



ENDOMETRİYOZİS
BÜLTEN
NİSAN 2023 /
SAYI XXV

Endometriozis
patogenezi:
Genetik ve
epigenetik

Özel
Röportaj



Isabelle
Thomassin
Naggara

www.endometriozisderneği.org

Önsöz

Herinize tekrar merhabalar...

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

Bültenimizin bu sayısında 6 Şubat 2023'te yaşadığımız deprem felaketinde yaralanan ve canlanmamız anaerk ve de bu elim felaket nedeniyle üzüntülerimizi bilimsel bakımla izliyoruz. Depremde yaşamızı kaybedenlere Allah'tan rahmet, hastalarımıza şifa ve gelece kulan yaralılarımıza sabır ve güç dileyiz.

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

Geçtiğimiz bültenimizden itibaren yine bilimsel toplantılarımıza devam et, Dernek 2. Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Kale'nin önderliğinde 13-14 Ocak 2023 tarihinde, SBU Gaziosmanpaşa Çeşm Anaerjma Hastanesi'nde derneğimizin akıfı kazımı ile Kadın Doğam Güsteri gerçekkölürümüz: Bilimsel kapasitesi yüksek, yoğun kaatımı toplan, kaatımlarına övgü almıştır.

Avrupa'nın önemli akademik derneği olan ESGE'nin bölgesel toplantısı "ESGE Regional Workshop" 30-31 Mart 2023'te Takvim Sofitel Otelde gerçekkölürümüz. ESGE'nin gelecek dönem Başkanı Erhan Saridoğan ve derneğimizin yönetim kurulu üyesi Tamer Usta'nın başkanlığında yapılan toplantıda ilk gün endometriozisde görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) teknikleri ayrıntı olarak konuşulmuş ve sonrasında Prof Dr Tamer Usta tarafından canlı ultrasonografik muayene ile endometriozis tanınma nasıl bir süreç izlenince ve nasıl anlaşılacağı gösterilmiştir.

Toplantının 2. Gününde, endometriozis bağı inferfite de tedavi, endometriozis cerrahi tedavisi, endometriozis bağı ağnya yaklaşımlar bağlarında oturumlar yapılmış ve toplantı son derece yüksek dinamiğe öğıu taraymal paneli ile sonlanmıştır. ESGE Regional Workshop toplantısına 111 yurtdışından ölmek üzere toplam 300 deneme katılmıştır. Yoğun ilgi ile oturumların izlendiği toplantıların yurtdışı toplantıların toplam 200' a yakın kaatımcı konuşulmuştur. Bu toplantının bir öneemli özelliği de, derneğimizin periyodik olarak verdiğimiz planlandığı "SABER'DEN ÖZÜLLÜ"nün ilk kez saldıısı bulunmasıdır. Bu saldıısı amacı "Endometriozis" konusunda calıyımlarıyla dünyada isim yapmayı bilmiş muafaların onurlandırılmasıdır. İlk ödül, Türkiye ile de dünyada endometriozis konusunda çok değerli katkılan olan ve derneğimizin kurucularından olan Prof.Dr.Kutay Biberoglu'na verilmiştir.

Derneğimizin yetisinde da kaatımlar ile akıfıviteleini sürdürmektedir. 16 Mart 2023'te ABU DHABI SEUD Toplantısında, "Extreme ages, extreme locaions" kursu ile üç yaşlarda ve üç yerteğin yetesinde endometriozis ile ilgili bilgi aktarılmış, Prof. Dr. Engin Oral ve Prof. Dr. Tamer Usta başkanlığında gerçekkölürümüz. Yine Dernek Başkanımız Prof. Dr. Ümit İnceoeb, 14 Mart 2023 tarihinde Ürdün'de "The Jordanian Society for Fertility and GeneDics" toplantısında "Management of endometriozis at two ends of reproductive years" isimli sunumunu yapmıştır.

Derneğimizin yurtdışında de akademik toplantılarını sürdürmektedir. 23 Mart 2023 tarihinde Üreme İbibi ve Cerrahi Derneğinin webinar serisinde "Endometriozisde neredeyiz" konu bağlı webinar düzenlenmiştir. Prof. Dr. Tusan Çeğem ve Prof. Dr. Ümit İnceoeb moderatörlüğünde webinar Prof. Mathew Leonard, Prof. Mathilda Bourdon, Prof. Engin Oral ve Prof. Shaheen Huzairi konuşmacı olarak yer almıştır.

WEB izlenimini öfün akademik faaliyetlerimiz de sürmüştür. 12 Ocak'ta, Prof. Dr. Musat Sincenoz'un moderatörlüğünde Dr. Eda Üreyen ve Prof. Dr. Murat Barkut Ento-Histoloji toplantısı yapılmıştır. 30 Mart'ta, Prof Dr Korya Eber moderatörlüğünde, Prof Dr Bema Dilbaz "Endometriozis Tedavisinde Progesteron ve ProgesteronER" konu bağlı webinarımız bizimle birlikte olmuştur. Endokademik webinarlarımız da, 2 Mart'ta "Endometriozis Tanısında Yeni Neler Var" İfret Dr. Ümit İnceoeb ve Op. Dr. Elif Gülsu Tarıoçlu ve 3 Mart'ta "endometriozisde kadın psikolojisi üzerine etkileri" Op. Dr.Hümayra Dikaya ve Op. Dr. Elif Cansu Gündoğulu, 16 Mart'ta "Adölesan Endometriozis erken evrede neler yapılabilir?" (Op. Dr. Fitnat Topbaş ve Op. Dr. Çağlar Çeğem) konularında devam etmiştir.

MART ayı "Endometriozis farkındalık ayı" olması öfibaerile derneğimizin düzenlediği birçok akıfivite ile konuya sosyal anlamda öfibaerile çökülmüştür. 14 Mart Tip Bayramı gününde, derneğimizin ikinci başkanı Prof Dr Ahmet Kale'nin kez Dr. Begüm Kale ve 2p fakültesindeki arkadaşları tarafından "Endometriozis farkındalık videosu"nu sosyal medyada yayımlayanak konuya öfibaerile çökülmüştür. Derneğimizin "Core Grup" üyesi Dr. Seher San Kayal'nın liderlik

etđi bir program ile, Sarısu'da, 17 Mart 2023'te "Hayal Anıyisi Tiyatrosu" tarafından "Endo'la yaşamak mümkün" adıyla sahnelenen Baytaro oyunu olmuştur.

23 Mart'ta Ankara'da Çankaya Soroptemist Derneği ile birlikte Akıfı Vesel Kültür Derneği yurduna depreme sonrası yerleşen kaatılarımızda cinsel sağlık ve endometriozis konulu Op.Dr. Eda Üreyen'in sunumuyla bilgilendirme toplantısı gerçekkölürümüz. Yurdumuzun her tarafında MART etkinliklerimiz yapılmaya öfibaerile. Bu bağlamda 24 Mart'ta İzmir'de, Karsiyaka Soroptemist Kulübü ile birlikte, İzmir Ticaret Odasında Prof. Dr. Ümit İnceoeb moderasyonu ile "Endometriozis Farkındalık Paneli" yapılmıştır. Gerçe kazımlı ve basında da yer alan bu toplantıda Doç. Dr. Pınar Yalın Baharın endometriozis ile ilgili özeti bilgilendirmesinden sonra bu hastalık tanım almış konukların ardından "endometriozis" hastalığı dinlenmiştir.

Yine Mart etkinliği olarak, 20-25 Mart tarihleri arasında instagram yayımları ile de "endometriozis farkındalık" arınmaya öfibaerile. Bu kapsamda 22 Mart 2023'te, Op. Dr. Seher San Kayal'nın moderatörlüğünde, derneğimizin yönetim kurulu üyelerinin tam amı canlı yayında endometriozis ile ilgili gelen soruların cevaplanması, 20-25 Mart tarihinde instagram canlı yayımlarında, Prof. Dr. Turgut Var ve Doç. Dr. Yusuf Aytap Tohma moderasyonunda, sanayisi Uzm Fyziyoterapist Alime Büyük ve Klinik Psikolog Erine Özü, kendi alanlarında endometriozis ile izleyenlerden gelen ilginç soruların yanırlanmıştır. 29 Mart 2023'teki instagram canlı yayında, bu kez St. Aylin İleri yöresinde Endometriozis tanısı almış olan kaatılarımızın kendi deneyimlerini paylaşmışlardır. "Endometriozis" ile ilgili basında da faaliyetler sürdürülmüştür. Prof Dr Tamer Usta 20 Mart'ta Sputnik Radyoda "Endometriozis" konulu bir konuşma yapmıştır. 24 Mart'ta CNN Türk haberlerinde yer almıştır.

Gelecekte düzenlenecek planlandıımız toplantılarda da yurdından burada duyurmak isteriz; 3 Eylül 2023'te Denizli'de Prof. Dr. Korya Eber ve Prof. Dr. Erhan Altay başkanlığında "Endometriozis; soruların yönetimi" endokademik toplantılarımız olacaktır. 24 Eylül 2023 tarihinde Ankara'da, Doç. Dr. Yusuf Aytap Tohma ve Prof. Dr. Ümit İnceoeb başkanlığında "Endometriozis ve Adenomyozis'te Nüfözümler taklamları" ampozoyum planlandı. Bilimsel akıfıvitelelerimizde sizleri görmekten büyük mutluluk duyacağız.

Bilim de sevgi gibi paylaşılınca çözümler...

Saygılarımızla Endometriozis Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu

Endometriozis&Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu 2022

Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Kurucu Başkanı

Prof. Dr. Engin ORAL

2022-2025 Yılları Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu



Prof. Dr. Ümit İnceboz
(Başkan)



Prof. Dr. Ahmet Kale
(2. Başkan)



Prof. Dr. Koray Elter
(Genel Sekreter)



Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma
(Sayman)



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



Prof. Dr. Taner Usta
(Yönetim Kurulu Üyesi)



Prof. Dr. Turgut Var
(Yönetim Kurulu Üyesi)

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

DERNEK ADRESİMİZ

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

info@endometriozisderneği.org

İÇİNDEKİLER

A- SEÇİLMİŞ MAKALELER

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

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

2. Endometriozisin Patogenezi: Genetik/Epigenetik Teori

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

3. ENDOMETRİOZİSİN PATOGENEZ TEMELLİ TANI VE TEDAVİSİ

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

4. Endometriozisin tek hücreli transkriptomik analizi

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

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

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

6. Endometriozisin Teşhisi, Tedavisi ve Korunmasında Yeni Anlayış

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

İÇİNDEKİLER

- B- DERNEĞİMİZDEN HABERLER**
- C- ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER**
- D- ENDO UZMAN RÖPORTAJI**
- E- SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS
MAKALELERİ**
- F- SOSYAL MEDYA**

EDİTÖR

Prof. Dr. Turgut VAR

HAZIRLAMA KURULU

Uzm.Dr. Ezgi Cansu Gündoğdu
Uzm. Dr. Eda Üreyen Özdemir
Uzm. Dr. Ayşegül Bestel
Uzm. Dr. Nilüfer Akgün
Uzm. Dr. Aliye Erdoğan
Uzm. Dr. Berivan Güzelbağ
Uzm Dr. Ayşegül Mut

A SEÇİLMİŞ MAKALELER

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



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

Özetleyen: Dr. Nilüfer Ağlan

Giriş

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

Değişen Hormonal Ortam ve Patofizyoloji

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

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

Bunun yanında, progesteron ve çeşitli reseptör izoformlarına (PR-A ve PR-B) karşı endometrioziste direnç mevcuttur. Fizyolojik olarak, stromal endometriyal hücreler ve epitelial hücrelerin farklılaşmasını indükleyen glukokortikoid (luteal fazda sekretuar endometriyum tarafından üretilen bir epitelial glikoprotein) üretiminin artmasıyla neden olur. Glükokortikoid antiöstrojenik etkilere sahiptir. Spesifik PK'lere bağlanması, retinoid asit sentezini uyarır ve 17 HSD2'nin ifadesini artırarak E2'nin daha az aktif E1'e dönüşümünün artmasını yol açar ve sonuçta yine E2 artar.



Genetik olarak; endometriozis gelişiminin moleküler patofizyolojisinde yer alan proinflamatuvar ve proanjiojenik genlerin promotör bölgelerindeki hipometilasyon, endometrioziste azalmış ekspresyonlarının nedeni dikkate alınabilir. Kadın üreme sisteminin embriyonik farklılaşması sırasında, çevresel faktörler (örneğin, endokrin kimyasallar) veya genetik faktörler, DNA metilasyonunda genetik değişikliklere neden olabilir. İleride pelvik doku haline gelecek progenitor hücrelerde SF1 veya ESR-β gibi kritik genlerin ekspresyonunda epigenetik değişikliklerin oluşması çalışmalarda yetişkin kadınlarda endometriozise yatkın hale getirebileceği saptanmıştır. Sadece endometriotik hücrelerde bulunan nükleer SF1 reseptörü, STAR (kolesterolün hücre içine girecek dolaşılabilir E2 meydana getirilmesini), CYP19A1 (aromataz enzimini kodlar) ve diğer steroidjenaz genlerinin ekspresyonunu artırarak patolojik sinyallerin transkripsiyonunda anahtar bir faktördür. Bu azalmış SF1 reseptörü endometriotik hücrelerde kısmen SF1 geninin promotör bölgesinin bir CpG adasının (sitosin-fosfat-guanin) metilasyonundaki eksiklikten kaynaklanır. Bir de bu durumda ESR beta genindeki epigenetik değişiklikler eklediğinde (normalde ESR beta gen, progesteron reseptörünün promotörüne bağlanır ve ekspresyonu azaltır) PG direncine meydana gelir. Embriyolojik olarak ise uterus embriyogenezinde ve implantasyonda yer alan Homeobox geni (Hox/HOX) olan HOXA10'un ekspresyonu, Müklerian yolü dışındaki endometriotik odaklarda endometriozis gelişiminde rol oynayabilir.

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

Çevresel etkililer

Çevrede bulunan toksik moleküllere prenatal dönemde maruziyeti iyi bilinmemektedir. Bu toksik maddeler sigara dumanı ve ayrıca endokrin sistemi negatif etkileyen kimyasalları içerir. Bu grupta, bisfenol A (BPA) veya ftalatlar gibi kısıtlanmamış organik bileşikler, dioksinler, dieEtilbenzotri (DES) ve eEtil estradiol (EE) olmak üzere kimyasalların endometriozis gelişimi üzerinde kesin mekanizması bilinmemektedir. Bazı yazarlar, rahim içi DES maruziyeti ile servikal stenoz, uterus kan anormallikleri veya östrojen reseptörlerinin değişimi ekspresyonu arasında bir bağlantı saptamıştır. Bunun yanında bazı çalışmalarda embriyonik gelişim sırasında östrojen (veya DES gibi türevlere) yüksek düzeyde maruz kalmamanın, ESR α kodlayan genlerin bозzulmasına neden olabileceğini açıklamıştır. Ayrıca DES'e maruz kalan farelerde Laktoferin ve EGF genlerinin sürekli ekspresyonu vajina ve uterusu gözlemlenmiştir. EGF'nin Ras/Raf/MEK/ERK yolunu aktıve ederek endometriozis hücre proliferasyonunu uyarabileceğini varsaymıştır.

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

BPA, endüstriyel epoksi içeren reçineler (tenekeler kutular) ve polikarbonat (plastik endüstri, katkı maddeleri) için bir monomer olarak kullanılır ve E2 aktivitesi sahiptir. BPA ayrıca PR ve progesteron aktivitesinin ekspresyonunun inhibisyonu ile de hiperöstrojenik ortama yol açar. Embriyogenez döneminde genetik epigenetik bir mekanizma yoluyla özellikle matris metalloproteinaz 2 ve 9'a azraklar bu tür hormonal deijşiklikler endometriozis gelişimine yol açar.

Fitalk asit zincirli türetilen kimyasallar (ftalatlar) plastik endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dünyada yılda yaklaşık 3 milyon ton ile çevremizde her yerde farklı oranlarda bulunur: kozmetikler, boyalar, giysiler, oyuncaklar, vb. European Chemicals tarzından insan üremesi için toksik maddeler (CMR kategori 1B) olarak sınıflandırılmıştır. Toksikitelevi, nörolojik üzerindeki olumsuz etkileri, çeitli alerjiler, sperm üzerindeki toksik etkileri, erilen puberte, genital sistem anormallikleri ve inferöte yoluyla kendileri gösterir. Çalışmalarda özellikle ftalat metabolitlerinin idrar konsantrasyonu ile endometriozis riskini azalttığı saptayan çalışmalar olduğu gibi, ilişki saptamalarında mevzuat. Bu durum ftalatların kandaki kısa yarılanma ömrü ve büyük oranla boyutlanma sahip iyi tarzınlar kahort çalışmalarının olmaması nedeniyle sonuçların etkimesi kaynaklı olabilir.

Tütünü endometriozis gelişimi üzerinde etkili tarzımalıdır. Sigara endometriozis kedi konusunu bir fa kötr gibi görünmektedir. Bunun nedeni tütünü, steroid hormonların metabolizmasını etkilemesi ve androjenlerin östrojenlere dönüştürülmesini önlemesi, nikoE ve koEnin (nikoE'nin ana metabolitlerinden biri) hipöstrojenik etkisi olabilir. Ancak tütünü tükürmesi ile endometriozis arasında ters bir ilişki olduğunu gösterenler gibi, bazı çalışmalar ve meta analizlerde bu ilişkiyi göstermemektedir.

Son zamanlarda, patofizyoloji anlamı için mikrobiyotaz çalışmaları endometrioziste araştırılmaya başlanmıştır. Bazı yazarlar, mikrobiyotazın normal peritoneal ortamı ve ektopik hücre kilrensini sürdürmede yer alan çeitli faktörler üzerine etkisini araştırmıştır. Bağırsak mikrobiyotazının spesifik bir bileşimi kronik bir ilEhlaflarına durumuna ilerleyebilen immünite düzenlenmiştir, endometriozis ilerlemesi için mükemmel bir ortam meydana gelebilir. Endometriozis mikrobiyotazı, bir yandan sürekli olarak azalan ve deijyen bir Lactobacillus hakimiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Firmicutes/Bacteroidetes oranı, vajinada ilişkilidir.

bakterilerin fazlalığı ile ilişkilidir. PKOS'ta ise mikrobiyotazın bозzulması anormal bir Escherichia/Shigella oranı ve fazla Bacteroides ile sonuçlanır. HaZa bazı çalışmalar endometriozis patofizyolojisinde bir enfektöz orijini öne sürmektedir. Bazı östrojen metabolizmasında, östrojen metabolizmasında yer alan bağırsak bakterilerinin bir koleksiyonu olan estrobolom tarafından düzenlendiği bilinmektedir. Estrobolom aktivitesi, vücutta azalır veya vücutta yeniden emilen östrojen miktarını modüle eder. Bu aktivite bozulduğunda, özellikle bağırsak mikrobiyotazının dengesi olduğu durumlarda, fazla östrojen vücutta Za tutulabilir ve bağırsaktan dışaıym yoluyla endometriyal ve peritoneal ortama yayılabilir. Bu da endometriozis neden olan hiperöstrojenik ortama katkıda bulunur ve bağırsak mikrobiyotazındaki disbiyozun hastalığa nazil etkisi olabileceğine ait bir mekanizma sağlar.

Ayrıca, yüksek oranda omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar) alan kadınlarda endometriozis riski daha düşüktür. Benzer bir diyet, fare modellerinde anE-enflammatör etkiler göstermiş olup endometriozis lezyonlarının oluşumunu bastırılmıştır. Bu, diyetE'nin indüklenen modifikasyona en azından kısmi bir katkıda bulunduğunu göstermektedir. Mikrobiyotaz ve endometriozis arasındaki ilişki, anEbiyotiklerin endometriozis tedavisi için etkili olduğu kantlanmıştır. Yakın tarihli bir hayvan çalışmasında, geniş spektrumlu anEbiyotikler ektopik lezyonları inhibe ederken, metronidazol ile tedavi enflamasyonu önemli ölçüde azalttı ve bunun da muhtemelen Bacteroidetes varyasyonu azaltarak lezyon boyutunu azalttığı belirlenmiştir. Alternatif olarak, probiyotik müdahale, yani canlı mikroorganizmaların verilmesi, başka bir etkili yaklaşım olabilir. Endokrin kimyasallara prenatal dönemde maruz kalma, anormal seks hormonu seviyeleriyle sonuçlanabilir ve deijyen maternal ve fetal mikrobiyotaz yoluyla endometriozis gelişimini azaltabilir. Bazı bağırsak bakterileri, merkezi bir mE donoru olan folat üretdiğinden, mikrobiyotadaki bir deijşiklik mE enflamasyon potansiyelini de azaltabilir.

Sonuç: Bugüne kadar, endometriozis spesifik patojenezi açıklığa kavuşturulmamıştır ve bazı yeni çalışmalar, bağırsak mikrobiyotazının potansiyel bir rolü olduğunu öne sürmüştür. Kesin olan, estradiol etkisi ve retrograd menstrüasyonun ana rolü olmuştur. Endometrioziste endometriyal doku dönüştürme, uterusda endokrin kimyasallara maruz kalan kadınlarda gözlemlenebilir. Bu maddeler, endometriyal hücrelerde anahtar steroidogeniz genlerinin ekspresyonunu bozan bir epigenetik sürecin temel nedenidir. Dioksinler, bisfenol A, ftalatlar, DES veya nikoE gibi moleküllere maruz kalmaya ilgili epidemiyolojik araştırmalar, güçlü ve tekrarlanabilir korelasyonlar bulamamıştır. Ancak, bu çalışmalar heterojen metodolojiler kullanılarak yürütüldüğü unutulmamalıdır. Bunun yanında endometriozis olan kadınlarda, annelerinin hamilelikleri sırasında diyet tarzları

2 Endometriozisin Patogenezi: GeneÖk/EpigeneÖk Teori



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

Özetleyici Dr. Gida Özyen

Giriş

Endometriozis, endometrium benzeri gland ve stromanın uterus dışında olması olarak tanımlanır. Patofizyolojisi anlamak hastalığın önleme, tanısı ve tedavide önemlidir. Bu çalışma ile endometriozisin geneÖk/epigeneÖk teorisini tanımlamak için, geliştirilmiş olan patofizyolojik teorilerini gözden geçireceğiz.

ENDOMETRİOZİSTE GÖZLEMLER

Endometriozis ile ilgili ilk bulgular ameliyat sırasında saptanan ciddi lezyonlarla başlayıp ardından laparoskopinin gelişmesiyle inferÖl hastalarda yüzeysel peritoneal lezyonlar ve nonpigmente lezyonlar olarak tanımlandı. Mikroskobik endometriozis lezyonları peritonea, lenf bezlerinde ve uzak bağışsak dokuda bulundu. Derin infiltratÖf lezyonlar, ağrının eşlik etdiği ve daha derin yerleşimli (sminden daha derin) lezyonlar olarak tanımlandı. Endometriozis endometriyumu olmayan kadınlarda ve erkeklerde de görülebilir ve kalıtsal bir hastalıktır. Henüz moleküler mekanizması net değildir. Gen çalışmamızda, tek nükleotid polimorfizmine sahip 10 veya 15 lokus tanımlandı ancak detoksikasyon olarak belirli bir kalıtsal yatkınlığı araştırılan tüm çalışmalar başarısız oldu. Bazı lezyonların büyümesi ve ilerlemesi olabileceği gibi küçük lezyonların gerilemesi ve derin endometriozis lezyonlarının tam cerrahi sonrası nüks oranlarının az olması nedeniyle endometriozisin doğası seyri ve tekrarlayan bir hastalık olup olmadığı açık değildir. Endometriozisin epidemiyolojisi belirsizdir. Tanı cerrahisi uzmanlığına göre değişir. Özellikle derin endometriozis prevalansının ve şiddetinin son 20 yılda belirgin şekilde arttığı gözlenmiştir. Endometriozis heterojen bir hastalıktır.

ENDOMETRİOZİSLE İLE İLİŞKİLİ DİĞER GÖZLEMLER

Endometriozisin ağır ve inferÖlite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak hangi Öpin ağrıya ya da inferÖliteye neden olup olmadığı belirsizliğini korumaktadır. Endometriozis ile adenomyozis birlikteliğinin yaygın olduğu düşünülmekle birlikte bu ilişkiyi gösteren veriler sınırlıdır. Çok sayıda çalışmada; endometriozisli kadınların plazmasında immünojenik değişiklikler, lenfosit, prostaglandinler ve IGF-1'de değişiklikler tanımlanmıştır. Endometriozisli hastaların peritoneal sıvısı, çok sayıda aktörel makrofolaj, sitokinlerdeki değişiklikler, büyüme faktörleri, açkımÖnler, fosfolipidlerin ve sfingomyelinler, vasküler epitelyal büyüme faktörü ve diğer arıyojenik faktörleri ile düşük dereceli inflamasyonu gösterir. CA-125 ve glioködin konsantrasyonları büyük ölçüde yüksektir. Daha fazla retrograd menstrüasyon, peritoneal mezotel hücrelerinin retraksiyonunu artırır ve endometriyal hücrelerin implantasyonunu kolaylaştırır. Endometriozisli hastalarda uterus kontraktÖlitesinde değişiklik, adenomyozis ve derin endometriozis ile ilişkili kadu obstetrik sonuçlar, artmış enfeksiyon riski tanımlanmıştır.



ENDOMETRİOZİSİN PATOGENEZİ: GENETİK/EPİGENETİK

Tarihsel inceleme

Adenomyomların fizyopatolojisinde ilk olarak metaplastiye bağlı oluştuğu, başka bir hipotezde ise müllerian kalınlarında geliştiği öne sürüldü.

Endometriozis fizyopatolojisinde öne sürülen retrograd menstrüasyon ve implantasyon teorisi; menstrual sıvının canlı hücreler içermesi ve saat yönünde dolması ile pelvik organlara yerleşimi açısından oldukça ilginçtiydi. Ancak ekstrasjenital endometriozis, endometriyumu olmayan kadınlarda ve erkeklerde endometriozis gibi tüm klinik gözlemleri açıklayamadı. Ardından mezotelial hücre metaplastisi teorisi gibi farklı teoriler öne sürüldü.

GeneÖk/EpigeneÖk Teori

EndometriÖk hastalık teorisi (EDT), Öpik, kısÖk veya derin endometriozis gelişimi için geneÖk olayların gerekli olduğunu varsaymıştır. GeneÖk/epigeneÖk teori, geneÖk ve epigeneÖk değişimler ve hücrenel süreçler ile ilgili mevcut bilgileri ekleyerek EDT'nin bir güncellemesidir.

İlk olarak, menstrüasyon sırasında uterusu ve retrograd menstrüasyonu takiben peritoneal kavitedeki oksidatÖf stres, geneÖk veya epigeneÖk değişiklikleri indükleyen potansiyel neden olarak kabul edildi. Ök olarak, endometriozisin vajinal ve pelvik enfeksiyonla ilişkisi ve uterus ve peritoneal boşluklarda önemli bir metabolomun varlığı fark edildi. İkincisi, işlevsel redundancy, birçok hücresel işlemi birleştirir. Redundancy, benzer bir görevin, aynı verimlilikle olması da farklı yollarla gerçekleştirilebileceği anlamına gelir. Daha uzun sürebilirler ve kapasite daha az olabilir. Bu mekanizmalar, sıralı geneÖk ve epigeneÖk olayların kümülatÖf etkisini açıklar. Tipik, derin ve kısÖk endometriozisin klonal orijini olduğu, lezyonların klinik heterojenliği ve bu lezyonlarda gözlenen moleküler değişikliklerle beraber geneÖk ve epigeneÖk özelliklerle de uyumludur. Endometriozisli kadınların endometriyumundaki birçok moleküler anomalilik, doğuma aktarılan geneÖk ve epigeneÖk değişikliklerin bir ifadesi olarak açıklanmaktadır. Endometriozis lezyonlandıkda kanama ve yeniden şekillenme, Ök geneÖk veya epigeneÖk olayları ile Öklemeye adaydır.

GeneÖk/epigeneÖk teori; geneÖk ve epigeneÖk anomalilikler ile **TARTIŞMA**

klirik olarak Öpik, kistÖk ve derin lezyonların tam eksizyondan sonra DNA dizisindeki hatalar kromozomal değişikliklerdir ve hücre bölünmesi sırasında veya zararlı ajanların bir sonucu olarak ortaya çıkabilirler. DNA hatalarının çoğu hücre tarafından onanır veya hücre apoptoÖk hale gelir. Eğer hücre hayaÖa kalırsa, değişiklikler devam eder ve bir sonraki nesil hücrelere aktarılır. Bu düzenleyici mekanizmalardaki kararlı yapısal değişikliklere epigeneÖk denir. PoligeneÖk/poliepigeneÖk teorisi, birçok gözlemlene uyumlu olmakla beraber yeni gözlemlerle çürütölene kadar bir teori olarak kalacaktır. İlgili geneÖk veya epigeneÖk olayları, kalıtsal olayları ve çevresel faktörleri anlamak, hastalığı önleme, teşhis ve tedavi için önemli olacaktır. Yokarıtıkla birlikte ik "kozyajazncı" olay, farklı yerlerde endometriozis formlarının gelişimini açıklayabilir. Bu aynı zamanda derin, peritoneal ve over endometriozisinin sıklıkla aynı şekilde aynı anda ortaya çıkması da açıklayabilir. Aynı mekanizmanın adenomyozis için de geçerli olduğu ileri sürölmektedir.

TİPİK, KİSTİK VE DERİN ENDOMETRİOZİS LEZYONLARININ BÜYÜMESİ VE MATÜRASYONU

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

Sonuç olarak, geneÖk/epigeneÖk teori; Öpik, derin ve kistÖk endometriozisin kalıkm ve klonaliteinden inflamasyona, mutasyonlara, progesteron direncine, aromataza ve hastalıkla ilişkili diğer bulgulara yönelik gözlemlerimizi açıklamamıza ve anlamamıza izin verir.



3 ENDOMETRİOZİS PATOGENEZ TEMELLİ TANI VE TEDAVİSİ

Koninckx, P. R., Fernandes, R., Ussia, A, et al. FronÖiers in endocrinology, 2021, 12: 74554 **Öarşın** Dr. Beirvan Günerbağ

Giriş

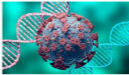
Endometriozisin patofizyolojisini anlamak tanı ve tedavimizi değiştirmektedir. Endometriozis lezyonları, aromataz aktivitesi ve progesteron direnci gibi özelliklere sahiptir. GeneÖk-epigeneÖk teorisi, endometriozisi başlatmak için periton boşluğuna implante olmuş endometriyumdan ziyade geneÖk-epigeneÖk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

Endometriozisin Patofizyolojisi

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

Endometriyum, insan vücudunun en hızlı büyüyen farklılaşmış dokusudur ve replikasyon hızı riski yüksektir. EpigeneÖk, DNA'ya ait olmayan bilgilerin, replikasyon sonrası iletilmesi olarak tanımlanır. EpigeneÖk bellek, yeni hücreyi ana hücre olarak düzenler. Endometriyumun çok sık replike olması, DNA'daki replikasyon hatalarını artırır. Bu da replikasyon esnasında epigeneÖk faktörleri maruziyetini artırarak ve endometriozis gelişimine neden olmaktadır.

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



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

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

Endometriozis inferÖlize, ağrı, immünoojik değişiklikler ve gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir. Bunlar, endometriozisin nedeni veya sonucu olabilir. CA125, endometrioziste artar ve cerrahi sonrası azalır. Azalmış NK hücre aktivitesi postoperaÖf dönemde de azalmaz devam eder, bu nedenle NK hücre endometriozisin başlamasında bir faktör olabilir. Gebelikle ilişkili komplikasyonlar cerrahi sonrası değişmeden kalır. Adölesan dönemde endokrin ve peritoneal ortam aniden değişir, peritoneal mikrobiyom ayrı zamanda cinsel aktiviteinin başlaması ile de değişir. Bu nedenle duyarlı kadınlarda yayılmanın erken

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

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

Endometrioziste Tam

Ultrason veya MRG ile görüntüleme, endometrioma ve derin endometriozis için tercih edilir. Ancak ne klinik muayene ne de görüntüleme küçük ve yüzeyleş lezyonları gösteremez. Görüntüleme ile postmenopozal kadınlarda endometriozis ile over kanseri ayırt edilemez. Görüntüleme ile lezyonlar görülemeyebilir ve tanıda gecikmeler yaşanabilir. Tanı laparoskopisi ile kesinleşmesine rağmen, görüntüleme ile endometriozisin yayılımının tam olarak haritalanılmaması durumunda, cerrah zor olabilmektedir. Bu da özellikle genç kadınlarda diagnosis laparoskopiden kaçınılmasına neden olabilir. Ayrıca endometriozis tedavilerine nedeni ile erken yaşta cerrahi, adezyon ve ferölitte hasarı azaltır, reoperasyonları azaltır. Endometriozis ve Pelvik Ağrı Cerrahisi

Endometriozis ve Pelvik Ağrı Cerrahisi

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

Semptomların, muayenelerin ve görüntülemenin pozitif ve negatif prediktif değerleri arasında tutarsızlık yaşanabilir. Preoperatif double J kateteri kateterin hidronefroz, üreterin transvajinal ultrasonu ve böbreğin ultrasonu ile dışlanabilir, İVP gerekli değildir. Barsak tutulumunu ön görmek için kontrastlı çekim yapılmalıdır. 3x3 cm'den büyük veya 14 cm³'ten büyük bir derin endometriozis nodülünün ekizyonu daha zordur. 2x2x2 cm'den küçük lezyonlar, sigmoid bölgesinde nadiren zordur. Kolonoskopi nadiren taraya katoda bulunur ve bu nedenle rektal kanaması olan kadınlarda bile çok yararlı değildir. Preoperatif anfibiyotik profilaksisi artan enfeksiyon riskleri nedeniyle yapılmalıdır.

Endometriozis hacmini küçültmek için preoperatif medikal tedavipelvik ağrının endometriozis dışında da pek çok nedeni vardır. Bunu nedenle tanı koymadan medikal tedavi vermekten kaçınılmalıdır.

Endometrioma cerrahisi, kistlerin caprını, sayısını ve yerleşimine göre değişir. Genç kadınlarda küçük endometriomalar, minimal adezyon yapması nedeniyle transkuldohidro-laparoskopi (THL) ile çıkarılabilir. İnferior kavadlarda 3 cm'den küçük endometrioma ekizasyonu İVf başarısını azırtmaz. Endometrioma ekizyonunda nüks oran düşüktür, ancak cerrahin deneyiminin az olması durumunda over rezeksiyonu azaltır. Endometrioma ekizyonunun ekizyonu overde vaskülarizasyonu azaltabilir. Bu nedenle ya ooferektomi yapılır ya da inferior kadınlarda mansupializasyon ile endometrioma hacminin azaltılması ve 3 aylık GnRH tedavisi sonrasında ikinci bir cerrahi yapılması uygun olacaktır.

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

Ekizyonun nodülün bazı güvenli sınırlarıyla ne yapılması gerektiği tartışmalıdır. Vajinal cuff veya mesanenin derin endometriozisi için, her iki doku da iyi iyileşir ve tüm nükleer vajinal cüba meydana geldiğinde, ekizyon tam yapılmalıdır. Barsaktan, ureterden veya nöral yapılardan nodülü ekize ederken, fibrozis kenarı bırakılmamalıdır. Bazı endometriozis lezyonları ağrı yapmazken, bazılar 28 mm mesafeye kadar nöroinflamasyon ve ağrıya neden olabilir. Cerrahi sırasında barsak açılmışsa bir haça anfibiyotik verilmesi, 3-5 gün dren bırakılmasıdır. Vajen açılmışsa tek doz anfibiyotik verilir. Endometriozisli kadınlarda postoperatif enfeksiyon riskinin arttığı düşünüldüğünde preoperatif anfibiyotik profilaksisi düşünülebilir.

Öreter cerrahisinde 6 haça double J kateter bırakılır. Mesane reoperasyonundan sonra geniş bir mesane sondası 10-20 gün bırakılır.

Postoperatif adezyonların önlenmesi önemlidir. Adezyonlar cerrahinin süresi ve cerrahi travma ile artmaktadır. Ameliyat süresi ve insülfasyon basıncı önemlidir, çünkü CO2 periton boşluğunda süreye ve insülfasyon basıncına bağlı akut enfamasyonu neden olur, bunun için CO2 pnömoperitonuna %10 N2O eklenmesi gerekir. Periton boşluğundaki sıcaklığın 31°C'nin altında tutulması gerekir. Ameliyat sonunda 5 mg deksametazon Endometriozis Medikal Tedavisi

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

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

Sonuçlar ve Tartışma

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

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

4 Endometriozisin tek hücreli transkriptomik analizi

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



Östelyen Dr. Aygöl Hat

Giriş

Endometriozis, endometrium benzeri doku uterus dışında büyüdüğünde ortaya çıkan ve dünya çapında üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu etkileyen bir durumdur ve kronik ağrı, dismenore, inferfertilite ve belirli over kanseri alt öplerine yönelik risk arzına neden olmaktadır. Ovarian endometriozis, yüzeyel peritoneal endometriozis ve derin infiltratif endometriozis olmak üzere kategorize edilebilir. Geleneksel genomik karakterizasyon yöntemleri, sıklıkla mikroskobik ve heterojen lezyonlar nedeniyle bu durum için zorlayıcıdır. Araştırmacılar, endometriozisin hücresele atılması oluşturmak ve çeşitli bağlamlardaki endometrial öp epitel kanser sürcüci genlerde somaök mutasyonlar, ARID1A ve KRAS gibi, endometrioziste de meydana gelir. Çalışma, bu genlerdeki mutasyonların transkripsiyonel sonuçlarını analiz et ve yeterli epitel içeriğine sahip 21 örneğe odaklandı. Sonuçlar, baa endometriyomalar ve peritoneal lezyonlarda heterojen ARID1A ekspresyonunu ve diğerlerinde kodon 12'de KRAS mutasyonlarını gösterdi. ARID1A ve KRAS ekspresyonu sırasıyla SOX9+UGR5+ ve glandüler salgı kümelerinde en yüksekti. Heterojen protein boyama epitelde ARID1A mRNA ekspresyonu 2,1 kat daha düşüktü. KRAS gen ekspresyonu yalnızca mutant hücrelerde hafifçe yükseldi. Diferansiyel ekspresyon analizi, KRAS veya ARID1A mutasyonlarıyla ilişkili genler ve yollar tanımladı. ARID1A kaybı, hedef gen IGF2P2 ve yüksek dereceli seröz over kanserinde anjiyogenezin pozitif düzenleyicisi olarak bilinen SOX17'in yulcan yönü düzenlenmesiyle bağlantılıydı. ARID1A mutasyon durumu, epitelde pro-lenfaök anjiyogenik faktörlerin artmış ekspresyonu ile ilişkilendirildi, bu da epitel ARID1A mutasyonlarının değişirilmiş parakrin sinyalleme yoluyla lokal lenfaök endotel hücrelerinin büyümesini teşvik edebileceğini düşündürdü.

Sonuçlar

Araştırmacılar, analiz için endometriozisi 17 hastadan ve endometriozis olmayan 4 hastadan 54 örnek topladı. Bu örneklerin profillerini çıkarmak için tek hücreli RNA dilleme (scRNA-seq) kullandılar ve kalite kontrolün ardından 373.851 hücrelik bir endometriozis hücresele atlası elde ettiler. Mezenkimal hücreler en bol hücre öpüydü, bunu T hücreleri/doğal öldürücü T hücreleri ve epitel hücreler izledi. Temel bileşen analizi, etkilenmeyen yumurtalıkklar, ototipik endometrium, endometriyomalar ve endometriozis arasında net bir ayrım gösterdi. Daha ileri analizler, endometriozis lezyonlarında hormon yanıtının dokuların hücresele bileşiminde önemli bir rol oynadığını epitel ve stromal hücrelerin iki ana yapsal hücre öpü olduğunu ortaya koydu.

Çalışma, IHH ve SPDEF ekspresyon eden ksmi olarak diferansiyel ölmüş epitel hücrelerinin bir popülasyonunu ve WFDC2, STR18, SCGB1D2 ve SCGB2A1 gibi genlerin ekspresyon edildiği glazı yollar için zenginleşmiş olduğunu tespit et. Ayrıca, 'silyum montajı' yolunda zenginleşmiş olan ve FOXJ1, RFD, TPPP3 ve EPCAM ekspresyon eden diferansiyel silli epitel hücreleri olan bir popülasyonu buldular.

Epitel alt küme dağılımı endometrioziste çarpıklılaşmış; silyalı hücreler luteal fazda az zenginleşirken, MUC5B/TFFS-alt kümesi şimdi foliküller faz örneklelerinde zenginleşmişti. IHH+/SPDEF+ hücreler, estrojen hormonları üzerinde olan kadınların ototipik endometriyomunda tespit edildi, ancak hormon almayanlarda bulunmadı. Endometriyomada, yulcan yönü düzenlenen genler arasında serum amloid A1 (SAA1) bulunuyordu ve bağıpkılık hücreleriyle etkileşimlerle ilişkili yollar zenginleşiyordu. Endometriozis ve ototipik endometriyumdaki endometrial öp epitel, sekretuar yollar için zenginleşti. İmmunohistokimyasal boyama ve mekanal transkriptomik analiz, ototipik endometriyom ve endometriozis dokularında silli hücrelerin ve UGR5+ ve SOX9+ hücrelerin varlığını doğruladı.



Çalışma, endometrial öp stromada gen ekspresyonunu incelemek için 82.735 mezenkimal hücreyi 13 farklı kümeye alt kümeleyerek analiz et. Bu kümeler, dört ana gruba ayrıldı: MME-pozitif endometrial öp stroma (EnS), fibroblastlar, dış kas hücreleri ve GASS uzun döngüsü RNA'sına ekspresyon eden seradan hücreler. MME+ EnS kümeleri, proliferatif hücreler ve sekretuar hücreler olarak daha da sınıflandırıldı.

EnS ve epitel, ototipik endometriyom, endometriozis ve endometriyom dokularında koordineli gen ekspresyonu gösterdi. Endometriozis ve endometriyoma ile ilişkili EnS'de aktöf olan yollar, çöklü kollajen genlerinin, interlöin-4 ve -13'un ve komplement kaskadında yer alan genlerin ekspresyonunu artırmaya eş hücresele matrisi yeniden yapılandırma içeriyordu.

Ototipik endometriyomda, foliküler faz sırasında proliferatif EnS hücreleri baskınken, luteal faz sırasında sekretuar EnS hücreleri daha belirgindi. Ancak, endometriozis ve endometriyoma dokularında, proliferatif ve sekretuar EnS popülasyonlarının dağılımı, adet döngüsü evreleriyle beklenen iliskileri göstermedi, bu da endometrial öp epitelde görülen hormonlarla düzensiz ilişkili yansıy. Mekansal transkriptomik analizler, endometriozis lezyonlarında proliferatif EnS belirteçli hücrelerin tespit edildiğini, lezyonlardan farklı belirteçli hücrelerin tespit edilmediğini gösterdi.

Peritoneal lezyonlar, derin infiltratöf (n=11) ve yüzeysel (n=12) endometriozis olarak kategorize edildi. Alt Öpüne göre hücresele bölgeşim farklılaşmasına dair hiçbir kanıt bulunamadı, ancak yüzeysel lezyonlarda endometrial Öp epitel, CRIP1 ve IGFBBP7'nin aşın ekspresyonu ve çeviri ile ilişkili yollar için zenginleşmiş olduğunu gösterdi. Derin lezyonlarda, endometrial Öp epitel, KCN1Q1D1, keratin 17 ve 18, IFI27 ve mitokondriyal genlerin aşın ekspresyonu ve sinir büyüme faktörleri, nörotrofik Örozis reseptör kinaz ve östrojen sinyal yollarının zenginleşmesi ile ilişkilendirildi. Derin lezyonlardaki End, C3, APO, D, CFH ve ANGPTL7'nin aşın ekspresyonu ve tamamlayıcı sinyalleme ve glikozaminoglikan metabolizması ile ilişkili yolların zenginleşmesi ile ilişkilendirildi.

Endometriozis ile ilişkili over kanserlerinde (OC'ler), servöz ve endometrioid over kanserleri, diğer keratin pozitif kümelerle karşılaştırıldığında sırasıyla endometrial Öp epitel hücreleri için imzalanmış güçlü bir zenginleşmesini gösterdi. Başlangıçta endometriozis epitel hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmeyen yüksek dereceli servöz over kanserleri, herhangi bir epitel kümesinin tercihi zenginleşmesi için bir model göstermedi.

Sonuç

Endometriozis, yaygın ancak yetersiz çalşışmış bir durumdur. Araşırmaçılar, 21 hastadan 400.000'den fazla hücrenin analiz edilmesiyle endometriozisin hücresele atlasını oluşturarak, endometriozis patogeneğinde yer alan epitel bileşimini, stromal hücreleri ve immün hücreleri katalogladılar. Araşırmaçılar, gen ekspresyonunda yerin önemli bir etkisi olduğunu ve endometriomalardan ve peritoneal lezyonların iki farklı hastalık türü olduğunu gösteren çarpıcı farklılıklar buldular. Çalışma, yüzeysel peritoneal hastalığın ve derin infiltratöf endometriozisin, aynı hastalık sürecinin bir parçası olan iki hastalık alt Öpü olduğu fikrini destekledi. Ancak, çalışmanın kohort büyüklüğü nedeniyle ve temsili "normal" doku örneklerinin elde edilmesindeki zorluklar nedeniyle sınırlamaları vardı.

Endometriozis hücresele atlası, endometriozis araşırma topluluğu ve endometriozis ile ilişkili over kanserlerinde çalışırma için değerli bir kaynak olarak hizmet eder. Bu veriler, endometrioma ve peritoneal endometriozisin farklı alt Öpüleri temsil ettiği ve tedavi ve tanı için farklı yaklaşımlar gerektirdiğini düşündürdüğü için, büyük ölçekli profil oluşturma çabalarına devam edilmesi gerekmektedir.



Özetleyen Dr. Ayşe Erdoğan

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

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

Endometriozis, pelvik ağrı ve infertilite ile ilişkili yaygın bir durumdur. Avrupa ve Doğu Asya kökenli 60.674 vaka ve 701.926 kontrolü içeren GWAS meta-analizinde 49 farklı ilişki sinyalini içeren 42 genom geniş kapsamlı anlamlı lokus tespit edilmiştir. Etki büyüklükleri en yüksek, ovarian endometriozis olan evre 3/4 hastalık için bulunmuştur. Tespit edilen sinyaller hastalık değişkenliğinin %5,01'ine kadardı açıklama ve genlerin ekspresyonunu veya meÖlasyonunu düzenlemiş, bunların birçoğu ağrı algısı ile ilişkilendirilmiştir (SRP14, BNF, GDAP1, MLT1D, BSN ve NGF). Ayrıca, migren, bel ve çuklu yerli kronik ağrı (Multifocal Chronic Pain, MCP) gibi 11 ağrı durumu, anem ve osteoartrit gibi inflamatuvar durumlar da dahil olmak üzere endometriozis ile önemli genetik korelasyonlar gözlenmiştir. Çuklu genetik analizler, endometriozis ve MCP/migren ile ilişkili varyantların önemli paylaşımları ortaya koymuştur. Endometriozis ve diğer ağrı durumları arasında genetik olarak düzenlenen mekanizmanın hedeflenmiş araşırmanın, yeni tedavilerin geliştirilmesine ve erken semptomlara Ö müdahaleyi kolaylaştırma yardımcı olacaktır.

Giriş

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



Bu ilişkiler toplamda endometriozisin fenoÖpik varyansının %1,75'ini açıklamaktadır. Kanıtlar, seks steroid hormon sinyallemesi, Wnt (wingless-related integratÖn site) sinyallemesi, hücre adezyonu/migrasyonu, hücresele büyüme/karsinogenez ve enflamasyon ile ilişkili yolların potansiyel olarak etkili olabileceğini düşündürse de bu bölgelerin endometriozis ile ilgili dokulardaki düzenleyici etkileri henüz belirlenmemiştir. Daha, tespit edilen ilişki sinyallerini yönlendiren nedeni bilinmeyen varyantlar ve bunların temel patojenik mekanizmaları üzerindeki işlevsel etkileri henüz bilinmemektedir.

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

Bu araştırmada, endometriozisin patogenez ve GWAS meta-analizinden elde edilen alt fenotiplere ilişkin sonuçları bildirilmektedir. Bu çalışmada, Avrupa ve Doğu Asya kökenli 60,674 hasta ve 701,926 kontrol grubunu içeren veriler kullanılarak, varyantların detaylı haritalanması ve endometriozis ve diğer ilgili dokularla ilişkeli etkilerinin kapsamlı olarak araştırılması yapılmıştır. Ayrıca, alt fenotip ve komorbidite analizleri de gerçekleştirilmiştir.

SONUÇLAR

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

GWAS meta-analiz, endometriozis için 42 lokus belirledi

Toplamda 42 genom çapında anlamlı ($P < 5 \times 10^{-8}$) lokus tespit edilmiş olup, bunlardan 31'si daha önce raporlanmamıştır. Daha önceki gözlemlere dayanarak, rASRM evresi 3/4 endometriozise geneEtk katkının daha büyük olduğunu öngörmek için, rASRM evresi 3/4 (4,045 vaka/379,890 kontrol), rASRM evresi 1/2 (3,916 vaka/184,095 kontrol) ve endometriozis ile ilişkili infertilite (3,060 vaka/242,555 kontrol) gibi alt fenotipleri içeren analizler yapılmıştır. Alt fenotip analizlerinde başka GWAS tespit edilememiştir; 42 lokusun üçünden sekiz tanesi evre 3/4 için genom çapında anlamlı bulunmuştur, bir tanesi endometriozis ile ilişkili infertilite için anlamlı olup ve evre 1/2 için hiçbir anlamlı bulunmamıştır. Bununla birlikte, 42 lokustaki SNP'lerin 38'i, evre 3/4 analizine göre evre 1/2 analizinden daha büyük etki büyüklüğüne sahip olup bunların arasında alt fenotipler arasında çakışmayan %95 güven aralığı bulunmaktadır (KDR1/4q12, SYNE1/6q25.1, TP15.2/7p15.2, CDKN2-BAS1/9p21.3, SLC19A2/1q24.2 ve IGF1/12q23.2).

Endometriozis risk lokasyonlarında birden fazla ilişki sinyali

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

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

2p25.1 ve 12q22 kromozomlarındaki endometriozis riski ile ilişkili varyantların, CREBL1, VEZT ve/veya FGD6 genlerinin meEliasyonunda değişikliklere neden olabileceği daha önce rapor edilmiştir. Diğer potansiyel neden de güçlü biyolojik destek içermektedir. Özellikle, GDAP1 (GDAP1/8q21.11) sinyali, daha önce dismenore ve nöronal gelişimle ilişkilendirilmiştir.

Rs4567029, GDAP1 yakınındaki meEliasyonu düzenlemekte ve Rs10283076 ile tam LD (bağılantı dengesizliği) içindedir, bu da GDAP1 ifadesini kan dokusunda düzenleyen varyant olarak tanımlanmıştır. Sonraki adım olarak, SMR analizlerle belirlenen endometriozis ile ilişkili genlerin belirli hücre tiplerinde ifade edilip edilmediği araştırılmıştır. SMR sonuçları, ağız ağzı ve sürdürümü mekanizmalarıyla ilişkili bazı genleri (SRP14/BMF, GDAP1, MLLT10, BSN ve NCF) ortaya koymuştur. Ardından, endometriozisin alt fenotipleri, özellikle pelvik ağrı, ile GWAS lokusları arasındaki ilişki daha ayrıntılı olarak incelenmiştir.

GeneEtk korelasyon: endometriozis ve diğer durumlar

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

Dokuz immün/inflamatuvar durumdaki test edilenler arasında astım ve osteoartrit, endometriozis ile anlamlı bir şekilde pozitif geneEtk korelasyon göstermiştir. Mevcut verilere göre, otomatik hastalıkları hiçbir endometriozis ile anlamlı bir geneEtk korelasyon göstermemiştir.

Endometriozis ile anlamlı geneEtk korelasyonları arasında ajrır/düzensiz menstrüasyon, kısa döngü süresi, erken menarş yaşı ve uterin fibroidler bulunmaktadır. Bu da daha önceki epidemiyolojik bulgularla doğrulanmaktadır. Menopozun ve hormonlara daha fazla maruz kalma ile tutarlıdır. Menopoz yaşının daha erken olması ve ilk doğum yaşının daha geç olması da endometriozis riski ile geneEtk olarak ilişkilidir. İlk doğum yaşının, sosyolojik ve biyolojik faktörlerin, östrojenin düzenlemesi ve menarş yaşının da dahil olduğu karmaşık bir özellik olduğu düşünülmektedir, bu da gözlenen bu ilişkiyi açıklayabilmektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, endometriozisle ilişkili 49 farklı sinyal içeren 42 farklı bölge tespit edilmiştir. Alt fenotip analizleri, ovarian endometriozis, en azından, evre 3/4 hastalık için daha büyük etki büyüklüklerini sürdürüyor ve diğer hastalık belirleyicilerinden farklı bir geneEtk temele sahip olduğuna dair kanıtlar sağlamıştır. Endometriozis ile adenomyozis arasında etki büyüklükleri açısından anlamlı farklar gözlemlenmemiştir ancak etkiler arasındaki korelasyon, evre 1/2 endometriozis ve yüzey periton lezyonları ile en yüksek seviyede bulunmuş olup, bu da bu alt tipin veya ilişkili semptomlarının adenomyozise ortak bir patogenezde sahip olduğunu düşündürmektedir.

SNR analizleri, belirlenen risk bölgelerindeki varyantların endometrium üzerindeki ekspresyon ve DNA metilasyon farklarıyla ilişkilendirilerek, endometriozis ilişkili sinyalleri nazı arısalanışına dair birçok fonksiyonel bilgi elde edilmiştir. Potansiyel neden-sonuç ilişkileri, endometriozisde SRP14, H0XB9 ve TRAZA ile, daha önceli kanıtlar VEZT/FGD9 ve GREB1 için doğrulanmıştır) ve kanda (ABO, ESR1,SYNE1, GDAP1, FSHB, MLT10, SRP14-AS1, Wnt4) ifade edilen genlerle gözlemlenmiştir. Bu genlerin birçoğu, endometriozis patogenezine ile ilgili farklı hücre tiplerinde ifade edilmektedir, bunlar arasında nöronal hücreler, immün hücreler ve epitelial hücreler bulunmaktadır; hücreye özgü ifade paternlerini geneÖk varyantlarla ilişkilendiren eQTL çalışmaları, hücresel düzeyde farklı düzenlemeleri ayırmak için gereklidir.

Endometriozis risk varyantları ile nedensel ilişkiyi bulanan genler; uterus gelişimi, onkogenез, inflammatuar adzyon molekülleri ve anjiyogenik faktörler gibi fonksiyonlara sahiptir. Özellikle, SRP14/BMF, GDAP1, MLT10, BSN ve NCF gibi transkripsiyon birçok genini, aynı zamanda hormon düzenleyicileri SYNE1/ESR1 ve FSHB'nin, ağn ağrı ve sürdürümesi mekanizmalarıyla ilişkilendirilmesi dikkat çekici olarak bulunmuştur. GeneÖk korelasyon analizinde, migren, baş ağrısı, sırt ağrısı, kronik bel ağrısı ve MCP dahil olmak üzere 11 ağn durumu ile endometriozis arasındaki anlamlı korelasyonları vurgulanmıştır. dahil olmak üzere 11 ağn durumu ile endometriozis arasındaki anlamlı korelasyonları vurgulanmıştır. Endometriozis, MCP ve migren arasındaki analizde, hastalıklar arasında 500 Kb içinde haritalanan ve aynı ilişki sinyallerini eÖkleyen dokuz, toplamda 12 adet genom geniş kapsamlı anlamlı varyant ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, endometriozis varyantıne, hormonal, immün ve nöronal yolların birbine bağlanıe aközasyonu yoluyla diğer kronik ağn

durumlarında olduğu gibi ağnyı neden olabileceğini desteklemektedir. Aynı zamanda, endometriozis ve diğer ağn tipleri arasındaki geneÖk olarak düzenlenen eÖk eden hastalık mekanizmalarını daha fazla araşınmasına güçlü destek sunmaktadır, bu da erken müdahaleyi kolaylaştırarak yeni tedavilerin geliştirilmesine ve mevcut tedavilerin yeniden kullanımını rasyonallaştırmasına yardımcı olabilecektir.

Endometriozis ile asım ve osteoartrit gibi iki inflammatuar durum arasında da önemli geneÖk korelasyonları gözlemlenmiştir. Asımın daha önce de epidemiyolojik çalışmalarda endometriozis ile ilişkilendirildiği ve ortak bir geneÖk hedefini vurgulandığı belirtilmiştir. Endometriozis ayrıca daha önce romatoid artrit gibi otoimmün bir durumdan ziyade oto-inflamasyonla karakterize osteoartrit gibi eklem ilÖhabinin artışmı riskiyle epidemiyolojik olarak ilişkilendirilmiştir. Ancak, osteoartritÖn bağıncı geneÖk endometriozis tanısında birkaç dekad sonrasında denk geliğinden ve birçok kas-iskelet sistemi kohortu detaylı jinekolojik verileri içemediğinden, bu ilişki tam olarak keşfedilmiştir. OsteoartritÖn de seks hormonlarındaki dalgalanmalarla ilişkilili görüldüğü göz önüne alındığında bu durumların geneÖk olarak ortak patogenezinin daha aynınlı olarak araşınması gerekmektedir.

Sonuçlar, endometriozis diğer kronik ağn durumları ve diğer inflammatuar durumları ile paylaşılan patogenezis geneÖk olarak desteklediğini göstermektedir. Endometriozis ile güçlü kanıtlara sahip bir dizi genin ilişkilendirilmesi, ağn ve patogenezis gen spesifik mekanizmalarına yönelik yeni araşınma alanları ve bu hastalığın yeni tedavi hedeflerini veya mevcut tedavilerin tekrar amaçlanmasını belirlemek için potansiyel sunmaktadır.

6 Endometriozisin Teşhisi, Tedavisi ve Korunmasında Yeni Anlayış

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



1-Giriş

Makroskopik olarak, abdominal endometriozis yüzeysel, kisÖk over veya derin endometriozis olarak ortaya çıkar. Klinik olarak, yüzeysel pelvik endometriozis hafif ağn ile, kisÖk over endometriozisi şiddetli ve derin endometriozis çok şiddetli ağn ile ilişkilidir. Endometriozis inferÖlite ile ilişkilidir, ancak şiddetli yapışıklıklara sahip kisÖk over endometriozisi dışında endometriozis kesinlikle neden olup olmadığı açık değildir. Sorımlantasyon teoris, endometriozis lezyonlarının farklı tiplerini, kalıtsal yÖn ve menopoz sonrası kadınlarda, uterusu olmayan kadınlarda veya erkeklerde bağlayan endometriozisi açıklamakta yetersiz kalar. Ayrıca, hemen hemen tüm kadınlarda menstriasyonu retrograd olduğundan, kadınlarda hapsinde olmasa da çoğunda implantasyon ve endometriozis beklenbilir. Son zamanlarda önerilen geneÖk-epigeneÖk (GE) teoris, endometriozis gelişmeye bağlamadan önce bir dizi kümiadÖf GE olayının gerekli olduğunu varsamaktadır. Her hücre bölünmesi bir hata riski taşıy ve risk muhtemelen dioksin, iyonlaşıcı radyasyon veya oksidatÖf stres gibi kırıllık artır. Vücudumuzun en hızlı büyüyen dokusu olan endometrium bu nedenle artışm bir risk taşıy. Ayrıca endometriozis için spesifik olan, retrograd menstriasyonu ve periton bağıncı oksidatÖf stresidir.

2.Yeni Patofizyolojisi Anlayış

100 yıllık Sampson teorisine göre endometriozis, retrograd menstriasyonu ve endometrial hücrelerin implantasyonunu bir sonucu olarak kabul edildi. Ancak bu hipotez artık endometriozis ana nedeni olarak kabul edilememektedir.



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

GE patogenezi ayrıca derin endometriozisin östrojen almayan kadınlarda menopozdan yıllar sonra başlayan yıllar sonra gelişebileceğini de açıklamaktadır. Başladıktan sonra, endometriozis lezyonlarının büyümesi, GE olaylarını spesifik kombinasyonu ve östrojenler, progesteronlar, büyüme faktörleri, sitokinler ve immün yanıt ile spesifik bir mikro ortam olan peritoneal kavite ortamı ile değişir. İmmünojenik reaksiyona hangi kısmın endometriozisin bir sonucu olduğu ve hangi kısmının endometriozise geneğk yatkınlıktan kaynaklandığı halen belirsizliğini korumaktadır.

3-Yeni Arayışımızın Klinik Sonuçları

3.1. Ergenlik Döneminde Daha Yüksek Endometriozis Bağlantı Riski

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

3.2. Endometriozisin Klinik Belirtileri

Endometriozis değişen ağrıya neden olur. Yüzyesle lezyonlar, kadınlarda %50'sinde orta derecede ağrı ile ilişkilidir. Birinci ağrı belirtilmesi ilence ve Öpik lezyonları sadece %30'a ağırlık olduğu için bu durum anlaşılabilir. Klinik olarak daha da önemlidir, bu lezyonları çevre peritonada ağrıya veya 3 cm mesafeye kadar nöralinflamasyona neden olmasındır. Pelvis içindeki mesafeler göz önüne alındığında, sempoğk ve en büyük sinirler 3 cm'lik bir mesafe içindedir, bu da sık sık sıvıyalınım peritoneal sıvıların cerrahi tedavisi ile iyileşebileceğini açıklamaktadır. KısĐk over endometriozisi kadınlarda %70-80'inde şiddetli ağrıya neden olur. KısĐk over endometriozisindeki adezyonları tubalal içermesi dışında, endometriozis inferĐliteye neden olup olmadığını açık değildir. 1 yıldan fazla inferĐlitesi olan kadınlarda %50'den fazlasında Öpik ve ince lezyonların olması, kalıtsal GE defektlerinin endometriozis gelişiminde yatkınlığı neden olduğunu ve ayrıca inferĐliteyi azaltıcı düşünürdür. Endometriozis ve inferĐlite bu nedenle ortak kalıtsal nedenlere ilişkilendirilebilir. Endometriozis ile depresyon, düşük vücut kitle indeksi, otomimmün hastalıklar, allerjiler vb. gibi çok çeşitli diğer semptomlar arasındaki ilişkinin mekanizması açık değildir.

3.3. Teşhis

Yüzyesle pelvik endometriozis tanısı laparoskopi gereğir. KısĐk over endometriozis tanısı ultrasonografik veya MRĐ ile konulabilir. Derin endometriozis lezyonları klinik olarak hissedilebilir ancak derin endometriozis lezyonların çoğu tanı için laparoskopi gereğir. Derin endometriozis tanısında görüntülemenin değeri tartışmalıdır ve daha küçük lezyonlar için

iyi belgelenmemiştir. Bu nedenle görüntüleme, derin endometriozis lezyonları büyük olmadıkça sadece laparoskopi endikasyonu olarak dikkatli bir şekilde kullanılmalıdır. Bununla birlikte, daha büyük lezyonun boyutu ve cerrahi zorluğu hakkında bir fikir sağladığından, görüntüleme ameliyat öncesi değerlendirilme ve bilgilendirilmiş onam ve danışmanlık için önemlidir. Yaygın inansa rağmen, görüntülemenin ameliyatın kalitesini veya Öpini değĐerĐip değĐermediğini net değildir.

3.4. Tedavi

Endometriozisin patofizyolojisi ile ilgili yeni anlayış, östro-progesteronlar, progesteronlar veya GNRH agonistleri veya antagonistleri ile medikal tedaviyi değĐerlendirmektedir. Lezyonların değışkenliği, kadınlarda yaklaşık %70'inde etkili olmasına rağmen, %10 ila %20'sinde ağırlı kesicinin çok az etkili olduğunu veya hiç etkili olmadığını açıklar.

Lezyonların GE değışkenliği, menopozdan sonra gözlemlendiği gibi, lezyonların zbbi tedavisi sırasında büyüme devam edebileceğini de açıklamaktadır. Bu nedenle tedavinin 6 ayda bir ultrason ile değerlendirilmesi önerilmektedir. GE değışkenliği olan, muhtemelen çevre hücrelere metaplazik endometriyuma neden olan ve nihayetinde çevreye peritonada 3 cm'e kadar ağrıya neden olduğu gösterilen bir mesafede cerrahi ekizyon düşünülmesi önemlidir. Bu uyandırıcı geri dönüşümü metaplazik, derin bir nodülün uzatma veya lenf dğüşümünde bağlanıktaki hücre yuvaları gibi daha küçük endometriyal nükleer veya klinik semptomlara neden olmadıkça açıklanabilir.

GE teorisinin bir diğer lezyondan sonucu, lezyonların biyokimyasal olarak değışken olması ve bazı lezyonları, menopozdan sonra veya overlerin alınmasıyla historolojilerinden sonra endometriozis olgularındaki gibi, minimum östrojen konsantrasyonları ile gelişebilir. Ne yazık ki günümüzde endometriozis ve geri dönüşümü metaplazik endometriyumu gibi lezyonları birbirinden

ayrılmazdır. Bu nedenle cerrahinin amacı görünür tüm endometriozis lezyonlarını en az hasarla çıkarmaktır. Fibrozis ve immün reaksiyon ve inflamasyon nedeniyle sınırlı büyüme de cerrahi değıştirilebilir. Fibrozis vücudada ait olduğundan ve çevresindeki fibrozis giderilmeden drenaj edilen bir apseye benzer şekilde çıkarılmasına gerek yoktur. KısĐk over endometriozisi için, kapsül ekizyonu daha az nükle oluşturur ancak yüzyesle yekama göre daha fazla over hasarı oluşturur.

3.5. Nüklelerin Önlenmesi

Hala kanıtlanmamış olmasına rağmen, retrograd menstrüasyonu önleyerek veya peritoneal ve üst genital sistem mikrobiyotaya değıştirmek okoldafĐ stresi azaltılması endometriozis bağlatma riskini azaltacağı varsayım mantıklıdır. Her ikisi de sürekli oral kontrasepsiyon veya progesterajenler, azalan menstrüasyonu ve artan enfeksiyon riski ile sağlanabilir.

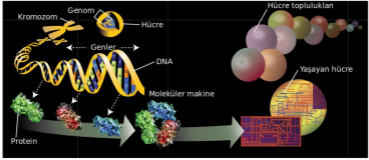
4. Değişen Endometriozis Stratejilerinin Tartışılması

Henüz araştırılmamış veya kanıtlanmamış olmasına rağmen, kalıtsal riski olan kadınlarda tekrarlayan vajinal enfeksiyonlar ve şiddetli dismenore daha fazla klinik ilğiyi hak ediyor gibi görülmektedir. Ek olarak, önlömenin etkili olduğu kanıtlanılabilese, daha ciddi lezyonları ve inferĐliteyi önlemek için daha erken bir laparoskopi düşünülürdür. Endometriozis lezyonları heterojen olduğundan, değışken progesteron direncine sahip olduğundan ve yüzyesle endometriozis esas olarak steroid hormonlarının peritoneal sıvı konsantrasyonlarından etkilendiğinden, endometriozisin zbbi tedavisi yeniden düşünülürdür.

Laparoskopi ile infertil olan ve çok az şikayeti olan ya da hiç şikayeti olmayan kadınlarda yararlı olup olmadığı tartışılmaktadır. Derin endometriyozdan şüpheleniliyorsa, böbreklerin ve üreterlerin ultrasonu ile hidronefrozu dışlamak gerekir. Görüntüleme ve infiltrasyon derinliğine dayanarak ameliyattan önce bairnsak reaktivasyonu yapmaya karar verilmesi laparoskopisi sırasında karar vermekten daha yüksek orandadır.

5. Sonuçlar

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



B DERNEĞİMİZDEN HABERLER YAPILAN AKTİVİTELER

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

**ENDO/ADENO
MAKALE SAATİ -6**

**DR. EDA ÜREYEN
ÖZEMİR**

IL-10 is not anti-fibrotic but pro-fibrotic in endometriosis.
IL-10 treatment of endometriotic animal cells in vitro promotes myofibroblast proliferation and collagen type I protein expression. *Bonfante, 2022*

**PROF. DR. MURAT
SÖNMEZ**

12 Ocak Perşembe
21:00 - 22:00

**PROF. DR. MURAT
BOZKURT**

Endometriosis-associated infertility diagnosis based on saliva microRNA signature. *Regional Women's Health, 2022*

<https://www.endometriosis.org>
info@endo.org
www.facebook.com/endo.org

Meeting ID: 804 2021 8758
Zoom: 804 2021 8758

www.endometriozisdernege.org

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

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
S.B.U. GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTAHANESİ

ENDOMETRİYOZİS & ADENOMİYOZİS DERNEĞİ
KADIN DOĞUM GÜNLERİ
13-14 OCAK 2023
İSTANBUL

SBU Gaziosmanpaşa Fikri Haldun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği Konferans Salonu

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

ENDO/ADENO
www.endometriozisdernege.org

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





Sampson ödülü

Demeğimizin perodik olarak vermeyi planladığı ödül ik kez Prof Dr.Kutay Biberoglu'na verildi.





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

Pre-Course 3

Endometriosis in extreme ages and unusual locations

In collaboration with:



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

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

Session 1: Endometriosis in extreme ages

Newborn vaginal bleeding? Should we screen those

in adolescent period? – **Sun-Wei Cuo (China)**

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

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

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

Discussion – **All of the experts**

Session 2: Endometriosis in unusual locations

Thoraco/diaphragm endometriosis – **Marcello Coccarani (Italy)**

Endometriosis in sacral roots and sciatic nerve – **Harace Berman (France)**

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

Look before you leap: advices for gynaecologists dealing with

advanced endometriosis – **Charles Chapron (France)**

Discussion – **All of the experts**

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



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

The poster is for a webinar titled "WHERE ARE WE NOW IN ENDOMETRIOSIS?" organized by the Society of Reproductive Medicine and Surgery. It features a list of speakers and moderators. The speakers include: 21:00 - 21:15 Ultrasonography for diagnosis (Matthieu Lecomte, France); 21:15 - 21:30 Interview (Stéphane Bourdon, France; Pedro Santulli, Italy); 21:30 - 21:45 Medical Treatment (Sergio Orsi, Turkey); 21:45 - 22:00 Surgical Treatment (Shahen Khazal, UK). The moderators are Turan Çetin (Turkey) and Ümit Inceboz (Turkey). The poster also includes logos for the Society of Reproductive Medicine and Surgery and Global Endometriosis Society.

SPEAKERS

SOCIETY OF REPRODUCTIVE MEDICINE AND SURGERY WEBINAR

WHERE ARE WE NOW IN ENDOMETRIOSIS?

MODERATORS

global

ENDOMART 2023 ETKİNLİKLERİMİZ



**MART AYI
ENDOMETRİOZİS
FARKINDALIK AYIDIR!**

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



**EN-DOLU
YAŞAMAK
MÜMKÜN!**

ENDOMART 2023 ETKİNLİKLERİMİZ

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



Endometriosis ve adenomyozis derneği sayesinde Sürgery Skills de endometriosis hastalığının farkında.

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



ENDOMART 2023 ETKİNLİKLERİMİZ

Instagram Canlı Yayınları

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

Prof. Dr. Özgür Özdemir
Prof. Dr. Mehmet Kulu
Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma
Prof. Dr. Hacer Biber
Prof. Dr. İbrahim Bekir
Prof. Dr. Fatma Özdemir
Prof. Dr. Turgut Var

22 MART 2023 ÇARŞAMBA | SAAT: 21:00

www.endometriozis.org

Endometriozis Derneği

"EnDolu Yaşamak Mümkün" Canlı Yayın

"EnDolu Kadınlardan EnDolu Yaşamlar"

Ayşe Ayar
Çiğdem Sarıcaoğlu
Yeşim Bar
Ayşe Özdemir

29 Mart Çarşamba
Saat: 20:30

[endometriozis_tr](https://www.instagram.com/endometriozis_tr)

"EnDolu Yaşamak Mümkün" Canlı Yayın

Prof. Dr. Turgut Var
KliniK Psikoloğ/
Psikoterapist
Enise Özic

25 Mart Cumartesi
Saat: 21:00

[endometriozis_tr](https://www.instagram.com/endometriozis_tr)

"EnDolu Yaşamak Mümkün" Canlı Yayın

Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma
Uzm. Fat. Alime Büyük

20 Mart Pazartesi
Saat: 20:00

[endometriozis_tr](https://www.instagram.com/endometriozis_tr)

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



**EN-DOLU
YAŞAMAK
MÜMKÜN**

Endometriozis
(Çikolata Kisti Hastalığı)
Farkındalık yaratma amaçlı sunum

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

Aşık Veysel Kültür Derneği
Hürriyet Caddesi No 45
Dikmen



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





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

**ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİNDE
PROGESTERON VE PROGESTİNLER**

30 MART 2023
PERŞEMBE | 21.00 - 22.30

**PROF. DR. KORAY
ELTER**

**PROF. DR. BERNA
DILBAZ**

GELECEK DÖNEM AKTİVİTELER

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

XVII. EndoAkademi
Endometriozis; Tanıdan Yönetime

3 EYLÜL 2023
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Konferans Salonu

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

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

Organizasyon Sekreteryası
EMT
Adres: 19 Mayıs Mah. 19 Mayıs Cad. Nova Bazen Center
No: 4, 26100 İğne İnanlar
Tel: 0 272 381 44 00 Faks: 0 272 268 60 76
E-posta: endo-edenoglu@net

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



ENDOMETRİOZİS
ADENOMYOZİS
DERNEĞİ
2007

14. yıl
2009-2023



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

24 EYLÜL 2023
Ankara HiltonSA



Sempozyum Başkanları
Yusuf Aytac Tohma
Ümit İnceboz

Organizasyon Sekreteryası



FIGÜR

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

C ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

EEL WEBINAR Programı 2023

EEL WEBINARS



Gaby Moawad, MD., PhD.,
USA

**ROBOTIC SURGERY IN DEEP
ENDOMETRIOSIS**

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

DATE : 10 JANUARY 2023

TIME : 7.00 PM CET

live.euroendometriosis.com

EEL WEBINARS



Lisa Trommelen MD. and
Marissa Harmsen MD., Netherlands

JUNCTIONAL ZONE AND
ADENOMYOSIS

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

DATE : 14 FEBRUARY 2023

TIME : 7.00 PM CET

live.euroendometriosis.com

EEL WEBINARS



Adrien Crestani, MD., PhD. France

SCLEROTHERAPY IN OVARIAN
ENDOMETRIOSIS
EVIDENCE AND ALTERNATIVES

Moderation: Harald Krentel, MD., PhD.
Germany

DATE : 14 MARCH 2023

TIME : 7.00 PM CET

live.euroendometriosis.com



D 'ENDO UZMAN' RÖPORTAJI



ISABELLE THIMASSINI NAGGARA Röportaj: DR SEHER SARI KAYALARLI - DR EDA ÜREYEN

EAD: Günlük rutininiz nedir?

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

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

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

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

ITN: Büyük bir komplekse çalışıyoruz için gerçekten çok zor , komplekse vakalar da geliyor ve arız derin pelvik endometrioziste özellikle evelemede oldukça tecrübeli ve yeterli bir ekibiz .Bazen hastalar adneksial kitle ile refere edilen hastalar da oluyor ki ikinci ilgi alanım olmasına rağmen asıl ilgi alanım ve favorim derin pelvik endometriozis tanısı ve evelemesi.

EAD: Endometriozis tanısında sizi en çok zorlayan şey nedir ?

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

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

ITN: Hastanın hangi sebeple refere edildiği oldukça önemli, inferBite veya ağrı şikayetine göre değişir .inferBite ise overleri doğru değerlendirmek , over rezervini, tubalın iyi değerlendirilmek gerekir.Eğer hasta ağrı nedeni ile refere edilmişse özellikle de cerrahi yönlendirilmek açısından çok iyi bir haritalama gerekir. Lütfen halinde cerrahi ileEşime geçerek yeniden görüntüleme veya klinik değerlendirme yapılması gerekebilir, her ne kadar benign bir hastalık olsa da endometriozis cerrahisi birçok komplikasyonları eşlik edebilecek ameliyatlardır , gerekirse ameliyat odasında cerraha eşlik etmiş de olabilirler hem kendimizi test etmeye de faydası oluyor . Özellikle hastanın şikayeti ve hasta ile iletişim en önemli yol göstericidir.

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

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

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

ITM: Hastalık çok karmaşık ve her türlü yeni görüntüleme yöntemlerini öğrenmek zorundasınız. Eğer farklı teknikleri değerlendirmeyi öğrenmezseniz tanıda kısıtlanmış olacaksınız. Radyolog ve cerrahın iletişim halinde olması gerekse de radyolojik olarak görünmeyen lezyonlar cerrahi de görülebilir veya tam tersi cerrahi alanı derinliklerinde neler olduğunu radyoloji olmadan bilemeyebilirsiniz . Karşılaşmalı ve global olarak her işisine de hakim olmanız elinizi güçlendirecektir .



E SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

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

Ginekol Pol. 2023;94(1):41-45. doi:10.5603/GP.a2022.0150 Sabahatın Anıl Arı, Ali Akdemir, Gürdeniz Serin, Murat Ulukus, FaBh Sendag PMID: 36597750 DOI: 10.5603/GP.a2022.0150

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

Abstract

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

Results: A total of 18 women were identified, with a mean age of 32.3 ± 5.7 years. No significant decrease in lesion size was observed in the 1st and 6th-month controls after the use of dienogest ($p > 0.05$), while a significant decrease in VAS scores was detected ($p < 0.05$). After surgery, the decrease in both lesion size and VAS scores was found statistically significant ($p < 0.05$).

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

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

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

Contraception. 2022;92(1):50-59 Şeyma Dermanoğlu, Yuvuz Erme Şükür, Koray Görkem Saçınz, Batuhan Özmen, Murat Sönmez, Bülent Berkay, Ruşen Aytar, Cem Somer Atabekoğlu PMID: 36749809 DOI: 10.5935/1518-0537.20220067

Abstract

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

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

Results: The median ages of the cases and controls were 27 and 32 years, respectively ($p < 0.001$). The rate of recurrence was significantly lower in the spontaneous conception group when compared to controls (29.8% vs. 52.8%, respectively; $p = 0.001$). Our results showed no differences in the number, size, or side of the endometriomas in both groups. Multivariate logistic regression analysis showed significant independent effects of age (B: -1.66, OR [odds ratio]: 0.847, 95% CI [confidence interval]: 0.791-0.907, $p < 0.001$), recurrence (B: -1.030, OR: 0.357, 95% CI: 0.188-0.678, $p = 0.002$), and laparoscopic surgery rather than laparotomy (B: 1.585, OR: 4.879, 95% CI: 1.029-23.133, $p = 0.046$) for spontaneous conception.

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

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

4. Adenomyosis: Single-cell transcriptomic analysis reveals a paracrine mesenchymal-epithelial interaction

Involve the WNT/SFRP pathway (2023-7, doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.041. Online ahead of print. Sule Yildiz, Meric Kinali, Jian Jun Wei, Magdy Nilad, Ping Yin, Mazhar Adli, Serdar E Bulun PMID: 36736810 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2023.01.041

Abstract

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

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

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

Main Outcome Measures: Definition of the molecular landscape of matched adenomyotic, endometrial and myometrial tissues from the same uterus using scRNA-seq and comparison of distinct cell types in these tissues to identify disease-specific cell populations,

abnormal gene expression and pathway activation, and mesenchymal-epithelial interactions.

Results: The largest cell population in the endometrium was composed of closely clustered fibroblast groups, which comprise 36% of all cells and seem to originate from pericyte progenitors differentiated to estrogen/progesterone receptor-expressing endometrial stromal cells. In contrast, the entire fibroblast population in adenomyosis comprised a larger (50%) portion of all cells and was not

linked to any pericyte progenitors. Adenomyotic fibroblasts eventually differentiate into extracellular matrix protein-expressing fibroblasts and smooth muscle cells. Hierarchical clustering of mRNA expression revealed a unique adenomyotic fibroblast population that transcriptionally clustered with endometrial fibroblasts, suggestive of an endometrial stromal cell population serving as progenitors of adenomyosis. Four other adenomyotic fibroblast clusters with disease-specific transcriptomes were distinct from those of endometrial or myometrial fibroblasts. mRNA levels of the natural WNT inhibitors, named, secreted frizzled-related proteins (SFRP) 1, 2, and 4, were higher in these 4 adenomyotic fibroblast clusters compared with endometrial fibroblast clusters. Moreover, we found that multiple WNTs, which originate from fibroblasts and target ciliated and unciliated epithelial cells and endothelial cells, constitute a critical paracrine signaling network in adenomyotic tissue. Compared with endometrial tissue, unciliated and ciliated epithelial cells in adenomyosis comprised a significantly smaller portion of this tissue and exhibited molecular evidence of progesterone resistance and diminished regulation of estrogen signaling.

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

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

perspective Women Int. 2023 Feb 15;1-18. doi: 10.1080/07339332.2023.2177295. Online ahead of print. İrem Berna Güverç, Özlem Bazo PMID: 36794288 DOI: 10.1080/07339332.2023.2177295

Abstract

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

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

J Reprod Immunol. 2023 Mar;156:103834. doi: 10.1016/j.jri.2023.103834. Epub 2023 Feb 7. Ayşe Cihri Dogan, Murat Dogan, Çihan Togrul, Nadir Topfedaizi Ozkan PMID: 36773495 DOI: 10.1016/j.jri.2023.103834

Abstract

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

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

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

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

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

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

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

Health Care Women Int. 2023 Mar; 24(1-32). doi: 10.1080/07399332.2023.2191963. Online ahead of print. Elif Büşra Arslan, Semra Kocaöz, Ayşur Kızilemak PMID:36961454 DOI: 10.1080/07399332.2023.2191963

Abstract

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

F SOSYAL MEDYA

SOSYAL MEDYADA BİZİ TAKİP EDEBİLİRSİNİZ

f endometriozisturkiye

t endometriozistr

i endometriozis_tr

f groups/1356727754385803

y Endometriozis Derneği

in endometriosis

ENDOMETRİOZİS İLE İLGİLİ MAKALE ÖZETLERİ

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

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

