçüde arttığı ve glandüler epitelin sitoplazmasına reaktif olduğu saptanmıştır.

### **4.1.1. Anti-alfa 2 Heremans Schmid (alfa 2-HS) glikoprotein ve antitransferrin**

Çalışmalarda endometriozisli kadınların serumunda ve peritoneal sıvısında iki endometrial antijene karşı reaktif antikolar tanımlandı ancak sensitivite ve spesifite düşük olduğu için non-invaziv tanı testlerinde kullanıma uygun değildir.

### **4.1.2. Anti-stomatin benzeri protein 2 (SLP2), anti-tropomodulin 3 (TMOD3), anti-tropomiyozin 3 (TPM3)**

Gajbhiye ve arkadaşları endometriozis hastalarında yaklaşık %60 oranında IgG veya IgM AEA bulunduğunu bildirdi ve bunları SLP2, TMOD3 ve TPM3 olarak tanımlandı. Yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle bu antijenler minimal ila hafif endometriozisin erken tanısı için biyobelirteç olarak önerildi.

### **4.1.3. Anti- $\alpha$ -enolaz**

İlk olarak Walter ve arkadaşları tarafından tanımlandı ve glikolitik enzim  $\alpha$ -enolaz olarak nitelendirildi. Anti- $\alpha$ -enolaz antikoları ayrıca SLE, RA, Behçet hastalığı ve MS gibi çeşitli AID'lerde de tanımlanmıştır. Çalışmalarda Anti- $\alpha$ -enolaz antikorumun ortalama serum seviyelerinin endometriozis evre I'den III'e kadar yükseldiği; ancak, evre IV'te evre III'ten daha düşük olduğu saptandı. Anti- $\alpha$ -enolaz özgüllüğü ve duyarlılığı CA125 ile kıyaslanabilir, birlikte potansiyel olarak daha yüksek bir tanısal fayda sağlayabilir.

### **4.1.4. Anti-PDIK1L**

PDIK1L, bir protein kinazdır ve birçok organ ve dokuda yaygın olarak eksprese edilir ve işlevi net değildir. Nabeta ve ark., endometriozis hastalarında kontrol grubuna kıyasla anti-PDIK1L'in önemli ölçüde arttığını buldu. Anti-PDIK1L otoantikorumun endometrioziste yüksek sensitivite göstermesi, ve CA125 ile birlikte sensitivite ve spesifitesinin artması tanı için yeni bir serum belirteci olabileceğini düşündürdü.

#### **4.1.5. Anti-survivin**

Survivin, apoptozu inhibe eden ve hücre döngüsüne bağlı bir şekilde düzenlenen bir proteindir ve menstrual siklusun proliferatif fazında en yüksek seviyelere ulaşır. Ek olarak, çeşitli tümör tiplerinde, endometrial hiperplazi ve endometriozis gibi birkaç malign olmayan patolojide de artmıştır. Sensitivitesi ve spesifitesi düşük olduğu için bir biyobelirteç olarak kullanılamaz.

#### **4.1.6. Anti-progestin bağımlı endometrial protein (PEP)**

Progestasyonel faz sırasında, progesterone bağımlı bir şekilde endometrial dokudan salgılanan spesifik proteine "progesterone bağımlı endometrial protein" (PEP) denir. Serumdaki PEP seviyelerinin menstrual siklusun geç luteal fazında hızla yükseldiği bulunmuştur. Çalışmalarda PEP seviyeleri, hem endometriozis hem de kontrol gruplarında periton sıvısında serumdan daha yüksekti ve hastalık evresine göre değişmedi, bu da PEP seviyelerinin endometriozis şiddetini yansıtmadığını düşündürmektedir.

#### **4.2. Anti-laminin**

Majör bir ekstraselüler matriks glikoproteini olan laminin-1 hücrelerin adezyonunda, proliferasyonunda, migrasyonunda ve farklılaşmasında rol oynar. Ayrıca embriyogenezin erken evrelerinde ve embriyonik gelişim, implantasyon ve plasentasyonda rol oynar. Anti-laminin-1 otoantikorları tekrarlayan ilk trimester düşükleriyle ilişkilidir ve esas olarak endometriozisin neden olduğu infertilitede önemli bir rol oynar. Ayrıca çalışmalarda Anti-laminin-1 otoantikorları ASRM evre II - IV olan kadınlarda endometriozisi olmayan kadınlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

#### **4.3. Anti tiroid peroksidaz (TPO)**

TPO tiroid spesifik bir antijendir. Bu antijene karşı antikorlar lenfositik infiltrasyona aracılık eder ve bu da otoimmün tiroid hastalığına neden olur.

Birçok çalışmada otoimmün tiroid hastalığı ile infertilite arasında bir korelasyon bulunmuştur. Bir çalışmada endometriozis insidans oranı antiTPO pozitif grupta negatif gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanmış, bu da endometriozisli kadınların tiroid otoantikörleri için taramadan geçmesi gerektiğini düşündürmüştür.

#### **4.4. Anti-insülin benzeri büyüme faktörü 2 mRNA bağlayıcı protein 1 (IMP1) ve siklin B1**

IMP1, hedef transkriptlerinin mRNA lokalizasyonuna, translasyonuna veya mRNA stabilitesine katılan IMP ailesinin bir üyesidir. Endometriozis patogeneziindeki rolü belirsizdir; ancak çalışmalar, over kanserinin genetik değişikliklerinin ve moleküler sapmalarının endometriotik lezyonlarda da mevcut olduğunu ortaya koymuştur, bu nedenle over hücrelerinde c-myc mRNA'sını stabilize ederek proliferasyonu indükleyen bir onkojenik faktör olarak hareket eder. Siklin B1'in, anormal hücre döngüsü düzenlemesi ve over hormonlarıyla ilişkili ektopik endometrial hücre proliferasyonuna aracılık ettiği öne sürülmüştür. IMP1 ve siklin B otoantikörlerinin sağlıklı kadınlara kıyasla endometriozisli kadınlarda daha yüksek olduğunu bulunmuştur ve bu da bunların endometrioma için aday biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir.

#### **4.5. Anti-karbonik anhidraz (CA)**

CA, memeli dokularında yaygın olarak dağılmış, karbondioksitin bikarbonat ve hidrojen iyonlarına reversibile hidrasyonunu katalize eden bir çinko metalloenzim ailesini temsil eder. Çalışmalarda endometriozisli kadınların serumunda CA'ya karşı otoantikörlerin varlığını gösterilmiştir.

#### **4.6. Oksidatif stres markerlarına karşı otoantikörler**

Murphy ve arkadaşları, endometriozisli kadınların peritoneal sıvısında oksidatif strese dair kanıtlar buldular. Bu bulgular, endometriozisli kadınların artmış oksidatif strese sahip olduğu hipotezini desteklemektedir.

Oksidatif olarak modifiye edilmiş proteinlere karşı otoantikolar, koroner arter hastalığı, preeklampsi ve vasküler bozukluklar gibi diğer hastalıklarda tespit edilmiştir, ancak bunların endometriozisdeki rolü şüphelidir.

#### **4.7. Anti-kardiyolipin**

Antikardiyolipin (aCL) antikoları, solid fazda kardiyolipin (difosfatidil gliserol) kullanımına dayalı analizlerle saptanan antifosfolipid antikolarıdır. Yapılan çalışmalarda endometriozisli kadınlarda aCL otoantikolarının seviyelerinde artış bulundu. Ayrıca menstrual siklus sırasında iki farklı zamanda bakılan değerlerde endometriozisli tüm hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla IgM aCL konsantrasyonlarının özellikle adet döngüsünün ilk 3 günü boyunca daha fazla olmak üzere arttığı bulundu; bu da IgM aCL'nin hastalığın tüm evrelerinde endometriozis varlığıyla ilişkili olabileceğini ve erken hastalık ile kontroller arasında ayırım yapmaya izin veren tek değişken olduğunu düşündürmektedir.

#### **4.8. Anti-nükleer antikolar (ANA)**

CA, memeli dokularında yaygın olarak dağılmış, karbondioksitin bikarbonat ve hidrojen iyonlarına reversible hidrasyonunu katalize eden bir çinko metalloenzim ailesini temsil eder. Çalışmalarda endometriozisli kadınların serumunda CA'ya karşı otoantikoların varlığını gösterilmiştir.

#### **4.9. Anti-sintaksin 5 (STX-5)**

STX-5, SNARE proteinlerinin Syntaxin ailesinin bir üyesidir. STX-5, endoplazmik retikulumdaki veziküler membran füzyon protein reseptörüdür. Nebeta ve ark. Yaptığı çalışmada endometriozisli kadınlarda daha yüksek anti-STX5 seviyeleri buldu ancak hastalık evresine göre düzeylerde fark saptanmadı. Anti-STX5'in sensitivite ve spesifitesi CA125'ten daha yüksek olarak saptandı. Bu bulgu, anti-STX5'in hem erken hem de ileri evre endometriozisin noninvaziv tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olduğunu gösterdi.

## 5 - Diğer non-İnvaziv Belirteçler

Leptin ve nöropilin-1 gibi serum proteinlerinin yakın zamanda hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu ve yararlı non-invaziv belirteçler olabileceği gösterilmiştir. Protein parmak izi yüksek özgüllük ve duyarlılık göstermiştir ancak pahalı ve zaman alıcıdır. Son dizileme teknolojisiyle sistemik mikroRNA (miRNA) seviyelerini tespit etmek mümkündür ancak bunların non-invaziv bir biyobelirteç olarak kullanımı hala belirsizdir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, 2 ve üzeri biyobelirteç veya antikordan oluşan bir kombinasyon paneli kullanıldığında non-invaziv tanının artan özgüllüğünü ve duyarlılığını göstermiştir. Endometriozisin erken teşhisi nadir görülen komplikasyonları önlemeye ve tanısal cerrahilere olan ihtiyacı azaltmaya yardımcı olabilir.

## 6 - Tartışma

Araştırmacılar 1980'lerin başından beri endometrioziste otoantikörlerin patojenik rolünü araştırmaktadır. Birçoğu, B lenfosit aktivasyonunda değişiklikler belgelemiştir. Endometriyumda immünoglobulin ve kompleman birikimleri kaydedilmiştir ve bu, endometriozisin patogeneğinde immün kompleks oluşumunun rolünü düşündürmektedir. Endometriozis hastalarının periton sıvısında AEA seviyelerinin arttığı ve hastalığın farklı evrelerinde farklı tanı değerleri sunduğu belirlenmiştir. Anti-SLP2, anti-TMOD3 ve anti-TPM3, minimal ila hafif endometriozisin erken evrelerinde artan duyarlılık ve özgüllük göstermiştir.  $\alpha$ -enolaz, CA125 ile birleştirildiğinde tanı değeri artabilir. Anti- $\alpha$ 2-HS ve anti-transferrin, anti-survivin ve anti-PEP kullanılmamalıdır çünkü sonuçları destekleyici değildir. Anti-laminin 1, endometriozis ile ilişkili infertiliteye bağlı 1. trimester düşükleriyle ilişkilendirilmiştir. Anti-IMP1 ve aCL, hastalık seyri boyunca yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği için yararlı tanı araçları olabilir. Anti-CA ve ANA'da eş zamanlı hastalık seyri boyunca artışlarla ilişkilendirilmiştir. Son olarak, antiSTX5, özellikle evre II'de CA125 ile karşılaştırıldığında artmış duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.

Endometriozisin non-invaziv tanısı için birçok potansiyel biyobelirteç vardır. Literatürün dikkatli bir şekilde incelenmesi, bazılarının yararlı olduğunu ancak diğerlerinin olmadığını göstermiştir. Son teknolojik gelişmeler araştırmacıların "omik" tıbbın çağına geçmesine olanak sağladı. Sonuçlar çeşitli otoantikörlerin ve biyobelirteçlerin bir tanı aracı olarak işlev görme potansiyelini gösteriyor; ayrıca, aynı anda birden fazla biyobelirteçten oluşan paneller oluşturmanın artan bir faydası var.

# **Makale ve Çeviri**

## **Endometriosis and autoimmunity**

**Luz P. Blanco, Noemi Salmeri,  
Sarah M. Temkin, Victoria K.  
Shanmugam, Pamela Stratton  
Autoimmunity Reviews, 2025**

# Endometriozis ve Otoimmünite



**OP. DR. KAROLİN OHANOĞLU**



# Endometriozis ve Otoimmünite



Endometriozis, kadınlara özgü kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Endometrial benzeri dokular, genellikle pelvisin peritoneal yüzeylerinde veya overlerde ektopik olarak büyüyebilir. Overlerde endometriomalar, retrovajinal septumda ise nodüller oluşabilir. Premenopozal kadınların %10'una kadarını ve dünya genelinde yaklaşık 190 milyon kişiyi etkiler. En yaygın semptomlar arasında dismenore (adet ağrısı), pelvik ağrı ve infertilite bulunur. Ancak, hastaların %20-25'i asemptomatik olabilir. Kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda endometriozis görülme oranı %50'ye kadar çıkabilir. Endometriozisin altın standart tanısı, cerrahidir (genellikle laparoskopi). Semptomların başlamasından kesin tanıya kadar geçen süre 11 yıla kadar uzayabilir.

Ağrı yönetiminde Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, hormon tedavileri ve cerrahi müdahale (derin endometriotik lezyonların çıkarılması faydalı olabilir) ancak ağrı %30 oranında bir yıl içinde tekrar edebilir. Endometriozis, tüplerin ve yumurtalıkların bütünlüğünü bozarak ya da bağışıklık sistemi aracılığıyla döllenme ve implantasyonu engelleyerek infertiliteye neden olabilir.

## **Epidemiyoloji:**

Endometriozisin oluşumunda genetik, epigenetik, hormonal, çevresel ve yaşam tarzı faktörleri rol oynar. Kronik sistemik inflamasyon, hastalığın temel mekanizmalarından biridir. Endometriozis hastalarında otoimmün hastalıkların (örneğin lupus ve romatoid artrit) görülme oranı daha yüksektir.

## **Patogenez:**

Son araştırmalar, endometriyal doku ve pelvik hastalık epitelyal hücrelerinde aynı somatik mutasyonların bulunduğunu, yani hastalığın kökeninin büyük ölçüde endometriumdan geldiğini göstermektedir. Bağışıklık Sisteminin Rolü: Bütün mevcut teorilerde ortak nokta, bağışıklık sisteminin bozulmasının endometriozis lezyonlarının gelişiminde ve devamında kritik bir rol oynamasıdır.

## **Menstruasyon**

Menstrüel kanın fallop tüplerinden geriye doğru akışı (retrograd menstruasyon) endometriozis ile sıkça ilişkilendirilir. Ektopik implantasyonun devamı için pelvik ortamın inflamatuvar ve hipoksik olması gereklidir. Bu çevresel faktörler, endometrial lezyonların anjiyogenezini artırarak hastalığın ilerlemesine katkıda bulunur. Menstrüel kan, inflamasyonu artıran ve hücre ölümünü engelleyen faktörler içerir, bu da endometrial hücrelerin hayatta kalmasına ve yapışmasına yardımcı olur.

## **Uterus Kasılmalarındaki Anormallikler:**

Uterusun anormal kasılmaları, adet kanının pelvik boşluğa geri kaçışını (retrograd menstruasyon) artırarak hastalığa katkıda bulunabilir. Enflamatuar sinyal yolları (TLR4, MAPK/NF-κB) bu süreci tetikleyebilir.

## **Uterus Kasılmalarındaki Anormallikler:**

Endometrial hücreler lenfatik veya kan dolaşımı yoluyla vücuda yayılabilir. Çölomik metaplazi teorisi, peritoneal hücrelerin endometrial dokuya dönüşebileceğini öne sürer. Kök hücre teorisi, endometrial veya kemik iliği kök hücrelerinin hastalığı başlatabileceğini savunur. Hayvan çalışmaları, endotoksin (LPS) ile tetiklenen inflamasyonun rahim kasılmalarını ve miyometriyal fonksiyonları bozarak endometriozisin ilerlemesine katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Pelvis dışındaki endometrial lezyonların oluşmasında Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sendromu çalışmaları, endometriozisin yalnızca uterusu veya endometriyal kalıntıları olan bireylerde geliştiğini göstermiştir.

Bu bulgu, implantasyon hipotezini desteklemektedir. Kök hücre teorisi, endometrium veya kemik iliğinden köken alan kök hücrelerin endometrial dokulara farklılaşarak hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir.

Bu bulgu, implantasyon hipotezini desteklemektedir. Kök hücre teorisi, endometrium veya kemik iliğinden köken alan kök hücrelerin endometrial dokulara farklılaşarak hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir.

### **Uterus Kasılmalarındaki Anormallikler:**

Endometriozisli bireylerde bağışıklık sistemi daha fazla inflamasyon üreten bir yapıya sahiptir. M1 makrofajları baskın hale gelir ve normalde düzenleyici olan M2 makrofajları azalır. Doğal öldürücü hücreler (uNK) ve düzenleyici T hücreleri (Treg) anormal çalışır, bu da hastalığın ilerlemesine neden olabilir.

### **Endometriozis, Bağışıklık Sistemi, Hormonlar ve Kansere İlişkisi**

#### **1. Sitokinler, Anjiyogenez ve İnflamasyonun Rolü:**

Endometriozisli hastalarda sitokin ekspresyonu farklılık gösterir ve inflamasyon önemli bir rol oynar. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi anjiyogenik faktörler, lezyon implantasyonu ve yayılmasını destekler. Hayvan modellerinde anjiyogenez inhibitörleri endometriozis lezyonlarının gelişimini azaltmıştır. İnflamasyonun aktivasyonu, otoimmün hastalıklarla benzer şekilde, doku hasarına ve pelvik ağrıya katkıda bulunur. IL-6 yüksek seviyelerde bulunur ve bağışıklık sisteminin düzensiz çalışmasına yol açar.

## **Oksidatif Stres ve Bağışıklık Sistemi**

Menstrüel kanla birlikte eritrositler periton mikroçevresine salınır, ancak buradaki ortam heme ve demiri temizleme kapasitesine sahip değildir. Bu durum reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak oksidatif strese neden olur ve NF-κB yolunu aktive eder.

Makrofajların fagositoz kapasitesi azalır, bu da endometriozis progresyonuna katkıda bulunur. Demir metabolizmasının bozulması, inflamatuvar reaksiyonları tetikleyerek ferroptozise (demir bağımlı hücre ölümü) karşı direnç oluşturur. Mitokondriyal disfonksiyon, ROS üretimini artırarak hastalığın ilerlemesine neden olabilir.

## Hormonlar ve Bağışıklık Sistemi Etkileşimi

Endometriozis, östrojen bağımlı ve progesterona dirençli bir hastalıktır. Endometriozis östrojen reseptörü (ER)  $\beta$  ekspresyonu 100 kat daha fazladır. Östrojen ve prostaglandin E2 (PGE2) arasında bir pozitif geri bildirim döngüsü, inflamasyonu ve hastalık progresyonunu sürdürebilir. Bağırsak mikrobiyotası (estrobolom), dolaşımdaki östrojenleri metabolize ederek üreme sistemini etkileyebilir ve bağışıklık sistemini değiştirebilir. Genetik çalışmalar, hastalık riskinin seks steroid hormon yolları ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

## Endometriozis ve Kanser İlişkisi

Endometriozis malign bir hastalık olmasa da, özellikle endometrioid ve berrak hücreli over kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Otoimmünite ve bağışıklık düzensizliği, kanser gelişimini kolaylaştırabilir. Kronik inflamasyon ve NF- $\kappa$ B aktivasyonu, hücre proliferasyonu ve metastazı teşvik edebilir. Derin endometriotik lezyonlar, kanserle ilişkili somatik mutasyonlar (ARID1A, PIK3CA, KRAS) taşıyabilir. Kompleman proteinleri, inflamasyon kaynaklı karsinogenez sürecinde önemli bir rol oynayabilir.

## Endometriozis ve Otoimmün Hastalıklar Arasındaki Bağlantı:

Endometriozis, otoimmün hastalıklarla benzer bağışıklık düzensizliklerine sahiptir. Otoimmün hastalıklar ve endometriozis sık birlikte görülür, ancak hangisinin diğerini tetiklediği belirsizdir.

İnflamasyon, hipoksi, mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif stres her iki hastalığın da temel mekanizmalarıdır. Endometriozisli bireylerde bağışıklık sistemi tolerans mekanizmaları bozulur, bu da otoimmüniteyi tetikleyebilir.

## Gelecek Araştırmalar İçin Öneriler

Endometriozis, sadece üreme sistemiyle sınırlı kalmayan sistemik bir hastalıktır. Bağırsak ve vajinal mikrobiyota ile etkileşimler, hastalığın gelişiminde önemli olabilir. Non-invaziv tanı yöntemleri geliştirilmelidir (örn. miRNA bazlı testler). Genetik ve immün profillemeye, hastalığın farklı alt tiplerini belirlemek ve daha etkili tedaviler geliştirmek için önemlidir. Yapay zeka destekli analizler ve biyoinformatik yaklaşımlar, hastalığın genetik ve epigenetik temellerini anlamada yardımcı olabilir. Yeni terapötik yaklaşımlarda ise Glutatyon takviyesi (N-asetilsistein gibi) mTOR inhibitörleri gibi otoimmün hastalıklar için kullanılan ilaçların yeniden değerlendirilmesi faydalı olabilir. Organoidler ve mikro-fizyolojik sistemler (MPS), geleneksel hayvan modellerine alternatif olarak endometriozis araştırmalarında umut vaat etmektedir.

Yeni nesil moleküler ve tek hücre analizleri, hastalığın mekanizmalarını daha iyi anlamaya yardımcı olabilir.

## Sonuç

Endometriozis otoimmün hastalıklarla ortak bağışıklık mekanizmalarına sahip kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Daha iyi tanı yöntemleri ve hedefe yönelik tedaviler geliştirmek için genetik, immünolojik ve mikrobiyota araştırmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

# SON AYLARDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

---

## **The Estrogen-Immune Interface in Endometriosis** **Emily Greygoose, Pat Metharom, Hakan Kula,** **Timur K Seckin, Tamer A Seckin, Ayse Ayhan, Yu** **Yu**

### **Abstract**

Endometriosis is a gynecologic condition characterized by the growth of endometrium-like stroma and glandular elements outside of the uterine cavity. The involvement of hormonal dysregulation, specifically estrogen, is well established in the initiation, progression, and maintenance of the condition. Evidence also highlights the association between endometriosis and altered immune states. The human endometrium is a highly dynamic tissue that undergoes frequent remodeling in response to hormonal regulation during the menstrual cycle. Similarly, endometriosis shares this propensity, compounded by unclear pathogenic mechanisms, presenting unique challenges in defining its etiology and pathology. Here, we provide a lens to understand the interplay between estrogen and innate and adaptive immune systems throughout the menstrual cycle in the pathogenesis of endometriosis. Estrogen is closely linked to many altered inflammatory and immunomodulatory states, affecting both tissue-resident and circulatory immune cells. This review summarizes estrogenic interactions with specific myeloid and lymphoid cells, highlighting their implications in the progression of endometriosis.

# Reproductive Outcomes in Infertile Women with Endometriosis Undergoing Assisted Reproductive Technology

Can Benlioglu, Savci Bekir Telek, Baris Ata

## Abstract

**Background:** Endometriosis-related infertility and its treatment with assisted reproductive technologies (ART) have been broadly researched. Yet, underlying mechanisms of infertility, particularly in the absence of tubal dysfunction, remain unclear. While the impact of inflammatory milieu on the ovary and/or endometrium has been indicated as a contributing factor, recent evidence from euploid transfers and donor cycles questions the extent of these effects. Moreover, the frequent coexistence of other confounders, such as adenomyosis, further complicates the clinical picture, making it difficult to isolate the specific impact of endometriosis on ART outcomes.

**Objectives:** The aim of the study was to evaluate the influence of endometriosis on various aspects of ART, including oocyte competence, ART success, and whether surgical or medical treatments improve these.

**Methods:** We primarily focused on recent high-quality sources, including systematic reviews, large-scale observational studies, and meta-analyses, to provide a robust and reliable synthesis of the available evidence.

**Outcome:** While oocyte yield can decrease in the presence of an endometrioma or history of endometrioma excision, oocyte quality, early embryo development indicators, aneuploidy rates, and clinical outcomes of endometriosis patients do not differ from other infertility diagnoses in ART setting. Surgical treatments and hormonal suppression before ART do not seem to improve outcomes. Ovarian stimulation for ART does not exacerbate endometriosis symptoms.

**Conclusions and outlook:** Endometriosis, despite its high prevalence among infertile patients, does not inherently impair ART success, except in cases where ovarian reserve is compromised due to ovarian disease or its surgical treatment. The causal link between endometriosis and infertility remains an enigma, and future studies should continue to explore this association with other confounding factors.

# Gastrointestinal function outcomes following radical and conservative colorectal surgery for deep endometriosis: A systematic review and meta-analysis

Ezgi Darici, Attila Bokor, Daria Pashkunova, Birgit Senft, Nilüfer Cimşit, Gernot Hudelist

## Abstract

**Introduction:** Patients who have undergone colorectal surgery for symptomatic deep endometriosis may still encounter persistent or worsening digestive complaints. The aim of the present work was to analyze gastrointestinal function outcomes after radical and conservative colorectal surgery to further elucidate the effect of surgery on postoperative bowel function.

**Material and methods:** PubMed, EMBASE, Web of Science, Clinical Trials.gov and the Cochrane Database databases were searched from January 1, 2010 until April 1, 2024. The quality of included studies was assessed by the Downs and Black quality checklist. Studies including patients with colorectal endometriosis who either underwent segmental resection (SR) or conservative approaches and reported data on bowel function were included.

**Results:** From the initial pool of 55 studies, 14 reported patient reported outcome measures eligible to be pooled in the meta-analysis. Conservative surgery was less associated with constipation and increased number of daily stool (>3/day) when compared to SR ( $p = 0.02$  and  $p = 0,0004$ , respectively). No difference was found in the occurrence of gas and stool incontinence ( $p = 0.72$ ), postsurgical defecation pain ( $p = 0.44$ ) and time to defer defecation ( $\leq 15$  min;  $p = 0.64$ ).

Patients in the conservative surgery group reported higher postoperative Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI) when compared to SR ( $p = 0.01$ ). However, when comparing changes between pre- and postsurgical patient reported outcome measures within the respective groups, rather than evaluating postsurgical outcomes alone, none of the intervention groups showed significant changes between pre- and postsurgical GIQLI, Knowles Eccersley Scott Symptom Score (KESS) and Wexner scores ( $p = 0.28$ ,  $p = 0.94$  and  $p = 0.78$ , respectively).

**Conclusions:** Segmental resection seems to be associated with higher rates of post-operative constipation and lower GIQLI scores when compared to conservative surgery. However, when comparing the change of gastrointestinal function symptoms reflected by changes of gastrointestinal function parameters from pre- to postoperative rather than focusing on purely postoperative parameters alone, no significant difference of these parameters was observed between surgical techniques.

# **Spontaneous hemoperitoneum in a 29-week pregnancy with a history of endometriosis: A case report and review of the literature**

**Shamsi Mehdiyev, Fatma Basak Tanoglu, Esmâ Demir Altuncu, Engin Oral**

## **Abstract**

Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy (SHIP) is defined as sudden, nontraumatic intraperitoneal bleeding that occurs during pregnancy or up to 42 days postpartum. The incidence ranges between 4 and 4.9 per 100 000 births. Although seen rarely, it is associated with perinatal morbidity and mortality due to maternal hemodynamic instability. Endometriosis was shown to be present in 71% of SHIP cases. A 30-year-old primigravid woman with a spontaneous conception, at 29 weeks of gestation, presented to our obstetrics and gynecology emergency department with complaints of abdominal and back pain. In terms of her medical history, a laparoscopic cystectomy was performed in August 2022 due to a 90 mm × 50 mm endometrioma in the right ovary. However, deep endometriosis and adenomyosis were not observed. After decelerations appeared on the non-stress test, the repeat hemoglobin values dropped to 7.2 g/dL, with blood pressure at 70/50 mm Hg and a pulse rate of 95/min. The decision was made for laparotomy and emergency delivery of the baby. It is crucial to consider SHIP, especially in pregnant patients with a history of endometriosis surgery. Managing such high-risk cases in specialized centers and easily identifying predisposing factors for SHIP can lead to improved outcomes, despite its rarity and poor prognosis.

## NOD1, NOD2, PYDC1, and PYDC2 gene polymorphisms in ovarian endometriosis

Hakan Kula, Beste Balbal, Tunc Timur, Pelin Yalcin, Onur Yavuz, Sefa Kizildag, Emine Cagnur Ulukus, Cemal Posaci

### Abstract

**Background:** Endometriosis, a prevalent chronic gynecologic disorder, significantly impacts women's health, with both genetic and environmental factors contributing to its heritability. Within the adaptive immune system, the NOD-like receptors (NLR) pathway plays pivotal roles in various autoinflammatory diseases, regulating interleukins, proinflammatory cytokines, and NF- $\kappa$ B activity. However, the potential association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the NOD1, NOD2, PYDC1, and PYDC2 genes and the predisposition to endometriosis risk remains unexplored.

**Background:** Endometriosis, a prevalent chronic gynecologic disorder, significantly impacts women's health, with both genetic and environmental factors contributing to its heritability. Within the adaptive immune system, the NOD-like receptors (NLR) pathway plays pivotal roles in various autoinflammatory diseases, regulating interleukins, proinflammatory cytokines, and NF- $\kappa$ B activity. However, the potential association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the NOD1, NOD2, PYDC1, and PYDC2 genes and the predisposition to endometriosis risk remains unexplored.

**Results:** Significant differences in the NOD1 rs2075820 (G: A) genotypes were found. The GG genotype was more prevalent in endometriosis patients ( $p = 0.04$ ), while the GA genotype was less common ( $p = 0.029$ ). The AA genotype was associated with higher rates of perimenstrual gastrointestinal symptoms ( $p = 0.005$ ) and infertility ( $p = 0.037$ ). The PYDC2 rs293833 variant was detected in 22.2% of patients

Carriers of this variant exhibited higher rates of perimenstrual gastrointestinal symptoms ( $p = 0.004$ ), infertility ( $p = 0.001$ ) and larger endometriomas ( $\geq 4$  cm) ( $p < 0.001$ ). No significant differences were found in NOD1 rs2075818 genotypes ( $p = 0.89$ ) and no polymorphisms were detected in NOD2 or PYDC1 genes.

**Conclusion:** These findings emphasize the influence of genetic polymorphisms on the clinical manifestations of endometriosis. Specifically, gene polymorphisms in NLRs have been found to significantly impact infertility and increase endometrioma size.

# Predictive value of homocysteine levels in embryo culture media for embryo selection in infertile patients with endometriosis

Metehan İmamoğlu, Mahmut Öncül, Abdullah Tüten, Levent M Şentürk

## Abstract

**Objective:** To investigate the possible ability of homocysteine (Hcy) levels in embryo culture media for estimating better invitro fertilization outcomes in endometriosis patients.

**Materials and methods:** Nineteen women with endometriosis who were admitted to Cerrahpaşa Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology, Infertility Outpatient Clinic with the diagnosis of infertility were included in the study. The results of intracytoplasmic sperm injection treatments were recorded and Hcy levels in the embryo culture were evaluated. The results were compared with those of the control patients without endometriosis, who had previously been admitted to our clinic for assisted reproductive technology.

**Results:** Mean Hcy levels in the culture media of the endometriosis group and non-endometriosis group were  $4.31\pm 0.48$   $\mu\text{mol/L}$  and  $4.15\pm 1.44$   $\mu\text{mol/L}$ , respectively ( $p>0.05$ ). Pregnancy was achieved in 3 patients in the endometriosis group, while 13 pregnancies were obtained in the non-endometriosis group ( $p>0.05$ ). When all cases were evaluated, the mean value of Hcy in the culture medium was found to be  $3.60\pm 0.84$   $\mu\text{mol/L}$  in the patients with a pregnancy and  $4.21\pm 0.84$   $\mu\text{mol/L}$  in the group that failed to achieve a pregnancy, and this difference was statistically significant ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Difference between mean Hcy levels in the culture media of the endometriosis group and non-endometriosis group was statistically non-significant. Further studies with larger groups are needed for evaluating the association of Hcy with infertility in endometriosis patients.

Mean Hcy levels in the group of patients who succeeded in conceiving were statistically higher than the group of patients who failed to conceive. It may be suggested that Hcy levels in the embryo culture media can predict the achievement of a pregnancy independently from some conditions which may adversely affect the embryo quality, such as endometriosis.

# **Surgical outcomes of women undergoing radical resection of deep endometriosis of the sacral plexus: A prospective cohort study**

**Gernot Hudelist, Ezgi Darici Kurt, Gábor Szabó, Dominika Miklos, Theresa Hudelist, Attila Bokor**

## **Abstract**

**Introduction:** Surgical resection of sacral plexus endometriosis (SPE) is contemplated in severely symptomatic patients not responding to medical or hormonal therapy. However, there is only limited data on the effects of surgery on pain and neurological symptoms. This study aims to report on the surgical outcomes in terms of pain and neurological symptom reduction in women undergoing surgical resection of SPE.

**Material and methods:** Thirty premenopausal patients with histologically confirmed SPE who underwent surgical resection of the disease between 2018 and 2024 were included in this multicenter prospective analysis. The primary outcome was the change in neurological symptoms reflected by sacral radiculopathy including dysaesthesia, paraesthesia, hyperaesthesia, and pain. The secondary outcome was post-surgical morbidity reflected by rates of major intra- and postoperative complications.

**Results:** All patients exhibited DE affecting the sacral roots S1-S4, whereas no case of isolated supracardinal sciatic nerve involvement was observed. Out of 30 patients, one was lost to follow-up leaving 29 patients for final analysis. Six (20%) of the 30 patients underwent partial resection of the sacral root because of endometriotic infiltration of the neural tissue. In all other patients, dissection and shaving with cold scissors were sufficient to remove DE affecting the sacral root. Dysaesthesia was observed in 13/30 (43.3%), paraesthesia in 16/30 (53.3%), hyperaesthesia in 5/30 (16.7%), and secondary motor dysfunction in 4/30 (13.3%), preoperatively. The mean follow-up interval was  $25.5 \pm 20.2$  months showing an overall improvement in sacral radiculopathy in 93.1% (27/29) of the patients.

A significant decrease in numeric rating scale (NRS) scores of dysaesthesia ( $p = 0.003$ ), paraesthesia ( $p \leq 0.001$ ) and hyperaesthesia ( $p = 0.068$ ) were observed post-surgically. Equally, reduced pain symptoms including dysmenorrhea, dyspareunia and dyschezia (all  $p \leq 0.001$ ) with a relevant increase in post-surgical quality of life scores ( $p \leq 0.001$ ) were recorded. De novo hyperaesthesia and paraesthesia occurred in 6.8% (2/29) and 3.4% (1/29) of the patients, respectively. Major Clavien-Dindo grade III complications occurred in 13.3% (4/30) of the cases.

**Conclusions:** Radical resection of symptomatic deep endometriosis affecting the sacral plexus reduces neurological and pain symptoms and leads to an increase in quality of life but is associated with high surgical morbidity.

## Evaluation of serum and peritoneal fluid mannose-binding lectin associated serine protease-3, adipsin, properdin, and complement factor-H levels in endometriosis patients

Merve Didem Eşkin Tanrıverdi, Ecem Kaya Sezginer, Esin Merve Erol Koç, Özlem Moraloğlu Tekin

### Abstract

**Objective:** Endometriosis is a chronic disease which has been reported to be associated with distorted immune mechanisms. The alternative pathway is a complement system which plays a role in immune defense. The present study aimed to evaluate whether the level of alternative complement molecules differ in women with endometriosis compared to healthy individuals.

**Methods:** A total of 58 women participated in this prospective research. Women with a diagnosis of endometriosis confirmed by laparoscopy (n = 32) were compared to healthy women (n = 26) in terms of serum adipsin, properdin, mannose-binding lectin-associated serine protease-3 and complement factor-H (CFH) levels. The peritoneal fluid samples which were taken during the endometriosis surgery were also analyzed in terms of the complement levels. The clinical and demographic data including the serum CA-125 level and pelvic pain were also analyzed. SPSS version 23.0 was used in statistical analysis.

**Results:** The serum levels of adipsin and CFH were found to be significantly increased in women with endometriosis (P = 0.027 and P = 0.040, respectively). Serum adipsin level was found to significantly correlate with serum CA-125 level (r = 0.320, P = 0.015), serum CFH level (r = 0.705, P < 0.001), and degree of the pelvic pain complaint (r = 0.326, P = 0.013). A strong, positive correlation was also observed between peritoneal fluid levels of adipsin, and CFH (r = 0.593; P < 0.001).

**Conclusion:** To the best of our knowledge, the present study is the first to evaluate the alternative complement system in women with endometriosis. The current findings may be noteworthy to elucidate the possible role of the key molecules of the alternative pathway in endometriosis pathogenesis.

# DERNEĞİMİZDEN HABERLER

## EndoMart 2025: ENdometriozis EN İyisi Farkında Olmak!

Endometriozis ve Adenomyozis Derneği olarak, Mart ayı Endometriozis Farkındalık Ayı kapsamında, "EndoMart 2025" adıyla kapsamlı ve çeşitli etkinlikler düzenledik. Bu etkinliklerle endometriozis hakkında bilinçlendirme ve farkındalığı artırmayı amaçladık.

Bu sene etkinliklerimizin sloganını "ENDometriozis EN iyisi farkında olmak" olarak belirledik ve farkındalığı artırmak için bu sloganı taşıyan tişörtler tasarlayarak etkinliklerimizde katılımcılarımıza dağıttık. Tasarımımızda endometriozisi simgeleyen mor çiçek görselini kullandık. Bu tişörtler hem toplum içinde farkındalığın yayılmasına yardımcı oldu hem de etkinliklerimize renk katarak katılımcılar arasında güçlü bir birlik duygusu oluşturdu.

Ay boyunca farklı şehirlerde ve dijital platformlarda gerçekleşen etkinliklerimiz büyük ilgi gördü. 6 Mart ve 20 Mart tarihlerinde derneğimizin Yönetim Kurulu üyeleriyle Instagram üzerinden gerçekleştirdiğimiz canlı yayınlarda, katılımcılarla doğrudan iletişim kurarak endometriozis konusunda toplumun merak ettiği sorulara yanıt verdik ve güncel gelişmeleri paylaştık.

7 Mart tarihinde gerçekleştirdiğimiz online psikodrama etkinliği, katılımcılara psikolojik destek sağlama amacıyla dzenlendi ve oldukça olumlu geri dnuşler aldı. Ayrıca,

Trabzon'da 11 Mart'ta Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kaşüstü Kampüsü'nde, 13 Mart'ta ise Numune Kampüsü'nde gerçekleştirdiğimiz toplantılarda sağlık profesyonelleriyle bir araya gelerek endometriozis tanı ve tedavisindeki yenilikleri konuştuk ve multidisipliner yaklaşımın önemini vurguladık.

15 Mart'ta İstanbul'daki Liv Hospital Vadi İstanbul'da dzenlenen "Endometriozis Farkındalık Toplantısı" geniş bir katılım sağladı ve alanında uzman konuşmacılarla farkındalığı yükseltti.

Sanatsal ve sportif etkinliklerle de farkındalığı pekiştirdik; Samsun'da 16 Mart tarihinde dzenlenen Seramik Boyama Atölyesi ve 23 Mart tarihinde gerçekteşen Yoga etkinliği ile İzmir'de 22 Mart'ta gerçekteştirilen yoga etkinliği katılımcılara hem endometriozis hakkında bilgilendirme sağladı hem de stresi azaltıcı aktiviteler sunarak yaşam kalitesini artırmaya yönelik destek verdi.

İstanbul'da Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 19 Mart'ta gerçekteştirilen toplantıda sağlık çalışanları ve hastalarla bir araya gelinerek klinik deneyim ve bilgiler paylaşıldı.

28 Mart tarihinde Ankara Atılım Üniversitesi'nde düzenlenen etkinlik ise akademik ve genç topluluğa yönelik olup, genç neslin endometriozis konusunda bilinçlendirilmesi için önemli bir adım oldu.

Tüm bu etkinliklerimiz, toplumda endometriozis hakkında bilinci ve duyarlılığı artırmak adına çok değerli katkılar sağladı. Bu vesileyle, etkinliklere katılan, destek veren ve emeği geçen herkese teşekkürlerimizi sunarız.

# ENDOMART 2025

ENDometriozis En İyisi Farkında Olmak!



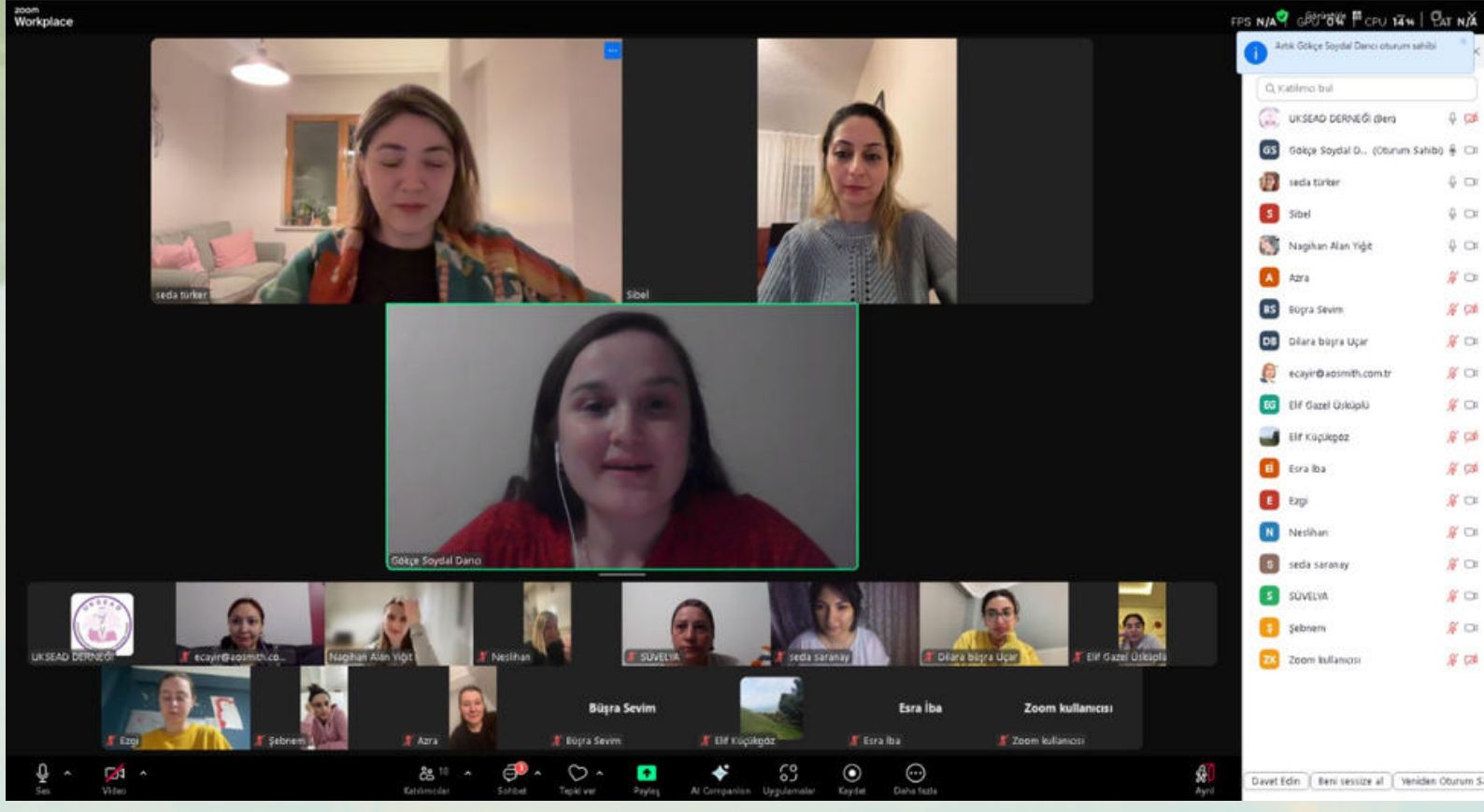
## MART ENDOMETRİOZİS FARKINDALIK AYIDIR!



- 6 Mart 2025 EAD Yönetim Kurulu ile Instagram Canlı Yayını
- 7 Mart 2025 Online Psikodrama Etkinliği
- 11 Mart 2025 Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kaşüstü Kampüsü - Trabzon
- 13 Mart 2025 Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Numune Kampüsü - Trabzon
- 13 Mart 2025 İstanbul Üniversitesi Farkındalık Toplantısı - İstanbul
- 15 Mart 2025 Liv Hospital Vadi İstanbul Endometriozis Farkındalık Toplantısı - İstanbul
- 16 Mart 2025 Endometriozis Farkındalığı için Seramik Boyama Atölyesi - Samsun
- 19 Mart 2025 Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi - İstanbul
- 20 Mart 2025 EAD Yönetim Kurulu ile Instagram Canlı Yayını
- 22 Mart 2025 Endometriozis için Yoga - İzmir
- 23 Mart 2025 İstanbul Orienteering Club ile Endometriozis Farkındalık Etkinliği - İstanbul
- 23 Mart 2025 Endometriozis Farkındalığı için Yoga - Samsun
- 25 Mart 2025 Beyoğlu Zoğrafyon Rum Lisesi Semineri - İstanbul
- 28 Mart 2025 Atılım Üniversitesi Farkındalık Toplantısı - Ankara

ENDOMETRİOZİS

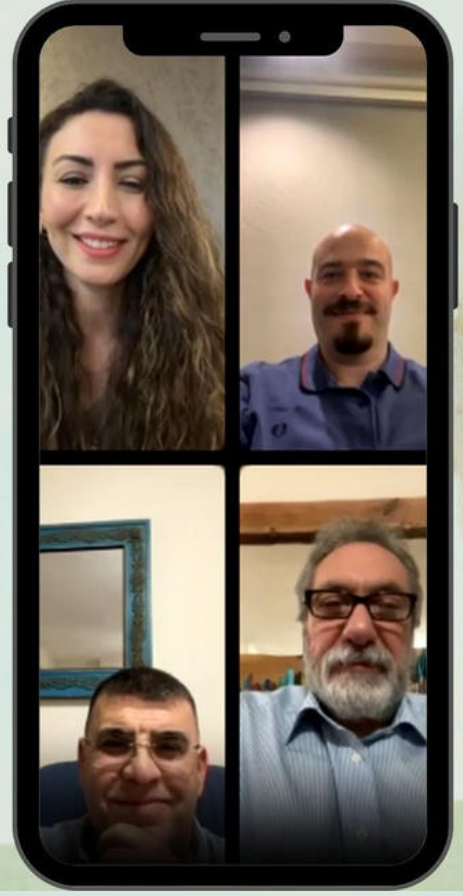
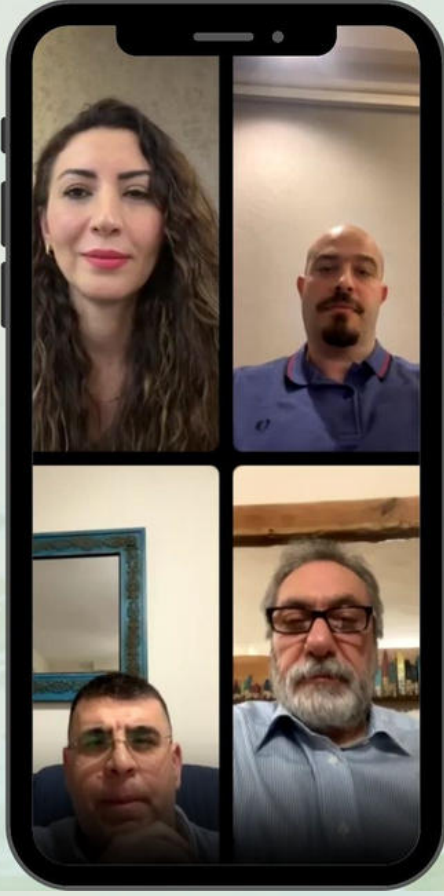
İyisi farkında  
olmak



## İçsel Gücümüzü Artırma ve Dayanıklılık” Konulu Zoom Toplantısı



Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kaşüstü Kampüsü



## EAD Yönetim Kurulu ile Instagram Canlı Yayını





## Endometriozis Farkındalığı İçin Seramik Boyama Atölyesi



**SAMSUN**



**SAMSUN**

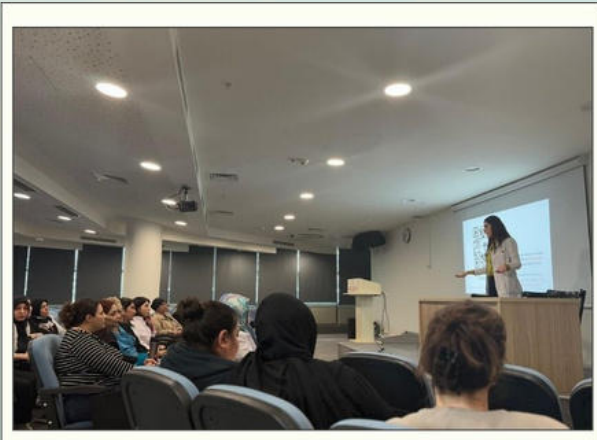
## Endometriozis İçin Yoga - Samsun ve İzmir



**İZMİR**



# Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi



# Göztepe Şehir Hastanesi EndoMart Etkinliği

# İstanbul Üniversitesi Farkındalık Toplantısı



# Atılım Üniversitesi Farkındalık Toplantısı / Ankara



# Atılım Üniversitesi Farkındalık Toplantısı / Ankara



**Dr. Tuba Esra ŞAHLAR - Kadın ve Üreme Sağlığı Dairesi Başkanı**  
**Prof. Dr. Turgut VAR - Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Başkan Yardımcısı**



# WEBİNAR

Doç. Dr. Nilüfer Akgün'ün moderatörlüğünde ve Prof. Dr. Cem Atabekoğlu'nun panelistliğinde bilgi ve deneyimlerini paylaştığı "Adenomyozis ve İnfertilite" başlıklı webinarımız gerçekleşti.



## ADENOMYOZİS VE İNFERTİLİTE



**ÇARŞAMBA**  
**26 ŞUBAT 2025**



**SAAT**  
**21:00**



**LIVE**  
**WEBİNAR**

**ZOOM ID: 939 364 7 7 678**  
**Parola: 632291**

**MODERATÖR**

**DOÇ. DR.**  
**NİLÜFER AKGÜN**



**PANELİST**

**PROF. DR.**  
**CEM ATABEKOĞLU**



[endometriozisderneği.org](http://endometriozisderneği.org)

# ENDOGENÇ EĞİTİM PROGRAMI

EndoGenç Eğitim Programları kapsamında;

29 Ocak 2025 tarihinde, Prof. Dr. Volkan Turan'ın moderatörlüğünde, EndoGenç grubumuzdan Op. Dr. Begüm Ertan ve Doç. Dr. Şebnem Alanya Tosun'un konuşmacı olarak yer aldığı bir eğitim oturumu gerçekleştirilmiştir.

19 Şubat 2025 tarihinde ise, Doç. Dr. Elif Göknur Topçu'nun moderatörlüğünde ve Prof. Dr. Sertaç Esin'in konuşmacı olarak katılımıyla bir diğer EndoGenç Eğitim Programı düzenlenmiştir.



## 2024-2025 ENDOGENÇ EĞİTİM PROGRAMI

MODERATÖR



Prof Dr. Volkan TURAN

Endogenç



Op. Dr. Begüm ERTAN

Endogenç



Doç. Dr. Şebnem Alanya TOSUN

29 OCAK 2025  
ÇARŞAMBA  
20:30

Canlı  
Webinar



## 2024-2025 ENDOGENÇ EĞİTİM PROGRAMI

MODERATÖR



Doç. Dr. Elif Göknuur TOPÇU

KONUŞMACI



Prof. Dr. Sertaç ESİN

19 ŞUBAT 2025  
ÇARŞAMBA  
20:30



Canlı  
Webinar



16. yıl  
2009-2025

# XIX. EndoAkademi Programı Eskişehir’de Gerçekleştirildi

20 Nisan 2025, Pazar günü Eskişehir’de Sam Royal Hotel ev sahipliğinde düzenlenen XIX. EndoAkademi Programı, yoğun katılımı ve yüksek bilimsel düzeyde başarıyla tamamlandı.

Katılım gösteren tüm meslektaşlarımıza ve destek veren konuşmacılarımıza teşekkür ederiz.



## XIX. EndoAkademi Programı

20 NİSAN 2025, PAZAR  
SAM ROYAL HOTEL, ESKİŞEHİR

### KONU BAŞLIKLARI

ENDOMETRİOZİS TANISI  
ENDOMETRİOZİS YÖNETİMİ  
ENDOMETRİOMA YÖNETİMİ

### Kurs Başkanları

Yavuz Tokgöz  
Yusuf Aytaç Tohma  
Başar Tekin

### Bilimsel Sekreteryası

Nilüfer Akgün  
[ead@endoadeno.org.tr](mailto:ead@endoadeno.org.tr)

### Organizasyon Sekreteryası

[ead@nexusorganizasyon.com](mailto:ead@nexusorganizasyon.com)





# XIX. EndoAkademi Programı

20 NİSAN 2025, PAZAR  
SAM ROYAL HOTEL, ESKİŞEHİR

08.30-08.45	Açılış Konuşmaları
08.45-09.00	Gün Önü Değerlendirmesi   <i>Nilüfer Akgün</i>
09.00-10.00	<b>1. Oturum: Endometriozis Tanısı</b> Oturum Başkanları: <i>Yasemin Taşçı, Nadi Keskin</i> Endometrioma   <i>Ismail Biyık</i> Derin Endometriozis   <i>Taner Usta</i> Adenomyozis   <i>Turgut Var</i> Tartışma
10.00-10.15	Kahve Arası
10.15-11.30	<b>2. Oturum: Endometriozis Yönetimi</b> Oturum Başkanları: <i>Başar Tekin, Elçin Telli</i> Endometrioziste ve Pelvik Ağrıda Yönetim ve Güncel Tedaviler Diyet Desteklerinin Yeri Var mı (Vitaminler - Magnezyum)?   <i>Ayten Bilir</i> Endometriozis Cerrahisini Nasıl Yapalım   <i>Ahmet Kale</i> Adolesan Dönemde Endometriozis Yönetimi   <i>Teoman Minsin</i> Postmenopozal Dönemde Endometriozis Yönetimi   <i>Mehmet Yilmazer</i> Tartışma
11.30-11.45	Kahve Arası
11.45-12.15	<b>Keynote Lecture</b> Oturum Başkanı: <i>Yavuz Tokgöz</i> Endometriozis ve Adenomyozisin İnfertil ve IVF Popülasyonu Üzerinde Etkileri   <i>Carlo Alviggi (Italy)</i>
12.15-13.15	Öğle Yemeği

Organizasyon Sekreteryası  
[ead@nexusorganizasyon.com](mailto:ead@nexusorganizasyon.com)

Bilimsel Sekreteryası  
Nilüfer Akgün  
[ead@endoadeno.org.tr](mailto:ead@endoadeno.org.tr)



# XIX. EndoAkademi Programı

20 NİSAN 2025, PAZAR  
SAM ROYAL HOTEL, ESKİŞEHİR

12.15-13.15	Öğle Yemeği
13.15-13.30	Endometriozis-Adenomyozis Ultrasonografisinde Püf Noktaları   <i>Giuseppe Iorio (Italy)</i>
13.30-14.30	<b>Endometrioziste Ultrasonografi Kursu</b> <i>Ahmet Kale, Taner Usta</i>
14.30-15.30	<b>Endometriozis-İnfertilite Panel Olgu Tartışması</b> - Kime hangi tedavi? - ART'de hangi protokol? - Luteal faz desteği nasıl olmalıdır? Hangi progesteron? - Taze transfer mi? Donma-çözme transferi mi? - Embriyo transfer günü hangisi daha uygun? Gün 3 mü Gün 5 mi? Moderatör: <i>Engin Oral</i> Panelistler: <i>Berfu Demir, Koray Elter, Nicel Taşdemir, Yavuz Tokgöz, Aytaç Tohma</i>
15.30-15.45	Kahve Arası
15.45-17.00	<b>3. Oturum: Endometrioziste Multidisipliner Yaklaşım</b> Oturum Başkanları: <i>Ömer Tarık Yalçın, H. Mete Tanır</i> 15.45-16.00 Endometriomada Oosit Freezing, Embryo Freezing Kime Ne Zaman?   <i>Betül Dündar</i> 16.00-16.15 Endometriozisin Oosit ve Embriyo üzerine etkisi; Embriyolog Gözüyle   <i>Sinan Özkavukçu</i> 16.15-16.30 Endometriozis, Adenomyozis, Kanser İlişkisi   <i>Tufan Öge</i> 16.30-16.45 Gebelik Döneminde Endometriozis ve Adenomyozis   <i>Melih Velipaşaoğlu</i> 16.45-17.00 Tartışma
17.00-17.10	Gün Sonu Değerlendirmesi   <i>Nilüfer Akgün</i>

Organizasyon Sekreteryası  
[ead@nexusorganizasyon.com](mailto:ead@nexusorganizasyon.com)

Bilimsel Sekreteryası  
Nilüfer Akgün  
[ead@endoadeno.org.tr](mailto:ead@endoadeno.org.tr)

# 16. Dünya Endometriozis Kongresi

## WCE2025

21-24 Mayıs 2025 tarihleri arasında Avustralya'nın Sydney kentinde düzenlenecek olan 16. Dünya Endometriozis Kongresi (WCE2025), endometriozis alanındaki en güncel bilimsel gelişmeleri, klinik yaklaşımları ve araştırmaları bir araya getirmeye hazırlanıyor.

Endometriozis ve Adenomyozis Derneği olarak, bünyemizdeki üyelerimizin de bu önemli kongreye katılım sağlayacak olmalarından büyük mutluluk ve gurur duyuyoruz.



# ENDO UZMAN RÖPORTAJ: Anna Stepniewska

## Endometriozis ve Adenomyozis Derneği, Türkiye:

Röportaj teklifimizi kabul ettiğiniz için teşekkür ederiz. Türkiye Endometriozis ve Adenomyozis Derneği olarak üç ayda bir yayımladığımız bültenlerimizde bu alandaki uzmanlarla röportajlar gerçekleştiriyoruz. Bize kendinizden kısaca bahseder misiniz? Şu anda nerede çalışıyorsunuz ve kariyeriniz bugüne kadar nasıl gelişti?



**Anna:** Davetiniz ve burada bulunma fırsatı için çok teşekkür ederim. Ben Anna Stepniewska. İtalya'nın Verona kentinde bulunan Negrar Merkezi'nde çalışıyorum. Merkezimiz, Prof. Marcello Ceccaroni yönetiminde faaliyet gösteren ünlü bir endometriozis başvuru merkezi olarak biliniyor. Ekibimiz, endometriozis tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış durumda.

Büyük bir cerrahi merkezi olmanın yanı sıra, poliklinik düzeyde de ultrason ve medikal tedaviler ile hastaları takip ediyoruz ve hastalarımızın %90'ı için cerrahi müdahale dışı yöntemler yeterli oluyor. Ayrıca multidisipliner cerrahiler de gerçekleştiriyoruz. Bu merkezde 24 yıldır görev yapıyorum. Burada meslektaşlarımla birlikte çalışmak, deneyimlerimizi paylaşmak ve sürekli gelişime açık olmak benim için çok değerli bir deneyim oldu. Yıllar içerisinde farklı ülkelerden birçok uzmanla çalışma fırsatı buldum ve aynı zamanda kendi ekibimden ve meslektaşlarımdan da çok şey öğrendim.

**EAD: Ne güzel, bu kadar köklü bir topluluğa sahip olmak gerçekten harika! Siz hem cerrahi alanında hem de ultrason konusunda uzmanlaşmış durumdasınız. Endometriozis alanındaki kariyer yolculuğunuz nasıl başladı ve bu alana ne zaman yöneldiniz? Başlangıçta sizi bu alana çeken neydi?**

**Anna:** Aslında bu yolculuğum tıp eğitimimi tamamladıktan hemen sonra başladı. Henüz uzmanlık eğitimime başlamadan önceydi ve tamamen yeni, hayal bile edemeyeceğim kadar farklı bir dünya keşfettim. Çok spesifik ve uzmanlaşmış bir merkeze gelmiştim. Burada benim için en önemli iki şey vardı: teknik beceriler ve hastaya yaklaşım tarzı. Hastaya doğru yaklaşım çok önemli çünkü her kararın merkezinde hasta yer almalı ve hastanın bilgilendirilmesi gerekli. Bu bence teknik becerilerden bile daha devrimsel bir gelişmeydi.

Burada birçok ameliyata tanıklık edip asistanlık yapma fırsatım oldu. Genç meslektaşlarıma da buradan bir mesaj verebilirim: İzleyerek ve asiste ederek inanılmaz şeyler öğrenebilirsiniz. Daha sonra meslektaşlarımda desteğiyle ultrason eğitimi aldım. Yavaş yavaş ameliyatları kendim de yapmaya başladım. Ayrıca Dr. Ceccaroni'nin desteğiyle kadavra diseksiyon kurslarına katılarak el becerilerimi geliştirdim. Önce modeller üzerinde çalışmanın ardından hasta üzerinde uygulamaların çok önemli olduğunu düşünüyorum.

**EAD: Atölyenizde ayrıca ultrason eğitim programları da düzenlediğinizden bahsetmişsiniz. Kariyerlerinin erken aşamasındaki meslektaşlarımız için ilginç olabilir. Biraz bu eğitim programınızdan söz edebilir misiniz?**

**Anna:** Evet, bu yeni bir girişim. Şimdiye kadar hastanemize laparoskopi eğitimi almak için çok sayıda meslektaşımız geliyordu. Ben ve ultrason ekibim de artık ultrason eğitimleri vermeye başladık. Tek başıma değilim, meslektaşlarım Dr. Georgi Carlotta ve diğer ekip üyelerimiz de ultrason eğitiminde yer alıyorlar. İtalyan meslektaşlarımız için kurslar düzenlemeye başladık ve şimdi İngilizce dilinde uluslararası bir kurs programı hazırladık. Bu program ultrason cihazının kullanımı, ayarları ve ultrasonla ilişkili anatomik yapıları anlamaya yönelik teknik dersler içeriyor. Ultrason, laparoskopik görüntüden tamamen farklı bir bakış açısı sağlıyor.

Ayrıca hastanemize gelerek pratik yapma imkânı da bulunuyor. Dr. Ceccaroni'nin önemseydiği nokta, ultrason yapmak isteyen kişilerin ameliyathanede olanları da görmesi gerektiğidir. Çünkü ultrasonla değerlendirdiğiniz hastayı cerrahiye yönlendirecekseniz, doğru danışmanlık ve teşhisi verebilmeniz çok önemlidir. Böylelikle ultrason üzerine uzmanlaşsanız bile, cerrahi süreç hakkında kapsamlı bilgiye sahip olarak daha yetkin hale geliyorsunuz.

**EAD: Bu gerçekten harika bir eğitim programı gibi görünüyor.**

**Anna:** Evet, kesinlikle öyle. Ayrıca farklı merkezlerde çalışmak, farklı ülkelerden insanlarla tanışmak her zaman büyük bir fırsattır. Bu hem bilgilerinizi paylaşmak hem de bazen kendi bilginizi değerlendirmek açısından önemli çünkü aslında bilgilerinizin düşündüğünüzden çok daha iyi olduğunu fark ediyorsunuz.

**EAD: Kesinlikle katılıyorum. Burası bir eğitim merkezi olduğu için devam eden araştırma projeleriniz de mutlaka vardır. Biraz bunlardan bahsedebilir misiniz?**

**Anna:** Evet, burada pek çok araştırma yapıyoruz ama aslında daha fazlasını da yapmak istiyoruz. Daima yeni fikirlerimiz oluyor ancak yeterli zaman bulmak zor olabiliyor. Buna rağmen çok sayıda klinik çalışma yürütüyoruz çünkü çok geniş bir hasta grubumuz mevcut. Yılda yaklaşık 10.000 endometriozis hastası görüyoruz ve yıllık 1.000 ila 1.500 arasında ameliyat gerçekleştiriyoruz. Bu büyük veri seti bize ultrason, cerrahi tedavi ve klinik yönetim üzerine pek çok çalışma yapma imkânı sağlıyor.

**EAD: Hem cerrahide hem de ultrason konusundaki deneyiminiz, teşhis ve sonuçları kıyaslamak açısından da büyük avantaj sağlıyor.**

**Anna:** Evet, kesinlikle. Böylece anatomi ve hastalığı çok daha bütüncül bir perspektiften değerlendirme şansı buluyoruz.

**EAD: Son olarak, endometriozis alanında kariyerine yeni başlayanlara verebileceğiniz bir tavsiye var mı?**

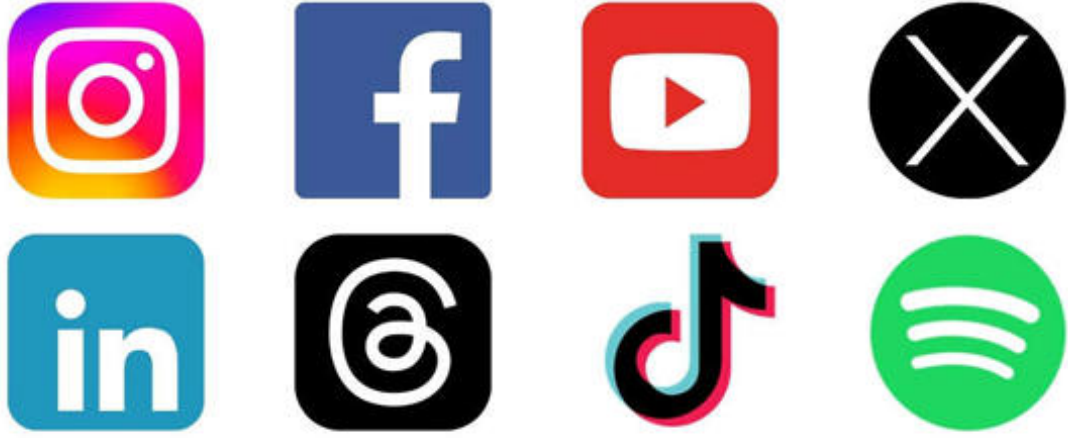
**Anna:** Evet, var. Deneyimlerimden yola çıkarak genç meslektaşlarıma şunu söylemek isterim: Pes etmeyin. Hayallerinizin peşinden gidin ama aynı zamanda karşınıza çıkan fırsatları da değerlendirin. Bazen ilk anda istediğiniz gibi görünmeyen bir fırsat, uzun vadede size büyük katkılar sağlayabilir. Öğrenmeye ve gelişmeye açık olun ve asla durmayın.

**EAD: Mükemmel tavsiyeler. Zaman ayırdığınız ve deneyimlerinizi bizimle paylaştığınız için çok teşekkür ederiz. İstanbul'a geldiğiniz ve katkıda bulunduğunuz için ayrıca teşekkürler.**

**Anna: Ben teşekkür ederim. Bu benim için de çok güzel bir deneyimdi.**



*16. yıl*  
2009-2025



**@endoadenoorgtr**

**@6uqo9q6uoolagil**

e-Bülten, Endometriozis ve Adenomyozis Derneği tarafından hazırlanmaktadır. Bülten'de yer almasını istediğiniz konular veya sorularınız için [drтурgutvar@yahoo.com](mailto:drтурgutvar@yahoo.com) adresinden bize ulaşabilirsiniz.