

TURKISH ENDOMETRIOSIS and
ADENOMYOSIS ASSOCIATION
ENDOACADEMY MEETINGS VIII.

“MANAGEMENT OF ENDOMETRIOMA 2018”

September 9, 2018
..... Hotel Diyarbakir



This meeting is organized by **ITF ILLAC's** unconditional scientific support

ENDOMETRIOZİS &
ADENOMYOZİS
DERNEĞİ
2009

ENDOMETRIOZİS BÜLTEN

Haziran 2018 / Sayı VI

İyi siklus kontrolü sağlar.^{1,4}

Ağrılı adet şikayetlerini azaltır.²

Orta dereceli akne tedavisinde endikedir.⁵

Dienille 2 mg/0,03 mg
Film Kaplı Tablet
Dienogest 2 mg Estrodiol 0,03 mg
21 Film Kaplı Tablet
Exeltis

Ne dilerse Dienille'de

Belirtiler: 1. Zimmermann et al. Drugs of Today 1999;35(Suppl.C):79-87. 2. Barbach et al. Journal of Med/Drug Rev. 2005;5:1. 3. Capovilla et al. The European J of Cont. and Rep. Health Care 1999;4(Suppl 1):27-32. 4. Gebis et al. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2002 Nov;24(7):585-92. 5. Dienille kisa ürün bilgisi

DENİLLE KÜR ÖZETİ ÜRÜN ADI: DENİLLE 2 mg/0,03 mg Film Kaplı Tablet. **FORMÜLÜ:** 2 mg dienogest/0,03 mg estrodioldir (her bir film kaplı tablet). **FARMAKOLOJİ:** ATC kodu: G03FA15. DENİLLE dienogest (progestin) ve estrodiol (östrojen) içerir, antandrojenik etkiyi de kendine alır. **KONTRAZEKSİYON:** Oral kontrazeksiyon, orta dereceli akne tedavisini uygun topical tedavilerin başlanması sırasında veya oral antidiyotik tedavisinin ardından oral kontrazeptif kullanıma seçen kadınlar için **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Tabletler her gün aynı zamanda ve bildiri süresi 21 gün boyunca alınır. Bir önceki ay hormonal kontrazeptif kullanıyorsa, tabletler kullanımın ilk günü alınmaya başlanmalıdır. Bir sonraki pakete 7 günlük tabletler arada süren dönem editir. genellikle ana kasama bu dönemde meydana gelir. İlk önce kasama, son hari adından 2-3 gün sonra başlayabilir bir sonraki pakete ilk tablet altına kadar devam edebilir. **UYGULAMA ŞEKLİ:** Oral. **KONTRENDİKASYONLAR:** İçeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı ağır duyarlılık, vasküler tromboz veya postif hasta iyikisi, arteriyel tromboz veya postif hasta iyikisi veya premenstrüel ağrıların, arteriyel tromboz için ciddi ya da büyük risk faktörleri varlığı, venöz veya arteriyel tromboz kalıtım veya edinsel yetkilendirme göstergesi olduğuna bilmeyen kadınlar, ağır karaciğer hastalığı veya postif hasta iyikisi, kalıcı hipertansiyon, ağır veya akut böbrek yetersizliği. **ÖZEL KULLANIM İPTEHLERİ VE ÖNEMLERİ:** DENİLLE kullanmadan önce olan doğum kontrolüne ilişkin karyi KOK tedavi: dikkatlice tartışılmalıdır. Herhangi bir KOK kullanımı, kullanılmadığı durum ile karşılaştırıldığında venöz tromboemboli riski artar. Bazı epidemiyolojik çalışmaların sonuçlarına göre KOK kullanımı serviks kanseri riskinde artışa neden olduğundan bildirilmıştır. Ancak bu bulguların KOK kullanımının hangi etkilerine bağlı olduğunu kesin tartışılmaktadır. Aynı zamanda ya da ayrı faktörlerle hipertansiyon riski artmaktadır. KOK kullanımı sonuca parakrall riski artırabilir. **İLAK ETİLEŞİMLERİ VE GEÇERLİLİKLERİ:** Herhangi bir geçeri etkisi yoktur. Diğer ilaçlar ile etkileşime etkileşimleri ara kullanımları ve uygun kontrazeptif tedavileri hakkında yetkilendirilmelidir. Bu etkiler karaciğer enzim induksiyonuna etkilerle tedavileri, hastalıkları, peritonisi, karaciğer ve /veya diğer damarlar geçirilmesi için etkilidir, ektopik, ekstremiteler, akciğer hastalıkları, tipik hipertansiyon, hipertansiyon, hipertansiyon ve St. John's wort için geçerlidir. **GEZELİK VE DİNLENİM:** Gebelik döneminde kontrazeptiflerdir. Kullanımı sırasında gebelik meydana gelirse kullanımı durdurulmalıdır. Enzime döneminde kullanılmaması gerekir editir. **ARACI VE HAZNE KULLANIMI:** Herhangi bir akciğer hastalığına etkisi. **EŞYENİTİM ETKİLERİ:** KOK kullanımı kabızlığa neden olabilir. Sigara, hipertansiyon, kan pıhtılaşması ve lipid metabolizmasında bozulmalara, ağır obezite, artrit, sellülit, lübnitli lübnitli ve tromboz için hastalıklar nedeni ile arteriyel tromboemboli riski artırabilir. **RAF ÖNEMİ VE SAĞLIKLA KODU/URLARI:** 30 ay 25°C'den alınıldaki oda sıcaklığında saklanabilir. **TECARİ TARDIM ŞEKLİ:** PFC/PCVC kağıdıdır. 21 Film kaplı tablet. **FİYATI:** 43,197 TL. Çiğdet 2018. **İSTANBUL:** BİYETİM VERİL Laboratuvarı Leon Farma S.A. La Vallina s/n, Polígono Industrial Navatejara 24000, Leon İSPANYA. **BURSİYAT SAHİBİ:** Exeltis İlaç San. ve Tic. A.Ş. Kibrik Mah. Nispetiye Cad. No:56 Akmerkez 3 Blok Kat: 6 D: 574 Etiler, Beşiktaş/İstanbul. **BURGLAT TARİHİ/NO:** 03.02.2005-2005/030. **REÇETE İLE SATILIR.**

Diğer ilgili bilgi için firmamıza danışınız. Tel: 0 242 365 93 30, info@exeltis.com. Herhangi bir şikâyetiniz veya redaksiyon ile karıştırmamız halinde İTAM'a bildiriniz. (www.itak.gov.tr; e-posta: tadam@itak.gov.tr) Tel: 0 800 304 90 00; Faks: 0 322 288 35 99.

dienille
Estrodiol 30 mcg - Dienogest 2 mg

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

ÖNSÖZ

MERHABA

6. sayımızla yeniden sizlerle birlikteyiz. Son 2 Aylık süreçte Derneğimiz Endometriozis ile ilgili olarak bilimsel ve sosyal faaliyetlerine devam etmiş bulunmakta olup, geleceğe yönelik 2 önemli adım atılmıştır.

Derneğimiz yönetim kurulu ve çalışma grubundan, 5 meslektaşımız Tüm Dünya da saygınlıkla karşılanan ve hazırladığı kılavuzlar örnek alınan **ESHRE (Avrupa Üreme Sağlığı Derneği) Endometriozis Guideline Hazırlama Grubuna (ESHRE SIG Grup)** kabul edilmiştir. **Dr. Engin ORAL, Dr. Gürkan UNCU, Dr. Barış ATA, Dr. Ercan BAŞTU ve Dr. Pınar YALÇIN BAHAT**, yeni hazırlanacak olan kılavuzda görev alacaklardır.

Çalışma grubumuzdan **Dr. Hale GÖKSEVER ÇELİK**, Amerika Endometriozis Derneği'nin (EFA) halk için hazırlanan sitesinin (www.endonews.com) hazırlama ve yazar grubuna dahil olmuş ve ekiple birlikte çalışmalarına başlamıştır.

Derneğimiz Endometriozis Farkındalığı aktiviteleri kapsamında kamuoyunda farkındalık yaratmak için Mart ve Nisan ayında bir dizi etkinlik gerçekleştirdi. Mart ayında Endometriozis'e dikkat çekmek amacıyla ünlü isimler kamera karşısına geçti. Ünlü sunucu Serap Paköz (Ezgü), dünyaca ünlü piyanistimiz Devlet Sanatçısı Gülsin Onay ve ünlü dizi oyuncusu Ayça Varlıer "çikolata kisti için doktora gidin, sağlığınızı boş vermeyin" dediler. Videolar sosyal medya'da ve Ulusal Gazetelerimizde yer aldı. Çok dikkat çektiğini düşündüğümüz kampanyamıza yenilerini ekleyerek önümüzdeki sene mart ayında devam edeceğiz.

Derneğimiz kamuoyunda farkındalık yaratmak için **Endomart (Endomarch)** aktiviteleri kapsamında yaptığı çalışmaların yanında Nisan ayında Nişantaşı'nda ülkemizin önemli ailelerinden kişilere hastalığı, ülkemizdeki ve dünyadaki önemini anlatan ve birlikte endometriozisli kızlarımız için çalışmak için bir toplantı gerçekleştirmiş ve bu alanda beraber çalışmalara başlanmıştır. Bu kapsamda Eylül ayı itibari ile Türkiye genelinde Liselerimizde gençlerimizi ve ailelerini bilgilendirme ve farkındalık yaratma amaçlı toplantılara başlanacaktır.

Bu ayki sayımızda gene birbirinden ilginç makale özetlerimizi bulabilirsiniz. İlk defa bu sayımızda ilgi çeken **endometriozis ameliyat videolarına** yer vermeye başlıyoruz. Sizlerden de gelecek olan videolar ile bu bölümümüzün daha da zenginleşeceğini düşünüyoruz.

Farkındalık adına önemli adımların atıldığı bilimsel alanda nice güzel çalışma haberlerimizi paylaşacağımız bir sonraki sayımızda görüşmek dileği ile.

Saygılarımızla,

Endometriozis&Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu

Endometriozis&Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu 2018



Prof. Dr. Yücel Karaman
(Başkan)



Prof. Dr. Engin Oral
(Başkan Yardımcısı)



Doç. Dr. Taner Usta
(Genel Sekreter)



Prof. Dr. Ümit Inceboz
(Sayman)



Prof. Dr. Gürkan Uncu
(Üye)



Prof. Dr. Turan Çetin
(Üye)



Prof. Dr. Banu Kumbak Aygün
(Üye)

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

İÇİNDEKİLER

A SEÇİLMİŞ MAKALELER

1. Sebze-Meyve Tüketimi ve Endometriozis Riski

Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA Hum Reprod. 2018 Apr 1;33(4):715-727.

2. Endometrioma'nın cerrahi yaklaşımla yönetimi ve gözlemsel yaklaşımla yönetiminin IVF/ICSI sonuçlarına etkisi açısından karşılaştırılması üzerine bir sistematik derleme ve meta-analiz

The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment A systematic review and meta-analysis.

Nickkho-Amiry M, Savant R, Majumder K, Edi-O'sagie E, Akhtar M Arch Gynecol Obstet. 2018 Apr;297(4):1043-1057.

3. Endometriozis ile ilişkili Genleri Anlamamızı Yapay Zeka Nasıl Geliştirilebilir: PubMed Veri Tabanının Doğal Dil İşlemesi

How Artificial Intelligence Can Improve Our Understanding of the Genes Associated with Endometriosis:

Natural Language Processing of the Pubmed Database Bouaziz J. et al. Biomed Res Int. 2018 Mar 20;2018:6217812.

4. Kolorektal endometriozisli hastalarda fertilitte artırıcı bir prosedür olarak bağırsak cerrahisi: metodolojik, patojenik ve etik sorunlar

Bowel surgery as a fertility-enhancing procedure in patients with colorectal endometriosis: methodological, pathogenic and ethical issues Paolo Vercellini Paola Viganò

Maria Pina Frattaruolo Alessandra BorghiEdgardo Somigliana Human Reproduction, dey104,

5. Endometriozis ağırlı mesane sendromu /intersitisyel sistit riskini artırıyor: Popülasyon bazlı çalışma

Endometriosis increased the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: A population-based study. Neurorol Urodyn. 2018 Apr;37(4):1413-1418.

6. Endometriozis ile ilişkili İnfertilitenin Yönetiminde Entegre Yaklaşımı Altın Standart Olarak Değerlendirmeliyiz? Büyük Bir Kohort Analizin Gerekeceği Ve Sonuçları

Should we consider integrated approach for endometriosis-associated infertility as gold standard management? Rationale and results from a large cohort analysis.

Şalamun V, Verdenik I, Laganà AS, Vrtačnik-Bokal E. Arch Gynecol Obstet. 2018 Mar;297(3):613-621.

7. Postmenapozal Endometriozis

Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture. Tan DA, Almaria MJG. Climacteric. 2018 Apr 3:1-7.

B VIDEO SUNUM: Epiztomi Skarından Endometriozis Eksizyonu

C DERNEĞİMİZDEN HABERLER

D ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

E BU YIL ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

F SOSYAL MEDYA

Hazırlama Kurulu

Uz. Dr. Pınar Yalçın Bahat

Doç. Dr. Taner Usta

Dr. Dilek Buldum

Dr. Salih Yılmaz

Dr. Seher Sarı

Dr. Işık Sözen

Dr. Nura Fitnat Topbaş

Dr. Göknur Topçu

Dr. Ezgi Darıcı



ENDİKASYON

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



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

A SEÇİLMİŞ MAKALELER

1 SEBZE-MEYVE TÜKETİMİ ve ENDOMETRİOZİS RİSKİ

Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. Hum Reprod. 2018 Apr 1;33(4):715-727.

Çalışmanın Sorusu: Sebze-meyve tüketimi ile laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis riski arasında bir ilişki var mı?

Özet Cevap: Fazla meyve tüketimi (özellikle turunçgillerin) daha düşük endometriozis riski ile ilişkilidir.

Daha Önceden Bilinenler: Önceden yapılmış iki vaka-kontrol çalışması sebze-meyve tüketimi ile endometriozis riskini incelemiş ve çelişen sonuçlar yayımlamıştır. Diyetin sebze ve meyveden zengin olması daha yüksek seviyede pro-vitamin A besin maddelerini (alfa-karoten, beta-karoten, beta-kriptoksantin) içerir ve endometriozisi olan kadınların olmayan kadınlara göre daha az A vitamini aldığı önceden gösterilmiştir.

Çalışma Dizaynı ve Süresi: Nurses' Health Study II kohortunun katılımcıları olan 1991 ile 2013 yılları arasındaki 70 835 premenopozal kadından toplanan verileri kullanan prospektif kohort bir çalışmadır.

Katılımcılar, Ayarlar, Metodlar: Diyet daha önceden validite edilmiş 'food frequency questionnaire (FFQ) anketi kullanılarak 4 yılda bir değerlendirildi. Vakalar sadece laparoskopik endometriozis tanısı almış olarak sınırlandırıldı. Oran oranlarını (RR) ve % 95 CI'yi hesaplamak için Cox orantısal risk modelleri kullanıldı.

Giriş

Bildiğimize göre sebze ve meyve alımı ile endometriozis riskini araştırmış birbiri ile çelişen sadece iki çalışma vardır. Bunlardan ilki İtalya'da yapılmış hastane bazlı bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Taze meyve ve yeşil sebze tüketen kadınlarda laparoskopik olarak endometriozis anlamı olarak daha az görülmüş (Parazzini et al., 2004). ABD'de Washington'da yapılan toplum bazlı vaka-kontrol çalışması ise sebze tüketimi ile endometriozis arasında bir ilişki görülmediğini bildirmiş fakat endometriozisli kadınlarda meyve tüketiminin daha fazla olduğu görülmüş (Trabert et al., 2010). Diyeti meyve ve sebzedeki zenginse daha fazla oranda pro-vitamin A besinlerini (alfa-karoten, beta-karoten, beta-kriptoksantin) içerir ve endometriozisli kadınların endometriozisi olmayan kadınlardan daha az A vitamini aldıkları bildirilmiştir (Mier-Cabrera et al., 2009). İn vitro çalışmalarda A vitamininin endometriozisi etkileyebileceğini göstermiştir (Casey et al., 1994; Sawatsri et al., 2000; Tee et al., 2006). Örneğin, insan endometriyal hücrelerinde retinoik asidin interlökin-6 (IL-6) mRNA ekspresyon seviyesini baskıladığı (Sawatsri et al., 2000) ve IL-6 seviyelerinin endometriozisli kadınların peritoneal sıvısında arttığı gözlenmiş (Harada et al., 1997; Punnonen et al., 1996).

Bu çalışmada, US prospective Nurses' Health Study II verileri kullanılarak 22 yıllık sürede insidental olarak laparoskopi uygulanan ve endometriozis görülen kadınların diyetlerinde meyve, sebze veya alfa-karoten, beta-karoten, beta-kriptoksantin, lutein, zeaksantin ve lycopene'den zengin besinleri tüketip tüketmedikleri araştırıldı. Aynı zamanda bu faktörler ile endometriozise bağlı infertilite durumları ve sigara içmenin bu ilişkiyi etkileyip etkilemediğini de araştırdık.

Endometriozisin Tanımı ve Saptanması

1993 yılından itibaren katılımcılara iki yıllık anketlerinde bir doktor tarafından endometriozis tanısı konulup konulmadığı ve cevap evet ise tanı konulan tarih ve laparoskopik olarak



doğrulanıp doğrulanmadığı soruldu. Bu çalışmadaki self-reported endometriozisin doğruluğu daha önce ki yayınlarda belirtilmiştir (Missmer et al., 2004). Kısacası laparoskopik olarak endometriozis tanısı konulan hastaların %96'sının tanısı medikal raporlardan doğrulanmıştır. Fakat laparoskopik olarak endometriozis tanısı almamış hastaların medikal raporlarının incelenmesinde klinik olarak endometriozis tanısı konulması %54'dü. Ek olarak, histerektomi sırasında endometriozis tanısı vakaların %80'inde doğrulanmıştır. Fakat endometriozis histerektomi endikasyonu olarak sadece %6 oranında idi. Bu yüzden yanlış sınıflamayı minimize etmek ve histerektomi endikasyonlarının şaşırtıcılığı önlemek için insidental endometriozis tanımını sadece laparoskopik endometriozis tanısı olan kadınlarla sınırlandırdık.

Endometriozis ile infertilite arasındaki karmaşık ilişki nedeniyle bu sınırlı vaka tanımı içerisinde risk faktörlerini hiç infertilitesi olmayan kadınlar (geçmişte veya şuan infertilitesi olmayan kadınlar) ve şuan infertilitesi olan kadınlar diye iki alt grup olarak inceledik. Başlangıçta infertilite prevalansı (1 yıldan fazla süredir gebe kalamayan) laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis tanısı olan kadınlarda (%20) laparoskopik olarak doğrulanmamış sadece klinik olarak tanı konmuş kadınlardan (%4) daha fazla olarak izlendi. Bu durum asemptomatik endometriozisi olanlar ile kaydedilmeden önce infertilite nedeniyle diyetlerini düzenlemiş olanların aşırı örneklenmesine neden olabilir. NHS II pelvik ağrı bilgisi içermediğinden, infertilitesi olan endometriozisli kadınlar pelvik ağrı açısından asemptomatik olma konusunda hiç infertilitesi olmayan kadınlardan daha fazla prevalansa sahip olacaklardır. Çünkü bu süre içerisinde bir çok kadına infertilitenin nedenini öğrenmek için laparoskopi yapılmış ve nedeni olarak endometriozis görülmüş olur. İnfertilitenin eşlik ettiği endometriozis infertilitenin diğer primer nedenlerine göre daha fazla asemptomatik hastalık prevalansına sahip olabilir, etyoloji ve risk faktörleri infertilitenin eşlik ettiği endometriozisli hastalarda infertilite olmayan endometriozisli kadınlara göre değişiklik gösterebilir.

Sonuçlar

Çalışmaya 840 012 insan yılı boyunca 70 835 kadın katkı sağladı. 2609 insidental laparoskopik doğrulanmış endometriozis vakası raporlandı.

Bunların 2114 tanesinde infertilite bildirilmezken, 313 tanesinde laparoskopik olarak endometriozis saptandığı takip süresinde infertilite bildirildi. Çok meyve tüketen kadınlar az meyve tüketen kadınlardan birazcık daha genç, daha az Kafkas, daha az sigara içen, nullipar ve obezidler. Çok sebze tüketen kadınlar az sebze tüketen kadınlardan fiziksel olarak daha aktif ve daha genç yaşta menarş gördükleri izlendi. Daha çok sebze ve meyve tüketiminin daha az endometriozis riski ile ilişkili olduğu görüldü. Günde 3,4,5 ve 6 porsiyondan fazla sebze ve meyve tüketen kadınlar günde 2 ve daha az porsiyon tüketen kadınlardan sırasıyla %9 (95% CI=0.77-1.07), 10% (95% CI= 0.76-1.06), 18% (95% CI = 0.69-0.97) ve 12% (95% CI =0.75-1.03) daha az endometriozis riskine sahiptir (Ptrend=0.32).

Kısıtlı kübik çubukların kullanıldığı modelde toplam sebze ve meyve tüketimi ile endometriozis arasında lineer olmayan bir ilişki (Pnon-linearity =0.01) olduğu gözlemlendi. Ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı (Psignificance of the curve =0.02).

Sebzeler ve meyveler ayrı ayrı incelendiğinde; toplam meyve tüketimi daha az endometriozis riski ile ilişkiliydi. Günde 3 porsiyon meyve tüketen kadınların günde 1 porsiyondan az meyve tüketen kadınlara göre %14 daha az endometriozis riski olduğu izlendi (%95 CI=0.76-0.98). Fakat günde 4 porsiyondan fazla meyve tüketenler (RR=0.93; %95 CI=0.80-1.07) için bu ilişki anlamlı değildi ve belirgin lineer trend (Ptrend=0.16) izlenmedi. Kısıtlı kübik çubukların kullanıldığı modelde meyve tüketimi ile endometriozis arasında lineer olmayan bir ilişki (Pnon-linearity =0.002) olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (Psignificance of the curve =0.005).

Toplam sebze tüketimi ile endometriozis riski arasında bir ilişki izlenmedi. Günde 6 porsiyondan fazla sebze tüketen kadınlar için RR, günde iki porsiyondan az sebze tüketenlere göre 1.04 (%95 CI=0.91-1.19; Ptrend = 0.57) olarak izlendi. Toplam sebze tüketimi için lineerlikten sapma izlenmedi (sonuçlar gösterilmedi).

Spesifik meyve grupları ile endometriozis riski arasındaki ilişki incelendiğinde; turuncgiller (portakal, greyfurt, portakal suyu, greyfurt suyu) daha az endometriozis riski ile ilişkiliydi. Günde 1 porsiyondan fazla turuncgil tüketen kadınlar, günde 1 porsiyondan az turuncgil tüketen kadınlara göre %22 (%95 CI=0.69-0.89; Ptrend = 0.004) daha az endometriozis riskine sahipti. Bu ilişki vaka subtipleri açısından incelendiğinde; bu zıt ilişki sadece hiç infertilite görülmeyen kadınlarda gözlemlendi (RR=0.75; %95 CI=0.65-0.87; Ptrend = 0.006). Fakat iki hasta grubu arasındaki heterojenite testi anlamlı değildi (Pheterogeneity=0.76). Tek tek olarak turuncgillerin tüketimi incelendiğinde; en çok portakalın endometriozis ile ilişkili olduğu izlendi.

Sebze tipleri incelendiğinde; günde 1 porsiyondan fazla turpgillerden (brokoli, karnabahar, kabak, lahanası ve Brüksel lahanası) tüketen kadınlar %13 daha fazla endometriozis riskine sahipti (%95 CI=0.95-1.34; Ptrend = 0.03). Bu artmış risk sadece hiç infertilite görülmeyen kadınlarda izlendi (RR=1.12; %95 CI=0.93-1.36; Ptrend = 0.05). Eşzamanlı infertilite görülen kadınlarda ise bu artmış risk izlenmedi (RR=0.90; %95 CI=0.54-1.51; Ptrend = 0.94) (Pheterogeneity=0.045). Tek tek olarak turpgillerin tüketimi incelendiğinde; Brüksel lahanası, çiğ lahanası/lahana salatası ve karnabahar en yüksek endometriozis riskine sahipti. Diğer sebze çeşitleri arasında mısır, bezelye ve lima fasulyesi yüksek endometriozis riskine sahipken, marul/marul salatası düşük risk ile ilişkiliydi.

Beta-kriptoksantin tüketimi endometriozis riski ile zıt ilişkiye sahipti (RRfifth quintile=0.88;%95 CI=0.78-1.00; Ptrend = 0.02).

Beta-kriptoksantin ile endometriozis arasındaki ilişki turuncgiller için düzeltme yapıldıktan sonra anlamlı olarak izlenmedi. Çünkü bu popülasyonda beta-kriptoksantin ana kaynağı turuncgillerdi. İncelenen diğer besin öğeleri (RAE, beta-karoten, alfa-karoten, licopene ve lutein/zeaksantin) ile endometriozis riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Sebze ve meyve tüketimi ile endometriozis riski arasındaki ilişki diyetle alım ve endometriozis tanısı arasındaki zaman aralıklarında da tutarlıydı. En güçlü zıt ilişkiler endometriozis tanısından 4-6 yıl önce meyve tüketiminde izlendi. Günde 4 porsiyondan fazla meyve tüketen kadınlar için RR, günde 1 porsiyondan az tüketen kadınlara göre 0.82 olarak izlendi (%95 CI=0.68-0.99; Ptrend = 0.03). Bu farklılık turuncgiller için izlenmedi. Herhangi bir zaman aralığında toplam sebze tüketiminde bir farklılık izlenmedi. Ek olarak, bu kohortta daha önce endometriozis ile ilişkili olduğu gösterilen omega 3 yağ asitleri ve trans yağ alımındaki düzeltme sonuçları etkilemedi.

En son olarak sebze ve meyve veya ilişkili besinlerin alımının sigara içmeyle değişip değişmediğini değerlendirdik. Toplam veya spesifik meyve gruplarının tüketiminin koruyucu etkisi sigara içenlerde içmeyenlere göre daha güçlüydü. Bu ilişki toplam meyve tüketiminde ve gülgillerde özellikle belirgindi. Turuncgiller ise sigara içenlerde ve içmeyenlerde koruyucu etkiye sahipti. Sigara içmeyle toplam veya spesifik sebze tüketimi veya besin tüketimi (RAE, beta-karoten, alfa-karoten, beta-kriptoksantin, licopene ve lutein/zeaksantin) arasındaki ilişkinin değişmediği gözlemlendi (sonuçlar gösterilmedi).

Tartışma

Bu kohortta fazla meyve tüketimi ile laproskopik endometriozis saptanması arasında lineer olmayan zıt bir ilişki olduğunu gördük. Bu zıt ilişki özellikle turuncgiller için aşıkardı. Bunun tersine turpgiller, mısır, bezelye ve lima fasulyesinin fazla tüketimi artmış endometriozis riski ile ilişkilidir. Bu besin maddelerinin besin kaynaklarından alımı ayarlandıktan sonra incelenen besinlerin hiçbirinde önemli bir ilişki gözlemlenmemiştir. Ek olarak, meyveler ile görülen ilişki sigara içenlerde bile çok güçlüydü.

Az sayıda insan çalışması, diyet ve endometriozis arasındaki ilişkiyi incelemiş ve incelenen diyet faktörleri için çelişkili sonuçlar vermiştir. Sadece iki vaka kontrol çalışması sebze ve meyve tüketimi ile endometriozis riski arasındaki ilişkiyi incelemiştir. İtalyan hastane bazlı bir vaka kontrol çalışması laparoskopik olarak konfirme edilmiş 504 vaka ile jinekolojik olmayan sebepler ile hastaneye başvuran 504 kontrol vakasını karşılaştırdı ve vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha az yeşil sebze (odds ratio [OR] = 0.3; 95% CI = 0.2-0.5) ve taze meyve (OR = 0.6; 95% CI = 0.4-0.8) tüketimi olduğu gözlemlendi. Bu çalışma doğrulanmış bütün bir diyet değerlendirmesi kullanmamış ve toplam kalori alımını veya diğer diyet bileşenlerini hesaba katmayı başaramamıştır (Parazzini et al.,2004). Bunun tersine Amerika'da Washington'da sağlık kuruluşlarının üyeleri arasında yapılan toplum bazlı bir vaka kontrol çalışmasında (WA) 284 vaka ile 660 kontrol vakası karşılaştırılmış ve fazla meyve tüketiminde endometriozis olasılığının arttığını raporlamış (OR = 1.5; 95% CI = 1.2-2.3 günde iki porsiyondan fazla tüketenler ile 1 porsiyondan az tüketenler karşılaştırılmış) ve sebze tüketimi ile bir ilişki saptamamış (OR = 1.0; 95% CI = 0.6-1.7 günde 3 porsiyondan fazla tüketenler ile günde 1 porsiyondan az tüketenler karşılaştırılmış) (Trabert et al., 2010). Her iki çalışmanın da en önemli kısıtlılığı endometriozis tanısından bir yıl önceki diyet bilgilerinin retrospektif olarak toplanmış olmasıdır. Fakat bizim çalışmamızın sonuçları 2 yıl boyunca prospektif olarak toplanan beslenme bilgilerini temsil etmektedir. Trabert et al. (2010) yaptıkları

çalışmada meyve alımı yoluyla maruz kalınan pestisitlerin gözlemlenen artmış endometriozis riskini açıklayabileceğini iddia etmiştir. Bizim verilerimiz, WA çalışması ile örtüşen belli bir zamandaki meyve tüketimi ile zıt bir ilişki gösterdiğinden bu hipotezi desteklememektedir. Ek olarak, endometriozis riskini arttırdığını gördüğümüz sebzeler düşük pestisit rezidü yüküne sahiptirler (Chiu et al., 2015). WA vaka popülasyonunda, infertilite bildiren kadınlar (endometriozis olgularının % 23'ü) fertilitiyi iyileştirmek amacıyla bir önceki yıl boyunca meyve alımlarını arttırmış olabilirler ve sonuçta gözlemlenen ilişkiye neden olan konsepsiyona kadar olan uzamış sürenin incelenmesi sırasında endometriozis tanısı almış olabilirler.

In vitro ve in-vivo çalışmalar, meyve ve sebzelerde bulunan birçok besin maddesinin endometriozis riskini etkileyebileceğini göstermiştir. Çalışmamızda turuncgillerin A ve C vitamini açısından zengin olmasının yanında endometriozis riskini azaltmakta en etkili olduğu görülmüştür. Mier-Cabrera et al. (2009) endometriozisi olan 83 infertil kadın ile doğurmuş ve tüp ligasyonu yaptırmış 80 kadını antioksidan alımı açısından karşılaştırmış ve A, C ve E vitaminlerinin endometriozisli kadınlarda daha az tüketildiğini saptamış. Endometriyal hücrelerin peritoneal kavitede çoğalması ve adezyonu serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından etkilenebilir ve C vitamini serbest radikallerin ve ROS'un etkisini azaltabilir (Jackson et al., 2005). Biz daha önce bu NHS II popülasyonunda sadece gıdalardan alınan C vitamininin (sadece gıda takviyelerinden veya gıda takviyeleri ile birlikte gıdalardan alınan C vitamini değil) endometriozis riskini azalttığını gözlemledik (Darling et al., 2013). Bu, turuncgillerdeki C vitamininin gözlemlenen azalmış riski açıklayamayacağını veya C vitamininin endometriozis riskini etkilemediği bir alım eşiği olabileceğini düşündürmektedir. A vitamini alımının da bu riski etkileyebileceği Sawatsri ve ark. (2000) retinoidlerin, endometriozisde anormal sitokin üretimini değiştirmede bir rol oynayabileceğini göstermiştir, çünkü retinoik asidin, IL-6 moleküler transkripsiyonunu ve translayon işlemlerini bir zaman ve doza bağlı bir şekilde baskıladığı bulunmuştur. Ek olarak, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF), endometriozis lezyonlarının anjiyogenezine katkıda bulunduğu düşünülmektedir ve nötrofil granüositlere ayrılan HL-60 hücrelerinin all-trans retinoik asitle (atRA) tedavi edilmesinin VEGF mRNA ve proteinini baskıladığı gösterilmiştir (Tee et al., 2006). Beta-kriptoksantin açısından zengin olan turuncgillerin tüketiminin, gözlemlediğimiz ilişkilerin potansiyel mekanizması olabilen serum retinol (de Pee et al., 1998) seviyesini arttırdığı görüldü.

Turuncgillerin zıt ilişkisinin tersine, turpgillerin özellikle karnabahar, lahanalar ve Brüksel lahanasının endometriozis riskini arttırdığını gözlemledik. Bu sonuç bizim çalışma öncesinde düşündüğümüz gibi değildi. Biz, bu sebzelerin sağlıklı yararları olduğu ve aynı zamanda iyi bir diyet lifi kaynağı olduğu gösterilmiş olan çeşitli fitokimyasalları ve besinleri içerdiği için faydalı olabileceğini düşünmüştük. Bununla birlikte, turpgiller kolayca emilemez veya sindirilemez, bazıları ise irritabl barsak sendromu semptomlarını alevlendirdiği bildirilen fermente olabilen oligo-, di- ve monosakkaritler ve polioller (FODMAPler) açısından zengindirler (Eswaran et al., 2016). Gastrointestinal semptomlar, endometriozisli kadınlarda jinekolojik semptomlar kadar yaygındır ve bu semptomların ortaya çıkması genellikle endometriozisin cerrahi olarak doğrulanması için ilk adımdır (Maroun et al., 2009). Bu nedenle gözlemlenen bu ilişki turpgilleri tüketen kadınlarda artmış abdominal ağrıya bağlı olabilir ve sonrasında bu kadınlar endometriozis tanısı alabilir. Genel gastroenterolojik semptomların doğru bir şekilde ölçülmesindeki ve bunların kronik pelvik ağrıdan ayırt edilmesindeki zorluklar göz önünde bulundurulduğunda, gastrointestinal semptomların varlığı veya yokluğu ile doğru bir şekilde katmanlaştırmak için gerekli bilgiye sahip değiliz. Bununla birlikte hiç infertilite öyküsü olmayan grup (bu grupta endometriozisin cerrahi tanısı için endikasyon genellikle ağrıydı) ile turpgillerin alımı arasındaki belirgin güçlü ilişki bu hipotezi biraz destekler. Ek olarak, geçmişte yapılan bazı çalışmalar turpgilleri fazla tüketen kadınlarda hipertansiyon riskinin arttığını göstermiştir (Borgi et al., 2016; Wang et al., 2012). Bu artmış riskin arkasındaki mekanizmalar henüz net değildir fakat pişirme metodları veya pestisitlerin kullanımı muhtemel sebepler olabilir (Borgi et al., 2016).

Endometriozis riski ile meyve tüketimi arasında sigara içmeyen kadınlarda daha güçlü ters etkiler gözlemlendi. Sigara içenlerde daha fazla oksidatif stres ve serbest radikallerin üretimi, hiç sigara içmeyenlerde görülen güçlü koruyucu ilişkiyi açıklayabilir. Bu sonuçlar, sigara içenlerde meyve tüketimi ile kronik obstrüktif akciğer hastalığı (Kaluzza et al., 2017), kolesistektomi (Tsai et al., 2006) ve kardiyovasküler hastalıklar (Hung et al., 2004) arasında daha güçlü ters ilişkilerin gösterildiği diğer çalışmalar ile tutarlıydı.

Ayrıca, sigara içen kadınlar arasında endometriozis riski artan meyve tüketimi ile lineer olarak azalırken, hiç sigara içmeyen kadınlar arasında bu ters ilişki lineer değildi. Bu, endometriozis riski ile ilgili ideal meyve tüketimi seviyesinin, oksidatif stres ve serbest radikal maruziyeti gibi faktörlerin bireysel farklılıklarına bağlı olarak düzenlenebildiğini gösterebilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları da dikkate alınmalıdır. Diyet bilgilerinin vakalar tarafından bildirilmesi nedeniyle bir takım hatalar olabilir. Buna rağmen FFQ daha önceden besinler ve gıdalar açısından onaylanmıştır (Michaud et al., 1998; Salvini et al., 1989; Willett, 2013; Willett et al., 1985; Yuan et al., 2017). Buna ek olarak, zaman içinde toplanan diyet bilgisi birikimi, kümülatif ortalama alım miktarının ölçülmesine olanak sağladı, bu da zaman içindeki kişiye bağlı değişkenlik nedeniyle ölçüm hatasını azalttı (Hu et al., 1999) ve çalışmamızın prospektif oluşu, herhangi bir yanlış sınıflamanın non-diferansiyel olması ihtimalini de beraberinde getirdi. Çalışmamızın güçlü yanları ise, çok vaka sayısı ve 22 yıldan fazla takip süresi ile prospektif dizaynı bugüne kadar laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis ile meyveleri, sebzeleri ve onlarla ilişkili besin değerleri arasındaki ilişkiyi inceleyen yapılmış en büyük çalışma yapmıştır. Ek olarak, toplam kalori alımını ayarlamak ve diğer diyet bileşenlerinden bağımsız olarak meyve ve sebze ile ilişkiyi ölçmek için titiz bir modelleme uyguladık. Buna ek olarak, değişken diyet pencerelerinin olası endometriozis başlangıcıyla olan ilişkisini inceleyebildik, vaka alt tiplerine göre ilişkileri incelemek ve sigara içimi ile olası etki modifikasyonunu araştırmak mümkün olmuştur.

Sonuç olarak; çalışmaya başlamadan önce endometriozis tanısı almamış veya infertilitesi olmayan bu ABD hemşire kohortundaki bulgularımız, özellikle turuncgiller olmak üzere fazla meyve tüketiminin endometriozis riskini azalttığını desteklemektedir. Bu ilişkiyi bu meyvelerdeki beta-kriptoksantin maddesi sağlıyor olabilir. Buna ek olarak, belirli sebzelerin tüketilmesinin endometriozis ile ilişkili ağrıyı artırması veya ortaya çıkarması nedeniyle gastrointestinal semptomlarda rol oynayarak endometriozis riskini arttırmaktadır. Bu ilişkinin bu gıdaların hangi komponentleri ile ortaya çıktığı henüz net değildir. Gıda alımının farklı kombinasyonlarını dikkate alan diyet kalıplarını inceleyen gelecekteki çalışmalar bu ilişkilerin netleşmesine yardımcı olabilir.

iMom®

OMEGA



Zekasını size borçlu...

- Günde tek doz
- Kokusuz 30 yumuşak jelatin kapsül
- Sakkaroz, laktoz, gluten içermez



Gebelik döneminde alınan iMom Omega,
gelecek nesillerin sağlıklı nörolojik
gelişimine katkı sağlar.*

*Helland IB, et al. Pediatrics 2003;111(1):39-44



MOMO-2018-09

Ulusal ve uluslararası bilimsel kaynaklar kullanılarak
hazırlanmış gebelik bilgi portalı



www.imomomega.com

[/imomomega](https://www.facebook.com/imomomega)

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

ITALFARMACO

ITF İlaç, Italfarmaco Holding kuruluşudur.

ITF İLAÇ

ENDOMETRİOMA'NIN CERRAHİ YAKLAŞIMLA YÖNETİMİ ve GÖZLEMSEL YAKLAŞIMLA YÖNETİMİNİN IVF/ICSI SONUÇLARINA ETKİSİ AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI ÜZERİNE BİR SİSTEMATİK DERLEME ve META-ANALİZ

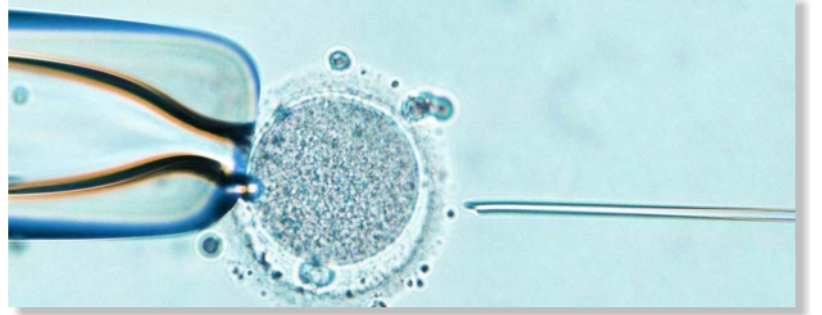
The effect of surgical management of endometrioma on the IVF/ICSI outcomes when compared with no treatment A systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 2018 Apr;297(4):1043-1057. doi: 10.1007/s00404-017-4640-1.

Giriş

Endometriozis, üreme çağındaki kadınların% 5-10'unu etkileyen kronik ve yıpratıcı bir hastalıktır. Kronik inflamatuvar reaksiyonu, skar dokusu oluşumunu ve bir kadının pelvik anatomisini bozabilecek adezyonları indükleyen uterus dışında endometrium benzeri doku (bezler ve stroma) varlığı ile karakterizedir. İnfertilitesi olan kadınların yaklaşık% 25-50'si endometriozisten etkilenebilir ve endometriozisli kadınların% 30-50'sinde infertilite sorunu vardır.

Endometriozisi olan kadınlar sıklıkla yardımcı üreme tekniklerine (ART) ihtiyaç duyarlar. Ancak, bu ilişkiyi anlamak için daha fazla araştırma gereklidir. Endometriozis hastalarında gözlenen düşük doğurganlığı açıklamak için çoklu hipotezler önerilmiştir.

En sık olarak, düşük kaliteli oositler, oosit toplama ve nakil ile yapılan mekanik girişim, peritoneal sıvı içindeki makrofajlar, sitokinler ve vazoaaktif maddeler gibi bir zararlı çevreye maruz kalma ile sonuçlanan, farklılaşmış folikülogeneze ve fallop tüpü ve overinin anatomik disfonksiyonu öne sürülmüştür. Endometrioma, ektopik endometriyal doku ile oluşan bir zarla ile overde bir kistin oluşmasıdır. Endometrioma, endometriozisin en sık görülen belirtilerinden biridir. Endometriomalar endometriozisli hastaların% 17-44'ünde bulunurlar. Bir endometriomanın patogenezi, diğer benign yumurtalık kistlerine kıyasla karmaşık ve farklıdır. Endometriomaların çoğunun, over kistleri yerine Hughesdon'un tanımladığı gibi psödokist olduğu düşünülmektedir. Endometriomalar sıklıkla derin endometriozis ile ilişkilidir ve sıklıkla medikal tedaviye iyi cevap vermezler. Tıbbi tedavi semptomları hafifletebilir ve ağrıyı düzeltebilir veya kistin boyutunu azaltabilir, ancak infertiliteyi iyileştiremez. Bu nedenle, doğurganlığı iyileştirmek amacıyla cerrahi tedaviye odaklanılmıştır. Endometriomaların infertiliteye neden olma mekanizması konusunda çok fazla spekülasyon vardır. Araştırmacılar, oksidatif strese artışa bağlı olarak, endometriomalı kadınlarda over rezervi ve foliküler dansitelerde azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte, bu kistlerin cerrahi



rezeksiyonunun over rezervini daha da azalttığı gösterilmiştir. Bu durum özellikle endometriomaların tedavisi ve infertilite ile ilgili belirsizliğin, özellikle yardımcı üreme tekniklerine (ART) başvuran kadınlarda çok fazla tartışmalı olduğunu göstermektedir. Bu yazının amacı, overyan endometriomaların cerrahi tedavisinin, ART sonrası fertilitate sonuçları üzerine etkisini aydınlatmaktır.

Sonuçlar

Toplamda arama kriterlerine göre 721 makale bulunmuştur, bunların 91'i araştırma ile ilgilidir. Bu çalışmaların 48'inin potansiyel olarak uygun olduğu bulunmuştur.

Ovaryan stimülasyon vakaların çoğunda uzun protokol ile yapıldı.

Endometriomaların büyüklüğü, cerrahiden IVF'ye kadar geçen süre ve kistin lateralitesi Tablo 1'de belgelenmiştir. Kontrol grubu değişkenlik gösterdi ve bu Tablo 1'de sınıflandırıldı. Yedi çalışma birden fazla kontrol grubu kullandı. Çalışma ile kontrol grubu arasında hasta özellikleri ve diğer karıştırıcı faktörler açısından anlamlı fark yoktu. Meta analizde toplam on bir çalışmayı dahil edildi. On çalışma endometrioma için cerrahi tedaviyi, tedavi edilmeyen endometrioma ile karşılaştırdı ve dört çalışma, endometriomanın aspirasyonu ile endometriomanın cerrahi tedavisini karşılaştırdı. Bunlar arasında altı retrospektif vaka-kontrol vardı, iki retrospektif kohort [17, 25. ve bir prospektif vaka kontrol çalışması [18]. Bir randomize kontrol çalışmasından ve bir prospektif kohort çalışmasında endometrioma aspirasyonu için randomizasyon çalışıldı. Tedavi edilmeyen cerrahi tedaviyi ve endometrioma aspirasyonu ile cerrahi tedaviyi

karşılaştıran meta-analiz Tablo 2 ve Şekil 2'de sunulmuştur.

Birincil sonuç

Canlı doğum oranı

Endometrioma için cerrahi, siklus başına canlı doğum oranını desteklediğini gösterdi, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi [4 çalışma, OR 0.75 (% 95 CI 0.54, 1.06)].

Klinik gebelik oranı

Endometrioma cerrahisi geçiren kadınlar arasında klinik gebelik oranlarında anlamlı fark bulunmadı.

Hamilelik oranı

Endometrioma nedeniyle ameliyat edilen kadınlar arasında döngü başına gebelik oranlarında anlamlı bir fark bulunmadı.

İkincil sonuçlar

Elde edilen oosit sayısı

Endometrioma için ameliyat edilen grupta, cerrahi olmayan kontrolle karşılaştırıldığında elde edilen oosit sayısında [ortalama fark - 0.43 (% 95 CI - 1.67, 0.80)] ve siklus başına oluşturulan toplam embriyo sayısı [aradaki fark% 0.06 95 CI - 0.21] arasında istatistiksel bir fark yoktu. 0.33]].

Gonadotropin kullanımı

Siklus başına kullanılan gonadotropin ampulleri arasında ortalama fark 1.31 (% 95 CI (- 3.87, 6.50)) ve döngü başına toplam gonadotropin dozu [aradaki fark 244.81 (% 95 CI - 525.43 ila 1015.06)] arasında fark yoktu.

Tartışma

Bu sistematik derlemenin ve meta-analizin amacı, yardımcı üreme sonuçları üzerine endometriomanın cerrahi tedavisinin etkisini değerlendirmektir. Başlıca bulgu, endometrioma için ameliyat edilen kadınlar ile olmayanlar arasında, gebelik başına gebelik oranında, klinik gebelik oranlarında ve canlı doğum oranlarında anlamlı bir fark bulunmamasıdır. İlginç bir şekilde, canlı doğum oranlarında hafif bir iyileşme olmuş ancak sadece dört çalışmada canlı doğum bildirilmiştir. Bu verileri sınırlandıran, cerrahi tedavi ile ilgili çalışmaların çoğunun, retrospektif olması ve canlı doğum oranıyla ilgili çok az yayınlanmış veri olmasıdır. Ayrıca, cerrahi tekniklerdeki varyasyonların (yani, rezeksiyona karşı ablasyon), hastalığın ortadan kaldırılmasının tamlığı ve ART laboratuvarlarındaki farklılıkların ek sınırlaması vardır. Yardımlı üreme sonuçları üzerinde endometriomanın cerrahi tedavisi konusunda çok fazla tartışma vardır. Çalışmalar, endometrioma oluşumundaki patofizyolojik sürecin, diğer endometriozis bulgularından farklı olabileceğini düşündürmektedir. Endometriomanın cerrahi öncesi tedavisinin spesifik durumlarda yararlı olduğu ve [1] oosit toplamada foliküllere erişme güçlüğü, [2] oositlerin oositlere zarar verebilecek endometrioma sıvısına maruz kalabileceği endişesi [3] ve [3] endometrioma rezeksiyonunun IVF sonuçlarını iyileştireceği varsayımı. Bunlar ayrı ayrı ele alınacaktır. İlk olarak, foliküllere erişme güçlüğü, ortalama çapta 4-5 cm'den daha büyük olan endometriomalar için doğru olabilir. Endometrioma sıvısına maruz kalma ile ilgili olarak, durumun bu olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur. Gerçekten de, en az bir araştırma ekibi oositlerin endometrioma sıvısına maruz kaldığını göstermiştir ve bunun erken embriyo gelişiminde fertilizasyon oranları üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Son olarak, IVF sonuçlarının iyileşmesi ile ilgili olarak, IVF sonuçlarında endometrioma rezeksiyonunun etkisini değerlendiren iki meta-analiz vardır. Tsoumpou ve arkadaşlarının çalışmasında endometriomanın cerrahi rezeksiyonunu tedaviyle kıyaslayan beş çalışma analiz edilmiş ve gonadotropin stimülasyonuna veya klinik gebelik oranlarına yanıtta anlamlı bir farklılık olmadığı gösterilmiştir. Benschop ve ark. tarafından yapılan 312 hastayı içeren bir Cochrane metaanalizinde endometrioma'nın cerrahi tedavisinin, daha sonraki bir IVF siklusu için fayda sağlamadığını teyit edilmiştir. Önemli olarak, bu çalışmalar cerrahi olduğu için sınırlıdır ve farklı cerrahi teknikler (aspirasyon, sıyırma ve total eksizyon, kısmi rezeksiyon ve ablasyon), endometrioma büyüklüğü veya lateralite açısından karıştırıcı faktörleri kontrol etmemiştir. Gerçekten de bu, Elter ve Oral tarafından önerildiği gibi, IVF'den önce ortalama çapta 3 cm'den büyük bir endometriomanın çıkarılması için tek endikasyonun ağırlı semptomları tedavi etmek veya yumurtalık girişini iyileştirmek olduğu anlamına gelebilir. Garcia-Velasco ve Somigliana, yardımcı üreme için faydalı olabilecek cerrahi müdahale için endikasyonlar önermiştir.

Yardımlı üreme tekniklerinden önce şüpheli bir endometriomanın rezeksiyonu için önerilen endikasyonlar:

1. Hızlı büyüme,
2. Ultrasonda dikkati çeken şüpheli özellikler,
3. Kitleye atfedilebilecek ağırlı semptomlar,
4. Gebelikte rüptür potansiyeli,
5. Normal yumurtalık dokusunda foliküllere erişememe.

Temel olarak, endometrioma rezeksiyonunun endike olması

durumunda, over kan akımının bozulmasını en aza indirmek ve normal yumurtalık dokusunu korumak için konservatif olarak ilerlemek çok önemlidir. Somigliana ve ark. unilateral endometrioma eksizyon sonrası olguların% 13'ünde foliküler gelişim yokken kist büyüklüğüne bakılmaksızın ameliyat edilen yumurtalıklarda gonadotropinlere yanıtta % 53 azalma bildirilmiştir [36, 54]. Bu veriler diğer çalışmalar tarafından desteklenmektedir. Ayrıca, Somigliana ve ark. 11 çalışmanın 9'unda, bilateral lezyonların eksizyonu ile şiddetlenen serum anti-Müllerian hormonu (AMH) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür. Muzii ve ark., yakın tarihli bir meta-analizde, değerlendirilen 13 çalışmanın 597 hastasına ilişkin verileri çıkarmış ve çalışmalar arasındaki heterojenliğe rağmen, etkilenen overde antral folikül sayısının doğal olarak daha düşük olduğunu göstermiştir.

Endometriozis ile ilişkili infertilitenin azalmış over rezervine, oosit ve embriyo kalitesine değil, azalmış over rezervine atfedildiğini düşünülmektedir. Karşıt raporlar, döngü öncesi cerrahi müdahalenin faydalı olabileceğini göstermiştir. Opöien ve ark. tek bir merkezden evre I / II endometriozisi olan hastaları retrospektif bir çalışmada, cerrahi rezeksiyon ya da sadece IVF / ICSI'den önce tanısal laparoskopiyeye tabi tutulan kontrollerden geçirmişlerdir. Rezeksiyon yapılan hastalarda tanısal laparoskopi yapılanlara göre daha yüksek klinik gebelik (% 40.4'e karşı% 29.4, P = 0.004), implantasyon (% 30.9'a karşı% 23.9; P = 0.02) oranlarına ulaşılmış ve ovum alma başına canlı doğum oranı elde edilmiştir. (27.7'ye karşı% 20,6, P = 0,04). Barri ve ark. yedi yıllık bir süre içinde endometriozis ile ilişkili infertilitesi olan 825 hastayı değerlendirmiş ve cerrahi rezeksiyon uygulananlarda genel gebelik oranlarının anlamlı bir şekilde yüksek olduğunu bildirmiştir (65,8, 54,2). IVF öncesi siklusta endometriozisin cerrahi tedavisi ile ilgili randomize çalışmaların olmaması, semptomların giderilmesi birincil amaç olmadıkça bu yaklaşımı önermeyi güçleştirmektedir. ESHRE 2013'ün güncel endometriozis kılavuzlarında, "Ameliyat geçiren ovarian endometrioma olan infertil kadınlarda, klinisyenler, spontan gebelik oranlarını artırmak için endometrioma duvarının drenajı ve elektrokoagülasyon yerine endometrioma kapsülünün eksizyonunu gerçekleştirmelidir." Olarak belirtilmiştir.

Sonuç

Mevcut kanıtlar, endometriozis ile ilişkili infertilitesi olan kadınların, ART geçiren diğer hastalara benzer siklus sonuçlarına sahip olduklarını göstermektedir. Çalışmalar arasında heterojenite, veri analizini zorlaştırırsa da, endometriomanın ön-siklus cerrahi tedavisi, semptomların giderilmesinin sağlanmasının yanı sıra yararlı görünmemektedir. Endometrioma, ART sonucunu iyileştirmek için rezeke edilmemelidir ve çok sayıda kanıt, over rezervi ve cevabı üzerinde cerrahinin zararlı bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. Cerrahi girişim endikasyonları, şüpheli özellikler, hızlı büyüme, ilerleyici semptomlar ve lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak foliküllerin aspire edilememesi ile sınırlandırılmalıdır. Normal yumurtalık dokusunun ve kan akımının bozulmasını önlemek için büyük özen gösteren konservatif cerrahi yaklaşımlar önemlidir. Ne yazık ki, kanıtlar büyük ölçüde retrospektif verilere dayanmaktadır. Daha iyi bir şekilde tasarlanmış prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır çünkü daha önce sadece bir RCT yapılmıştır. Bu yüzden randomize olmayan veriler güvenmek zorunda kalmaktadır. Kanıtı dayalı tıp dünyasında, en yüksek kanıt standardını hedeflemek gerekir; klinisyenlerin bu hastalara bakım vermesini sağlamak için birincil sonuç olarak canlı doğum oranını baz alan çok merkezli RCT'lere ihtiyaç vardır.

3 ENDOMETRİOZİS İLE İLİŞKİLİ GENLERİ ANLAMAMIZI YAPAY ZEKA NASIL GELİŞTİRİLEBİLİR: PUBMED VERİ TABANININ DOĞAL DİL İŞLEMESİ

How Artificial Intelligence Can Improve Our Understanding of the Genes Associated with Endometriosis: Natural Language Processing of the Pubmed Database

1.Giriş: Endometriozis, endometrial dokunun uterus dışında gelişimi ile karakterize bir hastalıktır. Semptomlar şiddetli dismenore, pelvik ağrı ve azalmış fertilitiyi içerir ancak bunlarla sınırlı değildir. Endometriozis prevalansı büyük oranda bilinmemektedir, ancak dünya genelinde 180 milyondan fazla kadın bu hastalıktan etkilenmiştir. Endometriozis tanısı zordur, sıklıkla yıllar alır ve tanı için altın standart laparoskopi ile pelvisin görsel olarak incelenmesi (inspeksiyonu) ve biyopsidir. Endometriozis tanısı koyabilmek için basit bir biyobelirteç yoktur. Her yaştan kadınların yaklaşık % 8-10'u etkilenmiştir ve yaklaşık% 20-25 doğurganlık çağındadır.

Birçok hipotez önerilmiş olmasına rağmen, hastalığın asıl nedenleri büyük oranda belirsiz kalmaktadır. 1927 yılından beri, endometrial hücrelerin, fallop tüpü boyunca retrograd menstrüasyonla peritoneal kaviteye ulaştığı yaygın olarak kabul görmüştür. Bu teorinin esas eksikliği, neden menstrüasyon gören kadınların% 90 kadarında periton boşluğunda menstrüel debrinin (kalıntının) olduğunu (çoğunluğunda endometriozis hikayesi yoktur) açıklayamamasıdır. Patogenezini açıklayan diğer teoriler, steroidlerin potansiyel rolü, değişmiş peritoneal ortamdaki endometrial aberasyonlar, azalmış immün sürveyans ve artmış anjiyojenik kapasite de dahil olmak üzere önerilmiştir. Bununla birlikte, hastalığın gelişimini daha iyi anlamak ve daha önce bahsedilen süreçlerin hastalığın nedeni mi yoksa etkisi mi olduğunu anlamak için kanıtlar yetersizdir.

Bazı çalışmalarda endometriozisin genetik bir temele sahip olabileceği gösterilmiştir. Endometriozisli hastaların yakınları arasında genel popÜlasyondaki ve hastane kaynaklı örneklerdeki kontrollerden daha yüksek hastalık oranları gözlenmiştir. Kardeşlerinde endometriozis olan bir birey için risk, genel popÜlasyonun riskinden 15 kat fazladır. Diğer çalışmalar, monozigotik ikizler arasında bu hastalık açısından konkordans (uyum) olduğunu göstermiştir ve monozigotik ikizlerde dizigot ikizler ile karşılaştırıldığında %51 olan kalıtım tahmini ile daha yüksek konkordans izlenmiştir.

İnsan olmayan primatlar ve insanlar üzerindeki çalışmalarda ailesel agregasyon gözlenmiştir. Tek başına fenotipik gözlemlerle ailesel agregasyonu kullanarak endometriozisin genetik ve genetik olmayan temelinin belirleyen çalışmalar, dışlanması zor olan çevresel etkileşimlerin olduğunu kabul etmiştir. Bununla birlikte genetiğin, hastalığın patolojisindeki rolü, doğru tahmin için büyük örnek grupları gerekli olmasına rağmen, bağlantı veya ilişkilendirme çalışmaları yoluyla genom marker verileri kullanılarak bu varsayımları yapmadan doğrudan test edilebilir.

Hastalık yollarının (yolaklarının) tanımlanması, endometriozise yönelik araştırmanın ana hedeflerinden biridir ve sonuçta daha etkili ve erken tanı yöntemleri ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olabilir. Endometriozis için gen haritalandırma çalışmalarının sayısı, genetik faktörlerin hastalığa katkısının daha yaygın olarak kabul görmesiyle son yıllarda artmıştır. Son birkaç yılda insan genetiğinde, diğer komplike insan hastalıkları ile ilişkili genetik varyasyonları rapor eden bir dizi yeni makale ile dramatik gelişmeler olmuştur. Bu genetik çalışmalar, endometriozisi etkileyen nedensel yolları



tanımlamak için önemli bir yaklaşımdır.

Metin madenciliği (TM) teknolojisini kullanan yapay zeka son zamanlarda uygulanmıştır, yayınlanmış tüm deney sonuçlarından belirli bir hastalık için tüm aday genlerin otomatik olarak alınmasını mümkün kılmıştır. Endometrioziste çok sayıda aday gen bulunduğundan, bu aday genlerin deneysel metodolojiler kullanılarak standart fonksiyonel geçerliliğini uygulamak TM teknolojisi olmaksızın mümkün olmayacaktır. Literatürde yayınlanan tüm makaleleri inceleyerek (tarayarak), TM aday genlerin tam bir listesini oluşturabilir. Gen-odaklı TM, basit bir görev değildir ve aday genlerin doğru bir listesini oluşturmak için bir dizi adım gerektirir. Makalelerin basit bir anahtar kelime ile aranması mümkün değildir. Çünkü gen terminolojisi ve gen ara bağlantıları karmaşıktır ve yayınlar arasında farklılık gösterir. Algoritmalar ve derin öğrenme süreçleri iki zor görevi yerine getirmek için kullanılır: gen tanıma ve gen normalizasyonu. Hesaplama yöntemleri, ilgili genlerin zenginleştirilmiş ağlarının ve yollarının belirlenmesinde yararlı bir alternatif sağlamaya da yardımcı olabilir. Bu adımlar gerçekleştirildikten sonra, genler, hastalık yolağındaki uygunluğuna göre aday gen önceliklerini belirleyerek sıralanabilir.

Moleküler biyolojide, tek genlerden veya proteinlerden genomiklere veya proteomiklere dramatik bir paradigma kayması olmasına rağmen, tüm genom ekspresyonunu kullanarak endometriozis ile ilgili çalışmalar az olmuştur. Bununla birlikte, biyomedikal araştırma, gen ile ilişkili hastalıkları ve moleküller ve proteinler arasındaki etkileşimleri anlama ve analiz etmede yardımcı olabilecek bir veri tabanını geliştirerek metin madenciliğinin ilgili bilgileri elde etmede uygulanabileceği bir alandır.

Bu çalışmada, endometriozis patogenezinde yer alan genler üzerinde PubMed literatürünün TM analizinin sonuçlarını analiz ettik. PubMed erişim sisteminden veri tarama yaparak, endometriozis ile ilişkili genlerin ekspresyonunu sistematik olarak karakterize ettik. (tanımladık) Aynı zamanda, ilgili aday genlerin, tohum genlerinin ve yeni genlerin

işlevlerini, yollarını ve ağlarını incelemek için biyoinformatiği kullandık.

2.2 Gen tanımlaması: Halen gen isimlendirmesi, konsensus olmadığından standartlaştırılmaz ve gen isimlerinin durum ve gereksinime göre kullanıldığı göz önüne alındığında bu durum kargaşaya yol açmaktadır. Yaklaşık bir milyon gen olduğu düşünülürse, genlerin isimlendirilmesi kolay bir iş değildir. TM kullanarak bir gen adı bulmak, yoğun iş gücü gerektirir ve araştırmacılar arasında bir endişe konusu haline gelen isim varlığı tanıma (NER) olarak bilinen bir süreç olan bir gazetede bir isim aramak ile eşdeğerdir NER teknikleri son yıllarda gelişti ve iyileşti; ancak, genlerin sürekli gelişimi ve daha önce isimlendirilen genlerin sıkça yeniden isimlendirilmesi, NER i daha da karmaşık hale getirmekte ve sonuçta biyomedikal alan araştırma sürecini engellemektedir.

GNormPlus sistemi, sıralı verilerin bölümlendirilmesi ve etiketlenmesi için koşullu rastgele alanların (CRF) açık kaynaklı bir uygulaması olan CRF ++ kütüphanesi kullanılarak gen tanıma işlemi gerçekleştirildi. CRF ++, NER, veri çıkarımı ve metin yığınlama dahil olmak üzere çeşitli işler için kullanılabilir. Buna karşılık CRF, istatistiksel modellemeyi içerir ve en yaygın olarak, kalıpları tahmin etmek ve analiz etmek ve makine öğrenimi için kullanılır. CRF'nin en önemli kullanımı, konunun bağlam içinde anlaşılmasına yardımcı olmaktadır.

2.3 Gen normalizasyonu: Genlerin normalizasyonu, metindeki bir ismin, daha sonra belirli bir kromozomdaki bir DNA serisine atfedilen özgün bir tanımlayıcıya eşlenmesi sürecidir. Bu görev dizisi, gen varyasyonu, ortolog gen belirsizliği ve tür içi gen belirsizliğini içeren karmaşık bir zorluk olan tür atamasına ve türe özgü gen normalizasyonu da dahil olmak üzere çeşitli yönleri içerir.

Gen normalizasyon süreci sırasında aday referans genlerden housekeeping genlerini belirlemek için bir algoritma olan GeNorm kullanılmıştır.

Son olarak, tüm düzenlenen girdiler özetlendi ve endometriozis ile ilişkili genlerin tam listesi oluşturuldu.

2.4 Gen ontolojisi, yolları ve ağlarının analizi. Gen ontolojisi (GO), türler arasında genlerin ve gen ürünlerinin ifadesini birleştirmek için biyoinformatik adımdır. Gen ontolojisinin temel amaçları şunlardır:

1. Genler ve ürünleri için standart bir kelime hazinesi oluşturun ve yönetin.
2. Gene ve ürünlerine ek notlar (dipnot) koyun, ürünün özelliklerini yayın ve entegre edin.
3. Proje tarafından sunulan bilgilere erişmek için araçlara kolay erişim ve kullanılabilirlik sağlayın. Deneysel verilerin fonksiyonel yorumlanması için GO sağlayarak zenginleştirme analizine olanak verin.

GO, genlerin fonksiyonlarını tanımlamak için kullanılan kavramları ve sınıfları belirleyen biyolojik model için bir çerçevedir. GO ayrıca sınıflar ve kavramlar arasındaki fonksiyonları ve ilişkileri tanımlar ve bu fonksiyonları aşağıdaki üç faktöre göre sınıflandırır:

1. Moleküler fonksiyon: Bir gen ürününün moleküllerindeki

aktiviteler

2. Hücresel bileşen: aktif gen ürünlerinin bulunduğu bir varlık oluşum antite
3. Biyolojik süreç: çoklu gen ürünlerinden yapılan veya gerçekleşen (yönlendirilen) faaliyetlerden gelişen süreçler

GO analizi için GOSlim veri tabanı ile Bingo 2.3 yazılımını kullandık (Gene Ontology Consortium 2004) Zenginleştirme için, hipergeometrik test gerçekleştirdik ve bunu takiben özelleştirilmiş bir Bonferroni çoklu test düzeltmesi uyguladık. 0,005 değerine ayarlanmış P değeri zenginleştirilmiş GO terimlerini tanımlamak için anlamlı bir eşik olarak kullanılmıştır. R paket sözcük bulutu, bulut bozukluğu veya bozukluğun semptomlarını tanımladığından, kullandığımız genlerin araştırılan bozuklukla ilgili olduğunu doğrulayan bir yöntem olan kelime bulutunu oluşturmak için kullanıldı.

Yol zenginleştirme analizi DAVID araçları kullanılarak gerçekleştirilmiştir [23]. Ağ oluşturma, daha sonra görselleştirme ve analiz için Cytoscape yazılımına yüklenen STRING veritabanı10.5 kullanılarak gerçekleştirildi.

2.5. Aday Gen Önceliklendirmesi: Önceliklendirme, genleri hastalık yollarındaki ilişkilerine göre sıralamaktan oluşmaktadır. İnsan genomunda gen önceliklendirmesi için Phenolyzer yazılımını kullandık. Phenolyzer, hastalık genlerini girdi olarak kullanılan herhangi bir hastalık / fenotip terimine göre önceliklendirir. Sıralama, aday genin olasılık derecesini temsil eden bir puana dayanır; bu, dikkate alınan aday genlerin sayısına ve frekansına büyük ölçüde bağlıdır. Bu çalışmada, 0.75 ya da daha fazla puanı olan tüm genler seçildi ve toplam 27 aday gen elde edildi.

3.3. Gen Önceliklendirmesi. Aynı hastalıkta yer alan genlerin InterPro GO ve veritabanlarında ek açıklamaları paylaştığı gösterilmiştir. Ek olarak, aynı yoldaki genlerin, belirli bir hastalık için fonksiyonel önemi belirten yüksek derecede sekans benzerliğine sahip olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, gen önceliği; serbest metin olarak girilen hastalık veya fenotip terimlerine dayanarak, Mendelian ve kompleks hastalık genlerini önceliklendirmek için diğer rakip metotlara göre üstün performans sağlayan web tabanlı Phenolyzer yazılımı ile gerçekleştirilmiştir. Endometriozis ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunan 203 gen, bir eğitim seti olarak kullanıldı. Fenolyzer tüm insan genomunu taradı ve global olarak oluşturulan genleri puanlarına göre sıraladı. Şekil 5'teki grafik, puanı 0.75'in üzerinde olan ilk 24 öncelikli geni temsil etmektedir. (0 ile 1 arasında bir ölçekte ölçülür). Öncelikli genler, aday genler ile ilişkili (tohum genleri) yeni genleri içerir.

Yeni genler, doğrudan ve özel olarak taranan literatürde bulunmayanlardır; bu, genlerin incelenmediği anlamına gelmez; yalnızca özetlerde bahsedilmemiştir.

İlk 9 yeni gen (ve puanları) MAPK1 (0.9883), AKT1 (0.9139), PRKCA (0.8962), CREBBP (0.8924), MAPK3 (0.8914), PRKACA (0.8566), PIK3R2 (0.8424), EP300 (0.8424) ve RAF1 (0.8400) i içermektedir. Şekil 6'daki ağ, endometriozis patogenezinde yeni genlerin tohum genleri ile etkileşimini göstermektedir.

4. Tartışma

Son yıllarda endometriozis hakkında olan makalelerin sayısında sürekli bir artış olmuştur. Bu hastalığın patogenezinde olduğuna inanılan birçok gen ve yolak tanımlanmıştır. Ancak, bu girişim, endometriozisin altında yatan mekanizmaları tam olarak açıklayamamıştır. Bu nedenle

çalışmamız, daha önce yayınlanmış olan en önemli genleri özetlemeyi ve endometriozis ile henüz net olarak ilişkilendirilmemiş olan yeni genleri keşfetmeyi amaçlamıştır. TM (metin madenciliği) sonuçlarının yorumlanması belirli bir genin söz konusu olduğu yayınların sayısına dayanmaktadır. Bu gerçeğin önemi göz ardı edilemez çünkü bir gen ne kadar çok belirtilirse, biyologlar için daha yararlıdır. TM'nin dezavantajı, genleri ayrı ayrı varlıklar olarak ele almasıdır biyolojik sistemlerdeki birbirleriyle ilişkili olsa da. Bununla birlikte, Bergg'ard ve arkadaşları (2017), birçok durumda, gen ürünlerinin (proteinler), genlerin bireysel fonksiyonları yerine, kombine fonksiyonu yerine getiren protein komplekslerini üretmek için tipik olarak birleştiklerini göstermiştir. Bu nedenle, bir gen, etkileşimdeki ortakları için işlevsel bir ilgiye sahiptir, böylece gen önceliği için etkileşim bilgisini entegre etme olasılığını ortaya çıkarır. Bu çalışmada, veritabanından güncel etkileşim verilerini kullanarak genom çapında bir gen ağı oluşturmak için STRING veritabanını kullandık. Kombine skor için eşik, 0,9 olarak ayarlandı, böylece 243 kenardan bağlanan 194 düğümden oluşan bir gen ağı elde edildi ve endometriozisin kompleks ve multifaktöriyel doğası bir kez daha kanıtlandı. Tanı belirteci olarak rol oynayan özgün bir protein veya gen bulmak aşırı iyimserdir; bununla birlikte, bir protein kompleksi bulma olasılığı incelenmelidir.

TM verileri ve gen ağ bilgilerini girdi olarak kullanarak, Phenolyzer endometriozis ile ilişkili genleri önceliklendirdi. Phenolyzer tohum genleri ile beslendikten sonra, yazılım skorla düzenlenmiş 15207 genin bir listesini çıkardı. Bu birçok gen, geleneksel genetik araştırma yöntemleri veya microarray kullanılarak kolayca incelenemez. Gen işlevselliğini belirlemek için yapay zeka ve çeşitli araçlar kullanarak, en alakalı genleri listeleyebildik.

Phenolyzer tarafından seçilen ilk 5 gen (0,9-1,0 puan ile) aşağıdaki gibidir:

(i) rs1537377 polimorfizminin endometriozis ile anlamlı ilişki gösteren siklin bağımlı kinaz inhibitörü 2B (CDKN2B) nin, patogeneze anahtar rol oynadığı diğer çalışmalarda gösterilmiştir.

(ii) Mitojen ile aktive protein kinaz 1 (MAPK1), MAP kinaz ailesinin bir üyesini kodlar. MAP kinazlar birçok biyokimyasal sinyal için bir entegrasyon noktası olarak hareket eder ve proliferasyon, diferansiasyon, transkripsiyon regülasyonu ve gelişme dahil olmak üzere çok çeşitli hücrenel süreçlerde yer alır. MAPK1, çalışmada yeni bir gen olarak kabul edildi.

(iii) Wnt aile üyesi 4 (WNT4) salgılanan sinyal proteinlerini kodlayan yapısal olarak ilişkili bir gen ailesine aittir. Çalışmalar, WNT4 genindeki rs16826658 ve rs3820282 polimorfizmlerinin infertil kadınlarda endometriozis patogenezi ile ilişkili olduğunu akla getirmektedir.(Mafra 2015).

(iv) İnterlökin 1 alfa (IL1A) çeşitli immün yanıtlar, enflamatuar süreçler ve hematopoeziste yer alan bir pleiotropik sitokindir. Makrofajlar ve monositler tarafından bir proprotein olarak üretilen sitokin proteolitik olarak işlenir ve hücre hasarına cevap olarak salınır ve böylece apoptozisi indükler. Sapkota ve arkadaşları, IL1A loküsündeki rs6542095 SNP'sinin (tek nükleotid polimorfizminin) endometriozis patogenezi ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu göstermiştir.

(v) Serin / treonin kinaz 1 (AKT1), serum açıklı primer ve

ölümsüz fibroblastlarda katalitik olarak inaktif olan serin treonin protein kinazı kodlar. Endometriozisli ve endometriozisi olmayan kadınların ötopik endometriumunda anjiogenezis ile ilişkili genlerin ekspresyon düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yüksek AKT1 düzeyleri gözlemlendi (Laudanski ve ark. 2014).

(vi) KRAS proto-onkogeni (KRAS), hücre bölünmesini düzenlemekte önemli ölçüde rol oynayan K-Ras proteininin sentezlenmesi için talimatlar sağlar.

RAS / MAPK sinyal yolunun bir parçası olarak, bu protein hücrenin dış kısmından hücre çekirdeğine önemli sinyaller gönderir, hücrenin büyümesini ve bölünmesini ya da olgunlaşmasını ve özel fonksiyonları üstlenmesini emir verir. KRAS, SIRT1 ve BCL6 ile birlikte, endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda aşırı ekspresyona edilmiştir (Yoo ve ark. 2017). Bu nedenle, KRAS endometriozis patogeneziinde rol oynar.

Yüksek puan alan genlerin bu paneli yararlı bir tanı belirteci olarak ve endometriozis yönetiminde kullanılabilir. MAPK1 yeni bir gen olarak kabul edilir ve yeni bir gen için nadir olan 0.988'lik (gibi) çok yüksek bir puan aldı.

MAPK'ın endometriozis patogenezi ile ilişkili olduğu hipotezi yeni değildir ve önceden araştırılmıştır. Bununla birlikte, TM (metin madenciliği) yöntemi, endometriozisde MAPK1'in rolünü özellikle belirten bir özet bulamadı. Ancak, MAPK1'in 0.988 olan yüksek skoru, bu genin endometriozis patogeneziindeki önemini göstermektedir.

Chernigovskaya ve ark. (2017), ürüne bağlı aktivitenin farelerde nörotransmitter sistemi fonksiyon anormalliklerinin nedeni olabileceğini bulmuşlardır. Sonuçlarımız, endometriozis tedavisinde MAPK'ın iyi bir hedef olabileceğini düşünen Santulli ve Ark.nın yaptığı çalışma ile örtüşmektedir.

Karmaşık bir hastalığa ilişkin anlayışımızı geliştirmeye yönelik başka bir yöntem ise, sadece olası biyolojik hipotezlere dayanan aday ilişkilerin zayıflıklarını atlatma avantajına sahip olan genom çapında ilişkili çalışmaları aracılığıyla hastalık riskinin altında yatan genetik faktörleri tanımlamaktır. Uimari ve ark. en güncel 1000 Genom Faz 3 referans paneline eklenen genotip verileri ile, 3194 cerrahi olarak endometriozisi kanıtlanmış ve 7060 kontrol grubundan oluşan bugüne kadarki en büyük seri ile böyle bir çalışma gerçekleştirdi. Otörler, tüm endometriozis evreleri ile önemli ölçüde ilişkili olan yollardan biri MAPK1 olan birkaç MAPK-ilişkili yolları içerdiğini bulmuşlardır. Sonuçlarımız Uimari ve ark. çalışmasından daha az detaylı olmasına rağmen, sonuçlarımız benzerdir ve çalışmamız maliyet etkin ve daha hızlı gerçekleştirilmiştir.

5. Sonuç

Biyoinformatik teknikleri (gen tanıma, gen normalizasyonu ve gen ontolojisini içeren) ve TM (metin madenciliği) aracılığıyla yapay zekanın kullanımı, gen ağları ve yolları, aday genler ve yeni genleri anlamamıza yardımcı olabilir. Algoritma ve otomatik öğrenme verimliliğindeki hızlı ilerleme, araştırmacıların in vivo çalışmalar veya mikrodiziler gerçekleştirilmeden önce endometriozis için ilgili aday ve yeni genlere odaklanmalarına yardımcı olma açısından büyük ilgi görmektedir. Çalışmamızda endometriozis ile ilişkili bulunan başlıca 6 gen, CDKNB2, MAPK1, WNT4, ILA, AKT1 ve KRAS'dır. Sonuçlarımız mikrodizi ve genom çapında analiz çalışmalarından elde edilenler ile uyumludur ve bu son derece cesaret verici bir sonuçtur.

4 KOLOREKTAL ENDOMETRİOZİSLİ HASTALARDA FERTİLİTE ARTTIRICI BİR PROSEDÜR OLARAK BAĞIRSAK CERRAHİSİ: METODOLOJİK, PATOJENİK VE ETİK SORUNLAR

Bowel surgery as a fertility-enhancing procedure in patients with colorectal endometriosis: methodological, pathogenic and ethical issues Paolo Vercellini Paola Viganò Maria Pina Frattaruolo Alessandra BorghiEdgardo Somigliana Human Reproduction, dey104,

Metodolojik Sorunlar: Fertilité Artırıcı Prosedür Olarak Kolorektal Rezeksiyonu Destekleyen Kanıtların Kalitesi

Kolorektal endometriozis okluziv, sub-okluziv ve non-sub-okluziv olarak kategorilere ayrılabilir. Okluziv form nadirdir ve acil ameliyat gerektirir. Sub-okluziv form nadir değildir, elektif cerrahi veya seçilmiş vakalarda medikal tedavi gerektirir. İnfertilite için kolorektal prosedürler, tanım olarak, göreceli olarak sık olan, cerrahinin zorunlu olmadığı, ancak cerrahinin özellikle gebe kalma olasılığını arttırmayı amaçlayan terapötik bir seçenek olduğu non-sub-okluziv formları refere eder. Aslında, gebeliği aramayan kadınlarda, non subokluziv kolorektal endometriozis ile ilişkili bağırsak semptomları, vakaların çoğunda ilaçlarla başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (Egekvist ve ark., 2017; Vercellini ve ark., 2018a, 2018b)

En önemlisi, non subokluziv kolorektal endometriozis için yapılan disk eksizyonu ve segmental rezeksiyon subokluziv

formlar için yapılandırılan daha az riskli değildir. Kolorektal endometriozis için bağırsak cerrahisinin infertil kadınların üreme performansı üzerindeki etkisi son zamanlarda iki sistematik derlemede değerlendirilmiştir (Dara'i ve ark., 2017; Iversen ve ark., 2017).



Dara'i ve ark. (2017), kolorektal endometriozis için uygulanan barsak cerrahisinin etkisinin doğal yollarla veya IVF yoluyla elde edilen postoperatif konsepsiyon üzerine etkisini artırdığını kanıtlayan RKÇ'lerin olmadığını vurgulamıştır.

Bu sistematik derlemede, kolorektal cerrahiye ek olarak derin genital-pelvik lezyonun çıkarıldığı infertil hastalarda genel postoperatif gebelik oranı % 31 (95% CI: 28–35%) iken, derin endometriozis rezeksiyonu uygulanan fakat insitu kolorektal lezyonların (ek kazanç= + 5%) bırakıldığı kadınlarda gebelik oranı % 26 (95% CI: 14–39%) dir. Cerrahi sonrası IVF uygulanan infertil kadınlarda kolorektal lezyonların çıkarılması da dahil olmak üzere genel gebelik oranı % 21 (% 95 CI: % 18–25) iken, in situ kolorektal lezyonu olan IVF hastalarında % 27 (% 95 CI: % 19-35) idi.

Iversen ve ark. (2017) yaptıkları analize dört retrospektif ve üç prospektif gözlemsel kontrolsüz çalışmayı dahil edildi.. Yine, hiçbir RKÇ tespit edilemedi. Postoperatif doğal gebelik oranı retrospektif çalışmalarda % 21-61, prospektif çalışmalarda ortalama % 49 ve % 21-50 arasında değişmekteydi. Retrospektif çalışmalarda yer alan hastaların % 9'unda ve prospektif çalışmalarda yer alanların % 13'ünde majör postoperatif komplikasyonlar gözlemlendi. Genel olarak, segmental kolorektal rezeksiyon uygulanan kadınların % 5'inde C anastomozuna bağlı kaçak bildirildi.

Cohen ve ark. (2014), bağırsak lezyonlarının çıkarılması ile cerrahi girişim uygulanan 1320 kadına ve doğal konsepsiyonun doğal girişimlerle olduğu hastalarla kıyaslandığında % 29'luk, eşit gebelik oranı olduğunu ve bağırsaktaki endometriotik lezyonları çıkarılmadan IVF uygulanan 115 kadında bildirmişti.

Yukarıdaki derlemelerde yer almayan yakın tarihli retrospektif eşleştirilmiş kohort çalışmasının amacı, kolorektal endometriozisi olan infertil kadınlarda, IVF sonuçlarının daha önce barsak cerrahisi ile herhangi bir artış olup olmadığını değerlendirmektir. (Bendifallah ve ark., 2017). IVF öncesi kolorektal cerrahi geçiren kadınlarda gebelik oranı %60 (40/67) iken, hemen IVF uygulananlarda %36 (25/69) idi. Canlı doğum oranı sırasıyla, önceki grupta %49 (33/67), sonraki grupta %20 (14/69) idi. Bununla birlikte, canlı doğum oranındaki diferansiyel kazanç, iki grup arasındaki düşüklerin eşitsiz dağılımlardan kaynaklanmıştır, çünkü 7/40 (%17) gebelik erken dönemde ameliyat artı IVF grubunda sona ererken bu oran hemen IVF grubundan 11/25 (44)di. Bu büyük ve istatistiksel olarak anlamlı fark, literatür bulgularıyla çelişmektedir (Clarke ve ark., 2010).

Yakın zamanda, Ferrier ve ark. (2018), rektovajinal fistül, anastomoz kaçağı, derin pelvik abse, üreterohidronefroz, üriner fistül ve bağırsak obstrüksiyonu gibi endometriozis için kolorektal cerrahi sonrası majör komplikasyonlar yaşayan bir grup hastanın reproduktif performansını bildirmişlerdir. Olguların üçte birinden fazlasında koruyucu bir stoma oluşturulmuştur. Ameliyat sonrası toplam 48 kadın gebe kalmayı başarmış ve 16 (%33) 'ü ortalama 3 yıllık bir süre sonra doğal yöntemlerle ile gebe kalmıştır. Ameliyat öncesi kanıtlanmış subfertilitesi olan 26 kadında doğal gebelik oranı daha düşüktür (%27).

Shifting the endpoint of bowel surgery toward favouring conception via IVF seems to lack a strong rationale when these procedures have not been definitively demonstrated to substantially favour natural conception.

Pelvisin bakteriyel kontaminasyonu ile sonuçlanan komplikasyonlar, fertilité sonucunun negatif belirleyicisi olmuştur. İlgilenen tüm hasta serilerinin neredeyse % 6'sında majör komplikasyonlar gözlenmiştir (53/900).

Genel olarak, bağırsak cerrahisinin kolorektal endometriozisi olan infertil kadınlarda gebelik oranına etkisi ile ilgili mevcut kanıtların

kalitesi, büyük ölçüde nicel heterojenliği olan kontrolsüz vaka serilerinden kaynaklandığı için zayıftır (Cohen ve ark., 2014; Daraï et. al., 2017; Iversen ve diğerleri, 2017). Endometriozis için intestinal lezyonların ortadan kaldırılmadığı durumunda standart cerrahinin ortalama diferansiyel kazanımının klinik olarak anlamlı olup olmadığı, doğal girişimlerle gebelik durumunda belirsiz görünmektedir. Bağırsak cerrahisinin IVF yoluyla konsepsiyonda faydalı olduğu yönüne eğilim, bu prosedürlerin doğal yöntemlerle konsepsiyonu önemli ölçüde desteklemesi kesin olarak göstermediğinde rasyonel değildir.

Bir kez daha, iyi tasarlanmış ve yürütülmüş RKÇ'ler olmadan fertilitiyi arttırmak amacıyla cerrahi prosedürler klinik uygulamaya konulmuştur. Genel olarak, randomize olmayan çalışmalar, RKÇ'lere göre, tedavi etkilerinin daha efektif olduğunu gösterme eğilimindedir (Ioannidis ve ark., 2001). Bu nedenle, infertil kadınlarda bağırsak lezyonlarının çıkarılmasındaki etkinin büyüklüğünün abartılmış olma olasılığını dışlamak mümkün değildir. Johnson ve ark. (2008), geleneksel olarak, cerrahi uzmanlık alanında, uygulamaya yönelik kanıt dayalı olmayan bir yaklaşımın yaygın olduğunu ve RKÇ'ler olmaksızın yeni cerrahi prosedürler getirmenin tehlikeli olduğunu belirtmektedir. Aslında, vaka serileri ve kohort çalışmaları, kabul edilemez bias'a dayanarak müdahalenin etkisinin güvenilir tahminine izin vermeyebilir (Johnson ve ark., 2008; Evers, 2018). In fact, case series and cohort studies may not allow a reliable estimate of the effect of an intervention owing to unacceptable bias (Johnson et al., 2008; Evers, 2018). Selman ve ark. (2008), mevcut literatür verileri incelendiğinde, jinekolojik prosedürler üzerindeki çalışmaların kalitesi iyileştikçe, zaman içinde etki büyüklüklerinin giderek azaldığı gözlenmiştir. Yazarlar, araştırma metodolojisindeki ilerlemenin etkileri abartan yanlılık faktörlerini sınırlandırdığını öne sürdüler. Cerrahi yenilik konusunda sağlam veriler üretmek mümkün görünmektedir. Bu hedefe nasıl ulaşılabileceğine dair yapılamaması gerekenlerin ne olduğu mevcuttur (Barkun ve ark., 2009; Ergina ve ark., 2009) ve öneriler Balliol İşbirliği tarafından geliştirilmiştir (McCullough ve Jones, 2009; McCulloch ve ark., 2009).

Fransa'da IVF tedavisi gören kolorektal endometriozisli infertil kadınlarda bağırsak lezyonlarının önceden radikal cerrahi olarak çıkarıldığı ve çıkarılmadığı yaklaşımlarda gebelik oranını karşılaştıran çok merkezli bir RKÇ devam etmektedir ve bunun 2020 yılı sonuna kadar tamamlanması beklenmektedir. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02948972?term=endometriosis+AND+France&draw=expertise.2&rank=8>. Accessed on 26 December 2017). Bu nedenle, sonuçlar bundan sonra üç veya dört yıla kadar kesinleşmeyecektir. Bu arada, destekleyici kanıtların düşük kalitesi ve hala tanımlanmamış zarar ve yarar dengesi göz önüne alındığında, infertil kadınların üreme performansının iyileştirilmesi amacıyla sadece disk eksizyonu ve segmental barsak rezeksiyonu yapılması deneysel prosedürler olarak düşünülmelidir ve komplikasyonları sınırlandırmak amacıyla deneyimli cerrahlar tarafından yüksek hacimli hastanelerde özel olarak uygulanmalıdır (Abrão ve ark. 2015, Bendifallah ve ark. 2018).

Patojenik Durumlar : Kolorektal Endometriozis ve Uterin Adenomyozisin Fertilité Üzerine Etkisi

Superfisyal, ovaryan ve derin endometriotik lezyonlar genellikle birlikte bulunur. (Somigliana ve arkadaşları, 2004; Chapron ve diğ., 2009). Bu nedenle, başka halde bağırsak cerrahisine ihtiyaç duymayan infertil kadınlarda kolorektal endometriozisin çıkarılmasının gerekçesi, doğal yöntemlerle konsepsiyon olasılığını önemli ölçüde arttırdığından, derin bağırsak lezyonları dahil olmak üzere tüm pelvik lezyonların radikal olarak eksizyonudur.

Bununla birlikte, yeterince sağlam kanıtlar bu varsayımı tutarlı bir şekilde desteklememektedir. Ayrıca, farklı lezyon tiplerinin çıkarılmasının etkilerini ayırt etmek problematik görünmektedir. Diğer bir deyişle, resmi bir RKÇ yokluğunda, post-operatif konsepsiyonun, derin bağırsak lezyonlarının ek olarak çıkarılmasından bağımsız olarak genital-pelvik lezyonların çıkarılmasına bağlı olma ihtimali göz ardı edilemez. İnfertilite için bağırsak cerrahisini savunanlara göre bile, kolorektal endometriozis genellikle diğer anatomik lezyonlarla ilişkilidir, bu nedenle kolorektal endometriozisin tek başına fertilité üzerindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır (Bendifallah ve ark., 2017). Endometriotik barsak cerrahisi uygulayabilen jinekologlar ve eşlik eden kolorektal cerrahlar genellikle son derece deneyimlidirler, bu son derece teknik açıdan yetenekli cerrahlar tarafından gerçekleştirilen pelvik prosedürler, daha az deneyime sahip meslektaşlara kıyasla, derin barsak lezyonlarının çıkarılmasından bağımsız olarak daha yüksek doğal yöntemlerle elde edilen gebelik oranlarına neden olabilir.

İnfertil kadınlarda kolorektal endometriozisin çıkarılmasının gerekip gerekmediğini anlamak için, doğal yöntemlerle gebeliği arayan katılımcılarla (i) disk eksizyonu veya segmental rezeksiyon yoluyla derin bağırsak lezyonlarının çıkarılmasına ek olarak non intestinal lezyonların çıkarılması (deneysel çalışma) veya (ii) derin bağırsak lezyonlarını in situ bırakan tüm non-intestinal derin lezyonların çıkarılmasını (standart tedavi) kıyaslayan RKÇ ler yapılmalıdır.

Kolorektal prosedürlerin IVF sonucunu iyileştirip iyileştirmediğini değerlendirmek için, yukarıda tarif edilen iki kollu dahil olmak üzere üç kollu bir çalışma tasarlanmalı, ancak bu çalışmada postoperatif IVF ile postoperatif doğal girişimler kıyaslanmalı ve bunlara ek olarak katılımcılara önceden ameliyat uygulanmaksızın ilk tedavide cerrahi öncesi IVF uygulanan üçüncü bir kontrol kolunun bulunması gerekmektedir. İki kollu Fransız denemesinde, tüm non-intestinal derin lezyonlar cerrahiye ek postoperatif IVF kolunda çıkarılır. Çalışmalar çok merkezli ve çok uluslu olmalıdır; çünkü bu, işe alım sürecini hızlandıracak, gözlemlenen sonuçların genelleştirilebilirliğini artırabilecek ve sonuçların kabulünü kolaylaştıracak, cerrahinin sadece olağanüstü uzmanlıkların tek merkezinde çalıştığı muhtemel eleştirilerin önüne geçecektir.

Endometriozise bağlı infertilitesi olan kadınlarda kolorektal cerrahinin etkisi, derin endometriozis ile uterin adenomyozis arasında tekrarlanan güçlü ilişki ile de sınırlanabilir. 292 kadının cerrahi serisinde, Chapron ve ark. (2017) yüzeysel peritoneal endometriozisi olan hastaların% 7.5'inde, ovaryan endometriozisi olanların% 19.3'ünde ve derin endometriotik lezyonları olanların% 66.3'ünde MRG'de fokal adenomyozis saptamıştır. Endometriozisi olmayan kadınlarda adenomyozis prevalansı% 5.3 idi. Adenomyoz, üreme sonucunu etkileyebilir,

implantasyon olasılığını azaltabilir ve düşük yapma riskini arttırabilir (Vercellini ve ark., 2014a; Dueholm, 2017). Barsak rezeksiyonu dahil olmak üzere rektovajinal ve kolorektal endometriozis için cerrahi tedavi uygulanan hastalarda yapılan sistematik derlemeye göre, preoperatif görüntülemeyle adenomyozis tanısı olanların sadece% 11.9'u, adenomyozisi olmayanlarına % 43.0'ü doğal yollarla gebe kalmıştır. Bu sebeple, derin endometriozise ek olarak adenomyozis varlığında, hastaların prognozu daha kötü olmaktadır. Bu durumda, disk eksizyonu veya segmentl rezeksiyonun doğal yöntemlerle konsepsiyon üstünde daha zayıf etkiye sahip olmaktadır. (Vercellini ve ark., 2014b) Hastalar postoperatif IVF e gitseler bile, endometriotik barsak lezyonlarının çıkarılmasıyla, adenomyozisin üstesinden nasıl gelineceği hala netlik azanmamıştır. (Dueholm, 2017; Vercellini ve ark., 2014a)

Etik Sorunlar: Minimum Değerli Etkinin Büyüklüğü Ne Kadar Olmalıdır?

Herhangi bir tıbbi önlemin klinik anlamı, istatistiksel anlamlılığın ötesinde, etki büyüklüğü, zarar riski ve maliyet arasındaki karmaşık ilişkiye de dayanmaktadır (Vercellini et al., 2015, 2017, 2018c). Genel olarak, etki büyüklükleri önemsiz, küçük, orta, büyük veya çok büyük olarak sınıflandırılmıştır (Sturmberg ve Topolski, 2014). Mevcut durumda, bu kategorileri hamilelik oranındaki ilave kazancın belirli oranlarına çevirmek zor görünmektedir. Bazı bireysel değişkenler, bir hasta için sonucun önemi (örneğin, farklı kadınların gebe kalma konusunda farklı derecede motivasyonları olabilir), kişisel sağlık üzerine risk alma eğilimi ve potansiyel zararların ciddiyeti de dahil olmak üzere bu ilişkiyi etkiler. Kabul edilebilirlik önemsenmesi gereken başka bir değişkendir. Örnek olarak, bazı kadınlar zarar görme riskinden bağımsız olarak, geçici bir ileostomi / kolostomi' kabul edilemez,(Ledu ve diğerleri, 2018) bulabilirler.

Yukarıdaki değerlendirmelere rağmen, yüzeysel peritoneal implantları yok etmeyi amaçlayan düşük riskli bir laparoskopi için minimum etki büyüklüğü, makul olarak, kalın kolorektal endometriotik lezyonları eksize etmek için bağırsak lümeninin açıldığı teknik olarak zorlu bir bağırsak prosedüründen farklı olmalıdır. Bu nedenle P değerlerine daha az önem verilmeli ve intestinal cerrahinin etki büyüklüğüne daha fazla önem verilmelidir. Daraı ve ark. tarafından yapılan sistematik derlemenin sonuçlarına göre. (2017), pelvik endometriozis için standart cerrahiye ek olarak barsak cerrahisi ile ilişkili artmış kazanç, postoperatif gebelik oranı açısından,% + 5 civarındadır. Bu tahmin, iyi kalitede çalışmalar ile doğrulanırsa, tedavi edilecek hasta sayısı 20'ye dönüşür, bu da 19 hastanın ek hastalıklara ve majör komplikasyonlar açısından gereksiz yere riske gireceği anlamına gelir.

Yüzeysel peritoneal ve ovaryen endometriozis için cerrahi düşünülürken etkinlik (yapılacak müdahale klinik uygulamada işe yarar mı?) ve verimlilik (yapılan müdahale tüketilen kaynaklara değer mi?) temel konularken, güvenlik ana endişe değildir.(Vercellini ve ark., 2017). Bunun tersi kolorektal cerrahi için doğrudur. Beklenen etkinin büyüklüğü, bu tür bir zarar riskini telafi etmek için ne ölçüde olmalıdır? İnfertilite için kolorektal cerrahisini destekleyenler bile, bunun altının çizilmesi gerektiğini, bununla birlikte, beklenen yararın, ameliyatla ilişkili olası morbidite sonuçlarıyla değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir. Gerçekten de bu seçenek, kadınları nörojenik mesane, rektovajinal fistül ve anastomotik dehisens ya da pelvik apseler de dahil olmak üzere majör postoperatif komplikasyonlarla karşı karşıya getirmektedir. (Bendifallah ve ark., 2017). Burada, rastlantısal olmayan çalışmalar, zararların mutlak risklerini tahmin etmede çoğunlukla konzervatif (Papanikolaou ve diğerleri, 2006). IVF öncesi kolorektal endometriozisin tedavisi, ovaryen hiperstimülasyon veya gebelikte oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi için Roman ve meslektaşları tarafından teşvik edilmektedir. (Roman, 2015; Darwish ve ark., 2018). Aslında, birkaç barsak oklüzyonu vakası, üreteral darlık ve obstetrik sorunlar IVF öncesi kolorektal endometriozis odaklarının çıkartılmadığı vakalarda bildirilmiştir.

Kolorektal endometriozisi olan kadınlar, halihazırda var olan bağırsak stenozu veya hidroüreteronefrozu dışlamak için derinlemesine değerlendirmeye tabi tutulabilecekleri tersiyer merkezlere yönlendirilmelidir. Bu durumlar güvenilir bir şekilde dışlandığında, IVF ve gebelik sırasında majör lezyonlarda progresyon olması muhtemel değildir (Benaglia ve ark., 2011; Santulli ve ark., 2016). Hem vajinal hem de abdominal doğumda komplikasyonlar bu popülasyonda sık görülür, ancak önceki radikal cerrahi ile riskin azaldığı gözlenmemiştir. (Thomin ve ark., 2016).

Kuşkusuz, infertil kadınlarda endometriozis yönetiminin bu nadir bilinen yönleri hakkında daha fazla veriye acilen ihtiyaç vardır. Bu vakada, çalışmanın amacı, daha önce bağırsaktaki endometriotik lezyonlarından rezeksiyon operasyonu geçirmiş ve geçirmemiş kadınlarda gebelik ve doğum sırasında komplikasyonların sıklığını ve şiddetini değerlendirmektir. Düşük insidans göz önüne alındığında, RKÇ bu sonucu araştırmak için en iyi çalışma tasarımı olmayabilir. Her durumda, bağlantı genel olarak kolorektal endometriozis ile ilişkili değil, spesifik olarak derin endometriozis ile ilişkili görünmektedir (Vigano ve ark. 2015; Leone Roberti Maggiore ve ark., 2017; Zullo ve ark., 2017).

Prospektüs: Hasta Katılımı, Ortaklaşa Karar Verme ve Terapötik Denge

Birçok infertil hasta bir bebeğe sahip olmak için neredeyse her şeyi yapar. Bu, hekimlerin bilgi ve danışmanlık sırasında etik çitayı normalden daha yüksekte tutmasını gerektirir. (McCullough ve Jones, 2009).Sub-oklüzyon veya diğer şiddetli bağırsak semptomları nedeniyle rektosigmoid kolonun rezeksiyonu farklı bir şeyken, bu prosedürü, yalnızca bağırsak cerrahisinden sakınabilecek kadınlarda gebe kalma olasılığını arttırmak amacıyla uygulamak başka bir şeydir. Ağrı yaşam kalitesini etkilediğinde ve hasta IVF i reddederek doğal yollarla gebeliği aradığında, ameliyat semptomları giderdiği için endikedir. Eğer problem bu değilse, iyi bir jinekolog farklı endometriotik lezyonların infertilite ile ilişkisinde olan belirsizlikleri açıklamalı, kolorektal odakların çıkarılması durumundaki olası fayda ve yan etkileri detaylı bir şekilde açıklamalıdır.. Endometriozis, şiddetli olduğu durumda dahi, kanser değildir, yani mutlak bir faydadan bahsedilemez ve böyleymiş gibi tedavi edilmeye çalışılmamalıdır. Dahası, cerrahi hastalığın ilerlemesine veya derin lezyonlardaki artışa engel olmamaktadır. Mevcut data bunu göstermektedir.(Fedele ve ark., 2004). Mediko-legal açıdan da bu bakış açıları kritik önem taşır.

Hasta bilgilendirmesi kanıta dayalı ve kolay anlaşılabilir olmalı, kesin değerler belirtilmeli(ham değerler ile ifade edilmeli, örneğin tedavi

edilen 100 hasta), ve rölatif riskler gibi tahmini değerlerden uzak durulmalıdır. Kelimeler önemlidir, ve hastanın ilgisi olası seçeneklerin pozitiften negatif taraflarına çekilmelidir (Thornton,2009). Kadınlar kolorektal cerrahinin infertiliteyi artıran ve sıklıkla non-komperatif gözlemsel çalışmalardan elde edilen verilerin doğruluğu ve güvenilirliği konusunda bilgilendirilmelidir zira bu kanıtların gücü düşüktür.

Ayrıca, bağırsak cerrahisinin, vakaların% 5-10'unda potansiyel olarak ciddi komplikasyonlarla ilişkili olduğunu da bilmelidirler (Vercellini ve ark., 2009a; De Cicco ve ark., 2011; Bouaziz ve Soriano, 2017; Iversen ve ark., 2017). Komplikasyon tipleri sistematik incelemeden türetilen insidans tahminleri ile birlikte listelenmelidir.

Kolostomi veya ileostomi kararının her zaman beklenemeyeceği ve bazen sadece ameliyathanede alındığı konusunda açıklama yapmak gerekmektedir.

Komplex cerrahinin sonuçları kesinlikle operatöre bağlıdır ve sonuçları yayınlayan cerrahlar tüm cerrahları temsil etmediğinden yayınlanmış veriler genellenebilir olmayabilir, (Johnson ve ark., 2008). Kadınlar, şiddetli endometriozis tedavisinde uzmanlaşmış olmayan hastanelerde prosedürün gerçekleştirilmesi durumunda, uygun cerrahi sonuçların olasılığının yayınlanmış rakamlardan daha düşük olabileceğini bilmelidir. Eğer tedaviyi üstlenen jinekolog, barsak endometriotik lezyonların çıkarılmasında özel olarak deneyimlenmemişse ve hastayı üçüncü basamak uzmanlık merkezlerine sevk etmek istemiyorsa, kolorektal endometriozis için başlıca bağırsak prosedürlerinin sayısını ve göreceli sonuç dahil olmak üzere planlanan cerrahi aktivite tipini tanımlıdır ve bu açıdan etik bir yükümlülüğü vardır. Kolorektal endometriozis için ana bağırsak prosedürleri sayısı ve göreceli sonuç dahil olmak üzere bölünme. Bu halihazırda İngiltere'deki Jinekolojik Endoskopi Derneği akredite merkezlerde ve Almanca konuşulan ülkelerdeki akredite endometriozis merkezlerinde uygulanmaktadır.

Kadınlar, IVF öncesi rektovajinal plak ve barsak nodüllerini içeren derin pelvik endometriozis ile lezyonların çıkarılmadığı durumlarda, hamilelik ve doğumda oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmelidir. (Vercellini ve arkadaşları, 2018d).

Profilaktik cerrahinin bu tür komplikasyonların riskini önemli ölçüde azalttığı yönünde güçlü bir kanıt olmadığını da bilmelidirler (Somigliana ve Garcia-Velasco, 2015; Leone Roberti Maggiore ve arkadaşları, 2016; Somigliana ve diğ.,2017).

Çiftler, özellikle beklemeye dayalı bir yol izlemek istiyorsa IVF tedavisi için zorlanmamalıdır. Kadının yaşı, yumurtalık rezervinin derecesi, tubal geçirgenlik durumu, geniş endometrioma varlığı ve semen kalitesi gibi faktörler göz önünde bulundurulmalıdır (Cohen ve ark. 2016, Abrão ve ark., 2017).

Hastanın önceliklerini ifade etmesi sağlanarak aktif katılımı teşvik edilmelidir. (Nolte, 2017).

Bu koşullarda, disk eksizyonu / segmental rezeksiyon olarak veya olmayarak cerrahi ya da direk IVF kararı ortaklaşa alınmalıdır. Tubal açıklık ve normal semen analizi kanıtlanmış ise cerrahi ve IVF dışlanmamakla, müdahalelerin sırasının seçimi tercihlerine göre kadına bırakılmalıdır. Yeterli bir şekilde bilgilendirildiği ve yetkilendirildiği zaman, farklı kadınlar, özellikle de cerrahi lehine olan delillerin kalitesinin zayıf olduğu durumlarda, farklı bir seçim yapabilirler (Johnson ve ark., 2008).

Uluslararası Karar Destek Standartlarına göre hasta kararları en düşük yeterlilik ve belgelendirme kriterleri (<http://ipdas.ohri.ca/using.html>. Erişim tarihi 28 Aralık 2017) geliştirilmelidir Drug and Therapeutics Bulletin, 2013; Joseph-Williams et al., 2014). Görsel karar yardımcıları, derin bağırsak endometriotik lezyonlarının çıkarılması ile ya da yapılmaksızın intra ve postoperatif majör komplikasyonların riskini, postoperatif konsepsiyon olasılığını ve IVF sonrası gebelik oranını ele almalıdır.

Prasad ve ark. (2012), araştırmacıların genellikle, yıllar boyunca terfiye edilen temel bakım standartlarının olup olmadığını ve patofizyolojik değerlendirmelere dayalı olup olmadığını bilmeden, mütevazılıkla artan değerlerde çalışmalar yürüttüğüne inanmaktadırlar.

Araştırma açısından, önceden RCT kullanılmadan uygulanmış olan bu uygulamaların ilk denemeden önce test edilmesi gerekir, çünkü belirsizlik durumunda equipoise prensibi tamamen karşılanmalı ve randomizasyon yapılması gerekliliği doğmaktadır.(Prasad ve ark.,2012). Yatırımcı biaslarını engellemek amacıyla(örn, cerrahlar körleştirilemez), akademik 'rakipler', gelecek kolorektal endometriozis için barsak cerrahisi RKÇ'lerine katkıda bulunmak için davet edilmeli ve veriler diğer bağımsız araştırma grupları tarafından da analiz edilmelidir (Leichsenring ve Steinert, 2017).

Son olarak, dergi editörlerinin, gebe kalma olasılığını arttırmak amacıyla yapılan kolorektal endometriozis için bağırsak cerrahisi ile ilgili gözlemsel çalışmaların sonuçlarını bildiren, sunulan kararların, hem programlanmış prosedür hem de çalışmaya katılım için, ortak karar verme sürecinin adım adım açıklamasını, hastalara yönelik bilgi broşürü / broşür metni ve bilgilendirilmiş onam formunun kopyaları içermesini önermekteyiz. Bu ek materyal, makalenin yayınlanması durumunda okuyuculara çevrimiçi olarak sağlanmalıdır. Bu, müdahalenin karmaşık doğası, başarının sınırlı benzerliği ve tekrarlanan döngüler için sık sık görülen baskılar dikkate alındığında IVF'ye de uygulanmalıdır.

Sonuç olarak, infertil kadınlarda barsak endometriotik lezyonların radikal olarak çıkarılması, önceden yeterli değerlendirme yapılmadan yeni bir cerrahi yaklaşım konusunda tartışma yaratacağa benziyor. Genel olarak, küçük çalışmalarda, yüksek bir riskle , geniş tedavi etkileri gözlenmiş fakat buna ek olarak daha nitelikli çalışmalar yürütülmesiyle , etki miktarı daha küçük hale gelecektir.(Pereira ve ark.,2012) Bu durum, endometriozis ile ilişkili infertilitede bazı cerrahi prosedürler için daha iyi kalitede verilerin tarihsel değeri dolayısıyla, başlangıçta bildirilen etkinin azaltılmasına yol açmıştır. Konsepsiyon açısından potansiyel fayda net olmamakla birlikte RCT leri alternatif henüz yok gibi görünmektedir. Kolorektal endometriozis için barsak cerrahisi, fertilitate artırma amaçlı tüm prosedürler arasında en risklisidir. Bu sebeple bu öneride bulunmadan önce hepimize düşen görev, hastalara, klinisyenlere ve tıbbi camiaya, kadınların bu riski almasına değer bir tıbbi müdahale olduğunu açıklamaktır.

5

ENDOMETRİOZİS AĞRILI MESANE SENDROMU /İNTERSİTİSYEL SİSTİT RİSKİNİ ARTTIRIYOR: POPÜLASYON BAZLI ÇALIŞMA

Endometriosis increased the risk of bladder pain syndrome/interstitial cystitis: A population-based study. *Neurourol Urodyn.* 2018 Apr;37(4):1413-1418. doi: 10.1002/nau.23462.

Amaç:

Daha önce yapılan çalışmalarda endometriozis ile ağrılı mesane sendromu/intersitisyel sistit (AMS/IS) arasında bir ilişki olduğunu öne sürülmüştür. Ancak bu ilişkiyi ortaya koyacak ulusal bir çalışma henüz yapılmamıştı. Bu çalışmada biz, Taiwan'da üç yıl boyunca endometriozis için takip edilen hastalarda AMS/IS riskini araştırdık.

Çalışma Tasarımı: Çalışmaya 9191 endometriozisli hasta ve 27.573 rastlantısal seçilen kontrol hastası dahil edildi. Her hastayı (n: 36,764) üç yıl boyunca sonradan AMS/IS tanısı alıp almayacaklarını görmek amaçlı takip ettik. Endometriozis tanılı hastaların takibinde daha sonradan AMS/IS riskini hesaplamada Cox oransal hazard regresyon modeli kullanılmıştır.

Tartışma: 3 yıllık takipte AMS/IS insidansı endometriozisli

hastalar için %0.2 ve endometriozis olmayan hastalar için %0.05 saptanmıştır. Endometriozisli hastalar ile endometriozis olmayan hastalar arasında 3 yıllık zaman diliminde AMS/IS gelişmesinin hazard oranı 4.43'tür (95% CI: 2.13-9.23). Diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, obezite, hiperlipidemi, kronik pelvik ağrı, irritabl barsak sendromu, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu, depresyon, panik bozukluk, migren, kuru göz sendromu, alerji, endometriozis, astım, sigara ve alkol kullanımı gibi komorbiditeler düzeltildikten sonra endometriozisli hastalar ile kontrol grubu arasındaki AMS/IS geliştirme Cox oransal hazard regresyonu hazard oranını 3.74 (95% CI = 1.76-7.94, P < 0.001) vermiştir.

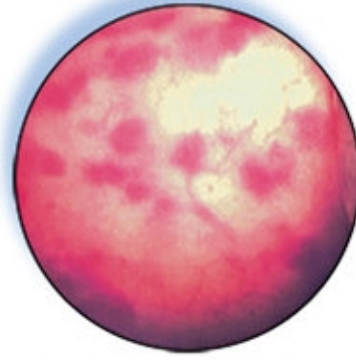
Sonuç: Bu çalışma endometriozis ve sonrasında tanı konulan AMS/IS arasındaki ilişkinin epidemiyolojik kanıtını sağlamaktadır.

BULGULAR

Endometriozisli 9191 hasta ve 27.573 kontrol grubu hastanın ortalama yaşı 34.8 yıl ± 8.5 yıldır. Tablo 1'de yaşlar, aylık gelir ve jeolojik bölgeler eşleştirildikten sonra endometriozisli hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek oranda diyabet (4.2% vs 2.3%, P < 0.001), hipertansiyon (7.6% vs 4.1%, P < 0.001), KKH (2.7% vs 1.4%, P < 0.001), obezite (0.9% vs 0.6%, P = 0.001), hiperlipidemi (7.4% vs 3.8%, P < 0.001) KPA (30.3% vs 17.9%, P < 0.001), İBS (5.3% vs 2.6%, P < 0.001), fibromiyalji (18.4% vs 14.1%, P < 0.001), kronik yorgunluk sendromu (0.5% vs 0.4%, P = 0.037), depresyon (5.7% vs 3.4%, P < 0.001), panik bozukluğu (0.7% vs 0.5%, P < 0.001), migren (4.3% vs 2.6%, P = 0.015), kuru göz sendromu (1.2% vs 0.7%, P < 0.001), astım (3.9% vs 3.2%, P = 0.001) ve aşırı aktif mesaneye (4.3% vs 1.6%; P < 0.001) sahip olduğu görülmüştür. Tablo 2'de çalışma ve kontrol gruplarındaki AMS/IS insidansı gösterilmiştir. 36.764 hastanın 30'u (%0.09) 3 yıllık takipte AMS/IS tanısı almıştır ve bu hastaların 18'i (endometriozisli hastaların %0.20'si) çalışma grubundan ve 12'si (kontrol grubunun %0.05'i) kontrol grubundadır. KaplanMeier metodu, endometriozisli hastaların kontrol hastalarına kıyasla anlamlı oranda 3 yıllık AMS/IS'siz sağ kalım oranlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (χ^2 value = 17.941; P < 0.001). Figür 1'de Kaplan-Meier sağ kalım analiz sonuçları gösterilmiştir. Tablo 2 ayrıca AMS/IS için risk oranını (hazard oranı) göstermektedir. Koşullu lojistik regresyon analizi (yaş gurubu, aylık geliş, jeolojik bölge ve dizin tarihi koşulları) ise endometriozisli hastaların kontrol grubuna kıyasla 3 yıllık takipte AMS/IS risk oranının (hazard oranı) 4.43 (95% CI = 2.13-9.23, P < 0.001) olduğunu önermiştir. Diyabet, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı (KKH), obezite, hiperlipidemi, kronik pelvik ağrı (KPA), irritabl barsak sendromu (İBS), fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu (KYS), depresyon, panik bozukluğu, migren, kuru göz sendromu, alerji, astım ve aşırı aktif mesane için düzeltildikten sonra endometriozisli hastaların AMS/IS için risk oranı (hazard oranı) 3.74 (95% CI = 1.76-7.94, P < 0.001) saptanmıştır.

TARTIŞMA

Sonuçlarımız endometriozis ile AMS/IS'nin ilişkili olduğunu göstermektedir. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma endometriozis ile AMS/IS arasındaki ilişkiyi araştıran ilk büyük ölçekli nüfus bazlı çalışmadır. Endometriozis tanısı almış hastaların tanıdan sonraki 3 yıllık takiplerinde AMS/IS geliştirme riskinin 4.43 kat daha fazla olduğunu saptanmıştır. AMS/IS ile ilişkili komorbidite (ek tanı) koşulları düzeltilse bile endometriozis öyküsü olan hastaların kontrol hastalarına oranla 3 yıllık takipte AMS/IS geliştirme riskinin 3.74 kat artmış olduğu saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda endometriozis ile AMS/IS arasında bir ilişki olabileceği belirtilmiştir. Chung ve arkadaşları 14 neticesiz kronik pelvik ağrı için histerektomi olan hastaların bir çoğunda daha önceki endometriozis tanılarına ek olarak intersitisyel sistit (IS) olduklarını belirtmiştir. Başka bir çalışmada IS tanısında önemli bir araç olan potasyum sensitivite testinin (PST) kronik pelvik ağrısı olan hastaların %81'inde pozitif olduğu ve endometriozis ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. 10 Endometriozisli hastaların aynı AMS/IS'de olduğu gibi yüksek prevelansta (tekrarlanma sıklığı) otoimmün ve atopik hastalıklara sahip olduğu saptanmıştır. Ek olarak AMS/IS ile endometrioziste kemokinler ve sitokinler gibi potansiyel mediyatörlerin bulunduğu inflamatuvar yolaklar dahil olmak üzere aynı ortak patolojik mekanizmalara



Bladder inflamed due to Interstitial Cystitis



Normal Bladder

sahiptir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi sitokin mRNA'ların AMS/IS'li hastalarına mesane mukozasının ürotelyumunda ve intersitisyumunda eksprese edildiği saptanmıştır.11,12 Erickson ve arkadaşları13 ülseratif AMS/IS'li hastaların idrarlarında yükselmiş IL-6 değerleri saptamıştır. Chung ve arkadaşları14 AMS/IS hastalarında kontrol hastalarına oranla daha yüksek oranda serum C-reaktif protein düzeyleri saptamış ve bunu AMS/IS ve mesanenin kronik inflamasyonu ile ilişkilendirmiştir. Interlökin 8 (IL-8) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa) gibi sitokinler endometriozisli hastalarda, hastalısız kadınlara oranla peritoneal sıvıda daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlar endometriozisin kronik inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermektedir.15 İki hastalık da pelvisin kronik inflamasyonu ile ilişkilidir. Çalışmamızda bir kaç sınırlama mevcuttu. Endometriozis veya AMS/IS tanısı, ulusal idari veri tabanından NHI'nin bürosu tarafından yayınlanan ICD-9-CM kodu ile tanımlanmıştır.

Bu nedenle doğru kodlanmayan veya tedavi almak için başvurmamış hastalar belirlenememiştir. Diferansiye olmayan yanlış sınıflandırma ile hipotezin sonuçları biasa uğratmış olabilir. İkinci olarak veri tabanından endometriozis veya AMS/IS'nin şiddeti anlaşılammıştır. Bu nedenle şiddetli endometriozisli hastaların ılımlı endometriozisli hastalara oranla daha yüksek AMS/IS riskine sahip olup olmadığı anlaşılammıştır. Diğer taraftan da geçirilmiş cerrahi hikayesi analize dahil edilemediği için bir kaç pelvik veya abdominal cerrahi geçirilmesi de AMS/IS bulgularına benzer semptomlara katkıda bulunuyor olabilir. Üçüncü olarak ise sigara kullanımı, aile hikayesi, alkol ve betel kullanımı, yemek alışkanlıkları ve vücut kitle indeksi gibi araştırmamızda saptadığımız ilişkiyi etkileyebilecek olan bazı bilgilere LHID2000'de bulunmadığından dolayı ulaşamadık. Endometriozis ve AMS/IS bu faktörlerle birliktelik gösteriyor olabilir. Son olarak, endometriozisli hastalar daha sık poliklinik kontrolüne geldiklerinden ötürü daha erken AMS/IS tanısı almış olabilir ve çalışma izlem biasına uğramış olabilir.

Ancak AMS/IS hem ağrı hem üriner semptomlarla beraberlik gösterdiğinden ve üriner enfeksiyonlar ve diğer patolojiler dışlandığı zaman konulabildiği için endometriozis olmayan hastaların daha az sağlık yardımı almış olmaları düşük bir ihtimaldir. Bu sınırlamalara rağmen çalışmamız endometriozis ve sonrasında gelişen AMS/IS arasında bir ilişki olduğuna dair epidemiyolojik kanıt sunmaktadır. Bu ilişkinin altında yatan spesifik mekanizmalar henüz bilinmemektedir. Sonuçların doğrulanması ve altta yatan mekanizmaların anlaşılması için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Ek olarak, endometriozisli hastalarda üriner semptomlar olduğunda pratisyenlerin dikkatli olmalarını önermekteyiz.

SONUÇLAR

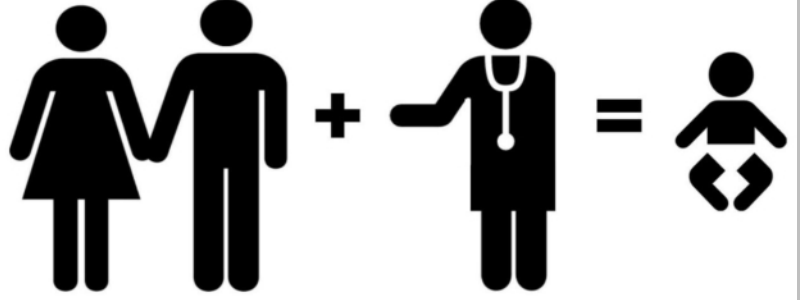
Bulgularımız ulusal temsili populasyon bazlı araştırma örnekleminin kullanılması ile güçlendirilmiştir. Geniş örneklem büyüklüğü sayesinde AMS/IS'nin bilinen ve önemli düzeltilebilmiştir. Bu çalışma endometriozis ile AMS/IS'nin ilişkili olduğunu önermektedir.

6 ENDOMETRİOZİSLE İLİŞKİLİ İNFERTİLİTENİN YÖNETİMİNDE ENTEGRE YAKLAŞIMI ALTIN STANDART OLARAK DEĞERLENDİRMELİYİZ? BÜYÜK BİR KOHORT ANALİZİN GEREKÇE VE SONUÇLARI

Should we consider integrated approach for endometriosis-associated infertility as gold standard management? Rationale and results from a large cohort analysis. Vesna Sialamun · Ivan Verdenik · Antonio Simone Laganà · Eda Vrtacnik-Bokal Arch Gynecol Obstet. 2018 Mar;297(3):613-621. doi: 10.1007/s00404-017-4633-0.

Amaç: Endometriozisle ilişkili infertiliteye (Eİİ) entegre yaklaşımın üreme ve maternal-fetal sonuçlarını değerlendirmek.

Metodlar: Eİİ hastası olan 277 kadının retrospektif olarak üreme ve maternal-fetal sonuçlarını inceledik. Hastaları iki gruba ayırdık. İlk gruba (ameliyat grubu) Eİİ tedavisi amaçlı laparoskopik cerrahi yapılmış kadınları dahil ettik. İkinci gruba (entegre grup) cerrahi müdahaleden sonraki 6 ile 12 ay içerisinde spontan gebelik izlenmeyen ve bu sebeple in vitro fertilizasyon ve de embriyo transferi (İVF) uygulanan kadınları dahil ettik. Doğum oranını (DO), ilk gebelikteki maternal ve neonatal sonuçları ve son olarak da sonraki gebeliklerin oluşma şeklini (spontan veya İVF) değerlendirdik.



Bulgular: Ameliyat ve entegre grubu arasında DO açısından anlamlı bir farklılık izlemedik. Entegre grupta ameliyat grubuna oranla doğum kilolarında anlamlı bir azalma ($p<0.001$) ve doğumdaki gebelik haftalarını anlamlı şekilde küçük ($p<0.001$) izledik. Aksine entegre grupta preterm doğum (PD) oranlarında ($p<0.001$), haftasına göre küçük bebek oranlarında (SGA) ($p=0.003$) ve de yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksinimi oranlarında ($0<0.001$) anlamlı artış izledik. Son olarak 92 kadın ikinci kez gebe kaldı. Bu gebeliklerin %80'i spontan olurken %20'si İVF gebelik olarak gerçekleşti.

Sonuç: Dikkatli seçilmiş Eİİ hastalarında (genç, iyi yumurtalık rezervi olan, partnerinde normal sperm parametreleri olan) entegre yaklaşımı altın standart olarak öneriyoruz. Sonuç olarak cerrahi müdahale sonrası 6 ile 12 ay içerisinde spontan gebe kalamayan hastalarda DO'yu anlamlı şekilde arttırdığı için sekonder tedavi olarak önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Endometriozis, infertilite tedavisi, Laparoskopi, İn vitro fertilizasyon, Doğum oranı, Obstetrik sonuçlar

Giriş

Endometriozis endometriyal hücrelerin, bezlerin ve stromanın uterusun dışında bulunması ve etken olduğu dokuda ağır bir inflamatuvar reaksiyona neden olması ile tanımlanır. Tam olarak prevalansının bilinmemesine rağmen yapılan hassas epidemiyolojik çalışmalara göre üreme çağındaki kadınların yaklaşık %2-10'unu ve infertil kadınların neredeyse %50'sini etkilemektedir. Endometriozisin etiyolojisi tartışmalı bir konudur. Bağışıklık sisteminin, hormonların, genetik ve epigenetik özelliklerin etkisinin olabileceği düşünülen birkaç teori geliştirilmiştir. Bunlar göz önünde bulundurularak oluşan kanıtlar, endometriyal fokus oluştuktan sonra periton hemostazının bozulduğunu erken dönemde periferdeki mononükleer hücrelerin inflamatuvar sitokinleri salgıladıklarını geç dönemde de anjiyojenik ve fibrojenik sitokinleri salgıladıklarını desteklemektedir. Öbür taraftan bağışıklık sisteminin endometriyal hücelere saldırıp yok etme mekanizması çalışmadığı için bu hücreler farklı dokulara yerleşip çoğalmaya devam etmektedirler. Endometriozisin semptomları arasında infertilite hayat kalitesine en zarar verenidir ve yönetimi çok zordur. Endometriozis ile ilişkili infertilitenin (Eİİ) oluşma mekanizması hakkında açık ve net veri olmamasına rağmen oluşan kanıtlara göre endometriozisli hastalar aynı yaş grubu kadınlara göre daha az çocuk sahibi olmaktadır ve de düşük ve ektopik gebelik riskleri daha fazladır. Eİİ'nin nedenleri arasında bazı yazarlar pelvik anatomideki bozulmanın sonucunda oositin çatlamasında ve de utero-tubal transportunda oluşan bozuklukları belirtmişlerdir. Ek olarak ektopik ve ötopik endometriyumda oluşan pro-inflamatuvar ortam ovulasyonu bozarak embriyo kalitesini ve de endometriyumun alıcı özelliğini olumsuz etkilemektedir.

Eİİ yönetimi cerrahiye veya yardımcı üreme tekniklerine veya 'entegre yaklaşım' denilen her iki yöntemin de kullanılmasına dayanır. Bir yandan endometriyum lezyonlarının koagülasyonu veya eksizyonunu, tubal ve ovaryen adezyolizis ve de endometriomanın enükleasyonu fertilitiyi düzeltebilmektedir. Diğer taraftan in vitro fertilizasyon bu hastalarda fertilitiy oranını hastalık sebebiyle veya radikal cerrahi nedeniyle (bazı durumlarda kaçınılmazdır) pelvik anatomiyi bozmadan arttırmaktadır. Bazı çalışmalarda diğer endikasyonlara oranla İVF'in endometriozis hastalarında fertilitiyi anlamlı şekilde iyileştirdiği izlenmemiş olsa da birkaç yakın zamanda ortaya çıkan sonuçlara göre fertilitiy cerrahi müdahaleden sonra bir yıl içerisinde düzeler takip eden senelerde fertilitiy oranının düzelmesi yardımcı üreme tekniklerine bağlıdır. Bütün faktörler göz önünde bulundurulduğunda entegre yaklaşım cerrahi ve İVF'in terapötik avantajlarını birleştirerek Eİİ yönetiminde en uygun ve de mantıklı yaklaşımdır. Erkeğe bağlı infertilitenin olmadığı durumlarda hasta, cerrahi sonrası spontan gebe kalabilir. Böylece İVF'e bağlı komplikasyonlardan kaçınılmış olur. Eğer hasta cerrahi sonrası 6 ile 12 ay içerisinde gebe kalamazsa cerrahi müdahaleyi İVF takip etmelidir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda Eİİ tedavi yöntemlerinin etkileri gebelik oranları açısından değerlendirilmiştir. Gebelik sonuçları ile ilgili doğru ve detaylı bilgi verilmemiştir. Biz canlı doğum oranlarının ve de obstetrik sonuçların önemli parametreler olduklarını düşünmekteyiz. Bu konuyla alakalı olarak endometriozisin yüksek preterm doğum (PD) oranları, yüksek preeklampsi oranları ve de gebelik haftasına göre küçük fetüslerin (SGA) yüksek izlenme oranlarıyla ilişkili olduğu önceden kanıtlanmıştır. Ek olarak endometriozisli kadınlarda antepartum kanama oranlarında, plasenta komplikasyonlarında ve sezaryen oranlarında da artış izlenmiştir. Son olarak İVF tek başına ikiz gebelik oranını arttırdığı için kötü maternal-fetal sonuçlar doğurabilmektedir.

Bu güçlü kanıtları göz önünde tutarak bu çalışmada ilk olarak cerrahi ve entegre yaklaşım sonrası doğum oranlarını (DO) değerlendirmeyi hedefledik. İkinci olarak cerrahi ve entegre yaklaşım sonrası ilk gebeliklerde maternal ve yenidoğan sonuçlarını değerlendirmeyi hedefledik. Son olarak da takip eden gebeliklerin oluşma şekillerini inceledik (spontan veya İVF).

Sonuçlar

Çalışma süresi boyunca (Ocak 2004-Aralık 2007) 277 kadın Eİİ nedeniyle laparoskopik cerrahi işlemi gördü. Bunların 93 tanesine ek olarak İVF uygulandı. 5 hasta İVF'i kabul etmedi. 1. tabloda da gösterildiği gibi ameliyat ve entegre grupları arasında hastaların yaşı ($p=0.66$), rAFS evresi ($p=0.34$), unilateral ($p=0.32$) veya bilateral ($p=0.43$) endometrioma oranları, adezyonlar ($p=0.43$) ve ovaryen fiksasyon ($p=0.96$) oranları arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Bu sayede gruplar arası temel özelliklerde farklılık izlenmediği için bu faktörlerin sonuçlar üzerinde etkilerinin olmadığı gösterilmiş oldu. Neticede entegre grubunda implantasyon oranı %17,66 (83/470) olarak izlendi.

Ameliyat ve entegre grupta doğum oranları

Ameliyat grubunda DO %52,3 olarak hesaplanmıştır. Cerrahi müdahale sonrası 6 ile 12 ay içinde spontan gebe kalamayan 93 kadın İVF'e yönlendirilmiştir (total siklus 271, 72 tane tek embriyo transferi ve 199 tane çift embriyo transferi). Entegre grupta siklus başına DO ve cDO oranları incelenmiştir. Tekrar edilen İVF siklusları ve de dondurulmuş-çözünmüş sikluslar da hesaplama dahil edilmiştir. Tablo 3'te görüldüğü gibi siklus başına DO %20,6, aynı grupta cDO %60,2 olarak hesaplanmıştır. rAFS evre I-II'de siklus başına DO evre III-IV'e göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir ($\tilde{g}=0.03$).

Tablo 2'de gösterildiği gibi ameliyat grubu (%52,3) ve entegre grup (%60,2) arasında DO açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Cerrahi sonrası 6 ile 12 ay içerisinde gebe kalamayan hastalarda İVF uyguladığımız için genel DO'da %52,3'ten (124/237) %75,9'a (180/237) artış izlenmiştir.

Ameliyat ve entegre grupta maternal-fetal sonuçlar

Ameliyat ve entegre grubun obstetrik sonuçları tablo 4'te verilmektedir. 17 hastanın takip sonuçları çalışma sırasında kaybedilmiştir. İVF sonucu gebeliklerde bilindiği gibi ikiz gebelik oranlarının anlamlı şekilde fazla olması ($p<0.001$) haricinde önceki verilere uygun şekilde iki grup arasında obstetrik sonuçlar açısından farklılık izlenmedi.

Neonatal sonuçlar tablo 5'te özetlemiştir. Yapılan eski çalışmalara uyumlu şekilde sonuçlarda entegre grupta ameliyat grubuna göre anlamlı şekilde düşük doğum ağırlığı ($p<0.001$) ve doğumda gebelik haftası ($p<0.001$) izlenmiştir. Aksine, PD'ye ($p<0.001$), SGA'ya ($p=0.003$) ve yenidoğan yoğun bakım gereksinim oranlarına ($p<0.001$) bakıldığında entegre grupta ameliyat grubuna göre anlamlı artış belirtilmiştir. Düşük 5dk. Apgar skorları her iki grup arasında benzerdir ($p=0.537$).

Entegre grupta ikiz gebelik oranlarının daha fazla olması ve bunun neonatal sonuçları etkileyebileceği göz önünde bulundurularak incelenen parametrelerle lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Önceki sonuçlarla uyumlu olarak ikiz gebelik oranlarının PD ($p<0.001$) oranları ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksinim oranları ($p<0.001$) ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı izlenmiştir.

Takip eden gebelikler

Uzun süreli gözlem sırasında çalışmaya katılan 92 kadının ikinci gebelikleriyle ilgili bilgiler de toplanmıştır. Bunların %80'i (74/92) ikinci sefer de spotan gebe kalmışlardır. %20'sinde (18/92) İVF gebelik gerçekleşmiştir.

Tartışma

Cerrahi ve medikal yöntemlerdeki gelişmelere rağmen Eİİ yönetiminde hala zorluklar mevcuttur. Bilgimiz doğrultusunda Eİİ tedavisi sonrası GO/DO ile ilgili az veri bulunmaktadır. Bu sebeple bu konuyla ilgili kesin sonuç belirtmek henüz mümkün değildir. Var olan verilere göre cerrahi müdahale tek başına GO'ları %50 arttırmaktadır. Fakat yakın zamanda yapılan bir çalışmaya göre kolorektal endometriozis vakalarının geçirilmiş operasyonlardan bağımsız vajinal doğum veya sezaryen komplikasyonları açısından yüksek riskli olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple, perziste rektovajinal DİE gebelik ve doğumun ağır komplikasyonları açısından majör risk faktörüdür. Aynı şekilde laparoskopik üreterolizisten sonra da sezaryen ve PD oranlarında artış izlenmiştir. Bununla beraber bazı yazarlar DİE nedeniyle cerrahi tedavi görmüş kadınlarda rektum rezeksiyonu veya posterior vajinal duvar rezeksiyonu yapılmış olsa bile perineal veya vajinal laserasyon oranları açısından artmış risk belirtmemişlerdir. Bu çalışmada büyük ihtimalle hasta seçim yanlılığı nedeniyle (DİE olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi) komplikasyonlar açısından yüksek risk oranları aynı şekilde sonuçlara yansımamıştır. Başkaları tarafından da gösterildiği gibi biz de DİE hastası kadınlarda cerrahinin infertilite açısından yararlarını desteklemekteyiz.

Ek olarak, eşlerinde normal sperm parametreleri izlenen Eİİ hastalarında entegre yaklaşımın sadece cerrahi müdahaleye göre DO'ları anlamlı bir şekilde arttırdığını gösterdik. Sonuçlarımız, yakın zamanda Barri ve ark. ve de Coccia ve ark. tarafından yayınlanan olgu serileriyle uyumlu izlenmiştir. Bütün bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda laparoskopisi sırasında rAFS evre I-II'de bile gözle görülen bütün

endometriozis implantasyonlarının doğru yönetiminin tavsiye edilmesi İVF prosedürü uygulanan kadınlarda DO'larda anlamlı artışa neden olmaktadır. Yakın zamanlı bir meta-analizle uyumlu olarak genel cDO sonuçları tatmin edici olsa da AFS evre III-IV evre I-II'ye göre siklus başına anlamlı olarak daha düşük DO'larla ilişkilidir (p=0.03).

Bizim görüşümüze göre Eİİ yönetiminde entegre yaklaşım 'İVF'ten önce cerrahi' yaklaşımı ile karıştırılmamalıdır. Entegre yaklaşımda cerrahi müdahale sonrası hastayı hemen İVF'e yönlendirmeyerek spontan gebelik için yeterli şansın verilmesi desteklenmektedir. Bu sebeple entegre yaklaşımın bazı avantajları mevcuttur. Bir yandan cerrahi sonrası oluşabilecek spontan bir gebelik sayesinde İVF yöntemiyle ortaya çıkabilecek ovaryen hiperstimülasyon sendromu ve yumurta harvesti sırasında oluşabilen komplikasyonlar (endometriozis hastalarında daha risklidir) gibi risklerden kaçınılmaktadır. Diğer taraftan İVF gebeliklerin azaltılmasıyla iyi bilinen neonatal komplikasyonların gözlenme oranı da düşmektedir. Son olarak yakın zamanda gösterildiği gibi cerrahi müdahalenin İVF'ten sonra sekonder tedavi olarak uygulandığı rekürren ovaryen endometriozis olan infertil kadınlarda kontrollü ovaryen stimülasyona over yanıtının düşük izlenmesi ve kötü İVF sonuçları olması üzerine laparoskopik cerrahi müdahale İVF'ten önce primer tedavi yöntemi olarak uygulanmalıdır.

Endometriozis tanısının histolojik olarak teyitlenmesini mümkün kıldığı için laparoskopik tedavi mecburi ilk basamak tedavisi olarak düşünülmelidir. Tanının kesin konulmasıyla başka ağrı semptomlarına neden olabilecek hastalıklar ekarte edildiği gibi endometriozisin progresi, herhangi bir malign hastalığın atlanması veya endometriomanın spontan rüptürü gibi komplikasyonların oluşmasının da önüne geçilebilmektedir. Bununla beraber entegre yaklaşım için seçilecek hastaların genç, ovaryen rezervlerinin normal ve başka infertilite faktörlerinin (eşinde anormal sperm parametrelerinin varlığı gibi) olmaması gerekmektedir.

Yaptığımız incelemenin ikinci bölümünde İVF gebelikler kısmi olarak ikiz gebelik oranlarında anlamlı artış nedeniyle kötü neonatal sonuçlarla (PD, SGA ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksinimi) daha yakın ilişkili izlenmiştir. Bu konuyla ilgili olarak bu çalışma grubunda izlenen ikiz oranı kliniğimizin normal ikiz gebelik oranından (%18,9) daha yüksek hesaplanmıştır. Bunun nedeni endometriozisli hastalarda normal infertil populasyona göre (%64,7) daha yüksek oranla çift embriyo transferi (%73,4) yapılmasıdır ve bu sebeple veri analizlerimizdeki kısıtlamalar arasında değerlendirilmelidir. İleride yapacağımız çalışmalarda İVF gebeliklerde gözlenen yüksek ikiz gebelik oranlarını elektif tek embriyo transferi (elective single embryo transfer, eSET) ile düşürmeyi planlamaktayız. Büyük bir data bankası analizinde eSET'in genel PO'ları değiştirmedeği izlenmiştir bu sebeple İVF tedavisi alan Eİİ hastalarında uygulanabilir. Çalışmamızda ikiz gebelik oranları haricinde ameliyat grubu ve entegre grup arasında sezaryen oranları, plasenta previa oranları, antepartum ve postpartum hemoraji oranları açısından farklılık izlenmemiştir. Fakat yapılan başka büyük kohort çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiş olduğunu da belirtmemiz gerekmektedir.

Çalışma süresince takip ettiğimiz ilk seferde gebe kalan hastaların %40'ından fazlası tekrar gebe kalmıştır. Detaylı olarak bakıldığında ve başka kohort analizlerde de gösterildiği gibi cerrahi müdahale sonrası spontan gebe kalan kadınların ikinci defa spontan gebe kalabilme şansı daha yüksek izlenmiştir. Aynı zamanda ilk gebeliği İVF yoluyla gerçekleşen hastalardan bazılarının ikinci seferde spontan gebe kalabildiğini göstererek Eİİ olan kadınlarda cerrahi müdahale sonrası İVF'in takip eden gebelikler için mecburi bir yöntem olmadığını kanıtlamış olduk.

Sonuç olarak Eİİ olan kadınlar arasından doğru seçilmiş hastalarda (genç, iyi ovaryen rezervi olan, eşinin sperm parametreleri normal olan) entegre yaklaşımı altın standart olarak önermekteyiz. İVF DO'yu anlamlı şekilde arttırdığı için sekonder tedavi olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızın retrospektif verilere dayanması nedeniyle ve çalışma sırasında gebeliklerin %14'ünde ve de doğumların 17'sinde veri kaybı izlendiği için Eİİ'li hastalarda entegre yaklaşımın rolünü netleştirmek amaçlı başka çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7 POSTMENAPOZAL ENDOMETRİOZİS

Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture. Tan DA, Almaria MJG. Climacteric. 2018 Apr 3:1-7.

ÖZET

Bu derleme, postmenopozal endometriozis hakkında daha net bir klinik tablo çizmeyi amaçlamaktadır. Sınırlı literatüre dayanarak ,postmenopozal endometriozis seyrek olarak ortaya çıkar ancak klinik tablo ile birlikte Premenopozal endometriozisten önemli ölçüde farklıdır. Premenopozal hastalığın aksine, postmenopozal endometriozis, östrojen eksikliği durumunda görülür, malign değişime daha büyük yatkınlık, ekstragonadal organlara yayılma eğiliminde olabilir ve konstriktif ve / veya obstrüktif lezyonlar halinde gelişir ve tercihen cerrahi olarak tedavi edilir.

Eşzamanlı olarak olabilecek menopozal semptomların yönetimi için hormon tedavisinin kullanılması ihtiyacı postmenopozal endometriozis olan kadınları etkilemeyen bir tedavi ikilemidir. Bu temel olarak menopozal hormon tedavisinin endometriozis nüksü ve daha da önemlisi, artmış malign dejenerasyon riski için belirsizliğini koruyor.

Patogenez

Östrojen bağımlılığı, premenopozal endometriozis gelişimi ve ilerlemesi için temel mekanizma olarak kabul edilir. Postmenopozal endometriozis patogenezi, menstrüasyon yokluğu ve inaktif ovaryan döneminde olması nedeniyle adeta entelektüel bir meydan okuma şeklindedir. Bu nedenle, postmenopozal endometriozis, ilk bakışta Sampson'un retrograd menstruasyon teorisi gibi premenopozal endometriozis için güncel olarak önerilen teorilerle açıklanabilir olarak görünmüyor.

Son derlemelere dayanarak, genel görüş, postmenopozal endometriozisin muhtemelen önceden var olan premenopozal hastalığın nüksü veya devamı şeklinde olmasıdır. Postmenopozal kadınlarda de novo endometriozis geliştirmek mümkün; fakat mantığını çözmek zor.

Korunan hormonal cevap

İki çalışma, postmenopozal endometriozisin immünohistokimyasal ve morfolojik profillerinin detaylı analizlerine girmiştir. İlgili ötopik endometriyumla karşılaştırıldığında, endometriyotik lezyonlar hormonal cevabını korudu (daha çok pozitif progesteron reseptör boyaması ve KI-67 antijeninin daha yüksek pozitifliği). Premenopozal endometriozisli kadınlarla kıyaslandığında, postmenopozal endometriozisli kadınlar istatistiksel olarak daha az hastalığa sahipti, ancak aynı immünohistokimyasal profili korudu (östrojen ve progesteron reseptörü boyanması ve CD10 antijeni için). Bu bulgular ışığında, endometriyotik dokunun biyolojik olarak aktif kaldığı ve postmenopozal dönemde düşük östrojen ortamında bile uygun stimülasyon verildiğinde reaktivite potansiyeli olduğu anlaşılmıştır.

Lokal östrojen üretimi

Son çalışmalar endometriyotik implantların kendisinin menopoz sırasında nispeten dolaşımdaki düşük estradiol seviyelerine rağmen estradiol üretme yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir. Aromataz p450 (p450arom), endometriozisin büyümesi ve sentezi için esansiyel olan östrojen biyosentezi anahtar enzimdir. Endometriozis dokusu, normal endometriumun aksine önemli miktarda östrojen üretimine sebep olan, çok yüksek seviyelerde aromataz enzimi içerir. Üstelik en iyi bilinen inflamasyon ve ağrı mediatörü olan , prostaglandin E2, çarpıcı bir şekilde bu dokuda aromataz enzim aktivitesini ve lokal östrojen oluşumunu indükler. Ayrıca, östrojen kendisi siklo-oksijenaz-2'yi uyarır ve dolayısıyla endometrioziste prostaglandin E2 formasyonunu artırır. Bu durum, endometriyotik lezyonlarda sürekli östrojen üretimi lehine olumlu bir geri bildirim sunuyor. Bu nedenle, bir kez oluştuğundan sonra endometriozis, kendi kendini besleyen bir durum haline gelmesi mümkündür, lezyonların kendileri postmenopozal kadınlarda bile lokal östrojen üretimi ve hastalığın ilerlemesine neden olur.

Tablo 1. Menopoz sonrası endometriozisli kadınlar(n = 108) vücut kitle indeksine (BMI) göre sınıflandırıldı. Altı vaka dizisinden ve 19 vakadan oluşan konular BMI verileri ile raporlandı.



Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	n (%)
<25	56 (51.9%)
<30	22 (20.3%)
≥ 30	30 (27.8%)

Ekstrojen östrojen kaynakları

Bir dizi çalışma, postmenopozal kadınlarda postmenopozal endometriozis için risk faktörü olarak kullanılabilir muhtemel östrojen kaynaklarına baktı. Bunlar arasında obezite, fitoöstrojen tüketimi ve menopozal hormon tedavisi (MHT) ve tamoksifen kullanımı vardı.

Obezite

Postmenopozal kadında, adrenal androstenedionun aromatisasyonu aracılığıyla deri ve yağ dokusu östrojen üretiminin ana merkezi haline gelir. Bu endojen postmenopozal üretim, obez bireylerde artmış olup, yüksek estradiol seviyelerine yol açabilir.

Aşırı kilo / şişmanlığın menopoz sonrası endometriozis gelişimi için bir risk faktörü olup olmadığı henüz net değildir. Tek bir kurumun deneyimini inceleyen bir çalışmada, endometriozisli 72 postmenopozal kadın arasında vücut kitle indeksi (BMI) > 25 kg / m² olan kadınların %26,4'ü ve BMI ≥ 30 kg / m² olan kadınların %15,3'ünün medyan vücut kitle indeksi 25,0 kg / m² idi (14). Bizim postmenopozal endometriozisli 108 olgunun analizinde altı olgu serisi ve 19 vakadan elde edilen raporlar incelendi (Tablo 1). Mevcut BMI verileri olguların 56 (51,9%)'sinin BMI < 25 kg/m², 22 (20,3%)'sinin BMI < 30 kg/m² ve 30 (27,8%)'unun BMI ≥ 30 kg / m² olarak gösterildi.

Fitoöstrojenler

Fitoöstrojen tüketimi ekzojen bir östrojen kaynağı ve endometriozis için bir risk faktörüdür. Fitoöstrojenler ve postmenopozal endometriozis arasındaki olası bir bağlantı; günlük 72 mg süperkonsantre soya izoflavonu içeren 5 yıllık fitoöstrojen kullanımından sonra endometriozis ilişkili üreteral malign müllerian karsinom gelişen 75 yaşında yaşlı bir kadının raporunda görüldü.

Menopozal hormon tedavisi

Sadece iki deneme içeren bir 2009 Cochrane incelemesinde cerrahi menopozlu endometriozisli kadınlarda menopozal hormon tedavisinin ağrı ve hastalığın nüksü ile sonuçlanabileceği sonucuna varmışlardır. Her iki çalışma da MHT kullananlar ve kullanmayanlar arasında istatistiksel önemli farklılıklar olarak kanıtlanmamıştır. İlk deneme tibolon (2,5 mg / gün) ile transdermal 17β-östradiol (0,05 mg / gün) ve ayda 12 gün siklik medroksiprogesteron (MPA, günde 10 mg)'u karşılaştırdı. Ağrı ve disparoni nüksü tedavi olmayan koldaki hastalar (0/57) ile karşılaştırıldığında tibolon kolunda 1/11 hasta, transdermal 17β-östradiol MP + MPA kolunda 4/10 hasta bildirildi. İkinci çalışma, 14 gün boyunca hiçbir tedavi almayan grupla, haftalık olarak sırayla uygulanan östrojen ve progesteron yamalarını (günlük 0,05 mg kontrolü salınan) karşılaştırdı. Tedavi almayan grupta ne tekrarlama ne de yeniden cerrahi gereksinimi olmadı. Tedavi grubunda, 2/115 endometriozis nüksü geliştirdi ve 2/115'in yeniden operasyon gerekti.

Tablo 2: Postmenopozal endometriozis (n:202) ve menopozal hormon kullanımı (MHT) (MHT verileri ile birlikte 10 vaka serisi ve 33 vaka raporundan toplanmıştır)

MHT kullanan hasta sayısı	64 (%31,7)
Ortalama MHT kullanımı	8,1 yıl (3-30 yıl arasında)
<i>MHT tipi</i>	
Sadece östrojen	40 (%62,5)
CEE	17
Östradiol implant	8
Östradiol patch	1
Östradiol implant, patch	1
Östrojen enjeksiyonu	1
Spesifik olmayan	12
Kombine Östrojen Progesterin tedavisi	10 (%15,6)
Östrojen+testesterone implant	4
Etinilöstradiol + levonorgestrel	2
CEE + MPA	2
Östradiol + MPA	1
Transdermal Östradiol + MPA	1
Konsantre fitoöstrojenler	1 (%1,6)
Spesifik olmayan	13 (%20,3)

CEE: konjuge at östrojeni; MPA: medroksiprogesteron asetat

On olgu serisinden ve 33 vaka raporundan derlenen Postmenopozal endometriozisli 202 hastasının dökümü (Tablo 2) deneklerin 64'ünün (% 31,7) MHT kullandığını gösterdi. Daha önceden veya mevcut MHT kullanıcıları olup olmadığı mevcut verilerden belirlenemedi. Ortalama kullanım süresi 8,1 yıl (3 ay-30 yıl aralığında) idi. Kullanılan MHT rejiminin tipi ile ilgili olarak 40 kişi (% 62,5) tek başına östrojen, on (% 15,6) kombine östrojen-progesteron, bir (% 1,6) konsantre fitoöstrojenler, ve 13 (% 20,3) belirtilmemiş rejimler kullanmıştı.

Ooforektominin etkisi

Total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılan endometriozis öyküsü olan hastalarda MHT uygulandığında düşük nüks riski vardır. 115 deneğe karşı 57 kontrol içeren randomize bir çalışmada, MHT alan kadınlarda nüks oranı% 3.5'e karşılık % 0, yılda% 0.9'a eşdeğerdir. MHT alan kadınlarda rekürrens için öne çıkan risk faktörleri peritoneal tutulum > 3 cm (yılda% 2.4, nüks karşılık % 0.3) ve özellikle eksik cerrahi (hasta başına% 22.2'ye karşılık 1,9%). Cerrahi sonrası rezidü hastalığı olan kadınlarda hormon tedavisi ile nüks riski artabilir.

De novo geliştirme

Endometriozis postmenopoz sırasında ilk kez ortaya çıktıysa, menopoz öncesi endometriozisin olmadığı varsayılmalıdır. Premenapozal endometriozisin yokluğu, geçmişte endometriozis ile uyumlu semptomların olmaması ile değil; pelvik boşluğun laparoskopik muayenesi ile dışlanmalıdır. Öte yandan, herhangi bir zamanda laparoskopik görüntüleme ile pelvik hastalığın dışlanması, menopoz öncesi endometriotik lezyonların daha sonraki gelişimini engellemez.

Çöломik Metaplazi

Postmenopozal endometriozisin peritoneal mezotelyal hücrelerin endometriyal glandüler hücrelere metaplastik transformasyonu ile ortaya çıkma olasılığı, postmenopozal endometriozisli bir olguda, hormon terapi öyküsü olmayan ve daha önce endometriozis veya infertilite öyküsü bulunmayan 3 olguda bildirilmiştir. 54, 62 ve 78 yaşlarındaki bu kadınlar, eksizyon ve biyopsi sonrası histolojik olarak endometriozis olarak doğrulanmış, rektovajinal nodül, yumurtalık kisti ve abdominal duvar kitlesine sahiptir.

Malign transformasyon

Hem yumurtalık hem de ekstraovar endometriozis malign potansiyele sahiptir. 1000 ardışık cerrahi olarak kanıtlanmış endometriozis olgusunun 2001 tarihli bir derlemesi, diğer bölgelerde olan endometriozis (%1) kıyaslandığında, endometriozis overde mevcut ise (%5) kanserlerin daha yaygın olarak overlerde bulunduğunu göstermiştir. Genellikle endometriozis içeren overlerde Berrak hücreli ve endometrioid karsinomlar görülürken, berrak hücreli adenokarsinom ve adenosarkom en sık ekstovarian endometriozis ile birlikte görülür.

Daha sonraki bir (2005) çalışmada, ovaryen endometriozisin berrak hücreli ve endometrioid karsinomaya dönüşümüne bir yatkınlığı gösterilmiştir. Endometriozis tanısı ilk aldıktan 5 yıl veya daha uzun bir süre sonra, berrak hücreli karsinom (relatif risk (RR) 3.37,% 95 güven aralığı (CI) 1.24–9.14) ve endometrioid kanser (RR 2.53,% 95 CI 1.19-5.38) için riskte önemli artışlar meydana geldi.

Malign değişim riski

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ovaryen endometriozisin malign değişim riskini% 1 olarak belirtilmiştir, ancak bu, 1925 yılında Sampson tarafından yapılan overyan endometriotik dokulardan kaynaklanan malignitenin ilk raporuna dayanmaktadır. Japonların ovaryen endometriozisli 147 olgusunda, malign değişiklik hastalığın% 0.7'sinde meydana geldi. Ancak, ovaryen endometriozisi olan 6398 Japon kadınının prospektif bir çalışmasında daha yüksek malignite riski gösterildi. 17 yıla varan takiplerde (ortalama 12.8 yıl), over kanseri riski önemli ölçüde yükseldi (standart insidans oranı [SIR] 8.95,% 95 CI 4.12-15.3).

Çeşitli çalışmalar, ovaryen endometriozisin maligniteye dönüşümünün menopoz sırasında olduğunu göstermiştir. Öte yandan, endometriozis nedeniyle ortaya çıkan ekstraovaryen kanserlerin postmenopozal olma olasılığı daha yüksekti (p <0.001).

Ovaryen endometrioma öyküsü olan 18 Japon kadınının retrospektif bir çalışmasında, görüntüleme bulgularına dayanarak malign transformasyon dönemindeki ortalama yaş 45.2 (36-66 yaş) idi. Malign transformasyonlu over endometriozisi olan 49 Çinli kadın arasında ortalama yaş 49 idi (29-70 yaş arası). Araştırmacılar over endometriomanın özellikle perimenopozal kadınlarda neoplastik bir süreç olarak görülmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.

Bununla birlikte, malign değişiklik gösteren postmenopozal endometriozisi olan 62 kadın hastanın toplam 8 olgu serisi ve 18 olgu sunumu (Tablo 3) tanısı konusunda ortalama yaşları 58.2 (38-81 yaş) yaş olduğunu gösterdi. Menopoz başlangıcından bu yana geçen ortalama süre 9.3 yıldır (3-34 yıl aralığı).

Tablo 3: Malign transformasyon gösteren postmenopozal endometriozisli 62 vakanın analizi (8 vaka serisi ve 18 vaka raporundan derlenmiştir)

Malign transformasyon tanısı aldığı anda ortalama hasta yaşı (yıl arası)	58.2 (38-81)
Tanı zamanında menapozdan sonra geçen süre (yıl arası)	9.3 (3-34)
Menopozal hormon tedavisi kullanan hasta sayısı	31 (%50)
MHT kullanımının ortalama süresi (yıl)	10.1 (3-30)
<i>MHT tipi</i>	
Sadece Östrojen	22 (%70)
CEE	7
Östradiol implant	3
Östrojen enjeksiyonu	1
Spesifik Olmayan	11
Kombine tedavi	7 (%22.6)
Östrojen + testesteron implantı	4
Etinilöstradiol + levonorgestrel	1
CEE+ MPA	1
Östradiol + MPA	1
Tanımlanmamış MHT	1 (%3.2)
Konsantre fitoöstrojenler	1 (%3.2)
<i>Malignitenin histolojik tipi</i>	
Endometrioid	42(67.7)
Clear cell	6 (%9.7)
Sarkom	2 (%3.2)
Adenosquamöz	4 (%6.4)
Papiller	1 (%1.6)
Seröz (over), karsinosarkom (kolon)	1(%1.6)
Sınıflanmamış	6 (%9.7)

MHT: menopozal hormonal tedavi; CEE: konjuge at östrojeni; MPA: medroksiprogesteron asetat

Diğer kanserler

Endometriozlu kadınlarda over kanseri dışında başka malignite riski de artmaktadır.1969-1983 döneminde endometriozis ile yatırılan 20 686 İsveçli kadın üzerinde yapılan bir çalışma, 11.4 yıllık ortalama bir takip süresi boyunca kanser için genel risk artışı gösterdi (SIR 1.2,% 95 CI 1.1-1.3). Sadece yumurtalık kanseri için değil (SIR 1.9,% 95 CI 1.3-2.8), aynı zamanda meme kanseri için (SIR 1.3,% 95 CI 1.1-1.4) ve hematopoyetik kanserlerde de belirgin artışlar gözlemlendi.(SIR 1.4,% 95 CI 1.0-1.8); bu son artış büyük ölçüde non-Hodgkin lenfoma riskinden kaynaklanmıştır. (SIR 1.8,% 95 CI 1.2-2.6).1969'dan 2000'e kadar endometriozis için hastaneye yatırılan 64 492 kadının yer aldığı genişletilmiş bir takip çalışmasında, genel kanser riski istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (SIR 1.04,% 95 CI 1.00-1.07). Bununla birlikte, over kanseri (SIR 1.43,95% CI 1.19-1.11), endokrin tümörler (SIR 1.36,% 95 CI 1.15-1.61), non-Hodgkin lenfoma (SIR 1.24,% 95 CI 1.02- 1.49) ve beyin tümörleri (SIR 1.22,% 95 CI 1.04-1.41) için artmış riskler devam etmiştir.

Menopozal Hormon Tedavisi ve Malign Transformasyon

Menopozal hormon tedavisi alan postmenopozal endometriozisli kadınlarda, endometriozis ile ilişkili kanserlerde risk artışı ile ilgili kanıtlar mevcuttur (24,31,32). Endometriozis ile ilişkili malign transformasyon risk artışı sadece östrojen kullananlarda, östrojen-progesteron kombine tedavi kullananlara göre daha yüksektir, fakat sağlam kanıtlar yetersizdir.

Malign transformasyon gösteren postmenopozal endometriozisli 62 hastanın analizinde (Tablo 3); 31 (%50) hastanın MHT kullanımı öyküsü mevcuttur ve bu hastaların 22'sinde (%71) sadece östrojen tedavisi 7'sinde (%22.6) kombine hormon tedavisi ve 1'inde (%3.2) konsantre fitoöstrojen kullanımı mevcuttur. Ortalama MHT kullanımı 10.1 yıldır (3-30 yıl arası). En sık görülen histolojik tip endometrioid karsinoma (42 vaka, %67.7) ve sonrasında clear cell karsinoma'dır (6 vaka, %9.7).

Tamoksifen

Eş zamanlı endometriozisle tamoksifen tedavisi ve malign transformasyon arasındaki muhtemel ilişki 4 vaka sunumunda gösterilmiştir. Tüm hastalar meme kanseri için 2-4 yıl arasında değişen adjuvan tamoksifen tedavisi almaktadır. Tamoksifen ile uzun süreli karşılanmamış östrojen stimülasyonu ovarian endometrioid karsinoma gelişiminde muhtemel faktör olarak öngörülmektedir.

İyi prognoz

Endometriozis ilişkili maligniteler iyi prognoz göstermektedir. 2003'de yapılan bir çalışmada, cerrahi sonrası kemoterapi ve radyoterapi alan, ortalama yaşı 51.4 olan 27 hastanın 19'unun (%70.4) ortalama 31 ay rekürrens olmadan takip edildiği gösterilmiştir.

Ekstragonadal yayılım ve konstriktif ve/veya obstrüktif lezyonlar

Postmenopozal endometriozis ekstragonadal yayılma göstererek, çok değişken organ ve yapılarda konstrüktif ve obstrüktif lezyonlara neden olabilir. 66 vaka bildiri ve 14 vaka serisinden (Tablo 4) toplanan, toplam 103 ekstragonadal yayılımı olan postmenopozal endometriozisli hastaların analizinde 54 vakada (%52.4) konstrüktif ve obstrüktif lezyonlar gösterilmiştir. Bu lezyonlar; 20 vakada (%37.0) sıklıkla ve doğrudan üreteri, 18 vakada (%33.4) bağırsakları (ince bağırsak ve rektosigmoid) tutmuştur.

Postmenopozal endometriozislerin ekstragonadal tutulumu ve konstriktif ve/veya obstrüktif lezyonlar geliştirmeye yatkın olması, ayırıcı tanıyı zorlaştırır ve daha agresif ve multidisipliner bir cerrahi yaklaşım gerektirir.

Tablo 4: Ekstragonadal yayımlı postmenopozal endometriozis (n: 103) ve obstrüktif ve konstriktif lezyonların varlığı (14 vaka serisi ve 66 vaka raporundan derlenmiştir)

Konstriktif ve/veya Obstrüktif ve lezyonları olan hasta sayısı	54 (%52.4)
Konstriktif ve/veya Obstrüktif ve lezyonların lokalizasyonu	
Üreteral	20 (%37)
İntestinal (ince bağırsak, rektosigmoid)	18 (%33.4)
Rectovajinal	5 (%9.3)
Vezikal	4 (%7.4)
Vajinal	3 (%5.5)
Multipl	4 (%7.4)

Postmenopozal Endometriozis Yönetimi

Semptomatik endometriozisli postmenopozal hastada; malignite riski olması ve dışlanması gerektiğinde cerrahi tedavi birinci sıra seçenektir. Bu nedenle cerrahi yaklaşım daha agresif olmalı ve ekstragonadal tutulum ihtimali gözelti olarak multidisipliner olmalıdır. İleri yaş ve daha önceki cerrahilere bağlı pelvik adezyonlar gibi komorbiditeler, ek risk olarak cerrahiye komplike hale getirebilirler.

Medikal Tedavi

Medikal tedavi, cerrahi sonrası ağrı rekürrensinde ve cerrahi kontrendike ise seçenek olabilir.

Aromataz inhibitörleri

Postmenopozal endometriozis hastalarında, aromataz inhibitörleri (AI) kullanılan en güncel ilaçlardır. AI çoğunlukla östrojenin ekstraovaryan sentezini inhibe etmektedir ve menapozdan sonra vücut östrojeninin çoğunluğu over dışı kaynaklı olduğundan bilhassa yararlıdır.

2011'e kadar sadece 5 vaka sunumunda postmenopozal kadınlarda bu ajanların kullanıldığı bildirilmiştir. Endometriozisli tüm hastalarda letrozol ve anastrozol ile 4-15 ay tedavi ağrıyı azaltmaktadır.

Progestojenler

Progestojenler hipotetik olarak, postmenopozal endometrioziste lezyonlar üzerine progesteron reseptörü aracılığıyla direkt etkisinden dolayı alternatif tedavi yöntemi olarak kullanılabilirler. Diğer bir alternatif tedavi levonorgestrel salan intrauterin sistemlerdir, fakat postmenopozal endometrioziste kullanımını rapor edilmemiştir.

Menopozal Semptomların Yönetimi

Daha önce endometriozis nedeniyle tedavi edilen kadınlarda menopozal hormon tedavisinin (MHT) rekürrens riskini ve malign transformasyon riskini arttırmasına rağmen, şiddetli semptomları olan hastaların hormon tedavisinden mahrum bırakılması için kanıtlar yeterli değildir.

Histerektomi ve bilateral ooferektomi yapılan ve kemik koruma ve semptomların azalması için düşük doz hormon tedavisi alan hastalarda hastalık rekürrensini önemli miktarda artmadığı gözlenmiş ve farklı dokuların östrojene sensitivitesinin değişebileceği anlaşılmaktadır. Kemik korunmasını sağlayacak östrojen dozunun, endometriozisi reaktif edecek kadar yüksek olmasına gerek yoktur. Bu konsept "Östrojen Eşik Teorisi" nin temelini oluşturur. MHT tedavisi alan postmenopozal kadınlarda östrojen için eşik bir doz olduğu ve bu dozun üzerinde endometrik lezyonların uyarıldığı ya da potansiyel olarak reaktif olduğu muhtemeldir.

Yine de ; MHT yaygın klimakterik semptomları olan hastalarda düşünülmelidir ve endikasyon varsa kombine tedaviler kullanılmalıdır. 1999'da yapılan çalışmada, histerektomi yapılmadan ooferektomi yapılan ve residüel pelvik endometriozisi olan 21 hastanın; tibolon 2.5 mg kullanan 11'inden sadece 1'inde (%9.1), haftada iki kez transdermal östradiol 50 mg ve siklik medroksiprogesteron asetat 10 mg/gün/12 ay kombinasyonu kullanan 10 hastanın 4'ünde (%40) orta derecede pelvik ağrı olduğunu göstermiştir.

SONUÇ

Bu derlemede, postmenopozal endometriozis, genç endometriozisli kadınlarla ilişkilendirilmemiş olup, nadir görülmesine rağmen önemli bir klinik antitedir. Postmenopozal endometriozisin net klinik görüntüsü çizmek ilişkili verinin az olması nedeniyle bu çalışmada majör sınırlayıcıdır. Bu derleme sürecini zorlaştırmakta ve sonuçlar öneri niteliğinde olup değişkendir.

İlk olarak, postmenopozal endometriozis sıklıkla premenopozal hastalığın tekrar ortaya çıkmasıdır ve over kaynaklı östrojen üretiminin yokluğundan kaynaklanmaktadır. Endometriotik lezyonların lokal östrojen salgılamasının yanı sıra, yüksek kilo ve obezitenin prevalansının yüksek olması, menopozal hormon tedavisi ve tamoksifen kullanımı, postmenopozal kadınlarda potansiyel östrojen kaynaklarıdır ve latent premenopozal hastalığı tekrar aktive edebileceği düşünülmektedir.

İkincil olarak, postmenopozal endometriozisli kadınlarda malign transformasyon riski daha yüksektir. Endometriozisle ilişkili olmayan kanser riski de bu hastalarda artmıştır.

Üçüncü olarak, postmenopozal endometriozis daha fazla yayılma ve ekstragonadal organları içine alma eğilimine sahiptir, ayrıca konstriktif ve obstrüktif lezyonlara daha yatkındır.

Dördüncü olarak, menopozal hormon tedavi gerekliliği çözülmemiş bir terapötik ikilem oluşturmaktadır ve hastalık riskini, ağrı rekürrensini ve özellikle malign transformasyonu artırmaktadır.

Son olarak, endometriozisli post menopozal kadınlarda cerrahi birinci sıra tedaviyi oluşturmaktadır. Postmenopozal endometriozis agresif ve multidisipliner yaklaşımlı cerrahi için endikasyondur.



VIDEO SUNUM

Epiztomi Skarından Endometriozis Eksizyonu

İlk defa bu sayımızda ilginç endometriozis vakalarını, ameliyat videolarını yayınlamaya başlıyoruz. Bu konuda sizlerden gelen ilginç, eğitici videolarında bültenimizde yayınlamak isteriz. Bu sayımızda Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders'ın önümüzdeki sayısında yayınlanacak olan "Siklik Vulvar Ağrıya Neden Olan Epizyotomi Skarı Endometriozis'i" vaka sunumunu sizlerle paylaşmak istiyoruz. İzlemek için tıklayın https://youtu.be/4ToT31_uovs

Excision of Episiotomy Scar Endometriosis A video article

Taner Usta, MD1, Salih Yılmaz, MD2, Tolga Karacan, MD3, Engin Oral, MD4

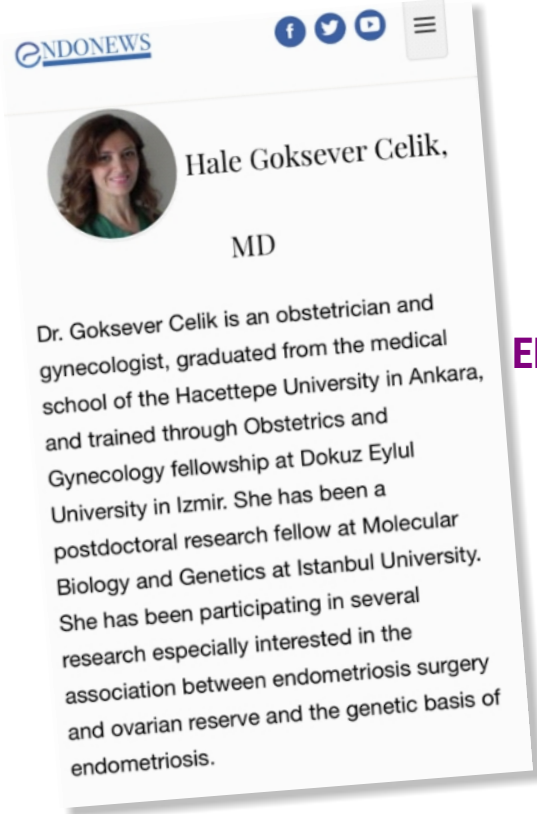
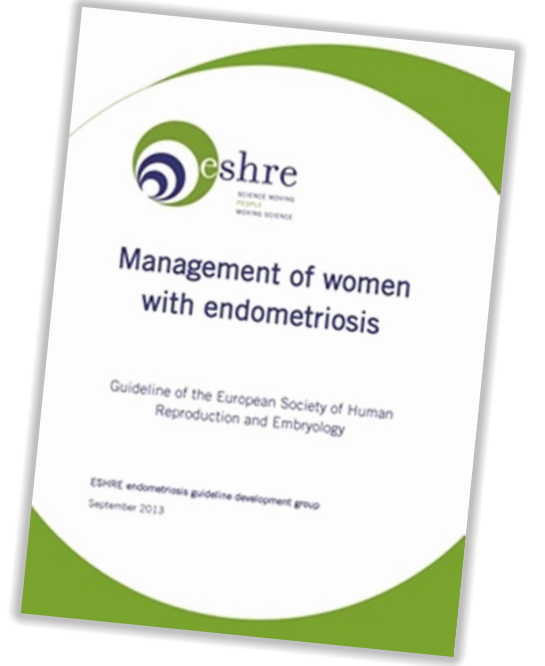


- 1 Department of Obstetrics and Gynecology, Altunizade Hospital, Acibadem University, Istanbul, Turkey
- 2 Department of Obstetrics and Gynecology, Van Training and Research Hospital, Van, Turkey
- 3 Department of Obstetrics and Gynecology, Bağcılar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey
- 4 Department of Obstetrics and Gynecology, Cerrahpasa Medicine Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey

© DERNEĞİMİZDEN HABERLER

ESHRE ENDOMETRİOZİS GUIDELINE GRUP

Daha önce Ulusal Endometriosis Kılavuzunu hazırlayan derneğimizden, **Dr. Engin Oral, Dr. Gürkan Uncu, Dr. Barış Ata, Dr. Ercan Baştu, Dr. Pınar Yalçın Bahat** hazırlanacak olan güncel "ESHRE Endometriosis Guideline" da görev alacaktır. Uluslararası yüksek saygınlıkta ki bu kılavuzun hazırlanmasında görev alacak olan meslektaşlarımıza başarılar diliyoruz.



ENDONEWS EKİBİNE KATILIM

Prof. Dr. Tamer Seçkin'in kurucusu olduğu Amerikan Endometriosis Vakfı'na ait endonews.com 'da tüm dünyada endometriosis alanında ses getiren son yayınlar anahtar noktalar vurgulanarak özetlenmekte ve bilim dünyası endometriosis hastaları ve bu hastalık hakkında bilgi sahibi olmak isteyenleri içeren okuyucu kitlesinin dikkatine sunulmaktadır. Farklı ülkelerden yazarların olduğu gelir amacı gütmeyen bu sitede Türkiye'den derneğimiz üyelerinden Dr. Hale Göksever Çelik, Mayıs ayından itibaren bu sayfa yer alan haberlerin hazırlanmasında görev almaya başlamıştır.

8 MAYIS 2018 FACEBOOK CANLI YAYINLARI

Sosyal medya hesaplarımızdan gelen sorular doğrultusunda her ay yaptığımız daha önce Dr. Turan Çetin ve Dr. Banu Kumbak Aygün tarafından gerçekleştirilen "Facebook Canlı Yayın" da bu kez Dr. Taner Usta merak edilen soruları cevapladı. İzlemek için tıklayınız



YAPILACAK OLAN AKTİVİTELER

9 EYLÜL 2018 ENDOAKADEMİ TOPLANTISI DİYARBAKIR

Derneğimizin daha önce Gaziantep ve Kayseri’de düzenlediği Endoakademi toplantılarının bir sonraki toplantısı **9 Eylül 2018 Pazar** günü Diyarbakır’da gerçekleştirilecektir. Toplantının yapılacağı yer ilerleyen günlerde ilan edilecektir.

“Endometrioma Yönetimi” konulu toplantının programına aşağıda ulaşabilirsiniz.



Program

Moderatörler:

Dr. M. Turan Çetin, Dr. Mete Gürol

09:00 – 9.30 Kayıt ve Açılış

9:30 – 11:30 1. OTURUM: ENDOMETRİOMA - GENEL

Oturum Başkanları:

Dr. Talip Gül, Dr. Gürkan Uncu

9:30 - 9:50 Endometrioma Semptomatolojisi

Dr. Sıddık Evsen

9:50 - 10:10 İnfertil Kadında Endometrioma Opera Edilmeli mi? Edilmemeli mi?

Dr. Barış Ata

10:10 - 10:30 Endometrioma Over Kanseri İlişkisi: Korkmamıza Gerek var mı?

Dr. Mete Gürol

10:30 - 10:50 Endometrioma, Derin infiltratif Endometriozis (DIE) ve Adenomyozis Birlikteliği

Dr. Levent Şentürk

10:50 - 11:15 Tartışma

11:15 - 11:30 Kahve Arası

2. Oturum: ENDOMETRİOMA - GÜNCEL TEDAVİ

11:30 - 13:20

Oturum Başkanları:

Dr. Engin Oral, Dr. Taner Usta

11:30 - 11:50 Adölesanda Endometriomaya Yaklaşım

Dr. Banu Kumbak

11:50 - 12:10 Endometriomanın Medikal Tedavisinde OK mi? Progesteron mu? GnRH mi?

Dr. Ercan Baştu

12:10 - 12:30 Zor Olgularda Nasıl Daha İyi Endometrioma Cerrahisi Yapabiliriz ?

Dr. Ahmet Kale

12:30 - 12:50 Tekrarlayan Endometriomada Yönetim

Dr. M. Turan Çetin

12:50 - 13:00 PKOS'ta İnsülin Direnci ve İnozitol'ün Tedavideki Yeri

Dr. Faruk Buyru

13:00 - 13:20 Tartışma

13:20 - 14:30 Öğle Yemeği

3. Oturum: ENDOMETRİOMA İNTERAKTİF VAKA TARTIŞMALARI

14:30 - 15:45

Moderatör:

Dr. Gürkan Uncu

Panelistler:

Dr. Yücel Karaman, Dr. Engin Oral,

Dr. Taner Usta

15:45 - 16:00 Kapanış

KATILIM ÜCRETSİZDİR.

YAPILMIŞ OLAN AKTİVİTELER

1 HAZİRAN 2018 TAMER SEÇKİN İLE SÖYLEŞİ

Amerika Endometriozis Vakfı kurucu başkanı Sayın Tamer Seçkin 1 Haziran akşamı derneğimiz üyeleri ile akşam yemeğinde bir araya gelerek endometriozis dünyasındaki son gelişmeleri ve deneyimlerini paylaştı. Çok verimli geçen bu söyleşi için, bizlere zaman ayırdığı için Tamer Hoca' ya teşekkürlerimizi sunuyoruz.



ENDOMETRİOZİS FARKINDALIK AYI AKTİVİTESİ: ENDOMART

Derneğimiz Endometriosis Farkındalığı aktiviteleri kapsamında kamuoyunda farkındalık yaratmak için Mart ve Nisan ayında bir dizi etkinlik gerçekleştirdi. Mart ayında Endometriosis'e dikkat çekmek amacıyla ünlü isimler kamera karşısına geçti. Ünlü sunucu Serap Paköz (Ezgü), dünyaca ünlü piyanistimiz Devlet Sanatçısı Gülsin Onay ve ünlü dizi oyuncusu Ayça Varlier "çikolata kisti için doktora gidin, sağlığınıza boş vermeyin" dediler. Videolar sosyal medya'da ve Ulusal Gazetelerimizde yer aldı. Çok dikkat çektiğini düşündüğümüz kampanyamıza yenilerini ekleyerek önümüzdeki sene mart ayında devam edeceğiz.

VIDEOLARIN LİNKLERİ

Gülsin Onay <https://www.facebook.com/endometriozisturkiye/videos/729456513845289>

Serap Paköz (Ezgü) <https://www.facebook.com/endometriozisturkiye/videos/728825823908358>

Ayça Varlier <https://www.facebook.com/endometriozisturkiye/videos/730115390446068>



20-21 NİSAN 2018 1. İSTANBUL KRONİK PELVİK AĞRI SEMPOZYUMU, İSTANBUL.

20- 21 Nisan 2018 tarihlerinde İstanbul Altunizade Hastanesinde 1.İstanbul Kronik Pelvik Ağrı Sempozyumunu gerçekleştirdik. İki gün boyunca pelvik ağrı ile ilgili multidisipliner bilgi şöleni yaşanan sempozyumumuz meslektaşlarımızdan büyük ilgi gördü. Alanında birbirinden saygın konuşmacılar bilgilerini paylaştığı sempozyumda, yabancı katılımcılardan **Michael Hibner, Vito Chiantera ve Gökhan Kılıç** salonda soruları büyük bir içtenlikle tek tek cevapladılar. Fransa'dan **Horace Romane** canlı yayınla Sakral sinir endometriosis'i olan bir vakayı Fransa'dan yaptığı operasyon canlı olarak İstanbul'a iletili. Ayrıca italya'dan **Paulo Vercellini** ve Brezilya'dan Alysson Zanatta'da yaptıkları sunumlarla toplantımızı zenginleştirdiler. İnteraktif olarak meslektaşlarımız canlı yayın sırasında sorularını sordular. Meslektaşlarımıza çok faydalı olduğumuz sempozyumumuz için Derneğimiz adına Sempozyum başkanları başta Sayın **Taner Usta** ve **Ahmet Kale** olmak üzere Algoloji derneğinden sayın **Gül Köknel Talu** ve Amerika Birleşik Devletlerinden sayın **Michael Hibner**'e emekleri için teşekkürlerimizi sunuyoruz.

Sempozyum sunumlarını izleyebilirsiniz.

20-21 Nisan 2018 - 1. İstanbul Chronic Pelvic Pain Symposium

1st Istanbul Chronic Pelvic Pain Symposium
April 20th - 21st, 2018
Acibadem Altunizade Hospital
Istanbul / Turkey
www.endometriozisturkey.com

'What we know, What we don't know!'

Symposium Chairs: Taner Usta, Gül Köknel Talu, Michael Hibner, Ahmet Kale

Invited International Faculty

Michael Hibner USA	Horace Roman FR	Alysson Zanatta BR	Vito Chiantera IT	Paolo Vercellini IT	Gökhan Kılıç USA

Live Surgery
Date: April 20th, 2018
Starts at: 12:10
Duration: 2 hours
Surgeon: Horace Roman
Case: Deep Endometriosis with Sacral Nerves Roots
Center: Rouen University Hospital, Rouen, France

Contact e-mails: rkinay@opteamist.com, tolgakaracan84@gmail.com





18 NİSAN 2018 NİŞANTAŞI FARKINDALIK TOPLANTISI

18 Nisan 2018 tarihinde Derneğimiz tarafında toplumda endometriozisi tanıtıp özellikle genç kızlarımız arasında farkındalık yaratmak için ülkemizin önde gelen ailelerine mensup bayanlarına hastalığı tanıtan ve birlikte ne yapabiliriz i tartıştığımız bir toplantı düzenlenmiştir. Toplantı sonunda birlikte yapılabilecek farklı birbirinden güzel projeler için ilk adımlar atılmış olup, ilerleyen dönemde bu projelerimizi hayata geçirdikçe sizlerle paylaşmanın mutluluğunu yaşayacağız.



ENDOMETRİOZİS FARKINDALIK TOPLANTISI
18 Nisan 2018 | 14:00- 16:00
MİM85 Kültür Sanat

Konuşmacılar
Prof. Dr. Engin Oral
Prof. Dr. Ümit İnceboz
Endometriozis & Adenomyozis Derneği

Konu
Endometriozis
(Çikolata Kisti Hastalığı)
Ne Kadar Biliyoruz.!

www.endometriozis.org
facebook.com/endometriozisturkiye
instagram.com/endometriozis_tr
twitter.com/endometriozistr

İletişim
Aylin İleri
Tel: 0532 515 69 99
info@endometriozisdernegi.org





1 NİSAN 2018 ENDOAKADEMİ TOPLANTILARI - KAYSERİ

Endoakademi toplantıları kapsamında 1 Nisan 2018 tarihinde Kayseri’de, bölgedeki hocalarımızın desteği ile “Endometrioma Yönetimi” üzerine bir günlük bir toplantı gerçekleştirildi. Detaylı olarak endometrioma yönetimi ile ilgili tüm güncel bilgileri bölgedeki meslektaşlarımızla tartışma fırsatı bulduk. Detaylarına dernek sitemizden toplantı videolarımıza aşağıdaki linkten ulaşabilirsiniz.

<https://www.youtube.com/watch?v=ld7M-TID7JU&list=PLA-ACJLeBkQJJbYzpZNE1TsQbZ00gNam3>

Detay: <http://www.endometriosisderneği.org/dernekten-haber/endoakademi-toplant-lar-7-kayseri>

Bir sonraki bölge toplantımız 9 Eylül 2018 tarihinde Diyarbakır’da düzenlenecektir.



13-14 NİSAN 2018 KARADENİZ OBSTETRİ VE JİNEKOLOJİ KONGRESİ

13-14 Nisan 2018 tarihinde Samsun' da gerçekleştirilen 1. Karadeniz Obstetri ve Jinekoloji Kongresi'nde Derneğimiz yönetim kurulundan Dr. Engin ORAL VE Dr Gürkan UNCU oturum başkanlığı yapmış olup aynı zamanda derneğimiz kongrede stand açarak yer almıştır.



19-22 NİSAN 2018 CİSED 3. ULUSAL CİNSEL SAĞLIK KONGRESİ

Cinsel Sağlık Enstitüsü tarafından 19-22 Nisan 2018 te Antalya'da gerçekleştirilen kongrede Derneğimiz adına **Prof. Dr. Ümit İnceboz** "Kronik Pelvik Ağrıda, Endometriozis ve Diğer Organik Nedenler ve Tedavisi" konulu bir konuşma yaparak katıldı ve yapılan sunum kadın-doğum hekimleri ve psikiyatrist ve psikolog hekimler tarafından farklı bakış açıları ile tartışıldı. Ayrıntılı bilgi için; <http://cised.org.tr/kongre2018/tr/program>



D ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER

22 KASIM 2018 EEC 2018

22-24 Kasım 2018 tarihleri arasında Viyana da gerçekleştirilecek olan Avrupa Endometriozis Kongresi'nde, Derneğimiz ikinci Başkanı Dr. Engin Oral, kongreyi düzenleyen iki derne sekreterinden biri olarak görev almaktadır.

Program ayrıntıları yakında ilan edilecektir.

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



14-16 EYLÜL 2018 7. ASIAN CONFERENCE ON ENDOMETRIOSIS

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

September 14-16 | Taipei Taiwan

ACE 2018
Re-explore
Endometriosis

**The 7th Asian Conference on
ENDOMETRIOSIS**

**CALL FOR ABSTRACTS
CLOSES 25 MAY 2018**

Endometriosis Diagnosis | Endometriosis Drug treatment | Endometriosis Infertility
Endometriosis Surgery | Endometriosis Case report and others | Endometriosis Basic research
Endometriosis Animal model | Adenomyosis | Others

**Call for Abstracts for ACE 2018 closes in ONE MONTH!
Register and Submit Abstract at www.acetaiwan2018.org/**

Visit our Website

ACE 2018 Secretariat
Tel : +886-2-8751-3588
Fax : +886-2-8751-2799
E-mail : ace2018@acetaiwan2018.org

E BU YIL ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELER

Arch Gynecol Obstet. 2018 Apr;297(4):1005-1013. doi: 10.1007/s00404-018-4651-6. Epub 2018 Jan 30.

Is the presence of endometriosis associated with a survival benefit in pure ovarian clear cell carcinoma?

Sahin H¹, Sari ME², Cuyulan ZF¹, Haberal AN³, Sirvan L⁴, Coban G⁵, Yalcin I¹, Güngör T¹, Celik H⁵, Meydanli MM¹, Ayhan A⁵.

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND: The purpose of this study was to compare the prognoses of women with pure ovarian clear cell carcinoma (OCCC) arising from endometriosis to those of women with pure OCCC not arising from endometriosis treated in the same manner.

METHODS: A dual-institutional, retrospective database review was performed to identify patients with pure OCCC who were treated with maximal or optimal cytoreductive surgery (CRS) followed by paclitaxel/carboplatin chemotherapy between January 2006 and December 2016. Patients were divided into two groups according to the detection of cancer arising in endometriosis or not, on the basis of pathological findings. Demographic, clinicopathological, and survival data were collected, and prognosis was compared between the two groups.

RESULTS: Ninety-three women who met the inclusion criteria were included. Of these patients, 48 (51.6%) were diagnosed with OCCC arising in endometriosis, while 45 (48.4%) had no concomitant endometriosis. OCCC arising in endometriosis was found more frequently in younger women and had a higher incidence of early stage disease when compared to OCCC patients without endometriosis. The 5-year overall survival (OS) rate of the patients with OCCC arising in endometriosis was found to be significantly longer than that of women who had OCCC without endometriosis (74.1 vs. 46.4%; $p = 0.003$). Although univariate analysis revealed the absence of endometriosis ($p = 0.003$) as a prognostic factor for decreased OS, the extent of CRS was identified as an independent prognostic factor for both recurrence-free survival (hazard ratio (HR) 8.7, 95% confidence interval (CI) 3.15-24.38; $p < 0.001$) and OS (HR 11.7, 95% CI 3.68-33.71; $p < 0.001$) on multivariate analysis.

CONCLUSION: Our results suggest that endometriosis per se does not seem to affect the prognosis of pure OCCC.

KEYWORDS: Clear cell adenocarcinoma; Endometriosis; Epithelial ovarian cancer; Prognosis

PMID: 29383437 DOI: [10.1007/s00404-018-4651-6](https://doi.org/10.1007/s00404-018-4651-6)

Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018 Jan 23. doi: 10.1111/ajo.12773. [Epub ahead of print]

The levonorgestrel-releasing intrauterine system is associated with a reduction in dysmenorrhoea and dyspareunia, a decrease in CA 125 levels, and an increase in quality of life in women with suspected endometriosis.

Yucel N¹, Baskent E¹, Karamustafaoglu Balci B¹, Goynumer G².

⊕ Author information

Abstract

BACKGROUND AND AIMS: The aim of this study was to investigate the effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG IUS) in the symptomatic relief of pain in women with endometriosis and additionally, to assess the changes in women's life quality and serum cancer antigen (CA) 125 levels.

MATERIALS AND METHODS: All women who had an LNG-IUS inserted for the treatment of dysmenorrhea, chronic pelvic pain or both for more than six months over a two-year period were included in the study. Each woman was asked to complete questionnaires of the Short Form-36 and visual analogue scales (VAS) in the first visit and the third, sixth, ninth and twelfth months after the LNG-IUS insertion. CA 125 levels were measured at each visit.

RESULTS: Forty-five women were included in the study. At the end of 12 months, mean dysmenorrhoea VAS score decreased from 6.13 to 2.88, mean dsypareunia VAS score from 6.04 to 2.61 and CA 125 level from 50.67 to 22.45. Endometriomas reduced in size in six women (mean size decreased from 31 to 20 mm) and disappeared in three.

CONCLUSIONS: Several favourable outcomes were found following LNG-IUS insertion: (i) dyspareunia and dysmenorrhoea were clearly reduced; (ii) the size of endometriomas were decreased; (iii) CA 125 levels significantly decreased; (iv) a few women experienced the typical systemic adverse effects of progestogens; however, LNG-IUS-related adverse events were generally tolerable and the discontinuation rate was as low as 6.66% (3/45).

© 2018 The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists.

KEYWORDS: CA 125; Mirena; contraception; endometriosis; levonorgestrel-releasing intrauterine device; life quality

PMID: 29359457 DOI: [10.1111/ajo.12773](https://doi.org/10.1111/ajo.12773)

Reprod Biomed Online, 2018 Feb;36(2):239-244. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.10.108. Epub 2017 Nov 17.

Do endometriomas grow during ovarian stimulation for assisted reproduction? A three-dimensional volume analysis before and after ovarian stimulation.

Seyhan A¹, Urman B², Turkgeldi E³, Ata B⁴.

Author information

Abstract

Whether endometriomas grow because of supraphysiological oestradiol levels attained during ovarian stimulation for assisted reproduction techniques is a concern. In this prospective study, 25 women with 28 endometriomas underwent three-dimensional ultrasound using sono-automated volume calculation software. Endometrioma volume was measured on the first day of gonadotrophin injection (V1) and the day of ovulation trigger (V2). Nine (36%) women were stimulated in a gonadotrophin releasing hormone antagonist protocol (GnRH), 13 (52%) in a long, and three (12%) in an ultra-long GnRH agonist protocol. Mean duration of stimulation was 10.3 days with median total gonadotrophin dose of 4500 IU/day. Median number of cumulus oocyte complexes was five, and metaphase-two oocytes was four. None of the endometriomas were punctured during oocyte retrieval. Median V1 was 22.2 ml (12-30 ml) and median V2 was 24.99 ml (11.2-37.4 ml) with $P = 0.001$. Twenty-three out of 28 endometriomas (82%) grew to some extent during ovarian stimulation. Endometrioma growth was positively correlated with prestimulation cyst volume (Correlation coefficient 0.664; $P < 0.01$). Although the 3-ml average growth was statistically significant, it could be regarded as clinically insignificant.

KEYWORDS: Endometrioma; Endometriosis; IVF; Ovarian stimulation; Three-dimensional ultrasound; Volume

PMID: 29203384 DOI: [10.1016/j.rbmo.2017.10.108](https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.10.108)

Gynecol Endocrinol, 2018 Mar;34(3):206-211. doi: 10.1080/09513590.2017.1391203. Epub 2017 Oct 23.

Detrimental effects of endometriosis on oocyte morphology in intracytoplasmic sperm injection cycles: a retrospective cohort study.

Kasapoglu I¹, Kuspinar G², Saribal S², Turk P¹, Avcı B², Uncu G¹.

Author information

Abstract

While an association can be addressed among endometriosis and subfertility, the causal relationship has not been elucidated yet. Impaired oocyte quality in endometriosis patients has been accused for the unsuccessful outcomes of assisted reproductive techniques. There are limited studies in literature evaluated association between endometriosis and oocyte morphology. We conducted this retrospective study to evaluate whether morphological abnormalities of oocytes are more common in women with endometriosis than women with diagnosis of male factor infertility as a source of healthy oocytes. Totally 1568 oocytes, 775 (49.4%) in endometriosis groups and 793 (50.6%) in control group were evaluated for morphological parameters before ICSI cycles. Abnormal oocyte morphology was detected in 352 (22.4%) of 1568 oocytes. Of the abnormal oocytes, 208 (59.1%) were in endometriosis group and 144 (40.9%) in control group ($p < .001$). The following dysmorphisms were significantly higher in oocytes retrieved from endometriosis group: dark cytoplasm; dark, large or thin zona pellucida; and flat or fragmented polar body ($p < .05$ for all). When morphological parameters for oocytes of endometriosis patients evaluated, the oocyte defects has increased significantly in endometriosis patients. These findings are thought to be useful to clarify the subfertility in endometriosis patient, which needs to be confirmed with further studies.

KEYWORDS: Endometriosis; infertility; intracytoplasmic sperm injection; oocyte morphology

PMID: 29057690 DOI: [10.1080/09513590.2017.1391203](https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1391203)

Climacteric, 2018 Mar 1:1-6. doi: 10.1080/13697137.2018.1439913. [Epub ahead of print]

Surgical challenges in the treatment of perimenopausal and postmenopausal endometriosis.

Ozyurek ES¹, Yoldemir T², Kalkan U³.

Author information

Abstract

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

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

PMID: 29493295 DOI: [10.1080/13697137.2018.1439913](https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1439913)

YENİ WEBSİTELERİMİZ

Derneğimiz Web siteleri tamamen yenilenmiş olup, tüm sayfalarımıza www.endometriozis.org linkimizden ulaşabilirsiniz.
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



ENDOMETRİOZİS İLE İLGİLİ MAKALE ÖZETLERİ

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

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



F 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/UCYpW45nWz6N7YJlftUBL3Q>