

ENDOMETRİOZİS &
ADENOMYOZİS
DERNEĞİ
2009

10. yıl
2009-2019

ENDOMETRİOZİS BÜLTEN

Temmuz 2019 / Sayı X



Her On Kadından Biri Endometriozis

www.endometriosis.org

ÖNSÖZ

MERHABA

Endometriozis Bültenin 10. sayısında yeniden sizlerle birlikteyiz. Bu sayımızda son dönemde yayınlanmış makalelere, alanında uzman farklı branşlarda hekimlerin bakış açılarını gözlemleyebilecek aynı zamanda her zamanki gibi endometriozis dünyasından haberlere ulaşacaksınız.

4 Temmuz da Denizbank Genel Merkez’de çalışanlara endometriozis anlattık. **Dr. Engin Oral** ve **Dr. Salih Yılmaz** tarafından gerçekleştirilen seminer yoğun katılımı ile gerçekleşti. Farkındalık toplantılarımızda üreme sağlığı ve endometriozis anlatmaya devam ettik.

‘**Endo Okulda**’ projemize ulaşabildiğimiz tüm okullarda devam ediyoruz. **12 Nisan 2019** günü **İstanbul Robert Koleji’nde** genç arkadaşlarımızla buluştuk. **Dr. Pınar Yalçın Bahat, Dr. Bahat Yüksel Özgör** ve **Dr. Fitnat Topbaş Selçuki**, yaklaşık 100 kişilik 11. Sınıf öğrencileri ile endometriozisi ve adet ağrılarını her yönü ile konuştu. Gelecek dönemde de tüm Türkiye’de ulaşabildiğimiz okullarda farkındalık toplantılarımızı yapmaya devam edeceğiz.

15 Haziran 2019’da **Başkent İnfertilite Günleri’nde** derneğimizden **Dr. Engin Oral, Dr. Ümit Inceboz, Dr. Banu Kumbak Aygün, Dr. Ercan Baştu, Dr. Hale Göksever Çelik, Dr. Yusuf Aytaç Tohma** ve **Dr. Hasan Onur Topçu** "Endometriozis ve Endometriozise Bağlı İnfertilite" konularındaki güncel bilgileri katılımcılarla paylaştılar.

Hekimlere yönelik Endoakademi toplantılarımızda aynı hızla devam ediyor. **16 Haziran’da** ise **Şanlıurfa’da Jinekolojik Endoskopi Derneği (JED)** ile ortak gerçekleştirdiğimiz **Endoakademi** toplantılarımızın **10.sunu** gerçekleştirdik. Yaklaşık 60 kişinin katılımı ile gerçekleşen toplantımızda Endometriozis’ i her yönü ile konuşup, hocalarımızın tartışmaları ile farklı bir boyutta inceledik. Canlı cerrahi’inde yer aldığı programda bölge de bulunan meslektaşlarımızla bir araya gelerek birlikte olmak çok keyifli idi.

Derneğimiz Dünya Endometriozis Derneği’nin çatısı altına aldığı dernekler arasına katılmış olup, Uluslararası platformda ki gücünü her geçen gün arttırmaya devam etmektedir.

Dr. Engin Oral, Romanya’da düzenlenen **2. Doğu Avrupa Endometriozis ve İnfertilite Kongresinde**, 16 ve 45 yaşta Endometriozis hastalığının yönetimi ve İleri evre endometrioziste yardımcı üreme yöntemleri konulu 2 konuşma yaptı.

Bültenimiz için yurt dışında endometriozise gönül vermiş meslektaşlarımızla buluşmaya ve röportaj yapmaya devam ediyoruz. Bu sayımızda; röportajımızı endometriozise uzun yıllardır çok emek veren tüm Dünya’da Endometriozis’in tanınmasında büyük emeği olan **Amerika’dan Sayın Dr. Camran Nezhat** ile gerçekleştirdik. Röportaj özetine ve videosuna e- bültenimizden ve web sayfamızdan ulaşabilirsiniz.

Bu bülten de Derneğimizin en güncel verilerle hazırladığı **Endometriozis ve Kanser** başlıklı kılavuza ulaşabilirsiniz.

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

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

Saygılarımızla,

Endometriozis & Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu

Endometriozis&Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu 2019

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



Prof. Dr. Yücel Karaman
(Başkan)



Prof. Dr. Engin Oral
(Başkan Yardımcısı)



Doç. Dr. Taner Usta
(Genel Sekreter)



Prof. Dr. Ümit Inceboz
(Sayman)



Prof. Dr. Ahmet Kale
(Üye)



Prof. Dr. Banu Kumbak Aygün
(Üye)



Prof. Dr. Ercan Baştu
(Üye)

Endometriozis e-Bülten, Endometriozis&Adenomyozis Derneği tarafından hazırlanmaktadır. Bülten'de yer almasını istediğiniz konular veya sorularınız olursa dr_pinaryalcin@hotmail.com ve baharyl86@gmail.com adresinden bize ulaşabilirsiniz.

İÇİNDEKİLER

A SEÇİLMİŞ MAKALELER

1. **Derin infiltran endometriozisli kadınlarda fibromyalji prevalansı** Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis.
Coloma, J. L., Martínez-Zamora, M. A., Collado, A., Gràcia, M., Rius, M., Quintas, L., & Carmona, F. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2019, 125(3), 215-220.
2. **Sürekli pelvik ağrısı ve endometriozis şüphesi olan kadınlarda azalmış ağrı eşikleri ve duyarlılık belirtileri** - Reduced pain thresholds and signs of sensitization in women with persistent pelvic pain and suspected endometriosis.
Grundström, H., Gerdle, B., Alehagen, S., Berterö, C., Arendt-Nielsen, L., & Kjølhede, P. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2019, 148(1), 1-8.
3. **Endometriozisin Doğal Olarak Oluştığı Sinomolgus Makaklarında Ağrı İlişkili Davranış ve Beyin Aktivasyonu** - Pain-related behavior and brain activation in cynomolgus macaques with naturally occurring endometriosis.
Yano, M., Matsuda, A., Natsume, T., Ogawa, S. Y., Awaga, Y., Hayashi, I., ... & Takamatsu, H. Human Reproduction, Volume 34, Issue 3, 2019, 485-492.
4. **Myometriumda Kannabinoid Reseptörlerinin Ekspresyonu ve Adenomyoziste Dismenore ile İlişkisi** - Expression of Cannabinoid Receptors in Myometrium and its Correlation With Dysmenorrhea in Adenomyosis.
Shen, X., Duan, H., Wang, S., Hong, W., Wang, Y. Y., & Lin, S. L. Reproductive Sciences, 1933719119833483. 2019
5. **Medikal Ooforektomi'ye Yanıt Veren Kronik Pelvik Ağrının Tedavisinde Cerrahi Ooforektomi: Yaşam Kalitesi Üzerine Retrospektif Bir Olgu Serisi**
Surgical Oophorectomy For The Treatment Of Medical Oophorectomy-Responsive Chronic Pelvic Pain: A Retrospective Case-Series On Quality Of Life Outcomes. Bates, J. L., et al. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2019, 22(1), 1-6.
6. **Vajinal Bromokriptin Adenomyozisli Kadınlarda Ağrı, Menstrüel Kanama ve Yaşam Kalitesini İyileştiriyor; Bir Pilot Çalışma** Vaginal Bromocriptine Improves Pain, Menstrual Bleeding and Quality of Life in Women with Adenomyosis; A Pilot study.
Andersson, J. K., Khan, Z., Weaver, A. L., Vaughan, L. E., Gemzell-Danielsson, K., & Stewart, E. A. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 2019, 148(1), 1-8.

B

C ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

D "ENDO UZMAN" RÖPORTAJI

E SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

F ENDOMETRİOZİS ve KANSER İLİŞKİSİ

G SOSYAL MEDYA

EDİTÖRLER

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

HAZIRLAMA KURULU

Uzm. Dr. Eda Üreyen Özdemir
Uzm. Dr. Yusuf Aytaç Tohma
Uzm. Dr. Aslıhan Dericioğlu
Uzm. Dr. Ayşegül Mut
Stj. Dr. Ali İhsan Nergiz

A SEÇİLMİŞ MAKALELER

1 DERİN İNFİLTRAN ENDOMETRİOZİSLİ KADINLARDA FİBROMİYALJİ PREVELANSI

Prevalence of fibromyalgia among women with deep infiltrating endometriosis.

Coloma, J. L., Martínez-Zamora, M. A., Collado, A., Gràcia, M., Rius, M., Quintas, L., & Carmona, F. International Journal of Gynecology & Obstetrics. (2019).on press

Giriş

Endometriozis, kadınlar arasında ağrı ve infertilitenin önde gelen bir nedenidir ve yaşam kalitesini ve üretkenliği ciddi şekilde bozabilir. Kadınlarda % 10'luk bir tahmini prevalansa ve önemli maliyetlere rağmen, endometriozis etiyojisi büyük ölçüde bilinmemektedir.

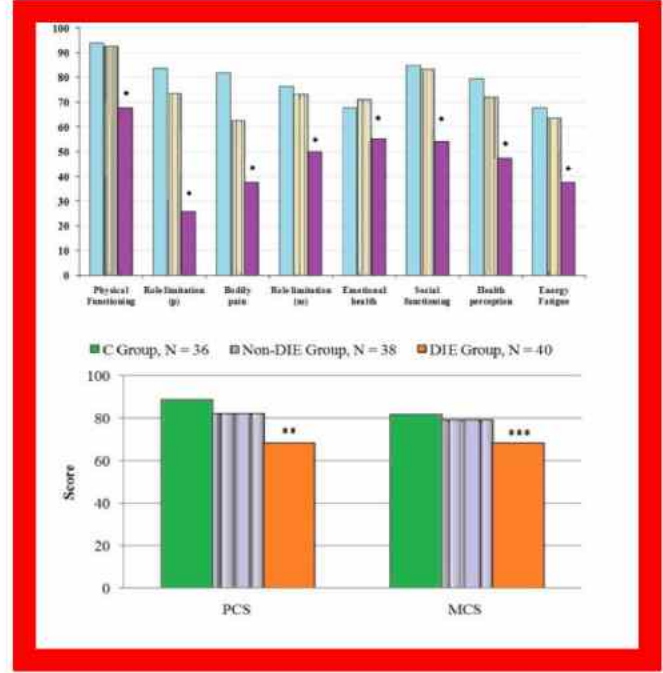
Endometriozisin nedenleri hakkında çok az bilgi sahibi olmakla birlikte, son yıllarda farklı araştırmalar endometriozis ile farklı otoimmün hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, astım ve atopi türlerini ilişkilendirmiştir. Bu nedenle, endometriozisli hastaların bu kronik hastalıkları geliştirme riskinin daha yüksek olabileceği öne sürülmüştür.

Son çalışmalar, endometriozisli kadınlarda fibromiyalji prevalansının yüksek olduğunu bildirmiştir, fakat başka bir çalışmada çelişkili sonuçlar olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, yüksek düzeyde ağrıya neden olduğu bilinen derin infiltran endometriozis (DIE) gibi farklı tip endometriozisli kadınlarda fibromiyalji prevalansı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı, farklı tip endometriozisli kadınlarda fibromiyalji prevalansını belirlemek ve fibromiyaljinin sağlıklıyla ilişkili yaşam kalitelerine (HRQoL) etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, preliminere gözlemsel vaka-kontrol çalışmasıdır, 6 Nisan 2015 ile 31 Mart 2017 tarihleri arasında, Barcelona, İspanya'da üniversitesi hastanesi olan Barcelona Clínic Hastanesi'ne başvuran kadınlar arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışma, üç grup kadında fibromiyalji tarama skorlarını ve tahmini fibromiyalji prevalansını incelemek için dizayn edildi: DIE'li olanlar (DIE grubu); ovaryan endometrioma veya yüzeysel endometriozis olanlar, ancak DIE olmayan (DIE olmayan grup); ve endometriozisi ve romatolojik veya otoimmün hastalığı olmayanlar (kontrol grubu). Çalışmanın tüm katılımcıları 18-40 yaşları arasındaydı ve vücut kitle indeksleri (VKİ) 30'dan azdı. Dışlama kriterleri, malignite veya malignite öyküsü, endokrin, kardiyovasküler, romatolojik, otoimmün veya sistemik enflamatuvar hastalıklar, prematur ovaryan yetmezlik veya menopoz durumu olarak belirlendi. Çalışmanın 6 ayı içerisinde gebe kalmış, emzirmiş veya bulaşıcı bir hastalık geçirmiş olan kadınlar da dışlanmıştır.

DIE tanısı, lezyonlar peritoneal yüzey altında 5 mm'den daha derinse kondu ve DIE'nin cerrahi yönetimi için yapılan laparoskopik prosedürün ardından histolojik olarak doğrulandı. DIE olmayan grup, 3 cm veya daha büyük bir ovaryan endometrioma için opere olan kadınlardı (TV-USG ile tespit edildi ve cerrahi işlem sırasında



doğrulandı). Kontrol grubu, endometriozis veya pelvik enflamasyon bulgusu göstermeyen, benign adneksiyal bir patoloji (örneğin, adnektomi, sistektomi veya tubal sterilizasyon) nedeniyle laparotomi yapılan, endometriozis şüphesi olmayan kadınları (klinik veya TV-USG incelemesine dayanarak) içermiştir.

Tüm katılımcılardan yaş, VKİ, etnik köken, eğitim düzeyi ve sigara içme durumu gibi klinik ve epidemiyolojik veriler toplandı. Kadınlardan ayrıca endometriozis ile ilişkili ağrının ölçülmesinde sıkça kullanılan bir araç olan görsel analog skala (VAS) ile dismenore, dispareni ve kronik pelvik ağrının şiddetini ölçmeleri istendi. Kadınlar, her ağrı algılarını 0 (ağrı yok) ile 10 (dayanılmaz ağrı) arasında 10 cm'lik bir çizgide derecelendirdiler; ortalama 7 veya daha yüksek VAS skoru ciddi olarak kabul edildi.

Cerrahi işlemden önce, tüm kadınlardan fibromiyalji taraması için yaygın ağrı ile ilgili dört ve yorgunluk ile ilgili iki maddeden oluşan Londra Fibromiyalji Epidemiyolojik Çalışma Tarama Anketini (LFESSQ), doldurmaları istenmiştir.

Dört ağrı kriterinin hepsi (LFESSQ-4) veya hem dört ağrı hem de iki yorgunluk kriterinin (LFESSQ-6) karşılanmasıyla fibromiyalji tanısı düşünüldü. LFESSQ-4 ve LFESSQ-6'nın fibromiyalji için duyarlılığı sırasıyla % 100 (% 95 CI, 90-100) ve % 93 (% 95 CI, 84 -100) olduğu ve özgüllüğü LFESSQ-4 ve LFESSQ-6 için sırasıyla % 53 (% 95 CI, 35-71) ve % 80 (% 95 CI, 66-94) olarak bildirilmiştir.

HRQoL anketi 36 maddeden oluşmaktadır ve sekiz sağlık kavramını değerlendirmiştir: fiziksel işlevsellik, fiziksel sağlığa bağlı kısıtlamalar, vücut ağrısı, enerji / yorgunluk, duygusal sorunlardan kaynaklanan kısıtlamalar, duygusal refah, sosyal işlevsellik ve genel sağlık algısı. Fiziksel QoL (fiziksel bileşen özeti; PCS) ve duygusal QoL (zihinsel bileşen özeti; MCS) özeti için toplam yüzdelik puan, ilgili fiziksel ve duygusal olarak ilişkili maddelerden elde edilmiştir.

Sonuç

İDIE grubunda, DIE olmayan gruptan veya kontrol grubundan, şiddetli ağrı semptomları (dismenore, disparoni ve ortalama VAS skoru ≥ 7 olan kronik pelvik ağrı) bildiren çok fazla kadın vardı. DIE grubundaki kadınlar fibromiyalji taraması kriterlerini, DIE olmayan grup veya kontrol grubuna göre daha yüksek oranda kadın karşıladı. LFESSQ-4 için, DIE, DIE olmayan ve kontrol grupları için değerler sırasıyla 31 (% 39), 12 (% 16) ve 6 (% 8), ($P = 0.009$), LFESSQ-6 için oranlar sırasıyla 22 (% 28), 8 (% 11) ve 4 (% 5), ($P = 0.008$) olarak bulunmuştur. Fibromiyalji prevalansı DIE grubunda, LFESSQ-4 ve LFESSQ-6 kriterlerine göre sırasıyla %7 (%95 CI, 1.8– 16.0) ve % 6.7 (%95 CI, 1.8–20.5) olarak bulunmuştur. Tahmini fibromiyalji prevalansı DIE olmayan grupta LFESSQ-4 ve LFESSQ-6 için % 2.8 [% 95 CI, 0-12] ve % 2.6 [% 95 CI, 0-12]) ve kontrol grubunda % 1.5 [% 95 CI, 0-10] ve% 1.4 [sırasıyla% 95 CI, 0-10])daha düşük izlenmiştir.

SF-36v2 boyut değerlerinin her biri DIE tanısı alan kadınlar için DIE olmayan veya kontrol grubundaki kadınlara göre daha düşüktü (tümü $P < 0.001$), bu da HRQoL'de anlamlı bir düşüğe işaret etmektedir. PCS ve MCS'nin yüzdelik puanlarına bakıldığında, PCS skoru DIE grubunda, DIE olmayan grup ve kontrol gruplarına göre (82.4 ± 9.2 ve 88.9 ± 10.3 ; $P < 0.001$) anlamlı olarak daha düşüktü. MCS de, DIE'li olan (68.1 ± 17.7) kadınlar için, DIE olmayan grup ve kontrol gruplarına (sırasıyla 79.1 ± 11.0 ve 81.9 ± 12.3 ; $P < 0.001$) göre anlamlı olarak daha kötüydü. DIE grubu için verilerin çok değişkenli regresyon analizinde, fibromiyalji kriterlerinin karşılanması, düşük PCS skorları ile açıkça ilişkili tek parametredir (-31.6 [% 95 CI, $-50.8 - 12.3$]; $P = 0.003$). Ayrıca, DIE grubunda fibromiyalji için tarama pozitifliği ve düşük MCS skorları arasında bir ilişki olduğu yönünde bir eğilim izlenmiştir (-1.7 [% 95 CI, $-3.6 - 0.1$]; $P = 0.061$).

Tartışma

Bu çalışmanın ana bulgusu, histolojik olarak doğrulanmış DIE ile başvuran kadın grubunda fibromiyaljinin prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğudur. Buna karşılık, fibromiyalji sıklığı, DIE olmayan ve endometriozisi olmayan kadınlar arasında benzerdi. Birçok çalışma, endometriozisli kadınların başka tıbbi hastalıklar için daha yüksek bir risk taşıyabileceğini göstermiştir. Bu çalışmayla birlikte, bu bulgular endometriozisli kadınların sadece endometriozis ile ilişkili sağlık sorunları nedeniyle değil, başka hastalıkları da olabileceğinden daha fazla tıbbi bakım gerektirebileceğini göstermektedir.

Fibromiyalji durumunda, nosiseptif C liflerinin sürekli aktivasyonu, uyarıcı amino asitler (glutamat ve aspartat) ile birlikte sürekli substance P(P maddesi)üretir. Bu nörotransmitterlerin sürekli salınımı, birincil afferent nöronları daha çok uyarılır hale getirerek hiperaljezi ve allodiniye sebep olabilir. Bu durum, bu çalışmada sürekli şiddetli ağrı tanımlayan DIE'li kadınların neden fibromiyalji geçirme ihtimalinin daha yüksek olduğunu açıklayabilir. DIE olmayan grupta fibromiyalji prevalansı sağlıklı kontrol grubundakine benzerdi. Bununla birlikte, şu anda, DIE ve fibromiyalji birlikteliğinin birlikte ortaya çıkıp çıkmadığı, birbirlerini geliştirmek için risk faktörü olarak hareket edip etmediği, lokalize veya yaygın ağrı bozukluklarından mı evrimleştiği, belirsizliğini korumaktadır.

Çalışma katı dahil etme ve dışlama kriterleri ile dizayn edilmiş, endometriozis tanısı histolojik olarak doğrulanmış ve fibromiyalji insidansı DIE'nin varlığına veya yokluğuna göre değerlendirilmiştir.

Çok değişkenli analiz fibromiyalji için pozitif testin mevcut çalışma popülasyonunun HRQoL'sini olumsuz etkilediğini göstermiştir. Beklendiği gibi, DIE'li kadınlar önemli ölçüde daha düşük HRQoL'ye sahipti. Fiziksel bileşen, DIE grubunda, DIE olmayan grup ve kontrol gruplarına kıyasla özellikle bozulmuştur.

Bu çalışmanın sınırlılıklarını özetlemek gerekirse, ilk olarak, örneklem büyüklüğü küçüktür ve diğer hastalıklarda fibromiyalji prevalansını analiz eden çalışmalara dayanarak seçilmiştir. İkincisi, fibromiyalji tanısı, sıklıkla yaygın kas-iskelet sistemi ağrısı, uyku güçlüğü, nöropsikolojik şikayetler ve hassas noktaları içeren klinik özelliklere dayanmamaktadır. Üçüncüsü, çalışma sonuçlarını etkileyebilecek olmasına rağmen, hormonal ilaç alan kadınlar da çalışmaya dahil edilmiştir(endometriozis veya kontrol grubu). Bununla birlikte, hormonal tedavi ile sınıflandırılan endometriozis ve kontrol grupları arasında fibromiyalji prevalansının ve HRQoL'nin subanalizi istatistiksel olarak farklı değildi. Dördüncüsü, çalışmanın yapıldığı dönemde çalışma popülasyonunda sigara içme prevalansı yüksek izlenmiştir ve sonuçları etkilemiş olabilir. Beşinci olarak, endometriozisli fakat DIE'siz kadınlarda ameliyat için ana endikasyon ovaryan endometriomadır ve izole peritoneal endometriozisli kadınlarda endikasyon çok düşüktür ve bu da çalışmanın bir kısıtlılığıdır. Son olarak bekleneceği gibi, DIE grubunda önceden operasyon öyküsü oranı yüksektir(%63) ve bu da sonuçları etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın sonuçları cerrahi ve histolojik olarak doğrulanmış DIE'si olan kadınlar arasında fibromiyalji prevalansının arttığını göstermektedir. Ayrıca, çok değişkenli analiz DIE'li kadınlarda ve fibromiyalji için pozitif bir taramaya sahip kadınların daha düşük bir HRQoL skoru olduğunu göstermiştir. DIE'li kadınlarda fibromiyalji riskinin artıp artmadığını doğrulamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Reduced pain thresholds and signs of sensitization in women with persistent pelvic pain and suspected endometriosis.

Grundström, H., Gerdle, B., Alehagen, S., Berterö, C., Arendt-Nielsen, L., & Kjølhede, P. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica, 98(3), 327-336. 2019

GİRİŞ

Endometriozis persistan pelvik ağrı (PPP) ile ilişkili östrojen bağımlı bir hastalıktır. Endometriozis ile ilişkili pelvik ağrının kesin mekanizması tam olarak anlaşılammıştır, ancak nosiseptif, enflamatuvar, anjiyogenetik, nörovasküler ve nöropatik mekanizmaların bir kombinasyonu ile ilişkili görünmektedir. Ağrı genellikle yaşam kalitesini (QoL) azaltır ve azalmış fiziksel ve zihinsel iyilik hali ile ilişkilidir.

Persistan ağrı durumlarına sahip kişiler, yaygın olarak genellikle merkezi sensitizasyon(CS) için vekil olarak kabul edilen azalmış ağrı eşikleri gösterirler. CS, hayvan modellerinde çeşitli duyuşal inputlara hiperaktif tepki veren dorsal boynuz nöronları olarak tanımlanır. Dorsal boynuzlar insanlarda aynı şekilde incelenemez. Bu nedenle, uyaran verilerek yaygınlığı azaltılmış ağrı eşikleri, vekil olarak kullanılır. Birkaç çalışma endometriozis ile ilişkili ağrıları olan kadınlarda yaygınlığı azalmış ağrı eşikleri ve CS olabileceğini göstermiştir, ancak hastalığın tedavisini optimize etmek amacıyla ağrı mekanizmalarını belirlemek için konuyla ilgili daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Daha önce yapılan kronik ağrı araştırmaları, ağrının öyküsü ve süresinin, duyarlılığı artırmada önemli faktörler olduğunu göstermiştir fakat şu ana kadar Bu PPP'li hastalar için ele alınmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, kanıtlanmış endometriozisi olan ve olmayan PPP'li kadınlarda ve sağlıklı, etkilenmemiş kadınlarda ağrı eşiklerini değerlendirmek ve bu kohortlarda ağrı eşığının pelvik ağrı süresi, yaşam kalitesi ve anksiyete ve depresyon belirtileri ile nasıl ilişkili olduğunu analiz etmektir.

MATERYAL VE METOD

Bu kesitsel gözlemsel karşılaştırmalı araştırma çalışmasını Aralık 2013 - Haziran 2016 tarihleri arasında gerçekleştirdik. Çalışmaya uygun olanlar 18-40 yaşları arasında PPP'si olan ve endometriozis şüphesiyle diyagnostik laparoskopi için güneydoğu İsveç'te bir üniversite hastanesi ve merkezi hastanenin Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran kadınlardı. PPP, dört ay veya daha uzun bir süre boyunca kendiliğinden bildirilen orta veya şiddetli pelvik ağrı olarak tanımlandı.

Dışlama kriterleri daha önce cerrahi olarak doğrulanmış endometriozis tanısı veya fibromiyalji gibi diğer teşhis konmuş kronik ağrı sendromu öyküsü, kronik baş ağrısı, artrit veya diğer eklem problemleri, sinir hasarı veya rizopati, anti-depresif ilaç tedavisi gerektiren akıl hastalığı veya zihinsel engellilik ve devam eden madde bağımlılığıdır. İsveççe konuşamayan veya anlamayan kadınlar gibi hamile veya emziren kadınlar da dışlandı.

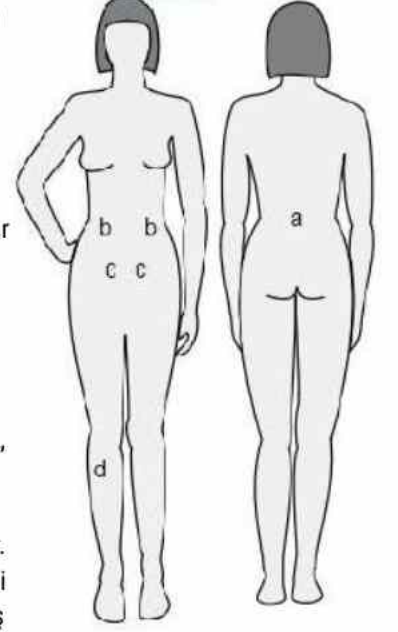
Pelvik ağrı veya endometriozis belirtisi gösterebilecek başka semptom öyküsü veya diğer herhangi bir kronik ağrı sendromu olmayan 18 - 40 yaşları arasındaki 55 sağlıklı kadın referans grubu oldu. Referans grubundaki kadınlar hastanelerde ve kliniğe bağlı üniversitedeki yerel reklamlar aracılığıyla toplandı.

Ağrı eşığı ölçümleri ziyaretinde, tüm katılımcılar üç anket doldurdu; ikisi QoL'yi, biri depresyon ve anksiyete belirtilerini değerlendirir. Algılanan QoL, iki genel ve yaygın olarak kullanılan anket formu, Kısa Form-36 (SF-36) ve EuroQoL-5 Boyut Anketi ile ölçülmüştür. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS) kendi kendine oylanmış anksiyete ve depresyon belirtilerini tespit etmek için kullanıldı. Daha yüksek puanlar daha iyi QoL veya daha fazla depresyon veya anksiyete semptomlarını gösterdi. Üç anket İsveççe kaynaklarında doğrulandı.

Duyarlılık kantitatif duyuşal testlerle tespit edildi. Bu, ağrı eşiklerini birçok farklı vücut lokasyonundan (ağrılı alanların içinde ve dışında) ölçerek ağrı algısını ölçen hassas ve biçimselleştirilmiş bir psikofiziksel testtir. Sıcak ve soğuk için termal uyaranlar genellikle basınç uyaranlarıyla birleştirilir.

Ağrı eşikleri vücuttaki altı noktada ölçüldü: a) beşinci lomber omurun hemen altındaki bel kısmının medial düzlemi, b) her iki taraftaki umbilikusa yedi cm lateralindeki karın duvarı, c) her iki tarafta orta hatta beş cm lateralden, simfiz pubisin hemen üstünde, ve d) baskın ayak üzerinde, tuberositas tibiae'den dört cm distalde bölgeleri, menstrüel ağrının varsayılan referans alanları ve d) bölgesi ise ağrısız kontrol referans alanı olarak değerlendirildi.

Sıcak ve soğuk için ağrı eşikleri Medoc TSA II NeuroSensory Analyzer(Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) ile kantitatif duyuşal testler kullanılarak ölçüldü. yüzey alanı 3x3 cm2 olan bilgisayar kontrollü bir termostat, 32 °C'lik bir bazalden, 0.3 °C/s ile 4.0 °C/s arasında değişen bir hızda arttırıldı (maksimum 50°C) veya azaltıldı (minimum 0°C). İlk ağrılı uyarının tespiti üzerine, katılımcılar stimülasyonu durdurmak için fareyi tıkladı. Termostatın sıcaklığı bilgisayar tarafından sıcak veya soğuk eşığı olarak kaydedildi. Termostat daha sonra 32 °C bazal sıcaklığına geri döndü. Her alanda 10 saniyelik aralıklarla üç tekrar ölçümü yapıldı. Hesaplamalarda her uyarının üç ölçümünün ortalama sıcaklığı kullanılmıştır.



Ağrı basıncı eşiklerini ölçmek için 1 cm² alana sahip probu olan elde tutulan bir elektronik algometre (Sometric AB, Hornby, İsveç) kullanıldı. Basınç yaklaşık 40 kPa/s sabit bir oranda uygulanmıştır. Kadınlara algılanan duyunun basınçtan ağrıya değiştiğini "dur" diyerek sözlü olarak göstermeleri talimatı verildi. Ölçüm, ölçümler arasında 10 saniyelik bir duraklama ile her konumda üç kez tekrar edildi. Üç ölçümün ortalaması hesaplandı ve basınç ağrısı eşiği olarak adlandırıldı. Sonunda, her modalite için ortalama değer (ısı, soğuk ve basınç) tüm lokasyonların ortalaması olarak hesaplandı ve analizlerde kullanıldı.

Üç uyarının test sırası ve vücuttaki lokasyonların sırası katılımcılar arasında rastgele değiştirildi, ancak bilgisayar programında ön ayar yapıldığı için soğuk için ağrı eşikleri her zaman ısı eşiklerinden önce belirlendi. Ölçümler ilk yazar ve kantitatif duyuusal testlerde deneyimli üç kadın araştırma hemşiresi tarafından yapılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmayı toplam 92 kadın tamamladı: PPP'li 37 kadın ve referans grubunda 55 sağlıklı kadın. PPP'li kadınların 13'ünde biyopsi ile kanıtlanmış endometriozis teşhis edildi. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmaktadır. PPP'li kadınlar referans grubundaki kadınlardan anlamlı olarak daha gençti ve daha düşük pariteye sahipti ancak sigara içenler daha sıkı.

Ağrı eşiklerinin ölçümlerinin sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir. Her lokasyon için eşikler gösterildi.

Tüm lokasyonların ortalama eşikleri Şekil 2'de gösterilmektedir. PPP'li kadınlarda, referans grubuna kıyasla üç uyarın içinde referans lokasyonu (TT4D, baskın bacak) dahil olmak üzere tüm anatomik bölgelerde anlamlı şekilde düşük ağrı eşikleri saptandı. Post-hoc testleri oybirliğiyle PPP'li tüm kadınların, referans gruba kıyasla anlamlı derecede sapma gösteren ağrı eşiklerine sahip olduğunu gösterdi. Biyopsi ile kanıtlanmış endometriozisi olan (13 kadın) ve endometrioz olmayan (24 kadın) kadınlar arasında lokasyonların herhangi birinde yada uyarı modalitelerinde ağrı eşiklerinde herhangi bir anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Düzeltilmiş p-değerleri ile gösterildiği gibi, yaş ve sigara içme alışkanlıklarına dair düzeltmeler yapılsa bile, sonuçlar aynı kaldı.

Tüm çalışma grubunda ortalama ağrı eşikleri ile pelvik ağrı süresi arasındaki korelasyonlar incelendi. Korelasyonlar, ölçülen tüm üç ağrı eşiği modalitesi için de istatistiksel olarak anlamlıydı. ($R = -0.28$, $p = 0.006$ sıcak için, $R = 0.27$, $p = 0.009$ soğuk için, and $R = -0.34$, $p < 0.001$ basınç için, sırasıyla).

PPP'li kadınlar, yaşam kalitelerini SF-36 ve EuroQoL-5 Boyut Anketinin tüm boyutlarında referans kadınlardan anlamlı olarak daha düşük puanlamış ve HADS'ye göre anksiyete ve depresyon belirtileri için referans kadınlardan anlamlı derecede daha yüksek puan almıştır. Genel olarak, PPP'li kadınların iki alt grubu arasında ölçeklerin hiçbirinde anlamlı fark bulunmadı.

Ağrı eşikleri ile QoL ve HADS formları arasındaki korelasyonlar, her ağrı uyarı modalitesi için ortalama değeri kullandı. PPP'li tüm kadınlar arasında, hem sıcak hem de soğuk ağrı eşikleri, basınç eşikleri dışında, vücut ağrısını kapsayan SF-36 boyutu ile anlamlı şekilde korele idi ($R = 0.45$, $p = 0.011$ sıcak için, $R = -0.56$, $p = 0.001$ soğuk için ve $R = 0.34$, $p = 0.059$ basınç için, sırasıyla). Üç ağrı uyarıcı modalitesinden hiçbiri SF-36 alt grup ruh sağlığı ile anlamlı korelasyon göstermedi (veriler gösterilmemiştir). Sadece soğuk ağrı eşiği HADS depresyon belirtileri alt ölçek ile anlamlı olarak korele idi ($R=0.35$, $p=0.037$).

Referans grubunda, üç uyarın modalitesinden herhangi biri ile SF-36 alt gruplarının bedensel ağrı veya ruh sağlığı veya HADS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışma PPP'li kadınlarda ve endometriozis semptomları olan kadınlarda ağrı eşiklerinde CS'nin göstergesi olan yaygın değişiklikler göstermiştir. PPP'likadınlarda, sağlıklı kadınların referans grubuna kıyasla, ısı, soğuk ve basınç açısından ağrı eşikleri anlamlı olarak daha düşüktü. Bununla birlikte, endometriozis tanısı doğrulanmış ağrılı kadınlar ile endometriozis bulunmayanlar arasında ağrı eşiklerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Korelasyon analizleri, 1)pelvik ağrı süresinin ağrı eşikleriyle ilişkili olduğunu ve 2) kadınların yaşadıkları ağrı (SF-36 bölgesi vücut ağrısı) ne kadar fazlaysa, soğuğa ve ısıya daha duyarlı olduğunu gösterdi.

Hayvan modellerinde uzun süren zararlı fiziksel veya patolojik uyarıcılar, merkezi sinir sisteminin ağrı algısını arttırdığı için CS'ye yol açar. CS için bir vekil olan klinik bulgular, bu çalışmada gözlemlendiği gibi, ağrı eşiklerinin genel, yaygın bir şekilde azaltılmasıyla ölçülebilir. Bu arada, ağrılı bölgede ama kontrol bölgesinde olmayan azalmış ağrı eşikleri, periferal hassasiyete bağlı olabilir. Endometriozisde, kektopik lezyonlar, lezyonların etrafında aktive olan inflamatuvar faktörler tarafından konsolide edilen zararlı sinyaller gönderir. Stratton ve diğ. Herhangi bir endometriozis öyküsü olan kadınların (geçmiş veya şimdiki), sadece PPP'li kadınlara kıyasla daha yüksek oranda duyarlılık gösterdiğini ve ağrısız kontrolleri olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, Laursen ve ark.'e göre, bulgularımız azalmış ağrı eşiklerinin görünür endometriozis lezyonlarının varlığı ile değil, sürekli ağrı durumuyla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, bulgularımız endometriozdan ziyade devam eden ağrının CS gelişimine katkıda bulunduğu "ağrı odaklı" hipotezini desteklemektedir.

Çalışma, pelvik ağrı süresi ve ağrı eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuş ve böylece kronik ağrı hastalarının diğer grupları üzerinde yapılan önceki çalışmaları doğrulamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, bu çalışma pelvik ağrılı kadınlarda bu ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız, ağrı süresinin duyarlılık gelişiminde çok önemli bir faktör olduğu konusundaki önceki önerileri desteklemektedir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları var. Kesitsel tasarım, azalmış ağrı eşiklerinin ağrı deneyiminin bir nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğunu tespit etmemizi engelledi. Pelvik ağrı süresi subjektif bir değişkendi ve yanlış hatırlama eğiliminde olan kadınlarda yanlış hatırlanmış olabilir. Pelvik ağrı ile ilgili olarak belirtilen alan hem bel hem de abdominal duvarı içerdiğinden, belirtilen somatik hiperaljezik ağrıyı değerlendirmek için noktalar iki taraflı olarak seçildi. Jeneralize CS'yi değerlendirmek için bu bölgelerin dışında sadece bir nokta seçildi.

Dört kişi kantitatif duyuusal testi gerçekleştirdi ve katılımcıları biraz farklı bilgilendirmiş olabilir veya ağrı basıncı testini farklı şekillerde yapmış olabilirler. Testi yapanlar, beklenti önyargısı riski oluşturabilecek olan gruba (pelvik ağrısı olan veya kontrol olan kadınlar) kör değildi. PPP'li kadınlar arasındaki ağrı eşiklerinde ve alt gruplardaki nispeten düşük birey sayısındaki eşitlik nedeniyle (endometriozis var ve endometriozis yok), korelasyon analizinde onları tek grup olarak analiz etmeye karar verdik.

Klinik uygulamada, çeşitli nedenlerden dolayı endometriozun tıbbi ve cerrahi tedavilerinde ağrının azaltılması ana amaçtır. CS gelişimindeki persistan ağrının sonucu, endometriozis ve endometriozisi düşündüren semptomların, kadın tıbbi tedavi istediğinde başından itibaren aktif olarak ve belki de daha agresif bir şekilde tedavi edilmekten fayda sağlayabileceğini vurgulamaktadır. Bu, ağrı süresi ve azalmış ağrı eşikleri arasındaki zamana bağlı bir ilişki bulgularımıza göre, insanların ciddi acı çekmesine ve QoL'nin azalmasına neden olabilecek bir durumun gelişmesini engelleyebilir veya en azından azaltabilir. Multidisipliner bir yaklaşımla araştırma ve tedavi için kapsamlı bir program izlenmelidir. Endometriozis şüphesinde geleneksel tedavi kısa sürede semptomları azaltmazsa, tanı yeniden düşünülmeli ve tanıyı doğrulamak için invaziv tanı araçları kullanılmalıdır. Tedavide daha sonra hem spesifik hastalığa hem de ağrı durumunun uygun şekilde yönetilmesine odaklanılmalıdır. Endometriozis ağrısının sonuçlarının arkasındaki "ağrı odaklı" mekanizmalara karşılık "hastalık odaklı" mekanizmalar daha önce tanımlanmış ancak daha fazla açıklama gerekmektedir.

SONUÇ

Kanıtlanmış endometriozis olan ve olmayan ppp'li kadınlar sağlıklı kadınların referans grubu ile karşılaştırıldığında ağrı eşiklerinde önemli ölçüde azalmış ağrı eşikleri ile bezer yaygın değişiklikler gösterdiler. Bu bulgular, CS'nin PPP'li kadınlarda genel bir özellik olabileceğini ve endometriozis varlığı ile ilişkisiz görüldüğünü göstermektedir, ancak ağrı durumunun süresi (kesitsel bir çalışmada değerlendirilmesine rağmen), duyarlılık gelişiminde itici bir güç olabilir.

3

Pain-related behavior and brain activation in cynomolgus macaques with naturally occurring endometriosis.

Yano, M., Matsuda, A., Natsume, T., Ogawa, S. Y., Awaga, Y., Hayashi, I., ... & Takamatsu, H. Human Reproduction. Volume 34, Issue 3Pages 469–478 (2019).

ÇALIŞMA SORUSU:

Endometriozisi doğal olarak oluşmuş makaklarda ağrı objektif olarak değerlendirilebilir mi?

ÖZET CEVAP:

Davranışsal, farmakolojik ve in vivo beyin görüntüleme bulguları, endometriozisli makaklarda ağrının ölçülebileceğini göstermektedir.

ZATEN BİLİNENLER:

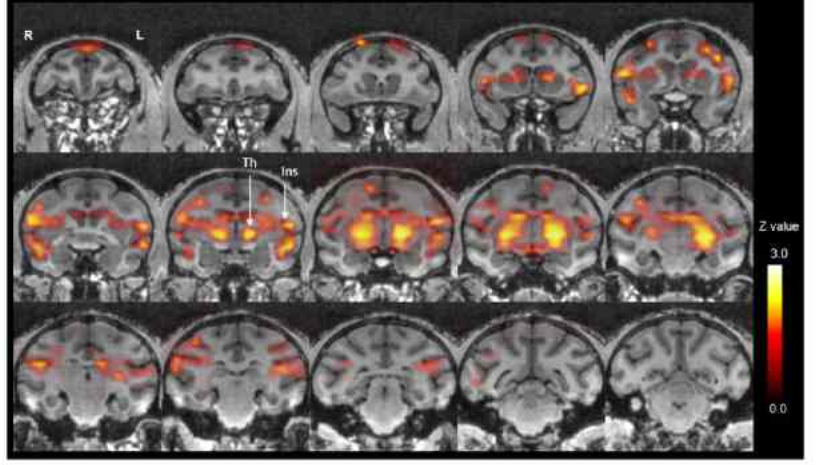
Endometriozis, abdominopelvik aşırı duyarlılık ile karakterizedir. Endometriozisin ağrıya yol açtığı mekanizma büyük ölçüde bilinmemektedir ve şu anda mevcut analjezikler sınırlı ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle, hem endometriozis ilişkili ağrının in vivo mekanizmasının daha iyi anlaşılması hem de yeni terapötiklerin test edilmesinde daha iyi yöntemlere ihtiyaç vardır.

ÇALIŞMA MODELİ, BOYUTU, SÜRECİ:

Endometriozisli beş sinomolgus makakında ağrı ilişkili davranış ve beyin aktivasyonu değerlendirildi. Üç sağlıklı dişi makak kontrol olarak kullanıldı.

KATILIMCI / MATERYAL, DÜZENLEME, YÖNTEM:

Abdominopelvik alanın kuvvete duyarlılığı algometre ile değerlendirildi. Analjezik ilaç morfinin tek dozluk kullanımının ve 2 aylık progesterin dienogest ile tedavisinin beyin aktivasyonuna etkileri ve blok tasarımı kuvveti uyarımı kullanan beyin alanlarının aktivasyonu, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile gözlemlendi.

**ANA SONUÇLAR VE ŞANSIN ROLÜ:**

Endometriozisli makaklarda ağrıya yanıt eşiği, sağlıklı makaklara göre anlamlı derecede azdı ($P = 0.0003$). Ek olarak zararlı olmayan ve morfin ve 2 aylık dienogest tedavisi ile indirgenmiş kuvvet, insula ve talamusu harekete geçirdi.

SINIRLAMALAR, DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER:

Periton kistleri gibi kistlerin AĞRIDAKİ spesifik rolü araştırılmamıştır. Zararlı olmayan stimülasyon, insula ve talamusu aktive ederken fMRI taramaları sırasında makaklar sedatize edildi. Mevcut bulguların daha büyük bir kohort çalışmaları ile doğrulanması gerekir.

BULGULARIN DAHA GENİŞ UYGULAMA ALANLARI: Bu çalışma, endometriozisi doğal olarak oluşmuş makaklarda merkezi hassasiyet ve buna bağlı ağrı davranışını göstermiştir. Merkezi sinir sisteminin değişen işleyişi gelecekteki mekanistik çalışmaların ve yeni terapötik tedavilerin geliştirilmesinin odak noktası olabilir.

4 MYOMETRİUMDA KANNABİNOİD RESEPTÖRLERİNİN EKSPRESYONU VE ADENOMYOZİSTE DİSMENORE İLE İLİŞKİSİ

Expression of Cannabinoid Receptors in Myometrium and its Correlation With Dysmenorrhea in Adenomyosis.

Shen, X., Duan, H., Wang, S., Hong, W., Wang, Y. Y., & Lin, S. L. Reproductive Sciences, 1933719119833483. 2019

ÖZET

Myometriumun özellikle birleşme bölgesinin (Junctional Zone- JZ) şimdilerde adenomyozisin patogeneğinde rolü olduğu belgelenmiştir. Kanabinoid reseptörlerinin endometriozisin oluşumuna ve ağrı algısına katıldığı gösterilmiştir. Ancak, adenomyozis ile ilişkisi henüz belirlenememiştir. Çalışmanın amacı, adenomyozisi olan ve olmayan uteruslarda myometriumda kannabinoid reseptör tip I (CB1) ve tip II (CB2) ekspresyonunu araştırmaktır. Adenomyozisli 45 premenopozal kadından ve adenomyozisi olmayan 34 kadından, JZ ve myometrium dış kısmından doku örneklerini topladık. CB1 ve CB2 messenger RNA (mRNA) ve protein ekspresyon seviyeleri, tüm örnekler Western blotting ve real-time kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu kullanılarak değerlendirildi. Dismenorenin ciddiyeti ve diğer veriler hakkında klinik bilgiler toplandı. Adenomyozisli kadınlarda hem CB1 hem de CB2 mRNA ve protein seviyelerinin kontrollerden anlamlı derecede yüksek

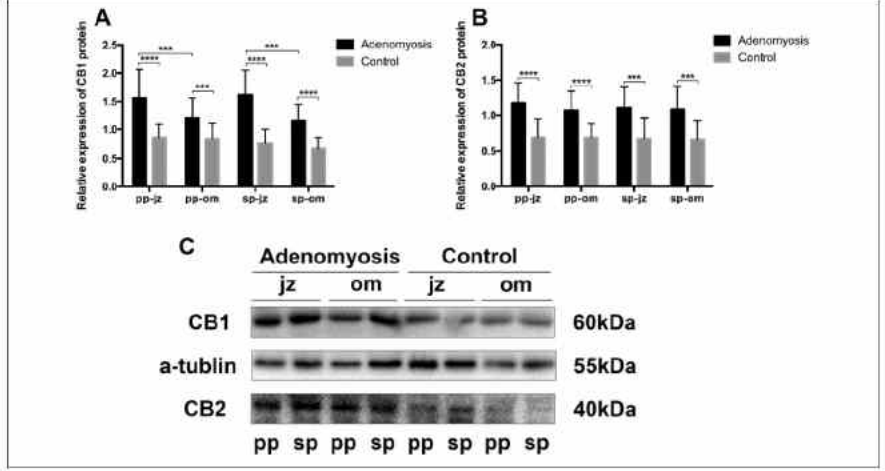


Figure 2. Relative expressions of cannabinoid receptor type I (CB1; A) and type II (CB2; B) protein in myometrium of uteri with or without adenomyosis. Representative Western blotting of CB1, CB2, and a-tubulin (C).

olduğunu ve JZ'deki CB1 ekspresyon seviyelerinin dismenore şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik. Bu veriler kanabinoid reseptörü CB1'in adenomyoziste dismenore patogeneğinde rol oynayabileceğini ve potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini düşündürmektedir.

5

Surgical Oophorectomy For The Treatment Of Medical Oophorectomy-Responsive Chronic Pelvic Pain: A Retrospective Case-Series On Quality Of Life Outcomes. Bates, S., & Li, A. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 41(5), 709-710. (2019).

HEDEF

Ameliyat öncesi medikal oofektomiye cevap veren kronik pelvik ağrılı (KPA) kadınlarda cerrahi oofektominin ağrı şiddeti ve yaşam kalitesi (YK) üzerine uzun dönem post-operatif etkisini belirlemek.

YÖNTEM

Uygun hastalar, jinekolog topluluğunun EMR'sinden tespit edildi. En az üç ay süren löprolid tedavisi ile ağrısı subjektif olarak iyileşmiş olan ve daha sonra bu ağrı için cerrahi oofektomi geçirmiş olan KPA'lı kadınlar dahil edildi. Katılımcılar, onaylanmış Endometriosis Sağlık Profili-30 YK anketinin modifiye edilmiş versiyonuna telefon aracılığı ile katılmıştır. Hem ağrı şiddetini hem de YK'yi puanlamak için beş noktalı Likert ölçeği kullanıldı;

1. löprolidten önce,
2. löprolidten sonra fakat ameliyattan önce ve
3. ameliyattan sonra.

BULGULAR

Haziran 2011- Nisan 2018 döneminde toplam 44 hasta incelendi. Hastaların yaş ortalaması 42.8 idi. Ameliyattan sonra geçen ortalama süre 31.9 aydı. Löprolid öncesi ortalama ağrı şiddeti

skoru (maks. 5) 4.56 idi, buna karşılık ameliyat sonrası 1.29'a karşılık idi ($p < 0.001$).

Löprolid öncesine karşılık ameliyat sonrası ortalama YK skorları (daha yüksek puan daha kötü yaşam kalitesine karşılık gelmekte), sırasıyla, genel işleyiş 3.93'e karşılık 1.16 ($p < 0.001$), egzersiz / eğlence 3.93'e karşılık 1.21 ($p < 0.001$), uyku 3.84'e karşılık 1.16 ($p < 0.001$) ve cinsel ilişki 4.14'e karşılık 1.59 ($p < 0.001$).

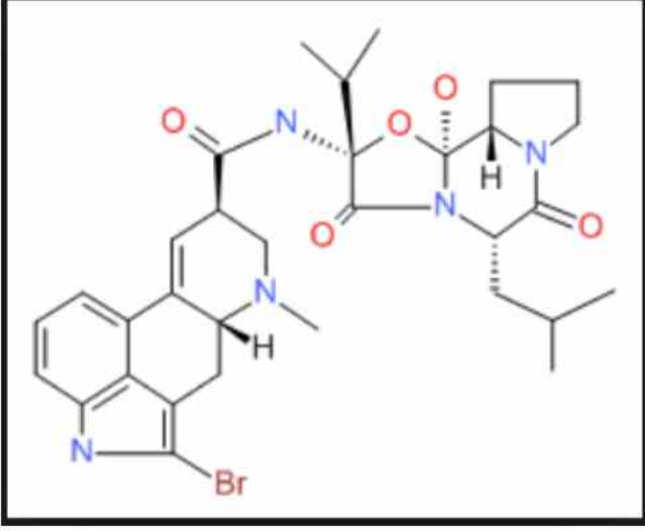


SONUÇ

Medikal oofektomiye yanıt veren KPA'nın cerrahi oofektomi ile tedavisi uzun sürede ağrı şiddetinde belirgin düşüşü ve tüm YK alanlarında belirgin bir iyileşmeyi sağlar. Jinekologlar, cerrahi oofektomi ile tedavi edilen löprolid yanıtı KPA'lı kadınların, ameliyat sonrası semptomların da sürekli ve önemli bir iyileşme göstereceğinden emin olabilirler.

Vaginal Bromocriptine Improves Pain, Menstrual Bleeding and Quality of Life in Women with Adenomyosis; A Pilot study.

Andersson, J. K., Khan, Z., Weaver, A. L., Vaughan, L. E., Gemzell-Danielsson, K., & Stewart, E. A Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. On press (2019).



GİRİŞ: Adenomyozis, ektojik endometrial bezlerin ve stromanın, hipertrofik ve hiperplastik bir alan ile çevrili biçimde myometriyum içinde bulunduğu benign uterin bir hastalıktır. Adenomyozisin semptomatolojisi ağır adet kanaması (HMB) ile pelvik ağrıyı içerir ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olur.

Adenomyozisin patogenezi bilinmemektedir; bununla birlikte, hayvan modelleri risk faktörü (3-6) olarak uterin prolaktin (PRL) konsantrasyonu artışını göstermiştir. PRL, insan endometriyumunda ve myometriyumda ve ayrıca hipofiz bezinde üretilir ve in vitroda düz kas hücresi mitojeni olarak işlev görür. Retrospektif bir insan çalışması, depresyon öyküsünün adenomyozis ile ilişkili olan bir faktör olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, hem murin hem de insan çalışmaları, adenomyozis gelişiminde antidepresanların etkisi ile PRL arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. PRL adenomyozis patogenezinde merkezi ise, uterin PRL'yi azaltmak olası bir tıbbi tedavi seçeneği olabilir. Dopamin agonisti bromokriptin, PRL'nin hipofiz sekresyonunu inhibe eder ve hiperprolaktinemi için altın standart tedavidir. Bromokriptin ucuz ve güvenlidir, ayrıca ciddi yan etkileri olmadan kullanılabilir. Vajinal uygulama iyi tolere edilir ve hiperprolaktinemili kadınlarda dolaşımdaki PRL seviyelerini azaltmada etkilidir; üstelik oral uygulamada görüldüğünden daha az gastrointestinal yan etkisi vardır.

Bu pilot çalışmada, adenomyozisli kadınlarda vajinal bromokriptinin hastalık semptomatolojisine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METODLAR: Bu pilot çalışma, İsveç'teki bir üniversite hastanesinden ve ABD'deki bir üçüncü basamak hastanesinden gelen katılımcıları içermektedir. Düzenli ağır menstrüel kanaması olan 35-50 yaşları arasındaki kadınlardan resimsel kan kaybı değerlendirme tablosu (PBLAC) > 100 olan, transvajinal ultrasonografi (TVU) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile adenomyozis tanısı konan kadınlar dahil

edildi. MRG'de (JZ) ≥ 12 mm, JZ diferansiyel > 5 mm ve JZ / myometriyum > % 40 ise hastaların adenomyozis olduğu kabul edildi. JZ'de kistik değişikliklerin varlığı da göz önüne alındı. TVU ile tanı Morfolojik Uterus Sonografik Değerlendirme MUSA terimleri ve tanımlarına dayandırılmıştır: düzensiz endometrial myometrial bileşke, myometriyal duvarının asimetrik kalınlığı, myometrial kistleri, myometriyumda fanshaped gölgelenme olmaması veya varlığı. Myometriumdaki adenomyotik lezyonların yaygınlığı < % 50 veya > % 50 olarak sınıflandırıldı ve vaskülerite ölçüldü.

Diğer dahil etme kriterleri arasında normal serum PRL, bariyer kontrasepsiyon kullanımı, sterilizasyon veya cinsel perhiz ve çalışma materyallerini okuma ve anlama kabiliyeti vardır. Dışlama kriterleri arasında doğum sonrası altı aydan az olması, şu anda emziren, umbilikal seviyede genişlemiş uterus, bromokriptin veya ergot alkaloidlerine ait kontrendikasyonlar, gonadotropin salgılayan hormon agonistleri veya antagonistleri, kontraseptif steroidler, intrauterin agonistleri veya antagonistleri, antidepresanlar veya opioid ağrı ilaçlarını içeren medikasyonların kullanımı alınmıştır. MRI veya TVU sonuçları endometriozis düşündürülen, prolaktinoma medikal öyküsü, Papanicolaou smear ya da şüpheli veya tanılı uterus, yumurtalık veya serviks malign hastalığı şüphesi olan yüksek dereceli skuamöz intraepitelyal lezyon olanlar da dışlandı. Tüm kadınlar yazılı ve sözlü bilgi aldı ve dahil edilmeden önce bilgilendirilmiş onam verdi. Kadınlar, 9 ay boyunca takip edildi, 6 aylık bir tedavi periyodu ve ardından çalışma ilacının kesilmesinden sonraki 3 aylık bir temizleme (wash-out) süresi dahil edildi. Ne katılımcılar ne de çalışma personeli tedaviye kör edildi.

Başlangıç değerlendirmesinin ardından vajinal bromokriptin başlandı. Orijinal protokolde deneklerin vajinaya günde 1 kez derinlemesine 1 tablet (2.5mg) yerleştirilerek başlaması ve 1-2 hafta sonra günde 2 tablet almasına dair talimat verildi. İlk 7 kadın arasında, dozajı arttırırken 3'ü yan etkiler (yorgunluk, baş dönmesi, bulantı ve baş ağrısı) nedeniyle dozu düşürdü. Bu nedenle protokol daha yavaş bir artışla değiştirildi. Kadınlar bir hafta boyunca günde bir kez vajinaya ½ tablet (1.25 mg) derin yerleşimle başlamış ve daha sonra 5 mg'lık bir doza ulaşana kadar haftalık ½ tablet artışıyla devam etmişlerdir. Kayıtlı denekler, tedavinin ilk ayında uyumu kontrol etmek ve bromokriptin yan etkilerini sormak için çalışma koordinatöründen haftalık telefon çağrılarını aldı. Deneğin başarılı bir şekilde 5 mg bromokriptin aldığı ilk gün çalışma günü 1 olarak kabul edildi. İlaç daha sonra 6 ay sürdürüldü.

Adet döngüsünün proliferatif fazında 3- ve 6. ay ilaçlarda takip ziyaretleri planlandı. Son ziyaret, çalışma ilacının kesilmesinden 3 ay sonra gerçekleştirilen 9 aylık bir takipti.

Semptomlardaki değişiklikleri değerlendirmek için çeşitli kendi kendine uygulanan onaylanmış anketler kullanılmıştır. Anketler kadınlar tarafından evde, adet döneminin son gününe yakın bir şekilde dolduruldu ve kliniğe getirildi.

PBLAC'a ek olarak, adet kan kaybını değerlendirmek için Aberdeen Menoraji Klinik Çıktılar Anketi (AMCOQ) kullanılmıştır. PBLAC, her adet dönemi boyunca, hijyenik ped ve tamponların kirlenme derecesine bağlı olarak kan

kayıbı hacminin subjektif bir değerlendirmesidir. PBLAC 100'den yüksek puan alanlar HMB olarak tanımlanır. AMCOQ kanama miktarını ve günlük yaşam üzerindeki etkisini değerlendiren 13 sorudan oluşmakta olup, yüksek puanlar kötü belirtilere işaret etmektedir. Ağrı değerlendirmesinde görsel analog skala (VAS) ve Kısa form McGill Anketi (MPQ) kullanılmıştır. VAS, ağrı değerlendirmesi için standart bir ölçektir (0-10 ölçeği) ve MPQ, ağrının üç özelliğini tanımlamak için 20 kelime grubunu kullanır. VAS ve MPQ'da daha yüksek skorlar daha şiddetli ağrı olduğunu gösterir.

Adenomyozis için hastalığa özgü yaşam kalitesi ölçeği olmadığından, uterin fibroidler ve endometriozis olmak üzere iki ilişkili hastalık için mevcut olan araçları kullanmayı seçtik. Uterin Fibroid Belirti Yaşam Kalitesi (UFS-QOL), sağlıkla ilgili yaşam kalitesini fibroidle yaşayanlarda (HRQL) değerlendirmede standart bir araç haline gelmiştir. Semptom şiddeti skoru (SSS) bu aracın birincil semptom ölçüsüdür; yüksek puan kötü semptom şiddetini gösterir. Daha yüksek UFS-QOL HRQL skorları, sağlıkla ilgili daha iyi yaşam kalitesini gösterir. Benzer şekilde, Endometriozis Sağlık Profili (EHP30), endometriozis semptomlarını değerlendirmek için standart bir araçtır. EHP30'u bu çalışmada talimatlardaki "endometriozis" terimi yerini "adenomyozis" terimine koyarak uyarladık. Araç, beş temel alanda (ağrı, kontrol ve güçsüzlük, duygusal refah, sosyal destek ve kişisel imaj) 30 sorudan ve iş, cinsellik, doğurganlık ve tıbbi tedavi ile ilgili 23 sorudan oluşan modüler bir anketten oluşmaktadır. Sadece modüler ankette kadınların "uygulanamaz" cevabını vermesine izin verildi. Kadın Cinsel Fonksiyon Endeksi (FSFI) cinsel işlevi de uygulandı.

Deneklere anketleri, döngülerinin proliferatif fazlarının son gününe yakın günlerde; başlangıçta, üçüncü, altıncı ve dokuzuncu aylarda tamamlamaları söylendi. Katılan kadınlara PBLAC raporlamasının standardizasyonu için tampon ve hijyenik ped verildi. Kadınlara, menstrüasyon sırasında 3-6 ve 9 ay boyunca herhangi bir nonsteroid anti-enflamatuar ilaç veya traneksamik asit tedavisi kullanmaktan kaçınmaları talimatı vermiştir. Anketlerden elde edilen puanlar başlangıç ile 3, 6 ve 9 ay arasında karşılaştırıldı.

SONUÇ: Bromokriptin tedavisi sonrası adet kanamasında değişiklikler hem PBLAC hem de AMCOQ anketlerinden elde edilen puanlarda, adet kanaması şiddetinde bir iyileşme olduğunu gösteren anlamlı bir azalma vardı. PBLAC anketleri için, başlangıçta 349 [292-645] ortalama puan, tedaviye devam ederken 6 ayda ($p < 0.001$) ortalama 242 [76-384] puanına düştü. Arzu edilen bu etkiler tedavinin kesilmesinden 3 ay sonra bile devam etmiş, ortalama skor 9. ayda 233'te [149-515] baskılanmış olarak kalmıştır ($p = 0.003$). Benzer şekilde, AMCOQ'da, başlangıçtaki 51 [40-61] skoru ile karşılaştırıldığında, puanlar 6 ayda 35 [21-48], ($p < 0.001$) ve 9 ayda 35 [24-47], ($p < 0.001$) 'de anlamlı derecede baskılandı ($p < 0.001$).

Bromokriptin tedavisi sonrası ağrıdaki değişiklikler: Genel olarak kadınların tedavi sırasında ağrı skorlarında belirgin bir iyileşme olmuştur ve 3 aylık yıkama döneminden sonra tedavinin devam etmesiyle etki devam etmiştir. VAS anketi için başlangıç ortalama skoru olan 5 [4-8.3], 6 ayda 2.2 [0.4-6.3] 'e düşürüldü ($p = 0.011$). Tedavinin etkinliği 9 ay devam etti ve ortalama puan 2.5 çıktı [0.4-5], $p < 0.001$. Ağrı değerlendirmesi için MPQ kullanıldığında da benzer sonuçlar görülmüştür. Başlangıçtaki ortalama 10 [5-22] skoru 6 ayda 6 [3-16] 'ya düşürüldü ($p = 0.025$) ve etkiler, tedavinin durduğu 3 ayın ardından 9. ayda 7.5'da sabitlendi [3-18], $p = 0.021$

Bromokriptin tedavisi sonrası semptomlarda ve yaşam kalitesinde değişiklikler: Kadınlarda semptomlar azaldı ve tedavi yaşam kalitesini arttırdı. SSS'de, başlangıçta ortalama 60 olan [[44-72] ortalama puan 6 ayda 44 [28-59] 'a düşürüldü. UFS-QOL HRQL ile ölçülen yaşam kalitesi, 3- ve 6 aylık bromokriptin tedavisinden sonra kadınlarda iyileşmiştir (6 aydaki başlangıçtan 10 [4.3-21] ($p < 0.001$)). Diğer tüm ölçeklere benzer şekilde, yaşam kalitesi üzerindeki bu istenen etkiler, tedavinin kesilmesinden üç ay sonra [ortalama 9 ayda 13 [0, 29], $p < 0.001$] olarak kalmıştır (Tablo 3). EHP30 için, iki temel ölçekte tedavi ile belirgin bir iyileşme gösterilmiştir; ağrı başlangıçtaki 15.9 [9.0-9.5] seviyesinden 3.41 [2.3-34.1] ($P = 0.029$) 'e düşürülmüştür.

TARTIŞMA: Bu çalışma, vajinal bromokriptinin adenomyozisli kadınlarda yaşam kalitesini arttırırken adet kanaması ve ağrıyı önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Bu durum bromokriptinin yeni bir tıbbi tedavi olabileceğini düşündürmektedir. PRL'nin adenomyozisdeki rolünü ve semptomların hafiflemesine yol açan bromokriptin için etki mekanizmasını araştırmak adına daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmanın gücü, telefon görüşmeleri yoluyla yakın takip ve kadın pedleri ile tamponları vererek PBLAC'ın standartlaştırılmasını içerir. Birkaç sınırlama da bulunmaktadır. En önemlisi, kontrol grubu yoktu ve ne kadınlar ne de araştırmacılar tedaviye kör oldu ve böylece plasebo etkisi olasılığını arttırdı. Bu her zaman bir olasılık olsa da, tüm ölçütlerde iyileşme bildirilmemesi gerçeği bu gerekçeye karşı çıkmaktadır. Çalışmamız aynı zamanda, çalışma grubunun yaşı yüksek olduğu ve katılımcıların birçoğunun histerektomiden kaçınmak için şiddetle istekli olduğu için genellenebilirliği sınırlayabilen katılımcı biasına yatkındı. Genç kadınların, hormonal kontraseptiflere veya RİA'lara ihtiyaçları daha fazladır ve bu nedenle çalışmaya uygun değillerdir. Menopoza yakın kadınların tıbbi tedaviye daha genç kadınlardan daha istekli olmaları mümkündür. Tıbbi tedavi isteklerinin anketlerdeki puanlamaları üzerinde olumlu bir etkisi olabilir. Bu bir pilot çalışma olduğundan, tüm kadınlar aktif ilaçla tedavi edildi. Optimal semptom rahatlaması için hangi dozda bromokriptin gerektiğinin değerlendirilmesi için, plasebo kolu olan randomize, çift kör bir çalışmaya ihtiyaç duyulacaktır.

SONUÇ: Bromokriptin tedavisi sonrası adenomyozisli kadınlarda adet kanamasında, ağrı ve yaşam kalitesinde kayda değer iyileşme, bu sınırlı alternatif tedavileri olan yaygın hastalık için yeni bir terapötik ajan olduğunu göstermektedir. Adenomyozisde PRL'nin rolünü ve adenomyozisli kadınlarda semptom hafiflemesine yol açan bromokriptin için etki mekanizmasını araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.



YAPILAN AKTİVİTELER

ENDO OKULDA - İstanbul- İzmir

İSTANBUL ROBERT KOLEJİ

"Endo Okulda" projemiz kapsamında, 12 Nisan 2019 Cuma günü Robert Kolej'deydik. Lise 10 sınıfında okuyan yaklaşık 180 kişilik bir öğrenci topluluğuna "endometriozis"i anlattık. Bize destekleri için okul idaresine ve öğretmenlerine, öğrenme heves ve ilgileri için öğrencilere teşekkür ederiz.



İZMİR İSTEK OKULLARI



17 Nisan Çarşamba günü ise İzmir İstek Okulları'nda idik. 9. sınıf öğrencisi 50 gencimize, Dr Ümit İnceboz ile birlikte üreme sağlığı ve Endometriozis hastalığı hakkında bilgi verdik. Biyoloji öğretmeni Mülkiyet Şimşek, okul yönetimi ve değerli öğrencilerine ilgileri için teşekkür ediyoruz.

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

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

BAŞKENT İNFERTİLİTE GÜNLERİ



15 Haziran 2019'da Başkent İnfertilite Günleri'nde derneğimizden Dr Engin Oral, Dr Ümit İnceboz, Dr Banu Kumbak Aygün, Dr Ercan Baştu, Dr Hale Göksever Çelik, Dr Yusuf Aytaç Tohma ve Dr Hasan Onur Topçu "Endometriozis ve Endometriozise Bağlı İnfertilite" konularındaki güncel bilgileri katılımcılarla paylaştılar.

ŞANLIURFA ENDOAKADEMİ TOPLANTISI

10. EndoAkademi toplantısını 16 Haziran Pazar günü, Şanlıurfa'da Harran Üniversitesi'nde Jinekolojik Endoskopi Derneği (JED) işbirliği ile düzenledik. Toplantımızda vaka tartışmaları ile birlikte Canlı Cerrahi de yapıldı. Katılımcılara ilgileri ve değerli katkıları için teşekkür ederiz.





ENDOMETRİOZİS & ADENOMYOZİS
DERNEĞİ VE JİNEKOLOJİK
ENDOSKOPI DERNEĞİ
İşbirliği ile

X. ENDOAKADEMİ
DOĞU VE GÜNEYDOĞU
ANADOLU
2019

16 Haziran 2019 - Pazar, Şanlıurfa
Harran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Konferans Salonu
ENDO AKADEMİ BAŞKANLARI: M. Erdal Sak, Taner Usta

Destekleyenler



"Toplantı, Harran Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi
Konferans Salonu'nda düzenlenecektir"



DENİZBANK GENEL MÜDÜRLÜK FARKINDALIK TOPLANTISI

Farkındalık toplantılarımız kapsamında 4 Temmuz Perşembe günü **Denizbank Genel Müdürlüğü**'nde idik. **Dr Engin Oral**'ın konuk olduğu toplantıda, konuya son derece ilgiyle yaklaşan, genç ve dinamik bir kalabalıkla endometriozis, üreme sağlığı ve pelvik ağrı hakkında konuştuk. Bizi çok sıcak bir şekilde ağırlayan tüm Denizbank çalışanlarına teşekkür ederiz.

<https://www.youtube.com/watch?v=ffj-oFGybYk>



Dr. Engin Oral, Romanya'da düzenlenen **2. Doğu Avrupa Endometriozis ve İnfertilite Kongresinde**, 16 ve 45 yaşta Endometriozis hastalığının yönetimi ve ileri evre endometrioziste yardımcı üreme yöntemleri konulu 2 konuşma yaptı.



ADIM ADIM PROJEMİZ



Ülkemizde sivil toplum kuruluşlarını bir çatı altında toplayıp, sosyal sorumluluk projeleri için koşan ve yüzen gönüllüler vasıtası ile bir çok insanın hayatına dokunmuş kuruluşun bünyesindeki STK lardan birinin de artık Derneğimiz olmasının mutluluğunu yaşıyoruz. Bundan sonra farkındalık için koşarken aynı zamanda genç kızlarımızın farkındalık eğitimleri için ayrıca katkı sunabileceğiz. Sizlerinde destekleri ile daha fazla kadının hayatına dokunabileceğiz.

ENDOAKADEMİ XI

Endoakademi toplantılarımızın 11.cisini **20 Ekim 2019** tarihinde İstanbul Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Konferans Salonu'nda yapılacaktır. Program bilgileri kısa süre içinde ilan edilecektir.

ENDOSCHOOL 2019

16 -17 Aralık 2019 tarihlerinde İstanbul da 2. Sini düzenleyeceğimiz Endometriosis School of Turkey e uluslararası alanında duayen sayılan pek çok meslektaşımız katılacaktır.

Program bilgisi daha ayrıntılı olarak yakında ilan edilecektir.

ENDOMETRIOSIS SCHOOL of TURKEY - 2

December 16 - 17, 2019, Medtronic Innovation Center, Istanbul - Turkey
Course Directors: **Engin Oral, Ertan Sarıdoğan**
Course Coordinators: **Taner Usta, Ercan Baştu**



Day I (December 16, Monday)

08:00 - 08:30 Registration
08:20 - 08:30 Opening: The aim and objectives of the International Endometriosis School
Preschool Evaluation of The Participants (Keypad)

Session I

08:30 - 09:00 Diagnosis, classification and staging of peritoneal disease, endometrioma and deep infiltrating endometriosis
09:00 - 09:30 Imaging in endometriosis and adenomyosis
09:30 - 10:00 Endometriosis and infertility: reproductive outcomes
10:00 - 10:30 Current approach to management of adenomyosis
10:30 - 10:50 Discussion
10:50 - 11:10 Coffee Break

Session II

11:10 - 11:40 Medical treatment options for patients with endometriosis
11:40 - 12:10 Pain management in endometriosis
12:10 - 12:40 Management of endometriosis at the extremes of reproductive years
12:40 - 12:50 Discussion

12:50 - 15:30 **Live Transmission Session** 
(This session consist of 2 part; First: Ultrasonographic Live case demonstrations, Second; Live surgery transmission)
Live Ultrasonographic Demonstration of Endometriosis Cases
Live Surgery

Session III

15:30 - 16:00 Surgical techniques for endometriomas
16:00 - 16:30 Deep endometriosis: the road map
16:30 - 17:00 How can we prevent complications during endometriosis surgery: tips and tricks
17:00 - 17:30 Management of recurrent endometriosis after surgical treatment
17:30 - 17:50 Discussion



ENDOMETRIOSIS SCHOOL of TURKEY - 2

December 16 - 17, 2019
Medtronic Innovation Center, Istanbul - Turkey

Course Directors: **Engin Oral, Ertan Sarıdoğan**
Course Coordinators: **Taner Usta, Ercan Baştu**

Day II (December 17, Tuesday)

Session IV

Guidelines, Bowel Endometriosis and Complications

08:30 - 08:50 Useful anatomy for pelvic laparoscopic surgery
08:50 - 09:20 Bowel endometriosis: indication and surgical techniques
09:20 - 09:50 Current guidelines on endometriosis
09:50 - 10:00 Discussion

Hands On Training

10:00 - 10:30 Pig model for laparoscopy - Evaluation
10:30 - 12:30 **Training on live animal tissue**
*Practice of different energy types in live animal model
Bladder injury and repair
Dissection of the ureters and major pelvic vessels*

12:30 - 13:10 Lunch

13:10 - 16:00 **Training on live animal tissue**
*Ureteric injury and reanastomosis
Bowel injury and repair
Hysterectomy*

16:00 - 16:20 Coffee Break

16:20 - 17:20 **Wrap-up**
End of the course - Delivery of Certificates of Attendance
17:20 - 17:30 Postschool evaluation of the course by the participants (Keypad)

Invited International Faculty

<i>Ertan Sarıdoğan</i>	<i>Catrina Exacoustos</i>
<i>Joerg Keckstein</i>	<i>Mario Castellanos</i>
<i>Alessandra Di Giovanni</i>	<i>Vito Chiantera</i>
<i>Ernesto Bosch</i>	<i>Marcelo Ceccaroni</i>
<i>Sawsan As-Sanie</i>	<i>Gernot Hudelist</i>
<i>Natasha Curran</i>	<i>Natasha Curran</i>
<i>Mario Malzoni</i>	<i>Andrew Baranowski</i>
<i>Horace Roman</i>	

© ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER



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

ESHRE CAMPUS 2019

Eshre Campus kapsamında Almanya'nın Münster şehrinde yapılacak olan Derin Endometriozis konulu ayrıntılı çalıştay bilgilerine aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.
<https://www.eshre.eu/Education/Calendar-Campus-events/Deep-endometriosis/Programme>



Deep endometriosis – from pathophysiology to clinic

ASYA ENDOMETRİOZİS KONGRESİ

Agustos ayında Tayland da yapılacak olan 8. Asya Endometriosis Kongre ayrıntılarına link ten ulaşabilirsiniz. Kurucu başkanımız **Dr Engin Oral'da** konuşması ile derneğimizi temsil edecektir.
<https://www.ace2019thailand.com/>



WES 2020



Dünya Endometriosis Kongresi'nin abstaract başvuruları başlamış olup, kongre ile ilgili daha fazla bilgiye aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.

<http://endometriosis.ca/world-congress/wce2020/#2>

AGES FOCUS MEETING 2019

Dünya Endometriosis Derneği ve Avustralya Jinekolojik Endoskopi Derneğinin ortak gerçekleştirecekleri toplantı linkinden ayrıntıları öğrenebilirsiniz.

<https://ages.com.au/wp-content/uploads/2019/03/AGES-FM-2019-4pp-Program.pdf>



D "ENDO UZMAN" RÖPORTAJI

Prof. Camran Nezhat ile Röportaj



Kısa özgeçmiş

Camran Nezhat, modern cerrahinin babası olarak bilinmektedir. Video asiste laparoskopiyi ilk kez kullanıma sokmuştur. DaVinci Robot un jinekolojide kullanımına ve geliştirilmesine öncülük etmiştir. Laparoendoskopik Cerrahlar Derneği Mütevelli Heyeti Başkanı, Minimal İnvaziv Cerrahi Merkezi başkanı ve Stanford Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Cerrahi ve Jinekoloji Profesörü. 500'den fazla makale, kitap bölümü, özet, editöre mektup ve video sunumları yapmıştır. ACOG, ACS, ASRM ve Laparoendoskopik Cerrahlar Derneği'nden Excel Ödülü gibi sayısız ödül kazanmıştır. Daha yeni ödüller arasında ACOG 2004, ASRM 2004 ve ACOG 2005 sayılabilir. Journal of Fertility and Sterility nin yayın kurulunda yer alır ve the Journal of Society of Laparoendoscopic Surgeons yardımcı editörüdür.

20 Mayıs 2019



Interview with Camran Nezhat: About endometriosis and Endomarch

Merhaba Dr Nezhat ben Dr Salih Yılmaz. Sorularıma başlamadan önce size bize zaman ayırdığınız için derneğimiz adına çok teşekkür ederim. Bugün sizinle endometriozis ve adenomyozis hakkında konuşacağız.

1. Yıllardır endometriozis ile ilgilenen biri olarak bize endometriozisi sizin açınızdan anlatır mısınız?

Endometriozis üreme çağındaki kadınlar arasında sık görülen bir hastalıktır. Yaklaşık olarak 8-10 kadından 1'inde görülür. Tanım olarak uterusun(rahimin) içini döşeyen 'endometrium' olarak bilinen dokunun uterus dışında başka organlarda görülmesidir. Karın içerisinde tüm organları etkileyebilir. Sıklıkla üreme organları, barsaklar, idrar torbası tutulurken nadiren ureter (idrarı böbrekten idrar torbasına taşıyan boru) diyafram ve cilt tutulumu da görülebilir. Çoğunlukla ağrıya neden olur. Adet döneminde ve ilişki sırasında ağrı, bel ağrısı, barsak tutulumunda tuvalet esnasında ağrı, idrar torbası tutulumunda idrar yaparken ağrı, diyafram tutulumunda omuz ağrısı görülür. Bunun yanında kısırlığa da yol açar. Kadının hiçbir şikayeti yokken kısırlık nedeniyle ortaya çıkabilir. Çünkü endometriozisli hastaların sadece %40'nda ağrı görülür. Ağrı şikayeti olmayan, tüpleri açık, eşinin sperm testleri normal olan kadınların gebe kalamamasının altında çoğu zaman endometriozis vardır.

2. Söylediğiniz gibi endometriozis çok kompleks bir hastalık. Sizi bu hastalıkla ilgilenmeye iten sebep neydi?

Bildiğiniz üzere biz üç erkek kardeşiz ve üçümüz de jinekolog. Diğer kardeşlerim jinekolojik onkoloji ve tüp bebek ile de ilgileniyorlar. Bizim endometriozise olan ilgimiz yıllar önce aile üyelerimizde ve yakın arkadaşlarımızda endometriozis olması nedeniyle başladı. Endometriozis hakkında birçok araştırma yaptık ve endometriozisli hastalar cerrahide bir yeniliğe sebep olarak video laparoskopinin ortaya çıkmasını sağladılar. Biz endometriozisli hastalar sayesinde cerrahide birçok teknoloji geliştirdik ve şuan dünyanın her yerinde uygulanıyor. Bununla beraber dünyada bu konuda farkındalık az olduğu için tüm dünyada endometriozis farkındalığını arttırmak için Mart ayını tüm dünyada endometriozis farkındalık ayı olarak belirledik.

3. Benim de sıradaki sorum Endomart ile ilgili olacaktı. Endomart nasıl doğdu?

Bu mükemmel bir soru. Ben, kardeşlerim ve jinekolog olan bir yeğenim bir araya geldiğimizde tıptaki gelişmeleri, endometriozisi konuştuğumuzda yıllar içerisinde neleri göremediğimizi farkettilik. Ve bu konuda 'Endometriozis: Eski Hastalık, Eski Tedaviler' diye bir makale yayımladık. Kadınlardan eskiden beri bu hastalık nedeniyle çok acılar çekti. Geçmişte endometriozis ile ilgilenen kişiler olmuş fakat sonradan kimse ilgilenmemiş. Bu şekilde farkındalık bir artmış, bir azalmış. Biz bunu değiştirmek istedik. Kadınlara bu konuda daha farkında olmaları ve yardım istemeleri açısından güç vermek istedik. Bu yüzden Endomart'ı oluşturduk. Son 5 yılda bu konuda tüm dünyada çok fazla yol kat ettik. Sadece sağlık çalışanları değil toplumdaki herkes endometriozisi öğrenmeye başladı. Endometriozis, hipertansiyon ve diyabet kadar yaygın bir hastalık. Endomart sayesinde tüm dünyada endometriozis farkındalığı arttı ve bazı ülkelerde liselerde endometriozis farkındalığı için dersler verildi.

4. Bizde Türkiye'de iyi bir ekibiz ve farkındalık için çok fazla organizasyon yapıyoruz. Peki Endomart istediğiniz şeyleri başardı mı? Bu fikir ile neler başardınız?

Kesinlikle Endomart çok başarılı oldu. Türkiye endometriozis farkındalığı açısından gerçekten çok yol kat etti. Türkiye'de ve Kıbrıs'da birçok jinekolog endometriozis konusunda iyi işler yapmaya başladı.

5. Endomart'ın daha geliştirilmeye ihtiyacı var mı?

Öncelikle sizde desteklediğiniz için çok mutluyum. Evet geliştirilmesi gerekiyor. Endomart kadınlara, genç kızlara ve onların ailelerine endometriozis konusunda bilgiler verip farkındalığı arttıran, yardım eden ve her yıl giderek büyüyen bir organizasyon oldu. Daha çok hasta dahil olmaya başladı, daha çok farkındalık arttırıcı işler yapıldı. Ümit ederim ki non-invaziv (girişimsel olmayan) tanı testi buluruz, daha iyi cerrahi yönetim yaparız ve ilerlemesini önleriz. Umarım yıllar içerisinde ortaya çıkmasını, ilerlemesini önleriz ve hiç cerrahi operasyon yapmak zorunda kalmayız. Çünkü cerrahi demek komplikasyon demek. Endometriozis cerrahisi agresiv bir cerrahi sonuçta.

6. Sizin gibi deneyimli bir cerrah bunu söylüyor?

Yıllardır kardeşlerimle bu cerrahileri yapıyorum. Barsak, üreter, idrar torbası ve diyafram endometriozisi ameliyatları yaptık. Birçok zor vakaya girip, birçok teknik geliştirdik. Deneyimlerimizden daha konservatif olmayı öğrendik. Mümkün olduğunca cerrahi yapmamak, cerrahiye en son tercih olarak düşünmek ve eğer cerrahi gerekiyorsa bunun o konuda çok deneyimli kişiler tarafından yapılması ve olabildiğince organ koruyucu olarak yapılması gerekir. Çok agresiv olmamak gerekir. Bizim deneyimlerimize göre endometriozis ağaç gibidir. Ağacın tepesini keserseniz ağaç ölür. Endometriozisi traşlayarak çıkarmak barsak rezeksiyonunu, idrar torbası rezeksiyonunu ve sinir kesilmesini önleyecektir. Kalan hastalık içinde hormon ile onu kurutmak mümkündür. Unutmamak gerekir ki, endometriozis kanser değil, iyi huylu bir hastalık.

7. Bildiğiniz gibi günümüzde hala endometriozisin nasıl oluştuğunu bilinmemektedir. Bununla ilgili birçok teori olmakla beraber kesin nedeni hala bulunamamıştır. Gelecekte bunun bulunabileceğine inanıyor musunuz? Ve bunun için neler yapmalısınız?

Endometriozisin sadece tek bir nedeni yok, birçok nedeni var. Endometriozis tek bir hastalık değildir, bir çok değişik tipi olan bir hastalıktır. Bu özelliğini kansere benzetebiliriz. Bazı kanserler çok agresifken bazıları daha ılımlıdır. Gelecekte endometriozisin gerçek nedenini bulacağımıza kesinlikle inanıyorum. Benim tavsiyem endometriozis cerrahisi konusunda daha konservatif (organ koruyucu) olmak. Biz bu konuda yıllar içerisinde çok fazla zorlu ameliyatlar yaptık, endometriozisin barsak tutulumu, idrar yollarının tutulumu ve nadir yerlerin endometriozisi hakkında birçok makale yazdık. Bütün bu deneyimlerimizden çıkardığımız cerrahiye son seçenek olarak düşünmek, cerrahi düşünüyorsak da konservatif cerrahi uygulamalıyız.

8. Söylediğiniz gibi endometriozis hakkında çok büyük katkılarınız oldu. Geçmişe doğru baktığınızda endometriozis ile ilgili sizin şuan ki bakış açınızı değiştirecek bir hata veya yapmadığınız bir şey görüyor musunuz?

Evet, geçmişten bir şeyler öğrenmeliyiz. Eğer geçmişten bir şeyler öğrenmezsek biz de aynı hataları yapabiliriz. 'Endometriozis: Eski Hastalık, Eski Tedavi' makalesini yazdığımızda, yaklaşık 100 yıl önce bazı cerrahların önceden daha agresifken sonradan daha az agresif cerrahi yaptıklarını ve konservatif cerrahi önerdiklerini fark ettik. Eğer bu makalelerin tamamını eskiden okumuş olsaydım şimdiye kadar yaptığım cerrahileri yapmamış olurdum. Çünkü çok fazla cerrahi yaptım, çok fazla barsak rezeksiyonu, üreter rezeksiyonu yaptım, eğer bunları yapmış olsaydım komplikasyonlar olmazdı. Konservatif olup hastalığı traşlardım sonrasında da hormon tedavisi verirdim. Artık bu şekilde yaklaşıyoruz ve hastalarımız çok mutlu. Ne yazık ki şuan hala gerekli olmadığı halde çok agresif cerrahi uygulayan meslektaşlarımız var. Hastalar bu cerrahi işlemler sırasında komplikasyona maruz kalıyorlar. Onların da bunları dikkate alması gerekir. Biz artık agresif cerrahi önermiyoruz.

9. Endometriozisin cerrahisi hakkında çok fazla yol gösterdiniz. Endometriozis ile ilgilenmek isteyen genç jinekologlara endometriozisi yönetmeleri ve cerrahi becerilerini geliştirmeleri hakkında neler önerirsiniz?

Bu çok önemli bir soru. Kesinlikle cerrahi en son seçenek olarak düşünün. Cerrahi azaltın. Eğer cerrahi tedavi gerektiğini düşünüyorsanız onu en iyi yapacak kişiye bırakın. Geçmiş iyi bilin, literatürü iyi okuyun. 1970'den beri cerrahi yapan ve hala aktif olarak çalışan bir cerrah olarak benim deneyimlerimden çıkardığım, cerrahi az uygulayın, hastanın semptomlarına göre uygulayın. Örneğin bir hastanın şikayeti yoksa barsak veya idrar torbası rezeksiyonu yapmayın. İnfertilite için laparoskopi yapıyorsanız sadece tüpleri ve yumurtalıkları değerlendirin ve hastanın şikayeti yoksa barsak rezeksiyonu yapmayın. Benim tavsiyem eğer bir hastanın ağrısı varsa öncelikle olabildiğince medikal tedavi verin. Eğer cerrahi düşünüyorsanız da hastalığı sadece traşlayın.

10. Sizin ülkenizde endometriozis yönetimi nasıl oluyor? Bildiğimiz üzere sizin ülkenizde endometriozis merkezleri var, hastalar bu merkezlere nasıl başvuruyorlar?

Yıllardır bu işle uğraştığımız için ve bu konuda bir merkezimiz olduğu için hastalar ve diğer doktorlar bizi birçok şekilde duymuş oluyorlar ve hastaları bize yönlendiriyorlar. Aslında bir şekilde ağızdan ağıza yayılarak duyuluyor.

11. Türkiye hakkında neler düşünüyorsunuz?

Türkiye'yi çok seviyorum, Türkiye benim dünyada en fazla gittiğim ülke, her yıl gelirim. Burada kendimi evimde gibi hissediyorum. Çok fazla tanıdığım meslektaşım var.

E SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

1. A Rare Cause of Abdominal Pain: Scar Endometriosis.

Karapolat, B., & Kucuk, H. Emergency medicine international, p1-5. 5p.2019.

INTRODUCTION:

Scar endometriosis (SE) is a rare pathology that develops in the scar tissue formed on the anterior abdominal wall usually after a cesarean section. There have been instances of women presenting to emergency or general surgery clinics with abdominal pain due to SE.

MATERIALS AND METHODS:

This study retrospectively reviews 19 patients who were operated on in our clinic between January 2010 and January 2017 with a prediagnosis of SE and were reported to have SE based on their pathology results.

RESULTS:

The mean age of the patients was 30.8 years (range: 20-49 years). The body mass indexes of 12 (63.2%) patients were ≥ 25 . All patients had a history of cesarean section and 9 (47.4%) patients had undergone cesarean section once. With the exception of one patient who had her SE localized in her inguinal region, all patients had a mass localized on their anterior abdominal wall neighboring the incision and complained about cyclic pain starting in their premenstrual periods. The complaints began 2 years after their cesarean section in 10 (52.6%) patients. Mostly abdominal ultrasonography was used for diagnostic purposes. The lesions were totally excised and the SE diagnosis was made through a histopathological examination in all patients. No postoperative complications or recurrences were seen in any of the patients.

CONCLUSION:

Suspicion of SE is essential in women of reproductive age who have a history of cesarean section and complaints of an anterior abdominal wall mass and a pain at the scar site that is associated with their menstrual cycle. An accurate and early diagnosis can be established in such patients through a careful history and a good physical examination and possible morbidities can be prevented with an appropriate surgical intervention.

2.Laparoscopic low anterior resection for extragenital endometriosis (hybrid surgery: endoscopic guidance and laparoscopic surgery) - a video vignette.

Turan ACAR , & Mehmet HACIYANLI Colorectal disease,p74 ,2019,video presentation

Dear Editor;

Endometriosis is defined as the presence of endometrial glands and stroma outside the uterine cavity [1]. It was first defined by Recklinghausen in 1896, and described in more detail by Sampson in 1921. It most frequently occurs in the adjacent pelvic organs, and its location outside the pelvis is referred to as extragenital or extrapelvic disease. Extragenital endometriosis can affect all organs, but mainly the bowel and the urinary tract [2]. The most common site affected within the gastrointestinal tract is the rectosigmoid junction, followed by the ileum and the appendix [3]. Intestinal endometriosis is usually asymptomatic. However; gastrointestinal bleeding, nausea, vomiting, crampy abdominal pain, diarrhoea, constipation, and intussusception may also occur. Symptoms alone are not helpful in the diagnosis. The complaint in our case was rectal bleeding. Intestinal endometriosis can lead to narrowing of the lumen and subsequent obstruction by creating, in time, intestinal inflammation and fibrosis. Therefore, intestinal obstruction and perforation may occur. The majority of patients with intestinal endometriosis are diagnosed by laparoscopy or laparotomy [4]. In this case, we report one patient with endometriosis of the rectosigmoid colon lumen who underwent a laparoscopic low anterior resection (Video). A 32-year-old female presented to our hospital with a six month history of rectal bleeding. G1P1A0 (Gravida, Parity and Abortus), who gave birth by cesarean section, and was having regular menstrual cycles. Physical examination was normal and there were no palpable masses on rectal examination. A colonoscopy showed a submucosal mass with a diameter of 6-7 cm in the rectosigmoid colon (about 12. cm) which suggested malignancy, a gastrointestinal stromal tumor or endometriosis. Two biopsies were reported as nondiagnostic. A laparoscopic low anterior resection was performed as the mass was not suitable for endoscopic submucosal dissection. An intraoperative colonoscopy was performed in order to confirm the location of the lesion. Pathology reported extragenital endometriosis. She had an uneventful post-operative recovery and was discharged on the fourth day. Accepted Article This article is protected by copyright. All rights reserved. Management of complex endometriosis with rectal involvement can be more difficult than cancer surgery. In such patients, resection and anastomosis of the affected bowel segment is accepted as the best treatment option, and this can be performed safely laparoscopically.

3. Cyprus Women's Health Research (COHERE) initiative: determining the relative burden of women's health conditions and related co-morbidities in an Eastern Mediterranean population.

Hocaoglu, M. B., Gurkas, S., Karaderi, T., Taneri, B., Erguler, K., Barin, B., ... & Boynukalin, K. BMC women's health, 19(1), 50. 2019

Background

Cyprus is the third largest Mediterranean island with approximately 300,000 Turkish Cypriot and 700,000 Greek Cypriot residents. Due to the, to date, unresolved political circumstances, Northern Cyprus, has been relatively isolated from the rest of Europe for more than 45 years [1]. Although Cyprus has been a member of the European Union (EU) since May 1, 2004, the *acquis communautaire* is suspended in the northern part of the island [2], and unfortunately official collaborations between the north and south administrations and institutions have been absent. Consequently, population-level health data from Northern Cyprus have not been included in health statistics reported for Cyprus [3]. Moreover, there is an absence of population-level data on common benign women's health conditions such as endometriosis, uterine fibroids, polycystic ovary syndrome (PCOS) and related co-morbidities generally from the Eastern Mediterranean region. It is well established that women's cohorts such as the Nurses' Health Study from the USA [4] and the Million Women Study from the UK [5] have been crucial in investigating how various reproductive and lifestyle factors affect women's health. Hence, establishment of a resource to investigate women's health conditions and causal environmental and genetic factors that can be specific to populations is necessary for the Eastern Mediterranean populations. The Cyprus Women's Health Research (COHERE) Initiative aims to establish a women's health cohort in Cyprus, with current emphasis on the north for the above-mentioned reasons of data paucity to collect vital health, morbidity, and resource use data, and investigate factors affecting women's health and care seeking. COHERE Initiative is a population-based, cross-sectional study, based on a household/workplace sampling method utilising an extended version of the Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonisation Project (EPHect) questionnaire [6–11] that consists of validated instruments used in previous studies, targeting 10% of all women aged 18–55 (N = 8000) living in Northern Cyprus. Study participants completing the questionnaire also have the opportunity to provide a saliva sample for genotyping to understand the underlying genetic architecture of this population. Moreover, participants are invited to a clinical follow-up visit at a women's health clinic that includes a transvaginal or transabdominal pelvic ultrasound scan (USS) that provides clinical data on diagnosis of uterine fibroids, polycystic ovaries, and some endometriosis cases.

This study will provide the first systematically collected population health data for Northern Cyprus - an emerging region in Europe for which public health issues have been unexplored to date. The study will aid the understanding of regional women's health and illness patterns, and the personal, social and economic burden of symptomatology and disease. Disease rates, clinical profiles, and healthcare statistics of women in this population will be utilised to assess the relative burden of disease, and results will form the basis for targeted hypothesis-driven follow-up studies. Moreover, the Cypriot adaptation of the 'Mediterranean lifestyle' allows for investigation of the influence of both environmental as well as genetic factors specific to Eastern Mediterranean populations. With this study, the genetic architecture of the population will be unravelled to better inform future gene association studies, investigating genetic risk variants for disease/traits from this population. Moreover, given the genetic susceptibilities, it will lay the foundation to promote changes in potential environmental modifiers for common complex women's health conditions in the region. Furthermore, the health statistics that will be generated from the study will inform the health authorities about prevalence and distribution of certain women's health issues that can be used in development of data-driven health strategies in the region.

Study aims

This study aims to (1) estimate prevalence rates of gynaecological conditions and associated symptomatology, auto-immune, inflammatory, metabolic and pain co-morbidity profiles; (2) investigate how various reproductive and lifestyle factors affect women's health including diet, exercise, employment patterns, oral contraceptive use, childbirth and breastfeeding, family history of illness, in relation to a wide range of reproductive and endocrine conditions, (3) investigate the geospatial distribution of identified conditions in Northern Cyprus and also comparison of disease rates with other 19 centres collecting data using EPHECT based data collection tool, (4) understand the genetic architecture of this population by genotyping DNA extracted from saliva samples collected from a minimum of 1000 participating women, (5) quantify women's access to health care and estimate the economic burden of diseases such as endometriosis in Northern Cyprus, (6) gain insights into women's perceptions of research and interest in participation in subsequent follow-up studies.

Ethics

The study was approved by the Oxford Tropical Research Ethics Committee (OxTREC) of the University of Oxford (OxTREC reference: 37–17). The study also received local ethics approval from the Eastern Mediterranean University Ethics Committee (ETK00-2017-0240).

Eligibility

Women aged 18 to 55 years, who are either citizens of Northern Cyprus or have been residing in Northern Cyprus for the last 5 years, and who are able to give informed consent are eligible to participate in the study. Women younger than 18 or aged over 55, non-citizen women who have been residing in Northern Cyprus for less than 5 years, women who cannot understand the information on the participant information sheet or informed consent form due to being very unwell or illiterate will be excluded from the study.

Recruitment procedures

Participants are recruited through two different routes (Fig. 1): (i) Face-to-face recruitment where household/workplace visits are conducted by the research assistants to inform the women about the study and invite them to participate in the study. If women are interested in taking part, they provide informed consent and then complete the questionnaire. Additionally, they have the option of providing a saliva sample and/or undergoing an appointment at the women's health clinic for a pelvic USS. (ii) Online recruitment, which is promoted through dedicated social media (<https://web.facebook.com/KISAAInisiyatifi>) page and study page (<http://www.cohereinitiative.com>). Participants can anonymously complete the study questionnaire online. At the beginning of the questionnaire, they read the participant information sheet and complete an online consent. At the end of the online questionnaire, if they would like the opportunity to take part in the clinical follow-up or provide saliva samples, they are instructed to call the research assistants, using their assigned study participant codes from the online questionnaire. The research assistants arrange an appointment to meet the participant face-to-face to complete a written consent followed by saliva sample collection and/or scheduling of the women's health clinic appointment.

Study design

COHERE Initiative is a population-based cross-sectional study composed of two main steps (Fig. (Fig.1):1): (i) Baseline assessment includes informing participant, getting consent, collecting of questionnaire-based health and lifestyle data, taking anthropometric measurements, collecting saliva sample for DNA extraction and genotyping, (ii) Clinical follow-up includes a pelvic USS by an experienced gynaecologist.

Baseline assessment

All women are informed about the study and the consenting women are given a unique participant ID to be used throughout the study. Participants are asked to complete the baseline EPHeCT-based health questionnaire [10] with validated instruments used in previous studies either on paper or on tablet computer (Additional file 1). The questionnaire takes around 20–30 min. After the completion of the baseline health EPHeCT-based questionnaire, basic anthropometric measurements are taken from consenting women. A saliva sample is collected for DNA extraction from a subset of the consenting women. As the last item on the baseline assessment, women are provided with the food frequency questionnaire (FFQ) [12–14], which they can complete in their own time. There are two options to complete the FFQ: (1) Online, using their unique participant ID, they can login to complete FFQ with the given questionnaire web-link, (2) Paper-based, on which the research assistants put a sticker with the unique participant ID and hand the questionnaire to the participant to complete in their own time and drop their FFQ to the near-by questionnaire collection boxes. Clinical appointments for the consenting participants are given by the research assistant at the end of the baseline assessment at most within 2 weeks of their baseline assessment.

Clinical follow-up

At the clinical follow-up, participants undergo a pelvic USS performed by an experienced gynaecologist. Ideally, this is a transvaginal procedure but can be transabdominal if preferred by the participant. As well as being linked to the unique participant ID, scan reports are also provided to the participant in the form of a medical report.

Data collection tools

Expanded EPHeCT-based health questionnaire

Each consenting woman is asked to complete the EPHeCT-based health questionnaire. EPHeCT consists of a set of tools to standardise globally the collection of clinical/lifestyle data and samples across studies to allow for more effective large-scale international collaborative research studies on endometriosis. We have utilized the EPHeCT health questionnaire as the basis of this study questionnaire and expanded it to capture data on other benign women's health conditions such as uterine fibroids, polycystic ovary syndrome, various chronic pain conditions such as bladder pain and migraine, endocrine conditions such as thyroid conditions. The questionnaire was translated into Turkish, and then back-translated into English. Differences between the original English version and translated English version were compared by an expert panel. The Turkish version was revised where there were differences. The Turkish version was piloted in 100 Turkish Cypriot women of different age segments (Ages: 18–30; 30–40; 40–55) and education levels (Highest education attained: primary school diploma; high school diploma; university degree). Comments from the participants for any unclear questions were also incorporated to the final version. For the Turkish validated and published versions of the questionnaire, scales were identified and incorporated into the questionnaire including the SF36 v2 [15] and Pain Catastrophizing Scale [16].

Measurements

Research assistants take blood pressure, weight, height, waist and hip circumference measurements. Each measurement is taken twice; where there is a significant difference between the two measurements, a third measurement is also taken.

Saliva collection kits

Saliva samples are collected for DNA extraction for genotyping [17–19]. A total of 2 ml of saliva sample is collected by the participant actively spitting into an ORAGENE-saliva collection tube. The standard operation protocol that comes with the saliva collection kit is followed

by each participant and overseen by the research assistant. This is a risk-free, non-invasive method for high-quality DNA extraction from saliva samples.

Food frequency questionnaire

The last item on the baseline assessment is to provide women with the Food-Frequency Questionnaire (FFQ), which they can complete in their own time. The semi-quantitative food frequency questionnaire that has been validated for use in Turkish adults [12] is utilised for this cohort of women, and has also been used in a global study previously [13, 14].

Pelvic ultrasound scan (USS)

Either a transvaginal or transabdominal pelvic USS is conducted on consenting women at the clinical follow-up to examine their reproductive organs. The pelvic USS results provide clinical data on diagnosis of uterine fibroids, polycystic ovaries and some of the endometriosis cases. Both transvaginal and transabdominal USS are safe, risk-free tests routinely conducted in gynaecology clinics. Pelvic USS uses high-frequency sound waves (no radiation) to create images of the female reproductive organs and the pelvic cavity. Some participants may find transvaginal scans uncomfortable since it involves the transducer being inserted into the vagina and this would be inappropriate for women who are virgo intacta. Therefore, as an alternative, we are offering a transabdominal USS where the transducer moves only over the abdomen to image the pelvis.

Data management

All study data will be entered on a custom-made cloud-based survey platform maintained by our study technology funder DMD consulting with servers employing secure cloud computing environment located in Frankfurt, Germany. The cloud-based data are securely transferred to high-compliance University of Oxford servers on a monthly basis. Direct access will be granted to authorised representatives from the University of Oxford and any host institution for monitoring and/or audit of the study to ensure compliance with regulations.

The participants will be identified by a unique participant ID number in the database and nowhere in the electronic database, patient identifiable data are to be stored. Paper records (including consent forms) will be held in locked cabinets in the Chief Investigator's office at Eastern Mediterranean University during data collection. After data collection is finished, these will be transferred to University of Oxford premises and stored in a locked cabinet at the University of Oxford until 31st January, 2028 (end date of the study) and archived for another 10 years after the completion of the study.

Discussion

This study is the first population-based study that will collect data in a standardized way allowing for investigation of women health conditions, related co-morbidities and symptomatology from an Eastern Mediterranean population. The unique setting of the target Turkish Cypriot population will also provide critical insights into the successes and disparities of health-care among women living in an internationally under-represented community that may be applicable across the globe.

The standardised data collection tools utilised in the study will allow for comparison of disease rates, clinical profiles, and healthcare statistics of women in this population with at least 19 other EPHeC centres globally (<https://endometriosisfoundation.org/ephect/>) to better understand the relative burden of disease.

Moreover, the results of this study will form the basis for targeted, hypothesis-driven follow-up studies. They will facilitate addressing of the environmental factors, such as diet as well as the genetic factors causal for women's health conditions that may be specific to Eastern Mediterranean populations. The genetic architecture of women in Northern Cyprus will be revealed to better inform future genetic association studies.

This study is envisaged to promote evidence-based reproductive medicine in the region, not only benefitting the local population but also providing a basis for an Eastern Mediterranean women's health resource.

4. Examination of cervical swabs of patients with endometriosis using Fourier transform infrared spectroscopy.

Bozdag, G., Igci, N., Calis, P., Ayhan, B., Demiralp, D. O., Mumusoglu, S., & Yarali, H. Archives of gynecology and obstetrics, 1-8.2019

Abstract

PURPOSE:

There is no established non-invasive method to diagnose patients with endometriosis. As a nondestructive type of radiation, infrared light might be used for discrimination by causing vibration of the covalent bonds of the molecules when absorbed by the tissues. The aim of the study was to test whether cervical swab can be used to diagnose women with endometriosis using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR).

METHODS:

In this prospective case-control study, women between 18-45 years old and undergoing laparoscopy due to various reasons were recruited (n = 20). According to the findings during laparoscopy, patients were stratified as stage I-II or stage III-IV endometriosis groups. Women lacking any visible lesions of endometriosis were recruited as controls. A cervical swab was taken from all patients just before the surgical procedure and pulled into a tube containing saline solution. FTIR spectra were obtained and the fingerprint region (1750-850 cm⁻¹) was used for analyses.

RESULTS:

Finally, three samples in stage I-II, five samples in stage III-IV and five samples in the control group were analyzed. Hierarchical cluster analysis and principal component analysis were performed as the chemometric method. A total of ten observable peaks were detected in the absorbance spectra of samples. The peaks at 1450 and 1405 cm⁻¹ originating from lipids and proteins significantly increased in the stage III-IV endometriosis group when compared with controls. In addition, nucleic acid/carbohydrate ratio was significantly lower in the stage I-II group indicating that the alteration of the carbohydrate level might be important.

CONCLUSIONS:

Examination of cervical swab with FTIR spectroscopy might be a proper candidate for a non-invasive diagnostic approach of endometriosis.

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

Boynukalin, F. K., Serdarogullari, M., Gultomruk, M., Coban, O., Findikli, N., & Bahceci, M. Systems biology in reproductive medicine, 1-8.2019

Abstract

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

KEYWORDS: Endometriosis; ICSI; embryo morphokinetic

6. Comparison of the effect of isotretionin and alitretonin on endometriotic implants and serum vascular endothelial growth factor level: an experimental study.

Kulaksiz, D., Kart, C., Guven, S., Akbulut, K., Cobanoglu, U., & Deger, O. Gynecological Endocrinology, 1-4.2019

Abstract

OBJECTIVE:

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

STUDY DESIGN:

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

RESULTS:

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

CONCLUSIONS:

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

KEYWORDS: Alitretinoin; VEGF; endometriosis; isotretinoin; retinoid

7. The levels of matrix metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in different stages of endometriosis.

Bostanci Durmus A, & Sinem Caglar G J Obstet Gynaecol. 10:1-5.2019

Abstract

This study was designed to explore matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) levels and MMP-9/NGAL ratio in women with and without endometriosis diagnosed surgically and/or histopathologically. The correlation between biomarkers and the severity of the disease is analysed. The revised American Fertility Society classification system was used to determine the severity of endometriosis. Serum MMP-9 and Ca125, urine NGAL levels were measured in all participants. Serum MMP-9 levels were significantly higher in the study group (n = 60) compared to controls (n = 31) (15.0 pg/mL (6.0-143.0) vs. 12.0 (4.0-18.0), respectively; p=.002). MMP-9 levels were significantly higher in severe endometriosis compared to mild endometriosis subgroups (p<.001). No significant difference was found between NGAL levels in study and control groups (p>.05). The diagnostic value of MMP-9 and NGAL is not superior than CA-125 for endometriosis. Nevertheless, MMP-9 might be a potential predictive marker for advanced stage of the disease. Impact Statement What is already known on this subject? The gold standard diagnostic test for diagnosis of endometriosis is laparoscopy combined with histopathological confirmation of eutopic endometrial glands and/or stroma. Both invasiveness and possible accompanying complications limit the preference regarding the surgical approach. Among non-invasive markers none has been accepted as gold standard neither for diagnosis nor for determining the severity of the disease. MMPs are extracellular endopeptidases, which have a significant role in degradation and remodelling of extracellular matrix for cellular migration and invasion. Among these, MMP-9 has been shown to be higher in eutopic/ectopic endometrial tissue in women with endometriosis and has been suggested to have a role in pathogenesis of endometriosis by promoting invasion of the endometriotic lesions. NGAL is an acute phase protein, which is involved in a variety of physiological and pathophysiological processes. The molecule has also been revealed to correlate with endometriosis pathophysiology through the epithelial-mesenchymal transition process which is the basis for the onset of endometriosis. But also, NGAL which composes a complex with MMP-9 (MMP-9 and NGAL complex), has been shown to protect MMP-9 from autodegradation in vitro which might be a contributing factor for endometriosis pathophysiology. What the results of this study add? MMP-9 cut-off level for prediction of severe endometriosis is a novel finding obtained from this study with acceptable sensitivity and specificity. On the other hand, NGAL seems to have no significant value either for diagnosis of for determining severity of the disease. After all, MMP-9 might be an easy use acceptable biomarker for endometriosis but further studies on larger populations are needed. What the implications are of these findings for clinical practice and/or further research? MMP might be a potential non-invasive predictive marker for advanced stage disease.

keywords: MMP-9; NGAL; endometriosis; stage

8. Laparoscopic Diagnosis and Treatment of Obturator Nerve Entrapment Because of a Deep Infiltrating Endometriotic Nodule: A Case Report.

Kalkan, Ü. & Daniilidis, A Journal of minimally invasive gynecology, 26(4), 766-769.2019

Deep infiltrating endometriosis (DIE) is a particular form of endometriosis causing a variety of severe pelvic pain in women. The involvement of peripheral nerves by DIE implants is very rare. The most common involved site is the sacral plexus. There are few reported cases of involvement of the obturator nerve by DIE. To our knowledge, only 6 cases of symptomatic obturator nerve involvement by DIE have been described (according to PubMed database search in July 2018), and 3 of them were treated laparoscopically. We report a rare case of a deep infiltrating endometriotic nodule entrapping the right obturator nerve. Unlike the previously reported cases, patient history, clinical and laboratory data, and missed findings in previous imaging studies made our case difficult to diagnose. We successfully diagnosed the case and treated the patient with laparoscopic surgery. A video showing the surgery is also included. The recent follow-up in July 2018 (18 months after the operation was performed in January 2017) showed no signs or symptoms of recurrence or any other new complaints. The 18-month follow-up for this case is the longest follow-up data reported in the literature.

F ENDOMETRİOZİS ve KANSER İLİŞKİSİ

Guideline Düzenleme Kurulu

Dr. Cihan Kaya

Dr. Şebnem Alanya Tosun

Dr. Elif Göknur Topçu

Dr. Tolga Karacan

Dr. Dilek Buldum

Dr. Ümit İnceboz

Akış Şeması

1. Tanım ve Epidemiyoloji
2. Endometriosis ile İlişkilendirilebilen Over Kanserlerinde Olası Mekanizmalar
 - 2.1. Moleküler, İmmun ve Genetik Mekanizmalar
3. Endometriosis ile İlişkilendirilebilen Over Kanserlerinde Risk faktörleri
4. Endometriosis ile İlişkilendirilebilen Over Kanseri Tipleri
5. Endometriosis ve Endometriosis ile İlişkilendirilmiş Over Kanserlerinde Biyobelirteçler
6. Endometriosis ile İlişkilendirilebilen Over Kanserlerinde Prognoz
7. Endometriosis ve Non-Jinekolojik Kanserler
 - 7.1. Endometriosis ve Meme Kanseri
 - 7.2. Endometriosis ve Tiroid Kanseri
 - 7.3. Endometriosis, Melanom ve Diğer Cilt Maligniteleri
 - 7.4. Endometriosis ve Non-Hodgkin Lenfoma ve Diğer Non-Jinekolojik Kanserler
8. Adenomyozis ve Endometrium Kanseri İlişkisi
9. Referanslar

1. Tanım ve Epidemiyoloji

Endometriosis, endometrium tabakasının uterus dışında yerleşmesi ile tanımlanan kronik bir hastalıktır. 1 Lokalizasyonuna bağlı olarak; kronik pelvik ağrı, dispareni, dizüri, diskezi ve infertiliteye neden olabilen ciddi bir toplum sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. 2 Endometriosisin tahmini prevalansı reproduktif çağıdaki kadınlarda %7-15 iken fertilitate problemi olanlarda ise bu oran %50'ye kadar çıkmaktadır. 2 Hastalığın başlangıcı genellikle reproduktif yaşların erken dönemlerinde (30 yaş öncesi) olmasına rağmen tanı gecikmeleri (ort. 4-7 yıl) nedeni ile 35-44 yaş arası kadınlarda en yüksek görülme oranına sahiptir. 2

Endometriosis; kronik pelvik ağrı, dispareni, dizüri, diskezi ve infertiliteye neden olabilen ciddi bir toplum sağlığı sorunudur.

Endometriosis etiyolojisinde çeşitli teoriler ortaya atılmış olsa da en ikna edici olanı, menstruasyon sırasındaki endometrial dokuların fallop tüplerinden geriye doğru reflüsü ile over, periton veya diğer pelvik organlara endometrial hücrelerin implantasyonu sonucu oluştuğudur. 2, 3

Reproduktif dönemde görülen endometriosis için özellikle ektopik ve ötopik endometrial dokuyu stimüle eden dolaşımdaki östradiol ve östron miktarının arttığı erken yaşta menarş, 4-6 kısa menstrüel siklus döngüleri 7, alkol kullanımı 8 ve kafein tüketimi 9 artmış risk ile; parite 10, yüksek beden kitle indeksi ve oral kontraseptif kullanımı 11, 12 ise azalmış risk ile ilişkili bulunmuştur.

Kombine Oral kontraseptif (KOK) kullanımı ile endometriosis riski arasındaki ilişki ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. 13,14 Ancak OKS kullanımı ile endometriosis ilişkisine ait genel görüş, özellikle ağrı tedavisinde OKS kullanımı ile baskılanmış endometriotik odakların ilaç kullanımı bırakıldıktan sonra tekrar ortaya çıkabileceğidir.

Sigara ve endometriosis arasındaki ilişki net olmamakla birlikte, sigaranın dolaşımdaki östrojenleri azaltarak endometriotik odakların büyümesini azaltabileceği düşünülmektedir. 15 Ancak, Bravi ve ark., tarafından yapılan güncel bir meta-analizde ne sigara kullanımı öyküsü ne de günlük sigara kullanımı miktarı ile endometriosis arasında bir ilişki bulunmamıştır. 16

Bunun dışında yaşam tarzı ve beslenme şekillerinin tümör nekroz faktör alfa (TNF α), interlökin 6 ve diğer inflamatuvar sitokinler üzerindeki etkileri nedeni ile endometriosis gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Özellikle son yıllarda yapılmış olan bir çalışmada organik

kirleticilerden olan dioksin, poliklorobifenillerin ve bazı pestisidlerin endometriosis hastalarının omental ve pariyetal yağlı dokularında artmış oranda bulunduğu bildirilmiştir. 17 Fiziksel aktivite ile endometriosis arasındaki ilişki net olmamakla birlikte, uzun zincirli omega 3 yağ asidi tüketiminin endometriosis riskinin azalması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. 18

Çoğunlukla benign bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, son yıllarda endometriosisin ve özellikle ovaryan endometriomaların malign potansiyele sahip olabileceği düşünölmeye başlanmıştır. Yapılan geniş ölçekli çalışmalar sonucunda endometriosis zemininde ovaryan karsinom görölme oranının yaklaşık %2' civarında olduğu bildirilmiştir. 19

Kumar ve arkadaşları epitelyal over kanserleri'nin yaklaşık %19'unun endometriosis ile ilişkili olduğunu göstermiştir. 20 Melin ve arkadaşları da endometriosis tanısı almış genç kadınlarda endometriosis-ilişkili ovaryan karsinom görölmesi riskinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. 21

Endometriosis zemininde ovaryan karsinom görölme oranı %2' civarındadır.

Endometriosis ilişkili karsinomların daha sık oranda unilateral olduğu, endometriosis ile ilişkisiz karsinomların ise genel olarak bilateral ve asit ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Bu durum endometriosis ile ilişkili karsinomların kistin kendisinden kaynaklanması ve endometriosis ilişkili olmayan karsinomların ise kist içerisinde ayrıca büyümesi ile açıklanabilir.

2. Endometriosis ile İlişkilendirilebilen Over Kanserlerinde Olası Mekanizmalar

2.1. Moleküler, İmmun ve Genetik Mekanizmalar

Endometriosis, benign bir hastalık olarak kabul edilmekle birlikte malign tümörler ile benzer şekilde; kontrolsüz büyüme, neo-anjiogenez, lokal invazyon ve uzak yayılım vb. Gibi

özellikler gösterebilir. 22 Endometriosis ile ilişkili kanserler ve bunların oluşumunda meydana gelen moleküler ve immün mekanizmalar konusunda pek çok çalışma yapılmaktadır.

Kanser hücreleri tipik olarak genomik instabilite gösterirler. 23 Çoğu neoplazm monoklonaldır ve birçok çalışma endometrioziste de monoklonalite olduğunu göstermiştir. 24, 25 Son zamanlarda, endometriozisten atipik endometriozise ve maligniteye transformasyonu açıklamaya yardımcı birçok moleküler yolak öne sürölmüştür. Ayrıca endometriosis ile ilişkilendirilebilen over kanseri patogenezinde genetik ve epigenetik değişikliklerin rol oynadığına dair birçok çalışma mevcuttur. Bazı

çalışmalara göre, özellikle de endometrioid histolojik alt tipte, endometriosis lezyonlarının % 50'si ovaryan tümör patogenezindeki (K-RAS, PTEN, B-catenin/Wnt) genleri içeren kromozomal bölgelerdeki somatik genetik değişiklikleri barındırmaktadır. 26-28 Bunun dışında BAF250a proteini kaybı, HNF-1 β artışı ve östrojen reseptörlerinin kaybının atipik endometrioziste yaygın olduğu bildirilmiştir. 29

Endometriosis ile ilişkili ovaryan tümörler, daha çok tip 1 epitelyal over kanserlerine benzemekle birlikte endometrioid, berrak hücreli, müsinöz ve düşük gradeli seröz karsinom histopatolojik tipleri ile ilişkilidirler. 30

Özellikle endometrioid histolojik alt tipte, endometriosis lezyonlarının % 50'si ovaryan tümör patogenezindeki (K-RAS, PTEN, B-catenin/Wnt) genleri içeren kromozomal bölgelerdeki somatik genetik değişiklikleri barındırmaktadır. BAF250a proteini kaybı, HNF-1 β artışı ve östrojen reseptörlerinin kaybı atipik endometrioziste yaygındır.

i)Heterozigozite kaybı:Endometrioziste gösterilmiş olan tümör süpressör genlerin inaktivasyonu ile ilişkilidir. Heterozigozite kaybı sonucu gerçekleşen Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) gen inaktivasyonu endometriosis ilişkili over kanseri dönüşümünü erken aşamada başlatabileceği düşünülmektedir. 31

ii)PTENve K-ras: PTEN gen inaktivasyonu erken dönemde endometriosisin malign transformasyonunda rol oynayabilir. 23

Bir çalışmada berrak hücreli over karsinomlarının %8' inde, endometrioid over karsinomlarının ise %20 sinde PTEN mutasyonu gösterilmiştir. 32 Dinulescu ve arkadaşlarının tanımladığı fare modelinde, over yüzey epitelinde PTEN delesyonu ve K-ras ekspresyonunun uyarılması ile endometrial morfoloji gözlenmesi, bu genetik değişikliklerle birlikte endometriosisin kansere malign transformasyonu arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. 33 Ayrıca K-RAS mutasyonunun normal endometriosis ve atipik endometrioziste izlenmediği, ancak berrak hücreli karsinomun malign transformasyonu ile

PTEN gen inaktivasyonu, berrak hücreli ve endometrioid over karsinomlarında gözlenmekteyken, K-ras mutasyonu özellikle berrak hücreli karsinomun malign transformasyonu ile ilişkilidir.

ilişkili olduğu da gösterilmiştir. 27, 34

iii)Tümör protein 53: Bir tümör süpressör gen ürünü olan ve hücre döngüsünü düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan tümör protein 53 (p53) fonksiyon kaybı veya mutasyonu over kanseri gelişiminde sık görülen kritik bir problemdir. ³⁵ p53 kromozom kaybı ileri evre ve şiddetli endometrioziste de gösterilmiştir. ³⁶

Tip 2 epitelyal over tümörlerinde görülen yüksek dereceli seröz karsinomlar P53 tümör supresör gen mutasyonları ile birliktelik gösterebilir. p53 mutasyonu endometriozis ilişkili berrak hücreli over kanserlerinin %30'unda gözlenirken, endometriozis ilişkili endometrioid tip over kanseri ve endometrioziste bu mutasyon saptanmamıştır. ³⁷

p53 kromozom kaybı ileri evre ve şiddetli endometrioziste gösterilmiştir. Tip 2 epitelyal over tümörlerinde görülen yüksek dereceli seröz karsinomlar P53 tümör supresör gen mutasyonları ile birliktelik gösterebilir.

iv)AT-Rich Interactive Domain 1A (ARID 1A) : ARID 1A bir tümör süpressör genidir. Ökaryotlarda kromatinlerin yeniden yapılanmasında görevli BAF250a proteinini kodlar. Bu kompleks SWI/SNF kromatin remodeling kompleksi olarak adlandırılır ve hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, tümör süpresyonu ve DNA tamirinde görevlidir. ²³

Bazı çalışmalarda, ARID1A geni tarafından kodlanan BAF250a proteininin ekspresyon kaybı, atipik endometriozisin malign dönüşümü için kullanışlı bir belirteç olarak gösterilmiştir. ^{38, 39} Ancak atipik endometriozisin prekürsör lezyon veya inflamasyona dayalı bir histopatolojik bulgu olduğuna dair kesin kanıt yoktur.

ARID1A geninde mutasyon meydana gelmesi durumunda, hasarlı DNA'nın tamiri veya replikasyonunda hatalar meydana gelebilir ve karsinogeneze gidiş hızlanabilir. Wiegand ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tüm atipik endometriozis ve atipik olmayan endometriozislerin %86'sında ARID1A ekspresyonu kaybolmuştur. Ayrıca ARID 1A mutasyonu hem berrak hücreli hem de endometriozis ilişkili endometrioid tip over kanserinde de gösterilmiştir. ⁴⁰

ARID1A tarafından kodlanan BAF250a proteininin ekspresyon kaybı, atipik endometriozisin malign dönüşümü için kullanışlı bir belirteç olabilir.

v) Diğer Genetik Mekanizmalar : Endometrioid adenokarsinomda ise, B-catenin/Wnt mutasyonları izlenmektedir. ^{40, 41} Özellikle PIK3CA (fosfatidilinositol-4.5-bifosfat 3-kinaz, katalitik subunit alfa) ve PTEN genlerinde görülen fonksiyon kaybedici mutasyonlar siktir. Aksine yüksek dereceli endometrioid karsinomlar TP53 mutasyonları barındırırken, CTNNB1, PIK3CA ve PTEN mutasyonları görülmemektedir. ⁴² PI3K/AKT yolağının erken aktivasyonu komşu endometrioziste ve endometriozis ile ilişkili ovaryan karsinomda bulunmaktadır. Berrak hücreli karsinomların %40'ında PIK3CA somatik mutasyon ve %70 ARID1A yetmezlik olduğu bildirilmiştir. ⁴³

Ayrıca PIK3CA'nın atipik endometriozis oluşumunun erken evrelerinde de mutasyona uğradığı tanımlanmıştır. Bir başka çalışmada RUNX3 promotör metilasyonunun endometriozisli hastalarda kontrol hastalarına göre daha yüksek bir frekansta olduğunu, benign ovaryan endometriozise göre de endometriozis ilişkili ovaryan karsinomda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Endometriozis ilişkili ovaryan karsinom patogenezinde RUNX3 metilasyonu erken dönemde gelişmektedir. ⁴⁴

PI3K/AKT yolağının erken aktivasyonu EOK ile ilişkili bulunmuştur.

eEF1A2, PTCH2, PPP1R1AB ve XRCC5 genleri ise kansersiz endometriozis örnekleri ile kıyaslandığında ovaryan berrak hücreli karsinom ilişkili endometriozis örneklerinde daha çok saptanmıştır. Ayrıca StAR gen daha az görülür iken, SPINT1, Keratin 8, FoxM1B, FOLR1, CRABP1 ve Claudin-7 genleri endometriozis ilişkili ovaryan karsinomda ve ovaryan kanserlerde, endometriozis veya benign ovaryan lezyonlara oranla daha çok görülmüştür. Ayrıca endometriozis ilişkili ovaryan karsinomda, benign ovaryan endometriozis ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda hMLH1 metilasyon oranları olduğu bildirilmiştir. ⁴⁵

Proapoptotik aktivasyon faktörlerinden BAX, BIM ve γ H2AX ise bitişik endometrioziste, endometriozis ilişkili kansere oranla daha yüksek bulunduğu saptanmıştır. Bu durum preinvaziv endometriotik lezyonları karsinogenezden koruyan bir bariyer olarak değerlendirilebilir.

vi) Östrojenler: Başta meme, over ve endometrium olmak üzere birçok kanserin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. ⁴⁶⁻⁴⁸ Artmış östrojen düzeyleri endometrial hücrelerde proliferasyonu uyarır. Bu durum endometrotik kistlerin malign transformasyonunda rol oynuyor olabilir. ^{49, 50} Androjenleri

östrojene çeviren aromataz enzimi normal endometrium dokusunda olmamasına rağmen endometriotik odaklarda yüksek konsantrasyonda gösterilmiştir. ⁵¹ Ayrıca normal endometriumda bulunan ve östradiolü östrona çevirerek inaktive eden 17-beta hidroksi steroid dehidrogenaz tip 2 enzimi de endometriotik odaklarda bulunmazken, aksine östrondan daha potent bir östrojen olan östradiole dönüşümü sağlayan 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimi endometriotik odaklarda bulunmaktadır. ⁵² Ayrıca östradiol, siklooksijenaz 2 enzimini de uyararak Prostaglandin E2'yi artırır. O'Donnel ve ark. yaptığı çalışmada, over kanserinde östrojenlerin karsinojenik etkilerinin Östrojen reseptör (ER) alfa üzerinden olduğu belirtilmiştir. ⁵³ İnaktif endometriotik odaklara göre aktif odaklarda, hem ER alfa hem de ER beta'nın düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. ⁵⁴

Östrojenden östradiole dönüşümü sağlayan 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimi endometriotik odaklarda bulunmaktadır.

Bunlarla birlikte hepatik nükleer faktör beta, VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) , PDGF (platelet kökenli büyüme faktörü) düzeylerinin de berrak hücreli over kanseri ve endometriozis ilişkili endometrioid over kanserinde arttığı gösterilmiştir. ⁵⁵

Sonuç olarak, karsinogenez gelişimine kadar olan basamaklarda, endometriyotik dokunun kritik genlerdeki mutasyonları barındırma olasılığı üzerine birçok çalışma olsa da, bu genetik mutasyonların gerçek sıklığı ve önemi tam olarak bilinmemektedir. ARID1A, K-RAS, PTEN, B-catenin/Wnt ve mikrosatelit instabilitenin endometriozis ilişkili over kanseri progresyonunda önemli rol oynadığına inanılmaktadır. ARID1A mutasyonlarının endometriozis ilişkili karsinogenezisin temelini oluşturduğu düşünülse de, klinik önemi hala bilinmemektedir.

3. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanselerinde Risk faktörleri

Endometriozis, her ne kadar benign bir hastalık olarak kabul edilse de doku invazyonu, büyüme paterni, anjiyogenez ve azalmış apoptoz gibi özellikleri nedeni ile malign tümörlerin bazı özelliklerine sahiptir. ⁵⁶ Buna ek olarak birçok malign dokuda saptanan atipik hücrelerin endometriozis ilişkili epitelyal over kanserleri (EOK) için temel prekürsör hücresel değişiklikler olduğu bildirilmiştir. ⁵⁷ Atipik endometriozis (AE) hücrelerinin endometriozis ilişkili EOK' de görülme oranı %20-80 arasında değişmektedir. Bu büyük değişkenlik AE' nin patolojik tanısında fikir birliği olmamasından kaynaklanmaktadır. ⁵⁷

Endometriosis zemininde gelişen EOK'de çeşitli risk faktörleri sorumlu tutulmuştur. 58-60 Bunlar, artmış östrojenik aktivite, progesteronun anti proliferatif etkilerine direnç, somatik mutasyonlara neden olan ve oksidatif mekanizmalar sonucu ortaya çıkan yüksek demir seviyeleridir. Ayrıca oksidatif stres sonucunda artmış anjiyogenez ve demir seviyelerine bağlı olarak selektif DNA hasarlarının oluştuğu da düşünülmektedir. 61

Özellikle **östrojenden zengin ve progesterondan fakir bir mikroçevrenin** endometrioid tip karsinoma 35 ve **demir bağımlı oluşan oksidatif stresin** ise berrak hücreli tip over kanseri riskini arttırdığı bildirilmiştir. 61

Endometriosis benign bir hastalık olmasına rağmen malign tümörlere benzer özellikler gösterebilir. Özellikle atipik hücrelerin endometriosis ilişkili EOK'de rol oyandığı düşünülmektedir.

Yukarıda bahsedilen moleküler mekanizmalara ek olarak, bazı klinik parametrelerin de EOA açısından riski artırdığı ileri sürülmüştür. Endometriosis zemininde EOK riskinin **yaş** ile birlikte arttığı düşünülmektedir. 62 Özellikle 30 yaş altı kadınlar referans alındığında, 50 yaş ve üzeri endometriosisi olan hastalarda EOK riskinde 4.97 kat artış olduğu bildirilmiştir. 63 Bunun dışında **endometrioma boyutunun** da EOK gelişiminde etkisi olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. 63 Özellikle endometrioma çapının 9 cm ve üzeri olduğu durumlarda EOK riskinin arttığı rapor edilmiştir. 63

Endometriosis ile ilişkilendirilmiş EOK riskinin hormon kullanımı ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalarda, eksojen ya da endojen östrojen kullanımının EOK riskini arttırabileceği bildirilmiştir. 64 Ayrıca obezite ya da histerektomi sonrası karşılanmamış östrojen kullanımı ile de EOK riskinin arttırabileceği düşünülmektedir. 65 Bunun aksine, özellikle endometriosis semptomlarının tedavisinde kullanılan oral kontraseptiflerin EOK riskini azalttığı bilinmektedir. Özellikle 10 yıl üzeri kombine oral kontraseptif kullanımında, endometrizoisli kadınlarda EOK riskinin azaldığı bildirilmiştir. 66, 67 Gestajenler ya da GnRH agonistlerinin kullanımı ve EOK arasındaki ilişki, çalışmalardaki yetersiz hasta sayıları nedeni ile net olmasa da, Danazol kullanımının EOK riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. 68

Endometriosis ile ilişkili EOK'de, yaş ve boyut (>9cm) riski artırırken endometriosis cerrahisi bu riski azaltmaktadır. Eksojen östrojenin etkisi ise çelişkilidir.

Endometriozis ile ilişkilendirilmiş EOK riskinin endometriozis cerrahisi sonrası seyri ile ilgili çeşitli görüşler bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, endometriois nedeni ile tek taraflı ooforektomi ya da overlerin etkilenmediği durumlarda görülebilen tüm endometriotik odakların radikal olarak çıkarılması ile EOK riskinin anlamlı ölçüde azaldığı bildirilmiştir. ⁶⁹

Başka bir çalışmada diğer over yerinde bırakılsa bile etkilenmiş overin ekstirpasyonu ile bu riskin azaldığı bildirilmiştir. Bu durum özellikle AE hücre yükü ve inflamatuvar sürecin azalması ile açıklanmaktadır. ^{70, 71} Ancak, endometrioma varlığında histerektomi eklemenin EOK riskini azalttığına dair kanıt bulunamamıştır. Bu, özellikle endometrioma saptandığında EOK riskinin önceden artmış olması ve histerektomi eklemenin bu riski azaltmayacağı şeklinde yorumlanmıştır. ⁶⁹ Sonuç olarak endometriozis ile ilişkilendirilmiş EOK gelişmesinde ileri yaş, kitle boyutu, artmış östrojenik aktivite, artmış oksidatif radikaller suçlanmakta ve endometriozis cerrahisi ile bu risklerin en aza indirilebileceği bildirilmektedir.

4. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanseri Tipleri

Epidemiyolojik çalışmalar, endometriozisin özellikle berrak hücreli ve endometrioid karsinom olmak üzere, ovaryan karsinomun spesifik alt tipleri ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. ⁷²⁻⁷⁴ Şu an için literatürde genel kabul olan düşünce, endometriozisin yukarıdaki iki spesifik ovaryan karsinom için direkt prekürsor olduğu yönündedir.

Yapılan bir havuzlama çalışmasında ovaryan kanserler ile ilgili 13 vaka kontrol serisinde hasta tarafından beyan edilmiş endometriozis ile ovaryan kanserler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta tarafından beyan edilmiş endometriozis grubunda önemli oranda daha fazla berrak hücreli ovaryan karsinom, düşük dereceli seröz karsinom ve endometrioid invaziv ovaryan karsinom görülmüştür. ⁷⁵ Endometriozis ile müsinöz ovaryan karsinom, yüksek dereceli seröz karsinom ve borderline tümörler arasında bir ilişki saptanmamıştır. ¹⁸

Endometriozis hastalarında daha fazla oranda berrak hücreli ovaryan karsinom, düşük dereceli seröz karsinom ve endometrioid invaziv ovaryan karsinom görülür.

Scarfone ve ark. yaptığı bir araştırmada endometrioid subtipine odaklanılmıştır. Endometriozis ilişkili endometrioid karsinom ile endometriozis ile ilişkisi olmayan endometrioid karsinomun farklı klinik özelliklere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmadaki araştırmacılar hem endometriozis ilişkili endometrioid karsinom hem de endometriozis ilişkili berrak hücre karsinom

hastalarını çalışmaya dahil etmiş ve sonuç olarak endometriozis ilişkisiz vakalardan farklı olarak, genç kadınlarda daha yüksek prevalans görülmesi dışında farklı histolojik subtiplerin iki farklı klinik oluşum olarak kabul edilmesi gerektiğini önermişlerdir. ⁷⁶

Endometriozis ilişkili endometrioid karsinomlar genellikle daha erken evrede tanı alır ve yüksek oranda eş zamanlı olarak endometrial tümörler ile birliktelik gösterir. Endometriozis ilişkili berrak hücreli tümörlerde ise hasta klinik olarak genellikle asit olmadan pelvik bir kitle ile prezente olur ve endometriozis ilişkili olmayan kanserlerden daha iyi sağ kalım oranlarına sahiptir. Bunun nedeni endometriozisli hastaların daha sıkı takip edilmesinden olabilir ancak küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle sonuçların genellenmesi mümkün olmamıştır. Bir başka çalışmada ise endometrioid karsinomun %41.4, berrak hücreli karsinomun %3.8 oranında senkronize endometrial kanser ile prezente olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni hastalığıdaki yüksek miktardaki östrojenin, endometriotik kistlerin malign proliferasyonuna sebep olması yada ARID1A geninde mutasyonlar ile BAF250a ekspresyonunun kaybına neden olması olabilir. Ek olarak primer, asenkronize tümörlerin endometriozis ile ilişkili kanserlerde daha sık görüldüğünü belirtmiştir. ⁷⁷

Berrak hücreli karsinomların neredeyse %42'sinde BAF250a protein ekspresyon kaybı görülmektedir. Ayrıca bir çalışmada berrak hücreli karsinomun HNF-1 β -pozitif epitelyal hücrelerden, endometrioid karsinomun ise HNF-1 β -negatif hücrelerden kaynaklandığı bildirilmiştir.

⁷⁸

Sonuç olarak endometriozis, başta endometrioid ve berrak hücreli kanser olmak üzere artmış epitelyal ovaryan kanser ile ilişkilidir. Bunun nedeni hastalığıdaki yüksek östrojen konsantrasyonunun endometriotik kistlerin malign proliferasyonuna neden olması veya ARID1A gen mutasyonu ile BAF250a ekspresyonunun kaybı olabilir. Endometriotik kistlerdeki demir oksidatif strese neden olarak genetik mutasyonlara ve malign ovaryan kistlere yol açabilir.

Endometrioziste yüksek östrojen konsantrasyonu, ARID1A gen mutasyonu ve demire bağlı artmış oksidatif stres EOK ile ilişkilidir.

5. Endometriozis ve Endometriozis ile İlişkilendirilmiş Over Kanserlerinde Biyobelirteçler

Endometriozis tanısı, hastalığın belirti ve semptomlarının değişkenliği nedeni ile gecikebilmektedir. Günümüzde hastalık tanısında kullanılabilecek güvenilir biyobelirteçler bulunmamaktadır. Benign bir hastalık olmasına rağmen olası maligniteler ile ayırımının net

yapılamaması nedeni ile hastaların onkoloji merkezlerine yönlendirilmesi artmış kaygıya neden olarak gereksiz yapılan radikal cerrahiler sonucunda fertilité kaybına da yol açabilmektedir. ⁷⁹ Günümüzde endometriozis tanısında tek güvenilir yöntem, laparoskopi ile abdominal boşluğun değerlendirilmesi ve şüpheli lezyonlardan alınan biyopsilerin histolojik olarak doğrulanmasıdır. Ancak gerek cerrahinin riskleri gerekse hastaya getirdiği maliyet nedeni ile tanıda görüntüleme yöntemleri, genetik testler, serum ya da dokuda bakılan biyobelirteçler gibi non invaziv yöntemler araştırılmaktadır. ⁸⁰

Günümüzde endometriozis tanısında kullanılacak güvenilir bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Tanıda en güvenilir yöntem laparoskopi olarak bilinmektedir.

15 binden fazla hasta ve 122 biyobelirtecin analiz edildiği bir derlemede, aktivin A, folistatin, urokortin 1, IL-6, IL-33 ve TNF-alfa gibi hormon ve sitokin ailesinden biyobelirteçler çalışma yöntemlerindeki farklılıklar ve küçük örneklem büyüklükleri nedeni ile dışlandıktan sonra sadece 4 belirtece ait veriler analiz edilmiş ve anti endomizyal antikorlar için sensitivite 0.81 ve spesifite 0.75, interlökin-6 için sensitivite 0.63 ve spesifite 0.69, CA-19-9 için sensitivite 0.36 ve spesifite 0.87, CA-125 için sensitivite 0.40 ve spesifite 0.91 olarak bulunmuş ancak hiçbir belirteç endometriozis tanısı koymada yeterli güvenilirlikte bulunmamıştır. ^{81, 82}

Mevcut literatürde en çok çalışılmış antijen Ca-125'tir. Ancak over kanseri, inflamasyon, jinekolojik ve gastrointestinal sistem hastalıklarında da artabileceğinden endometriozis tanısında tek başına yeri yoktur. ^{79, 83} 1500 den fazla hastayı içeren bir meta-analizde Ca125 seviyeleri 30 U/mL' un üzerinde kabul edildiği zaman endometriozis tanısında sensitivite % 52.4% ve spesifite % 92.7 olarak bildirilmiştir. 30' un üzerindeki değerler semptomatik hastalarda tanıyı desteklemede yeterli gibi düşünülürken, Ca125'in bir tarama testi olarak kullanılması önerilmemektedir. ⁸⁴

Doku biyobelirteçlerinden en sık araştırılmış olan, bir ubiquitin hidrolaz protein ailesi üyesi olan Protein gen ürünü 9.5 (PGP 9.5)'tir. Başlangıçta iyi bir biyobelirteç olabileceğine dair veriler olmasına rağmen (%98-100 sensitivite ve %85-100 spesifite), yakın zamanda çıkan çalışmalar PGP 9.5'un endometriozis tanısında yeterli olmadığını göstermiştir. ^{85, 86}

Son yıllarda genetik alanındaki ilerlemelere paralel olarak, 18-22 nükleotid uzunluğunda, kodlama yapmayan bir RNA olan miRNA'lar araştırılmış ve anjiyogenez, inflamasyon, anormal hücre farklılaşması ve invazyonda rol oynayarak endometriosis ve infertiliteye neden olabilecekleri düşünülmüştür. 87 Çeşitli miRNA tiplerinin endometriosis hastalarında arttığı ya da azaldığı bildirilmiştir. 88 Ancak kardiyovasküler hastalıklar, kanser ya da stress gibi durumlardan etkilenebilmeleri nedeni ile tanıda kullanılmaları konusunda yeterli güvenilir veri bulunmamaktadır. 89

Buna ek olarak, özellikle yeni teknolojilerin ortaya çıkması ile birlikte kompleks hastalıkların tanısında omics (genomikler, transkriptomikler, proteomikler, metabolomikler, vb.) olarak adlandırılan birden çok molekülün aynı anda taranabildiği belirteçler üzerinde çalışılmaktadır. 90 Bunun dışında tüm genom boyutundaki ilişkilerin araştırıldığı (GWAS) çalışmalarda, belirli bir hastalıkla ilişkili olabilecek, genom üzerindeki değişiklikler araştırılmış ve kronik kompleks hastalıklarda, tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) saptanmasının tanıda etkili olabileceği düşünülmüştür. 91 Avrupalı, Amerikalı ve Japon, evre 3-4 endometriosisli hastalarda yapılan GWAS çalışmalarını inceleyen bir meta-analizde, 6 genom bölgesinde (7p15.2, WNT4, VEZT, CDKN2B-AS1, ID4, ve GREB1) SNP değişiklikleri saptanmıştır. Ancak konu ile ilgili çalışmalar toplumlar ve hastalık evresi ile de değişkenlik gösterebileceğinden henüz yeterli veri bulunmamaktadır.

Bunun dışında menstrüel sıvılardan ve endometrial dokulardan elde edilen belirteçlerin incelendiği bir derlemede; CYP19, TIMP-1 ve VEGF gibi belirteçlerin anlamlı olduğu bulunmuş ancak tarama amaçlı kullanımları için yeterli kanıt elde edilememiştir. 92

Son yıllarda, bir Whey asidik protein ailesi üyesi olan HE4 (human epididimis protein 4)'ün, özellikle malign ve benign kitlelerin ayırıcı tanısında ve EOK'de seviyelerinin arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. 93, 94 HE4'ün premenopozal hastalarda, ovarian endometriosisi diğer EOK'den ayırt etmedeki sensitivitesi %82.1 spesifitesi %100 olarak bulunmuştur. 93 HE4 düzeylerinin Ca 125'in aksine menstrüel sıklıktan bağımsız olmasına karşın 95, 96, yaş (>55yaş), postmenopozal durum, ileri evre over kanseri varlığı, bozulmuş renal fonksiyonlar ve sigara kullanımından etkilenebileceği ileri sürülmüştür. 97 HE4'ün önemli bir avantajı olarak özellikle cerrahi sonrası EOK takiplerinde rekürrenslerin saptanmasında Ca125'ten 5-8 ay önce yükseldiği gösterilmiştir. 98 Serum belirteçlerine ek olarak son yıllarda özellikle doku belirteçleri üzerine de çeşitli araştırmalar yapılmıştır. 99 Yapılan bir çalışmada endometriosis ilişkili EOK'de %40 oranında bir proto-onkogen olan ARID1A gene expression kaybı bulunmuştur. 99, 100 ARID1A ekspresyon kaybı aynı zamanda tipik ve atipik endometriosis dokularında da saptanmıştır. 101

Mevcut belirteçler arasında en çok çalışılmış olan Ca 125'in tanıda yeri sınırlıdır. HE4 özellikle premenapozal hastalarda malignite ayırımında etkili olabilir.

Sonuç olarak, endometriozis ve endometriozis ile ilişkilendirilmiş EOK tanısında çalışılmış biyobelirteçler küçük olgu sayıları, farklı çalışma dizaynları, heterojen laboratuvar yöntemleri ve yüksek bias oranları nedeni ile yeterli güvenilirlikte değildir.

6. Endometriozis ile İlişkilendirilebilen Over Kanserlerinde Prognoz

FIGO'nun over kanseri evreleme sistemine göre, erken evre ve düşük grade olması 5 yıllık sağkalımda artış anlamına gelmektedir. ¹⁰² Endometriozis ilişkili over kanserlerine daha genç yaşta, daha erken evrede ve daha düşük grade de tanı konulması, daha iyi prognoza sahip olabileceğini düşündürmüştür. ¹⁰³

Komiyama ve ark.'nın çalışmasında over kanseri evresi değişken olmaktan çıkarıldıktan sonra endometriozis ilişkili over kanserlerinde daha iyi prognoz saptanmış, ancak diğer çalışmalarda kanser evresi çıkarıldıktan sonra endometriozis ilişkili veya endometriozis ilişkisiz over kanserleri arasında 5 yıllık sağ kalımda fark elde edilememiştir. ^{77, 103, 104}

Endometriozis ilişkili over kanserlerinin erken evrede tanı alabilmesi, prognozunun endometriozis ile ilişkili olmayan over kanserlerinden daha iyi olabileceğini göstermektedir. ⁴² Endometriozis, iyi farklılaşma gösteren dokuyu temsil ettiğinden, agresif yönelimli kanser prognozu ile ilişkili değildir. Endometriozis ilişkili over kanserlerinin %13'ünün endometrioid karsinom olması ve bu histolojik tipin kemoterapiye duyarlılığının yüksek olması prognozda avantaj sağlamaktadır. ⁴² Paik ve ark, evre, yaş, lenf nodu metastazı, Ca 125 seviyesi ve cerrahi sonrası rezidü kalımını göz önünde tutarak endometriozis ilişkili ve ilişkisiz over kanserlerini progresyon ve sağkalım açısından incelemişlerdir. Hem progresyon hem de sağkalım açısından endometriozis ilişkili over kanserleri anlamlı olarak daha iyi prognoz göstermiştir. Ancak multivaryant analizlerde sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. ¹⁰⁵

Sonuç olarak, over kanserinin endometriozis ile ilişkili olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilmemektedir.

Endometriozis ilişkili over kanserleri erken evrede tanı alabilmektedir. Endometriozis ile ilişkili over kanserlerinde prognoz daha iyi olabilmektedir.

7. Endometriosis ve Non-Jinekolojik Kanseler

Endometriosis ve non-jinekolojik kanseler arasındaki ilişki, endometriosis-ovaryan karsinom arasındaki ilişkiyi gösteren kuvvetli çok sayıdaki çalışmaların aksine literatürde bulunan az sayıdaki çalışmada gösterilmiştir. 21, 106, 107 Bunlardan en sık görülenleri meme kanseri, tiroid kanseri, melanom/non-melanom ve non-hodgkin lenfoma gibi kanselerdir.

7.1. Endometriosis ve Meme Kanseri

Meme kanseri ve endometriosis arasındaki var olan bağlantı; pozitif ilişkili 108-110, negatif ilişkili 69, 111, 112 ve herhangi bir ilişki göstermeyen 21, 74, 113-115 çalışmalar nedeni ile hala tartışmalıdır. Gandini ve ark.'nın 2018 yılındaki meta-analizinde ortaya koyduğu meme kanseri ile endometriosis arasındaki ilişki, endometriosisli kadınlar içindeki 6000 meme kanseri hastası üzerindeki araştırılmıştır. Meta-analize 32 çalışma dahil edilmiş olup; bunların 17'si kohort dizayn, 13'ü vaka-kontrol çalışma ve 2'si kesitsel çalışmadan oluşmuştur. Meta-analize dahil olan çalışmalarda endometriosis tanısı; cerrahi olarak, ayaktan muayene sırasında uzman tarafından klinik olarak, hastane veritabanı taranarak, infertilite için değerlendirilen hastalarda ve hastaların kendi ifadeleri sonucunda koyulmuştur. Bu meta-analize göre endometriosis ve meme kanseri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. 116 Cerrahi olarak doğrulanmış toplamda 49933 endometriosisli hastanın dahil edildiği Finlandiya'dan gelen retrospektif kohort çalışmaya göre meme kanseri riski normal popülasyon ile aynıdır ve bu oran endometriosis subtiplerine göre farklılık göstermemektedir. Aynı şekilde oranlar duktal ve lobuler meme kanseri için de benzer bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle 20-29 ve 30-39 yaş gruplarında artmış meme kanseri riski saptanmıştır. Çalışma analizine göre; genç yaşlardaki artmış meme kanseri, genç endometriosis hastaların aşırı semptomatik hastalar olmasına ve bunun neticesinde sık tedavi (cerrahi vs medikal) almasına bağlı olabileceği vurgulanmıştır. Bu tedaviler meme kanseri için ek risk faktörleri getirebilmektedir. 114

Farklı çalışmalardan gelen veriler birbiriyle tutarlılık göstermemektedir. Brinton ve ark.,

Şimdiye kadar yapılmış olan araştırmalar endometriosis ve meme kanseri arasında direkt bir bağlantı bulamamıştır. Her iki hastalık da infertilite, nulliparite ve erken menarş gibi ortak risk faktörlerini paylaşmaktadır.

ovaryan endometriosis'e nazaran pelvik endometriosisli hastalarda meme kanseri riskinin arttığını

Meme kanserinin gelişiminde östrojen hormonu sorumlu tutulmakta, her iki hastalık da bu hormonun yüksek seviyelerinde ortaya çıkmaktadır.

göstermiştir. ¹¹⁷ Aynı şekilde Williams ve ark., toplam meme kanserinde artış belirtmeseler de in-situ meme kanseri riskinin arttığını vurgulamıştır. ¹⁰⁸ Benzer şekilde Mogensen ve ark., 50 yaşından sonraki endometriozisli hastalarda artmış bir riskten söz etmektedir. ¹¹⁸ Chuang ve ark.'da 4884 meme kanserini taradığı çalışmada endometriozisli hastalarda, meme kanseri riskinin anlamlı olarak arttığını ve yüksek popülasyonlu hastalarda yapılan çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamıştır. ¹¹⁰

Bunların tersine, bir prospektif çalışma olan Farland ve ark.'nın çalışmasında, premenopozal veya postmenopozal hastalarda artmış bir meme kanseri riski bulunmamıştır. ¹¹⁹ Gemmill ve ark., ilginç olarak endometriozisli hasta popülasyonunda meme kanseri insidansının düşük olduğunu vurgulamıştır. Yazarlar bu çalışmada, endometriozisli hastalarda yüksek oranda kullanılan hormonal tedavi ile birlikte ortaya çıkan meme kanseri riskinin, yüksek orandaki ooferektomi ile azalmış olabileceğini tezini öne sürmektedir. ¹¹¹

Savalanien ve ark.'ına göre endometriozisli ve genç meme kanserli hastalar benzer risk faktörlerini paylaşıyor olabilir. ¹¹⁴ Bu risk faktörleri içinde yer alan genetik faktörler, BRCA1-2, endometriozisli hastalardaki genç meme kanserli hastaları açıklayabilir. ¹²⁰

Mevcut literatürlerde ek olarak, düşük vücut kitle indeksi ve semptomatik endometriozisli hastalarda kullanılan oral kontraseptifler genç hastalardaki meme kanserinden sorumlu olabilir. ¹¹⁴ Çalışmalarda, in situ kanser oranında 40-59 yaş aralığında artış olmasının, 40 yaş üzerindeki endometriozisli hastaların normal popülasyona nazaran daha sık görüntüleme yöntemlerine ulaşmasına bağlı olabileceğini belirtilmiştir. ¹⁰⁸

Endometriozis varlığında meme kanserinin gelişiminde, östrojen-progesteron hormonlarının kompleks ilişkisi dikkate alınmalıdır. Endometriozis olsun veya olmasın düzenli meme muayenesi tüm kadınlar için geçerli olmaya devam etmektedir.

7.2. Endometriozis ve Tiroid Kanseri

Tiroid kanseri ile ilgili toplamda 5 çalışmadan elde edilen veriler endometriozis ile arasındaki ilişkiyi orta derece pozitif olarak yorumlarken ^{69, 107, 117, 121}, sadece Melin ve ark.'nın 2010 yılındaki çalışmasında endometriozis ile arasında bir ilişki saptanmamıştır. ⁶⁹

Brinton ve ark., infertil hastaların içinde kanserleri araştırdığı çalışmasında; endometriozis primer infertilite sebebi olarak ele alındığında tiroid kanseri rölatif riskinin 4.65 olarak, buna karşın

endometriozis sekonder infertilite sebebi olarak ele alındığında ise rölatif riskin 2.89 olarak ortaya çıktığını belirtmişlerdir. ¹¹⁷

Endometriozisli hastalardaki artmış tiroid kanseri riski, dengesiz östrojen metabolizması ve otoimmünite ile açıklanabilir. ¹²¹ Östrojen tiroid kanserinin invazivliğini, migrasyonunu ve proliferasyonunu arttırabilir. Ayrıca progesteronun da tiroid kanser gelişiminde ve büyümesinde anahtar rol oynayabileceğinden şüphelenilmektedir. ¹²¹

Buna rağmen ekzojen hormonal tedavi ile tiroid kanseri arasındaki ilişki gösterilememiştir. ¹²² Ek olarak tiroid peroksidoz antikoru sağlıklı bireylere nazaran endometriozisli hastalarda artmıştır. ^{121, 122}

Östrojen in vitro ortamda tiroid hücrelerinin proliferasyon, adezyon ve invazyonunu arttırabilmektedir.

7.3. Endometriozis, Melanom ve Diğer Cilt Maligniteleri

Endometriozis ile melanomayı araştıran toplamda 10 çalışmanın; 6 'sı pozitif ilişkili ^{21, 69, 107, 111, 123}, 3 tanesi ilişkisiz ^{21, 117, 122} ve sadece 1 tane çalışmada negatif ilişkili ¹²⁴ olarak bulunmuştur. 2014 yılında yapılmış bir kohort çalışmasında; çeşitli renkli pigmente deri lezyonları, nevüs yoğunluğu, melanom aile hikayesi ve endometriozis arasında orta derece risk olduğunu belirtilmiş ve altta yatan mekanizma konusunda belirsizlik olduğu vurgulanmıştır. ¹²⁵

2007 yılındaki prospektif bir Fransız çalışmasında, 5959 endometriozisli hastada anlamlı derecede artmış melanoma riski olduğu gösterilmiştir. ¹²⁶ Yine benzer olarak 2017 yılındaki 18 yıllık bir prospektif çalışmada, endometriozisin bütün deri kanserleri ile artmış

ilişkisi olduğunu, alt tipleri düşünüldüğünde ise skuamoz hücreli kansere nazaran melanoma riskinin daha çok arttığını göstermiştir. ¹²³

Gandini ve ark. yaptığı bir meta-analize göre melanoma ve endometriozis arasındaki rölatif risk, endometriozisli 500'den fazla melanoma hastasının incelendiği 10 bağımsız çalışma sonucunda göre 1.30 olarak ortaya konulmuştur. Melanoma dışı deri kanserlerinden bazal hücreli tip cilt kanserinde sadece 4 çalışmadan 1'inde anlamlı sonuç olarak rapor edilmiştir. ¹¹⁶

Endometriosis ile melanom arasındaki ilişki cilt lezyonlarındaki çeşitlilik ve endometriosis hastalarına ait belirgin fenotipik özellikler (beyaz ırk, kızıl saç gibi) nedeni ile net değildir.

7.4. Endometriosis ve Non-Hodgkin Lenfoma ve Diğer Non-Jinekolojik Kanseler

Non-hodgkin lenfoma ve endometriosis arasında; toplamda 5 çalışmanın 3'ü pozitif ilişkili ^{21, 117, 123, 124}, 1'i negatif ilişkili ⁶⁹ ve 1 tanesi de ilişkisiz ¹¹¹ olarak bulunmuştur. Melin ve ark.'nın yaptığı çalışmada endometriosisin non-hodgkin lenfoma için iyi bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. ⁶⁹ Endometriosis ve HPV ilişkisine bağlı olarak, endometriosisli hastaların HPV'ye daha az maruz kaldığı ve böylelikle farenks ve ağız karsinomu gelişim riskinin %40 oranında azaldığı iddia edilmektedir. Pankreas kanseri endometriosisli hastalarda azalmış olarak bulunmuştur. ^{114,122}

8. Adenomyozis ve Endometrium Kanseri İlişkisi

Adenomyozis, endometrium içerisinde endometrial gland ve stromanın bulunması ile karakterize, çevre myometriumda hiperplazi ve hipertrofinin eşlik ettiği benign bir jinekolojik hastalıktır. Endometriosis olgularının yaklaşık %1 'inde malignite görülmesine rağmen, malign transformasyon adenomyoziste çok daha nadirdir. ¹²⁷ Goumenou ve arkadaşları ilk kez adenomyoziste hücrel heterozigosite kaybı olduğunu göstermişti. ¹²⁸

Adenomyozis zemininde gelişen endometrial adenokarsinoma olgularına ait bazı klinik semptomlar mevcuttur. Bunlar; anormal uterin kanama, menoraji, anemi ve kilo kaybıdır. ¹²⁹ Adenomyozisin malign transformasyonu genellikle postmenopozal kadınlarda görülmekte iken, premenopozal hastalarda görülmesi oldukça nadirdir. ¹³⁰ Adenomyozisin, uterin leiomyom ve/veya endometrial polip ile birlikte bulunması durumunda malignite öncülü olabileceği öne sürülmekle birlikte konu ile ilgili yeterli kanıt henüz yoktur. ^{131,132}

Adenomyoziste hızlı büyüme, anjiogenez ve invazyon gibi malign özellikler görülmesine rağmen maligniteye progresyon nadirdir. ¹²⁹

Genetik değişiklikler, spesifik tümör süpresör genlerin inaktivasyonu ve mutasyonları etkili olabilir. Goumenou ve arkadaşlarının çalışmasında, adenomyozisin başlangıç evrelerinde heterozigosite kaybının etkili olabileceği söylenmiştir. ¹²⁸

Ek olarak DNA mismatch tamir genleri olan hMSH2 ve hMLH1, p16INK4(CDKN2A,siklin bağımlı kinaz inhibitör 2A) ve GALT (galaktoz 1 fosfat üridiltransferaz) genlerinin de adenomyozis gelişimi ile ilgili olduğu söylenmiştir. ¹²⁸ DNA mismatch tamir genlerinin (hMSH2, hMLH1) bulunduğu kromozom bölgeleri olan 2p22.3-p16.1 ve 3p24.2-p22 alanlarında heterozigosite kaybı adenomyozisteki kanser predispozisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. ¹²⁸

Adenomyozisin malign transformasyonu genellikle postmenopozal kadınlarda görülür. Ancak malign dönüşüme neden olan risk faktörleri henüz net değildir.

Ayrıca, adenomyotik odaktaki ektopik endometrial dokuda, bcl-2 ekspresyonu normal endometrial dokunun aksine azalmıştır. ¹³³ Ek olarak, adenomyoziste progesteron reseptör promotor bölgesindeki metilasyona bağlı epigenetik varyasyon gösterir. Progesteron reseptör B izoformunu, adenomyoziste hipermetilasyona uğramıştır ve eş zamanlı olarak ekspresyonu azalmıştır. ¹³⁴ Günümüzde adenomyozisin malign transformasyonunun, endometrial epitel geçişinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Malign transformasyonun endometrial epitelin, tek tabakalı tümör hücrelerine dönüşümü ile başlıyor olabileceği de düşünülmektedir. Fakat, adenomyozisin spesifik moleküler mekanizmaları ve malign dönüşümündeki risk faktörleri henüz kesin olarak belli değildir. ¹²⁷

Sonuç olarak; endometriozis ile ilişkilendirilebilen over kanserleri nadir de olsa görülebilmektedir. Etiyolojide çeşitli moleküler, immün, genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Risk faktörleri arasında ileri yaş, kitle boyutu, artmış östrojenik aktivite, artmış oksidatif radikaller suçlanmakta ve endometriozis cerrahisinin bu riskleri en aza indirdiği bildirilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar çoğunlukla endometriozisin özellikle berrak hücreli ve endometrioid tip ovaryan karsinom ile birlikte olabileceğini bildirmiştir. Her ne kadar şu ana kadar kesin tanı koyduran net bir biyobelirteç olmasa da HE4 ve ARID1 A umut vaatmektedir. Erken yaşta tanı alması nedeni ile diğer EOK göre prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir. Bunun dışında nadir de olsa endometriozis ve non-jinekolojik kanserler arasında da ilişki saptanmıştır.

9. Referanslar

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447):1789–1799.
2. Selman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014;29(3):400-412.
3. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1552-1571.
4. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of Laparoscopically Confirmed Endometriosis by Demographic, Anthropometric, and Lifestyle Factors. *American Journal of Epidemiology*. 2004;160(8):784–796.
5. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: A hospital-based case-control study. *Annals of Epidemiology*. 1997;7(4):267–274.
6. Dorgan JF, Reichman ME, Judd JT, Brown C, Longcope C, Schatzkin A et al. Relationships of age and reproductive characteristics with plasma estrogens and androgens in premenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 1995;4(4):381–386.
7. Matalliotakis I, Cakmak H, Fragouli Y, Goumenou A, Mahutte N, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2008;277(5):389–393.
8. Heilier JF, Donnez J, Nackers F, Rousseau R, Verougstraete V, Rosenkranz K, et al. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: a matched case-control study. *Environ Res*. 2007;103(1):121–129.
9. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, et al. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6) 451.e451–451.e411.
10. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(2):159–170.
11. Grodstein F, Goldman MB, Ryan L, Cramer DW. Relation of female infertility to consumption of caffeinated beverages. *Am J Epidemiol*. 1993;135:1353-1360.
12. Darrow SL, Vena JE, Batt RE, Zielezny MA, Michalek AM, Sharon S. Menstrual Cycle Characteristics and the Risk of Endometriosis. *Epidemiology*. 1993;4(2):135–142.
13. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Mar;955:11–22. discussion 34–6, 396–406.
14. Farland LV, Shah DK, Kvaskoff M, Zondervan K, Missmer SA. Epidemiological and Clinical Risk Factors for Endometriosis. In: D’Hooghe T, editor. *Biomarkers for Endometriosis*. Springer Science; New York: 2015.
15. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):502–514.
16. Bravi F, Parazzini F, Cipriani S, Chiaffarino F, Ricci E, Chiantera V, Viganò P, La Vecchia C. Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2014; 22:e006325.
17. Ploteau S, Antignac JP, Volteau C, Marchand P, Vénisseau A, Vacher V, Le Bizec B. Distribution of persistent organic pollutants in serum, omental, and parietal adipose tissue of French women with deep infiltrating endometriosis and circulating versus stored ratio as new marker of exposure. *Environ Int*. 2016;97:125-136.
18. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human Reproduction*. 2010;25(6):1528–1535.
19. Poole EM, Lin WT, Kvaskoff M, De Vivo I, Terry KL, Missmer SA. Endometriosis and risk of ovarian and endometrial cancers in a large prospective cohort of U.S. nurses. *Cancer Causes Control*. 2017;28(5):437–445
20. Kumar S, Munkarah A, Arabi H, et al (2011). Prognostic analysis of ovarian cancer associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*, 204, 61-67.

21. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21:1237–1242.
22. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertility and Sterility*. 2008;90:1559–1570.
23. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000;100:57–70.
24. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*. 2012;124:164–169.
25. Fialkow PJ. Clonal origin of human tumors. *Biochem Biophys Acta*. 1976;458:283–321.
26. Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol*. 2006;101(2): 331-341.
27. Otsuka J, Okuda T, Sekizawa A, Amemiya S, Saito H, Okai T, et al. K-ras mutation may promote carcinogenesis of endometriosis leading to ovarian clear cell carcinoma. *Med Electron Microsc*. 2004;37(3): 188-192.
28. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Takimoto Y, Kubo T et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res*. 2000;60(24): 7052-7056.
29. Xiao W, Awadallah A, Xin W. Loss of ARID1A/BAF250a expression in ovarian endometriosis and clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5:642–642.
30. Wilbur MA, Shih IM, Segars JH, Fader AN. Cancer Implications for Patients with Endometriosis. *Semin Reprod Med*, 2017;35(1): 110-116.
31. Prowse AH, Manek S, Varma R, Liu J, Godwin AK, Maher ER, et al. Molecular genetic evidence that endometriosis is a precursor of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2006;119:556–562.
32. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutations of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res*. 2000;60:7052–7056.
33. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and PTEN in the development of Mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *NatMed*. 2005;11:63–70.
34. Sekizawa A, Amemiya S, Otsuka J, Saito H, Farina A, Okai T et al. Malignant transformation of endometriosis: application of laser microdissection for analysis of genetic alterations according to pathological changes. *Med Electron Microsc*. 2004;37(2): 97-100.
35. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, et al. Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *Int J Clin Oncol*. 2009;14:383–391.
36. Bischoff FZ, Heard M, Simpson JL. Somatic DNA alterations in endometriosis: high frequency of chromosome 17 and p53 loss in late-stage endometriosis. *J Reprod Immunol*. 2002;55:49-64.
37. Akahane T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Okai T. The role of p53 mutation in the carcinomas arising from endometriosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(3): 345-351.
38. Stamp JP, Gilks CB, Wesseling M, Eshragh S, Ceballos K, Anglesio MS et al. BAF250a Expression in Atypical Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(5): 825-832.
39. Samartzis EP, Samartzis N, Noske A, Fedier A, Caduff R, Dedes KJ et al. Loss of ARID1A/BAF250a-expression in endometriosis: a biomarker for risk of carcinogenic transformation? *Mod Pathol* 2012;25(6): 885-892.
40. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med*. 2010;363(16): 1532-1543.
41. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*. 2011;42(7): 918-931.

42. Kajiyama H, Suzuki S, Yoshihara M, Tamauchi S, Yoshikawa N, Niimi K. Endometriosis and cancer. *Free Radic Biol Med.* 2019;133: 186-192.
43. Yamamoto S, Tsuda H, Takano M, Tamai S, Matsubara O. PIK3CA mutations and loss of ARID1A protein expression are early events in the development of cystic ovarian clear cell adenocarcinoma. *Virchows Arch.* 2012;460:77–87.
44. Suzuki M, Shigematsu H, Shames DS, et al. DNA methylation associated inactivation of TGF β -related genes DRM/Gremlin, RUNX3, and HPP1 in human cancers. *Br J Cancer.* 2005;93:1029–1029
45. Guo C, Ren F, Wang D, et al. RUNX3 is inactivated by promoter hypermethylation in malignant transformation of ovarian endometriosis. *Oncol Rep.* 2014;32:2580–2588.
46. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative analysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997;350:1047–1059.
47. Beresford SA, Weiss NS, Voigt LF, et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of oestrogen combined with cyclic progestagen therapy in postmenopausal women. *Lancet.* 1997;349:458–461.
48. Mørch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormonotherapy and ovarian cancer. *JAMA.* 2009;302:298–305.
49. Heaps JM, Nieberg RK, Berek JS. Malignant neoplasms a rising in endometriosis. *ObstetGynecol.* 1990;75:1023–1028.
50. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, et al. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:1158–1164.
51. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril.* 1999;72:961–969
52. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17 β hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17 β -estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:4474–4480
53. O'Donnell AJ, Macleod KG, Burns DJ, et al. Estrogen receptor alpha mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:851–866.
54. Matsuzaki S, Murakami T, Uehara S, et al. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75:1198–1205.
55. Feng Huang , Dong Wang , Yongliang Yao , Mei Wang. PDGF signaling in cancer progression. *Int J Clin Exp Med* 2017;10(7):9918-9929
56. Swiersz LM (2002) Role of endometriosis in cancer and tumor development. *Ann NY Acad Sci* 955: 281–292.
57. Dawson A, Fernandez ML, Anglesio M, Yong PJ, Carey MS. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development. *Ecancermedalscience.* 2018;12:803.
58. Bukulmez O, Hardy DB, and Carr BR, et al (2008) Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis *Endocrinology* 149(3) 1190–1204.
59. Han SJ and O'Malley BW (2014) The dynamics of nuclear receptors and nuclear receptor coregulators in the pathogenesis of endometriosis *Hum Reprod Update* 20(4) 467–484].
60. Kobayashi H, Imanaka S, and Nakamura H, et al (2014) Understanding the role of epigenomic, genomic and genetic alterations in the development of endometriosis (review) *Mol Med Rep* 9(5) 1483–1505
61. Toyokuni S (2009) Role of iron in carcinogenesis: cancer as a ferrotoxic disease *Cancer Sci* 100(1) 9–16
62. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014 Apr 2;110(7):1878-1890.

63. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Terao T: Ovarian endometrioma—risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138:187–193.
64. Zanetta G M, Webb M J, Li H. et al. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol.* 2000;79:18–22
65. Worley M J, Welch W R, Berkowitz R S. et al. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2013;14:5367–5379.
66. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet.* 2008;371:303–314.
67. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT: Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191:733–740.
68. Cottréau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9:5142–5144.
69. Melin AS, Lundholm C, Malki N, Swahn ML, Sparén P, Bergqvist A. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:546–554.
70. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360:268–279.
71. Nezhat F, Datta MS, Hanson V, Pejovic T, Nezhat C. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril.* 2008;90:1559–1570.
72. Matsumoto T, Yamazaki M, Takahashi H, et al. Distinct β -catenin and PIK3CA mutation profiles in endometriosis-associated ovarian endometrioid and clear cell carcinomas. *Am J Clin Pathol.* 2015;144:452–463.
73. Lee WL, Chang WH, Wang KC, et al. The risk of epithelial ovarian cancer of women with endometriosis may be varied greatly if diagnostic criteria are different: a nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1633.
74. Kok VC, Tsai HJ, Su CF, Lee CK. The risks for ovarian, endometrial, breast, colorectal, and other cancers in women with newly diagnosed endometriosis or adenomyosis: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25:968–976.
75. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al., Ovarian Cancer Association Consortium. *Lancet Oncol.* 2012; 13(4):385–394.
76. Scarfone G, Bergamini A, Noli S, et al. Characteristics of clear cell ovarian cancer arising from endometriosis: A two center cohort study. *Gynecol Oncol* 2014;133:480–484.
77. Davis M, Rauh-Hain JA, Andrade C, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2014;132:760–766.
78. Xiao W, Awadallah A, Xin W. Loss of ARID1A/BAF250a expression in ovarian endometriosis and clear cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5:642–650.
79. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers* 1998; 13: 231–237.
80. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric* 2019; 25:1-7.
81. V Nisenblat, PM Bossuyt, R Shaikh, C Farquhar, V Jordan, CS Scheffers, et al., Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7 Cd012179. Art. No.: CD012281.
82. L.M. Maia, A.L. Rocha, H.L. Del Puerto, F. Petraglia, F.M. Reis, Plasma urocortin-1 as a preoperative marker of endometriosis in symptomatic women, *Gynecol Endocrinol* 2018; 34: 202–205.
83. Berker B and Seval M Problems with the diagnosis of endometriosis *Womens Health (Lond)* 2015; 11(5): 597–601.
84. M. Hirsch, J. Duffy, C.J. Davis, M. Nieves Plana, K.S. Khan, Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis, *BJOG* 2016; 123: 1761–1768.

85. Cetin C, Serdaroglu H, Tuzlali S. The importance of endometrial nerve fibers and macrophage cell count in the diagnosis of endometriosis. *Iran J Reprod Med* 2013;11:405–414
86. Ellett L, Readman E, Newman M, et al. Are endometrial nerve fibres unique to endometriosis? A prospective case-control study of endometrial biopsy as a diagnostic test for endometriosis in women with pelvic pain. *Hum Reprod* 2015;30:2808–2815
87. Agrawal S, Tapmeier T, Rahmioglu N, Kirtley S, Zondervan K, Becker C. The miRNA Mirage: How Close Are We to Finding a Non-Invasive Diagnostic Biomarker in Endometriosis? A Systematic Review. *Int J Mol Sci* 2018;19:pii: E599
88. Maged AM, Deeb WS, Amir AE, et al. Diagnostic accuracy of serum miR-122 and miR-199a in women with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2018;141:14–19.
89. Cosar W, Mamillapalli R, Ersoy GS, et al. Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis. *Fertil Steril* 2016; 106:402–409
90. N. Mahajan. Endometrial receptivity array: clinical application. *J Hum Reprod Sci.* 2015; 8: 121–129.
91. N. Rahmioglu DR, Nyholt AP, Morris SA, Missmer GW, Montgomery KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 702–716.
92. Coutinho LM, Ferreira MC, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM. New biomarkers in endometriosis. *Adv Clin Chem.* 2019; 89:59-77.
93. Huhtinen K, Suvitie P, and Hiissa J, et al Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts *Br J Cancer* 2009; 100(8): 1315–1319.
94. Nikolova T, Zivadinovic R, Evtimovska N, Klisarovska V, Stanojevic M, Georgievaska J, et al. Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(12):1870-1879.
95. Babic A, Cramer DW, Kelemen LE, Köbel M, Steed H, Webb PM et al. Predictors of pretreatment CA125 at ovarian cancer diagnosis: A pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Causes Control* 2017; 28(5):459–468.
96. Mckinnon B, Mueller MD, Nirgianakis K, Bersinger NA. Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA125. *Mol Med Rep* 2015; 12(4): 5179–5184.
97. Gislefoss RE, Langseth H, Bolstad N, Nustad K, Mørkrid L. HE4 as an early detection biomarker of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25(9): 1608–1615.
98. Granato T, Porpora MG, Longo F, Angeloni A, Manganaro L, Anastasi E. HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses, *Clinica Chimica Acta* 2015; 446: 147–55.
99. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, Zhao Y, Tse K, Zeng T, et al. ARID1A mutations in endometriosis associated ovarian carcinomas. *New Eng J Med.* 2010;363(16):1532-1543.
100. Jones S, Wang TL, Shih IeM, Mao TL, Nakayama K, Roden R, et al. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 2010;330 (6001): 228-231.
101. Barreta A, Sarian LO, Ferracini AC, Costa LBE, Mazzola PG, de Angelo Andrade L, et al. Immunohistochemistry expression of targeted therapies biomarkers in ovarian clear cell and endometrioid carcinomas (type I) and endometriosis. *Hum Pathol.* 2018;14: S0046-8177(18)30427-1.
102. Mangili G, Bergamini A, Taccagni G, Gentile C, Panina P, Vigano P et al. Unraveling the two entities of endometrioid ovarian cancer: a single center clinical experience. *Gynecol Oncol.* 2012;126(3): p. 403-407.
103. Erzen M, Rakar S, Klancnik B, Syrjänen K. Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study. *Gynecol Oncol.* 2001;83(1): 100-108
104. Komiyama S, Aoki D, Tominaga E, Susumu N, Udagawa Y, Nozawa S. Prognosis of Japanese patients with ovarian clear cell carcinoma associated with pelvic endometriosis: clinicopathologic evaluation. *Gynecol Oncol.* 1999;72(3): 342-346.

105. Paik ES, Kim TJ, Choi CH, Kim BG, Bae DS, Lee JW. Clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer arising from endometriosis. *J Gynecol Oncol.* 2018;29(2): e18.
106. Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28(5):655-681.
107. Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Sakata M, Yamada Y, et al. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:872-877.
108. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, Botting BJ, Davies MC, Jacobs I, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ* 2018;362:k2644.
109. Saraswat L, Ayansina D, Cooper KG, Bhattacharya S, Home AW, Bhattacharya S . Impact of endometriosis on risk of further gynaecological surgery and cancer: a national cohort study. *BJOG* 2018;125:64-72.
110. Chuang HC, Wu GJ, Lu YS, Lin CH, Hsiung CA. Associations between Medical Conditions and Breast Cancer Risk in Asians: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One.* 2015;10:e0143410.
111. Gemmill JA, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Cancers, infections, and endocrine diseases in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2010;94:1627-1631.
112. Morales L, Alvarez-Garriga C, Matta J, Ortiz C, Vergne Y, Vargas W et al. Factors associated with breast cancer in Puerto Rican women. *J Epidemiol Glob Health* 2013;3:205-215.
113. Bertelsen L, Mellekjaer L, Frederiksen K, Kjaer SK, Brinton LA, Sakoda LC et al. Risk for breast cancer among women with endometriosis. *Int J Cancer* 2007;120:1372-1375.
114. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Harkki P, Gissler M et al. A cohort study of 49 933 women with surgically verified endometriosis increased incidence of breast cancer below the age of 40. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;8.
115. Baron JA, Weiderpass E, Newcomb PA, Stampfer M, Titus-Ernstoff L, Egan KM et al. Metabolic disorders and breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:875-880.
116. Gandini S, Lazzaroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;134:72-81.
117. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:572-579.
118. Mogensen JB, Susanne KK, Mellekjaer L, Jensen A et al. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol* 2016;143:87-92.
119. Farland LV, Tamimi RM, Eliassen AH, Spiegelman D, Hankinson SE, Chen WY et al. Laparoscopically Confirmed Endometriosis and Breast Cancer in the Nurses' Health Study II. *Obstet Gynecol* 2016;128:1025-1031.
120. Anifantaki F, Boutas I, Kalampokas T. Association of endometriosis and breast cancer: mini review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2016;293:5-10.

121. Braganza MZ, Berrington AG, Schonfeld SJ, Wentzensen N, Brenner AV, Kitahara CM. Benign breast and gynecologic conditions, reproductive and hormonal factors, and risk of thyroid cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2014;7:418-425.
122. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M et al. A Nationwide Cohort Study on the risk of non-gynecological cancers in women with surgically verified endometriosis. *Int J Cancer* 2018;143:2725-2731.
121. Farland LV, Lorrain S, Missmer SA, Dartois L, Cervenka I, Savoye I et al. Endometriosis and the risk of skin cancer: a prospective cohort study. *Cancer Causes Control* 2017;28:1011-1019.
122. Olson JE, Cerhan JR, Janney CA, Anderson KE, Vachon CM, Sellers TA. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa Women's Health Study. *Cancer* 2002;94:1612-1618.
123. Kvaskoff M, Jiali Han J, Qureshi AA, Missmer SA. Pigmentary traits, family history of melanoma and the risk of endometriosis: a cohort study of US women. *Int J Epidemiol* 2014;43:255-63.
124. Kvaskoff M, Mesrine S, Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Personal History of Endometriosis and Risk of Cutaneous Melanoma in a Large Prospective Cohort of French Women. *Arch Intern Med* 2007;167:2061-2065.
125. Yuan H, Zhang S. Malignant Transformation of adenomyosis: literature review and meta-analysis, *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299:47-53.
128. Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA. Loss of heterozygosity in adenomyosis on hMSH2, hMLH1, p16Ink4 and GALT loci. *Int J Mol Med*. 2000;6:667-671.
129. Koike N, Tsunemi T, Uekuri C, Akasaka J, Ito F, Shigemitsu A, Kobayashi H. Pathogenesis and malignant transformation of adenomyosis (review). *Oncol Rep*. 2013 ;29:861-7.
130. Kazandi M, Zeybek B, Terek MC, Zekioglu O, Ozdemir N, Oztekin K. Grade 2 endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis of the uterus: report of a case. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31:719-721.
131. Ismiil ND, Rasty G, Ghorab Z, Nofech-Mozes S, Bernardini M, Thomas G, Ackerman I, Covens A, Khalifa MA. Adenomyosis is associated with myometrial invasion by FIGO 1 endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26:278-283.
132. Mori M, Furusawa A, Kino N, Uno M, Ozaki Y, Yasugi T. Rare case of endometrioid adenocarcinoma arising from cystic adenomyosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:324-328.
133. Jones RK, Searle RF, Bulmer JN. Apoptosis and bcl-2 expression in normal human endometrium, endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 1998 Dec;13(12):3496-502.
134. Jichan N, Xishi L, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor B (PR-B) in adenomyosis and its rectification by a histone deacetylase inhibitor and a demethylation agent. *Reprod Sci*. 2010 Nov;17(11):995-1005.

SOSYAL MEDYA

Bizi Sosyal medya'dan takip edebilirsiniz!

endometriozisturkiye



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

@endometriostr



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

endometriozis_tr



Instagram sayfamızı takip edin.
https://www.instagram.com/endometriozis_tr



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



Youtube Kanalımıza Abone Olun
<https://www.youtube.com/channel/UCYpW45nWz6N7YJifitUBL3Q>

ENDOMETRİOZİS İLE İLGİLİ MAKALE ÖZETLERİ

Dernek sitemizde her ay **Prof. Dr. Fatma Ferda Verit** hocamız tarafından endometriozis ile ilgili makaleler düzenli olarak taranıp özetlenmekte ve web sitemizde ana sayfada yer almaktadır. Endometriozis ile ilgili en güncel makalelere kolaylıkla ilişikteki linkten de ulaşabilirsiniz.

Makale Full text'leri **Doç. Dr. Hale Göksever Çelik** tarafından yüklenmektedir.

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



WEBSİTELERİMİZ

Endometriozis&Adenomyozis Derneği
Web Sitesi
(www.endometriozis.org)



Endometriozis ve Adenomyozis Derneği

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



ENDO



OKULDA



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

Okul Adı:.....

Okul Adresi:.....

Yetkili İsim:.....

Görevi:.....

Telefonu:.....

Talep Edilen Tarih ve Saatler:.....

Tahmini Katılımcı Sayısı:.....

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

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