
ENDOMETRİOZİS ve ADENOMYOZİS DERNEĞİ



Endometriosis Tedavisinde Yeni Tedavi Modaliteleri



OP. DR. ECE ERMIN İLE
**ÖZEL RÖPORTAJ
DR. NILÜFER
RAHMİOĞLU**

Önsöz



Merhaba,

28. sayımız ile yeniden sizlerle birlikteyiz.

Bültenimizin yeni sayısında konu başlığımız "Endometriozis tedavisinde yeni tedavi modaliteleri" .Ayrıca bültenimizde son 3 ayda Endometriozis konusunda ülkemizden yayınlanan makale özetlerini ve dernek etkinliklerimiz, toplantı ve sempozyumlar ile ilgili detayları bulabilirsiniz.

Bu sayımızda Endometriozis tedavisinde kullanılan yeni ilaçlardan Oral GnRh antagonisti kullanımı, Vilaprisan Seçici Progesteron Reseptör Modülatörü, Dopamin agonistlerinin kullanımı , Bazedoksifen Tedavisi, IL 33- tedavisi, Prostaglandin E2 Reseptör Subtipi 4 (hEP4-R) Antagonisti ve Benzimidazolekarboksilik Asit Türevi kullanımı ile ilgili geniş makale

özetlerine yer verdik.

Derneğimizin bu dönemdeki bilimsel aktiviteleri arasında en önemli yeri 2-3 Şubatta İstanbul'da yaptığımız "Endometriozis and Adenomyosis : Bench to Bedside" sempozyumu olmuştur. Oxford ve Edinburg Üniversiteleri ile ortaklaşa yaptığımız bu toplantı yurtdışında da ses getirmiştir. Bu toplantının, endometriozis ve adenomyozis konusunda hem preklinik uzman araştırmacıları hem de uzman klinisyenleri bir araya getirmenin öncülerinden biri olduğunu düşünüyoruz. Toplantının başkanlıklarını Prof. Dr. Engin Oral, , Prof. Dr. Ümit Inceboz, Prof. Dr. Krina Zondervan ve Prof. Dr. Andrew Horne yapmışlardır. Krina Zondervan Christian M. Becker, Katy Vincent Nilufer Rahmioglu, Andrew Horne, Philippa Saunders, Lucy Whitaker, Doug Gibson gibi Oxfordve Edinburg Üniversitelerinden gelen değerli katılımcılar ile gerçekleşti. Ayrıca Horace Roman, Dominique de Zigler ve Micheal Hibner online olarak toplantımıza katılmışlardır.

Yüksel bilimsel düzeyde olan bu toplantıda ayrıca gençlerin konun uzmanlarıyla buluştuğu yuvarlak masa kahvaltı toplantıları düzenlenmiştir.

Bu toplantı Op. Dr. Fitnat Topbaş Selçuki, Prof Dr. Emre Pabuçcu ve Op. Dr. Fırat Büyüktaşkın'ın üstün çaba ve emekleri ile gerçekleştirilmiştir.

Toplantıyı kaçıranlar ve tekrar izlemek isteyenler linktr.ee/eadtr adresinden kayda ulaşabilir.

Derneğimizi güncel ve yurtdışından önemli katılımcılar ile yaptığı eğitim toplantıları yoğun bir şekilde devam etmektedir. Bu amaçla 26 Şubat ta 'Adenomyozis in 15 questions' webinarı Prof. Dr. Ahmet Kale ve Prof. Dr. Koray Elter moderatörlüğünde, Prof Dr. Jörg Keckstein, Prof. Dr. Grigoriz Grimbis, Prof. Dr. George Pistofidis ile yapılmıştır. Bu soru cevap şeklindeki sunum, otörlerin hem klinik hem de kanıtı dayalı tıp yaklaşımlarını öğrenme fırsatı sağlamıştır. Bu sunum şekli hem katılımcılardan hemde tüm izleyenlerden olumlu tepkiler almıştır.

Kaçıranlar ve tekrar izlemek isteyenler linktr.ee/eadtr adresinden tekrar izlenebilir.

12 Ekim'de Prof.Dr. Emre Pabuçcu moderatörlüğünde Prof. Dr. Kutay Biberoglu "Prof. Dr. Biberoglu Endometriozis sadece jinekolojik mi yoksa kompleks sistemik bir hastalık mıdır?" konulu endometriozis hastalığına filozofik yaklaşan bir sunum yapmıştır.

22 Ekim'de JOD un düzenlediği " Her Yönüyle Endometriozis " toplantıda, Prof.Dr. Engin Oral, Prof.Dr. Ahmet Kale ve Prof.Dr. Taner Usta derneğimiz adına konuşma yapmışlardır.

26 Ekim'de Endo Genç Eğitimleri kapsamında Prof.Dr. Taner Usta moderatörlüğünde Ecem Atak Mutlu "Gerçekten Derin Endometriozis mi? Nasıl Şüphelenelim? Nasıl Tanı koyalım" sunumu gerçekleştirilmiştir.

9 Kasım'da Endogenç Eğitim Toplantıları kapsamında, Prof. Dr. Ümit Inceboz moderatörlüğünde Dr.dr Fitnat Topbaş Selçuki ve Dr.Çağlar Çetin" Adelösan endometriozis de ilk seçenek ne olmalı" konulu debate yapılmıştır.

22 Kasım'da Prof.Dr. Taner Usta Polonya Jinekoloji Kongresinde Endometriosis kursunda görev almış ve toplantıda konuşma yapmıştır.

23 Kasım'da ENDO GENÇ EĞİTİM kapsamında "Endometriozis ve Destekleyici Tedaviler" konusu Dr. Salih Yılmaz tarafından sunulmuştur.

30 Kasım da Prof Dr.Ahmet Kale moderatörlüğünde Prof Dr. Harald Krentel "Surgical and medical Treatment of Adenomyosis" konulu webinar düzenlenmiştir.

14 Aralık 'da Prof. Dr. Merih Tangün "Etkin Sunumda Beden dili ve Ses yönetimi" konusunda değerli bilgilerini aktarmıştır.

27 Aralık' da "Endometriozis ağrılarında Fizyoterapi " konusu instagram canlı yayınında, Dr. Begüm Ertan moderatörlüğünde Fizyoterapist Kübra Erkut tarafından anlatılmıştır.

4 Ocak'da Derneğimiz ve Surgery Skills topluluğunca, Dr. Seher Sarı Kayalı moderatörlüğünde Dr. Elif Begüm Kale ve Dr. Gamze Gönülşen ile makale saati yapılmıştır

6 Ocak'da Lister Endometriosis Journal Club' ın düzenlediği webinar da Prof. Dr. Ahmet Kale ve Prof. Dr. Oliver Donnez sinir endometriozisi ve derin endometriozis konulu sunumlar yapmışlardır.

9 Ocak'da Core grup üyemiz Dr. Ezgi Darıcı EEL WEBİNAR sunumuna konuşmacı olarak katılmıştır.

18 Ocak'da Prof. Dr. Turgut Var moderatörlüğünde Dr. Ece Erim "Endometriozis Etiyolojisinde Yeni Kavramlar" konulu makale saati gerçekleştirilmiştir.

24 Ocak' da Prof. Dr. Ahmet kale moderatörlüğünde Dr Salih Yılmaz tarafından endometriosis ve cerrahi konulu instagram canlı yayını yapılmıştır.

20 Ocak'daDubai 'de yapılan EMEL kongresine Prof. Dr. Taner Usta ve Prof. Dr. Engin Oral konuşmacı olarak katılmışlardır.

Ayrıca, Prof. Dr. Taner Usta moderatörlüğünde "Fundamentals of Surgery in Endometriosis" webinarı, Dr. Ghassan Lötfin katılımı 15 şubat ta gerçekleşmiştir

21 Şubat'da Algoloji uzmanı Prof. Dr. Gül Köknal Talu tarafından "Endometriozis ve Ağrı yönetimi" konulu instagram canlı yayın yapılmıştır.

25 Şubat'da Tüp Bebek Dernekleri tarafından yapılan toplantıda derneğimiz Prof. Dr. Engin Oral, Prof. Dr. Turgut Var ve Prof. Dr. Emre Pabuççu tarafından temsil edilmiştir.

27 Şubat'da Endogenç Eğitimleri kapsamında Dr. Seher Sarı Kayalı moderatörlüğünde Doç. Dr. Metin Aytekin hepimizin çok faydalandığı "Bilimsel Sunum Hazırlama" konusunu anlatmıştır.

Core grup üyelerimizden Dr. Miray Nilüfer Cimşit "ESGE Young Talent Group " komitesine seçilmiştir. Kendisini tebrik ediyor ve başarılar diliyoruz.

Ayrıca genç grubumuzdan Elif Gökür Topçu, Ayşegül Bestel ve Çağlar Çetin doçent olmuşlardır. Genç arkadaşlarımızı tebrik ediyor ve başarılar diliyoruz.

Ayrıca KYK ve okullarda yürüttüğümüz endometriozis ve kadın sağlığı hijyeni konularındaki bilgilendirme toplantıları Türkiye'nin her yerinde yoğunlukla devam etmektedir.

Keyifli okumalar dileriz,

Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Yönetim Kurulu adına

Bülten Sorumlusu

Prof. Dr. Turgut Var





Prof. Dr. Ümit İnceboz
Başkan



Prof. Dr. Ahmet Kale
2. Başkan



Prof. Dr. Koray Elter
Genel Sekreter



Doç. Dr. Yusuf Aytaç Tohma
Sayman



Prof. Dr. Taner Usta
Yönetim Kurulu Üyesi



Prof. Dr. Turgut Var
Yönetim Kurulu Üyesi



Prof. Dr. Engin Oral
Kurucu Başkan / YK Üyesi



2022-2025
Endometriosis ve Adenomyozis
Derneği Yönetim Kurulu

İÇİNDEKİLER

- SEÇİLMİŞ MAKALELER
- SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ
- DERNEĞİMİZDEN HABERLER
- ENDOMETRİOZİS DÜNYASINDAN HABERLER
- ENDO UZMAN RÖPORTAJI

bülten hazırlama kurulu



PROF. DR. TURGUT VAR
EDITÖR



DOÇ. DR.
NILÜFER ANGÜN



DOÇ. DR.
TOLGA KARACAN



DOÇ. DR.
AYŞEGÜL BESTEL



UZM. DR.
NILÜFER CİMŞİT



UZM. DR.
KAROLİN OHANOĞLU



UZM. DR.
ALİYE ERDOĞAN



UZM. DR.
BERİVAN GÜZELBAĞ



DOÇ. DR.
FATMA KETENCI GENCER

SEÇİLMİŞ MAKALELER

- Orta ila şiddetli endometriozis ile ilişkili ağrıda oral gonadotropin salgılayan hormon antagonistlerinin etkinliği ve güvenliği: sistematik bir derleme ve network meta-analizi
- Xin, Lingli, et al. "Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis." *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2023): 1-10.
- Vilaprisan'ın (BAY 1002670) Keşfi: Jinekolojik Tedaviler İçin Optimize Edilmiş Yüksek Potansiyeli olan Seçici Progesteron Reseptör Modülatörü
- Möller, Carsten, et al. "Discovery of vilaprisan (BAY 1002670): a highly potent and selective progesterone receptor modulator optimized for gynecologic therapies." *ChemMedChem* 13.21 (2018): 2271-2280.
- Endometriozisli kadınlarda anjiyogenezisi hedeflemek amacıyla dopamin agonistlerinin kullanımı
- Pellicer, Nuria, et al. "Use of dopamine agonists to target angiogenesis in women with endometriosis." *Human Reproduction* 36.4 (2021): 850-858.
- Endometriozis, Kemik İliğinden Köken Alan Kök Hücrelerin Uterusa Göçünü Engellerken, Bazedoksifen Tedavisi Endometriozisin Gerilemesine ve Uterin Kök Hücrelerinin Yerleşmesine Yol Açar
- Sakr, Sharif, et al. "Endometriosis impairs bone marrow-derived stem cell recruitment to the uterus whereas bazedoxifene treatment leads to endometriosis regression and improved uterine stem cell engraftment." *Endocrinology* 155.4 (2014): 1489-1497
- IL-33, Lenfoid Hücrelerin (ICL2) Genişlemesini Aktive Ederek Endometriozisi Azaltır
- Miller, Jessica E., et al. "IL-33 activates group 2 innate lymphoid cell expansion and modulates endometriosis." *JCI insight* 6.23 (2021)
- Potent ve Selektif Bir Prostaglandin E2 Reseptör Subtipi 4 (hEP4-R) Antagonisti Benzimidazolekarboksilik Asit Türevinin (BAY 1316957) Endometriozis Tedavisinde Tanımlanması
- Xin, Lingli, et al. "Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis." *Archives of Gynecology and Obstetrics* (2023): 1-10.

Orta ila şiddetli endometriozis ile ilişkili ağrıda oral gonadotropin salgılayan hormon antagonistlerinin etkinliği ve güvenliği: sistematik bir derleme ve network meta-analizi

Xin, Lingli, et al. "Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis." Archives of Gynecology and Obstetrics (2023): 1-10.



Endometriozis, hastaların psikolojik refahını önemli ölçüde zayıflatmaktadır ve ne yazık ki etkili tedavi yöntemlerinde eksiklikler söz konusu olabilmektedir. Bu derleme, endometriozise bağlı ağrının tedavisinde oral gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) antagonistleri olarak yeni bir tedavinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmekte ve klinik tedavi stratejilerinin oluşturulmasında fayda sağlamayı amaçlamıştır.

Giriş

Endometriozis ile ilişkili ağrı için birinci basamak ilaç tedavisi, kombine oral kontraseptifler (KOK), progestojenler ile non-steroid antiinflatuar ilaçları (NSAİİ) içermektedir. İkinci basamak ilaç tedavisinde, GnRH agonistlerinin enjekte edilebilir depo formülasyonları, endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde tercih edilebilmektedir. Oral GnRH antagonistleri endometriozis ile ilişkili ağrı için oral kısa etkili tedavilerdir. Alevlenme etkileri olmadan östrojen salgılanmasını doza bağlı bir şekilde inhibe ederler ve ilacın kesilmesinden kısa bir süre sonra östrojen baskılama etkilerinin hızlı bir şekilde tersine çevrilmesi gerçekleşir. Şu anda, elagolix ve relugolix dahil olmak üzere oral GnRH antagonistleri FDA tarafından endometriozis için onaylanmıştır. Ancak farklı oral GnRH antagonistlerinin etkinliği ve güvenliği konusunda kapsamlı bir karşılaştırma yoktur. Bu çalışmada, endometriozise bağlı ağrının tedavisinde oral GnRH antagonistlerinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için

sistematik inceleme ve network meta-analizi (NMA) gerçekleştirilmiştir.

Materyal ve Metod

Nisan 2022'den önce yayınlanan uygun çalışmalar PubMed, Cochrane, Embase ve Web of Science elektronik veritabanlarında taranmıştır. Kullanılan anahtar sözcükler: "elagolix" [Tüm Alanlar] ve "endometriozis" [Tüm Alanlar], "relugolix" [Tüm Alanlar] ve "endometriozis" [Tüm Alanlar], "linzagolix" [Tüm Alanlar] ve "endometriozis" [Tüm Alanlar], "ASP1707" [Tüm Alanlar] ve "endometriozis" [Tüm Alanlar] ve "opigolix" [Tüm Alanlar] ve "endometriozis" [Tüm Alanlar].

Dahil etmek kriterleri: 1. randomize kontrol çalışmalar (RKÇ); 2. orta-şiddetli endometriozise bağlı ağrı çeken hastaları kapsayan çalışmalar; 3. plaseboyu, katkı maddesi içermeyen oral peptit olmayan GnRH antagonistleriyle karşılaştıran çalışmalar; 4. İngilizce olarak yayınlanan insan çalışmaları; 5. 12 hafta boyunca aşağıdaki sonuçlardan herhangi birini bildiren çalışmalar: pelvik ağrının numerik derecelendirme skoru (NRS), dismenorenin modifiye Biberoglu ve Behrman (M-B&B) skoru, disparoninin M-B&B skoru, analjezik kullanılan günlerin yüzdesi, tedaviyle ortaya çıkan herhangi bir derecedeki olumsuz etkiler (TEAE), tedavinin kesilmesine yol açan olumsuz etkilerin oranı, ateş basması oranı, baş ağrısı oranı, spinal ve femoral kemik mineral yoğunluğu; ve 6. tam metine erişim.

Dışlama kriterleri ise: 1. inceleme çalışmaları, yorumlar, mektuplar, meta-analiz; 2. Peptit GnRH antagonistlerini içeren çalışmalar; 3. Oral peptit olmayan GnRH antagonistleri ve diğer ajanlarla tedavi yapan çalışmalar.

İstatiksel Analiz

Çalışmalar arasındaki heterojenlik P değeri ve I² ile değerlendirilmiş olup; P değeri > 0,1 ve I² <

%50 düşük heterojenliği göstermiş ve sabit etkiler modeli uygulanmıştır; P değeri $< 0,1$ ve $I_2 > 50$ anlamlı heterojenliği göstermiş ve rastgele etkiler modeli uygulanmıştır. Yoklanan sürekli değişkenler, %95 güven aralığı (GA) ile ortalama fark (MD: mean difference) olarak ifade edilmiş ve havuzlanmış ikili değişkenler, %95 GA ile rölaf risk (RR) olarak ifade edilmiştir. %95 GA ortalama fark için 0 ve RR için 1'i içermediğinde anlamlı derecede farklı kabul edilmiştir. Tedavilerin etkinliği p skoruna göre sıralanmıştır. Daha büyük bir p skoru, ağrıyla ilişkili sonuçların daha kötü olduğunu, yan etkilerin görülme sıklığının daha yüksek olduğunu veya kemik mineral yoğunluğunun daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Sonuçlar

Toplam 292 çalışma belirlenmiştir ve 6 uygun çalışma dahil edilmiştir.

Analize orta ila şiddetli endometriozis ile ilişkili ağrısı olan 26 kohorttaki toplam 2732 hasta dahil edilmiştir. Uygun 6 çalışmadan 3'ü değişen dozlarda elagolix'i (150 mg ve 250 mg veya 400 mg) plaseboyla karşılaştırmıştır, 1'i değişen ASP1707 dozlarını (3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg) plasebo ile, 1 çalışma değişen dozlarda relugolix'i (10 mg, 20 mg, 40 mg) plasebo ile ve 1 çalışma değişen dozlarda linzagolix'i (50 mg, 75 mg, 100 mg, 200 mg) plaseboyla karşılaştırmıştır. Dahil edilen 6 çalışmanın tümü, randomize, çift-kör RKÇ olup eksik sonuç, seçici raporlama ve diğer biaslar saptanmamıştır.

Ağrıyla ilgili sonuçlar

Dört çalışma, toplam 2150 kadınla 19 kohortta genel pelvik ağrının NRS'sinin başlangıca göre değiştiğini bildirmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, elagolix 150 mg, elagolix 250 mg, elagolix 400 mg, linzagolix 75 mg, linzagolix 100 mg, linzagolix 200 mg, ASP1707 10 mg ve ASP1707 15 mg, pelvik ağrı NRS'de önemli ölçüde azalma sunmuştur. Linzagolix 50 mg veya ASP1707 3 mg ile plasebo arasındaki karşılaştırmalarda anlamlı bir fark bulunamamıştır. (Şekil 1)

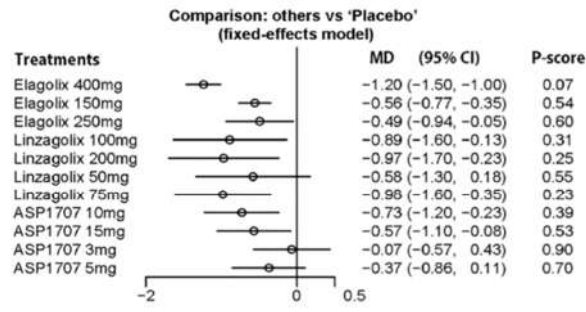
Dismenorenin M-B&B skorundaki değişimi için toplam 846 kadınla 9 kohort içeren 2 çalışma dahil edilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında tüm tedavilerde dismenorenin M-B&B skorunda anlamlı azalma elde edilmiştir (Şekil 1).

Disparoninin M-B&B skorunun başlangıca göre değişimini analiz etmek için, 15 kohort ve 1673 kadınla yapılan 3 çalışma dahil edilmiştir. Sonuçlar ASP1707 15 mg, ASP1707 5 mg, elagolix 400 mg ve elagolix 100 mg'ın etkinliklerinin plaseboya göre üstün olduğunu göstermiştir. Şaşırtıcı bir şekilde, relugolix 10 mg, relugolix 20 mg ve relugolix 40 mg alan hastalarda M-B&B skorundaki değişim, plasebo ile tedavi edilenlere benzerdir. (Şekil 1)

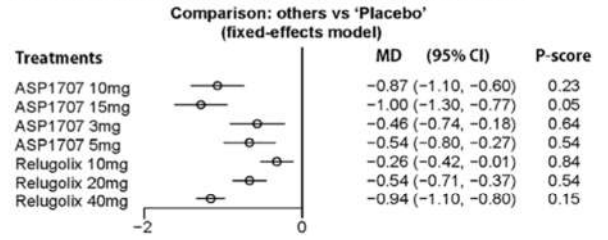
10 gruptan 688 kadını kapsayan üç çalışma, başlangıca göre analjezik kullanan günlerin yüzdesindeki değişiklikleri göstermiştir. Relugolix 40 mg, relugolix 20 mg ve relugolix 10 mg'da analjezik kullanılan günlerin yüzdesinde önemli bir azalma görülmüştür (Şekil 1).

Etkililik sıralaması (en iyiden en kötüye sıralıdır):

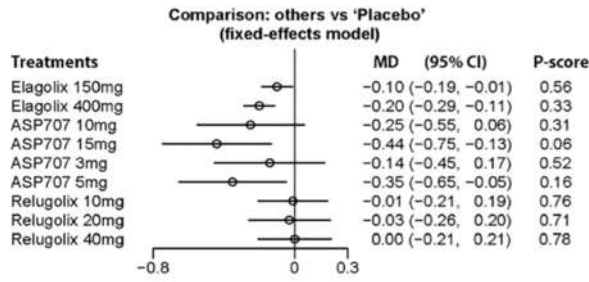
(A) Change in NRS of pelvic pain from baseline in 12w



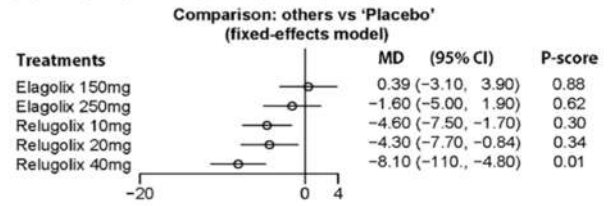
(B) Change in M-B&B score of dysmenorrhea from baseline in 12w



(C) Change in M-B&B score of dyspareunia from baseline in 12w



(D) Change in percentage of days using analgesics from baseline in 12w

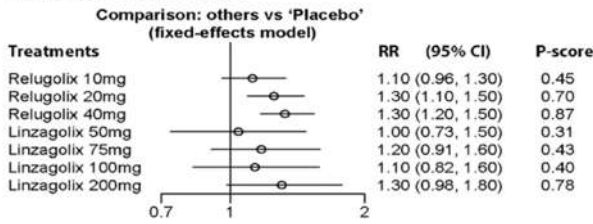


Güvenlikle ilgili sonuçlar

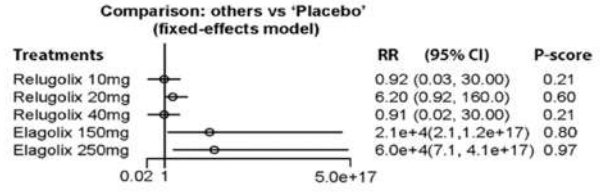
İlaca bağlı yan etki oranı (TEAEs), 9 kohort ve toplam 724 kadını kapsayan 2 çalışmada rapor edilmiştir. Relugolix 40 mg ve relugolix 20 mg ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir TEAE oranı, plasebo ile tedavi edilenlerden anlamlı düzeyde daha yüksektir. Ancak relugolix 10 mg, linzagolix 200 mg, linzagolix 100 mg ve linzagolix 75 mg alan hastalarda TEAE oranları plasebo alan hastalara göre biraz daha yüksektir; Linzagolix 50 mg ile tedavi edilen hastalarda TEAE'lerin oranı plasebo ile tedavi edilen hastalarla benzerdir.

TEAE'lerin yönlendirdiği tedaviyi bırakma oranı için veriler, 10 kohortta 688 kadını kapsayan 3 çalışma tarafından rapor edilmiştir. Sonuçlar, elagolix 150 mg ve elagolix 250 mg ile tedavi edilen hastalarda tedaviyi bırakma oranlarının, diğer tedavileri alanlara göre oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Oral peptid olmayan GnRH antagonistlerinin yaygın yan etkisi olarak sıcak basması, 14 kohortta 1167 kadını kapsayan üç çalışmada rapor edilmiştir. Relugolix 40 mg, relugolix 20 mg, linzagolix 200 mg, linzagolix 100 mg, ASP1707 15 mg ve ASP1707 5 mg'in sıcak basması oranını anlamlı düzeyde arttırdığı görülmüştür (Şekil 2).

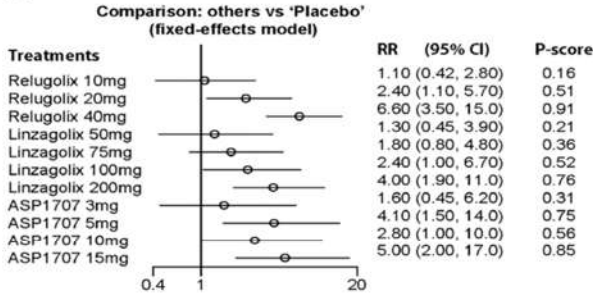
(A) Rate of any TEAEs in 12w



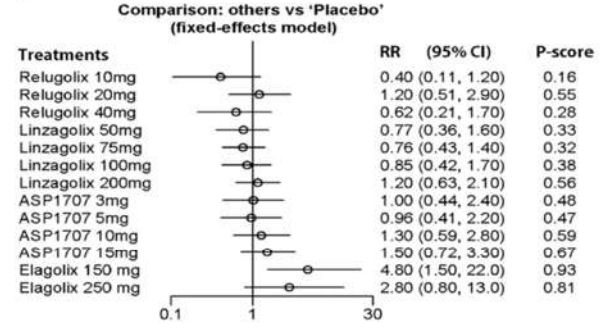
(B) Rate of TEAEs leading to treatment discontinuation in 12w



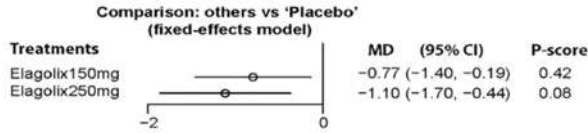
(C) Rate of hot flush in 12w



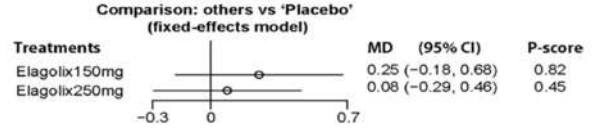
(D) Rate of headache in 12w



(E) Percentage change in spinal BMD from baseline in 12w



(F) Percentage change in femoral BMD from baseline in 12w



Baş ağrısı oranı, 20 kohorttaki 1452 kadını kapsayan 5 çalışmada analiz edilmiştir. En yüksek baş ağrısı oranı elagolix 150 mg alan hastalarda bulunmuştur (P skoru = 0,93), bunu elagolix 250 mg alan hastalar (P skoru = 0,81) izlemiştir. Ayrıca, spinal kemik mineral yoğunluğundaki ve femoral kemik mineral yoğunluğundaki yüzdesel değişiklikler, 6 kohortta 278 kadınla yapılan iki çalışmada değerlendirilmiştir. Spinal kemik mineral yoğunluğundaki değişim yüzdesi açısından, sonuçlar elagolix 150 mg ve elagolix 250 mg ile tedavi edilen hastalarda anlamlı azalma göstermiştir. Elagolix 150 mg ile tedavi edilen hastalarda (p skoru = 0,42) spinal kemik mineral yoğunluğundaki değişiklik, elagolix 250 mg ile tedavi edilen hastalardan (p skoru = 0,08) daha azdır. Kemik mineral yoğunluğundaki değişim yüzdesi açısından, elagolix 150 mg veya 250 mg ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 2).

Tartışma

Oral peptit olmayan GnRH antagonistleri, endometriozis ile ilişkili ağrı için yeni tedavi seçenekleridir. Bununla birlikte, farklı oral peptit olmayan GnRH antagonistleri arasında doğrudan karşılaştırmaya ilişkin kanıtlar eksiktir. Bu yazıda

orta ila şiddetli endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde çeşitli tip ve dozlarda oral peptit olmayan GnRH antagonistlerini plasebo ile karşılaştıran 2732 kadınla yapılan 6 çalışma değerlendirilmiştir. Ağrı ile ilişkili sonuçlar açısından, linzagolix 50 mg ve ASP1707 3 mg hariç hemen hemen tüm oral peptit olmayan GnRH antagonistleri etkili olmuştur. Güvenlikle ilgili sonuçlar açısından, oral peptit olmayan GnRH antagonistlerinin çoğu, plaseboya göre daha fazla yan etki yaratmıştır.

Elagolix, endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk oral GnRH antagonistidir. Elagolix 400 mg, pelvik ağrı ve disparenoninin tedavisinde en etkili ajan olarak bulunmuştur. Eşlik eden disparenonisi olan hastalara elagolix 400 mg önerilmiştir. Ayrıca daha düşük dozda elagolix'in (250 mg) pelvik ağrıyı önemli ölçüde iyileştirebildiğini ve analjezik kullanımını önemli ölçüde azalttığı da gösterilmiştir. Ayrıca elagolix 150 mg'ın endometriozise bağlı ağrının tedavisinde uzun süreli kullanımı önerilmiş ve tedavi edilen hastalarda pelvik ağrı ve disparenonide anlamlı azalmalar elde edilmiştir, ancak plaseboya kıyasla daha fazla analjezik kullanımı izlenmiştir. Bu nedenle analjeziklerin ağrı kontrolü üzerindeki etkisi göz ardı edilemez ve daha fazla kanıt

ihtiyaç vardır. Güvenlik sonuçları açısından, elagolix'in her iki dozu da (250 mg ve 150 mg), baş ağrısı insidansını artırmıştır.

Relugolix, 2019 yılında leiomyomlarda FDA tarafından onaylanan bir oral GnRH antagonistidir ve kombinasyon tabletleri 2022 yılında endometriozis için onaylanmıştır. Endometriozis ile ilişkili dismenore tedavisinde, relugolix 40 mg'in etkinliğinin ikinci sırada yer aldığı ve analjezik kullanımında doza bağlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Güvenlik değerlendirmesinde, relugolix 40 mg ile tedavi edilen hastalarda sıcak basması oranı en yüksek iken, TEAE'ler nedeniyle tedavinin kesilmesi plasebo ile benzerdir. Beklenmedik bir şekilde relugolix, dozdan bağımsız olarak disparoninin tedavisinde çok az etki göstermiştir. Bunun örneklem büyüklüğünün küçük olması ve ağrı nedeniyle cinsel ilişkinin az olmasından kaynaklanabileceğini düşünülmüştür, daha büyük hasta grubu ile gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Astellas Pharma tarafından endometriozis ve romatoid artrit tedavisi için geliştirilen ASP1707, dismenore ve disparoniyi hafifletmede lider konumdadır. Sonuçlar ayrıca ASP1707'nin etkinliğinin ve yan etkilerinin doza bağlı olduğunu göstermiştir. Sınırlı klinik araştırmalar nedeniyle ASP1707'nin optimal stratejisinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Linzagolix yeni bir tür oral GnRH antagonistidir ve şu anda deneysel klinik deney aşamasındadır. Genel pelvik ağrının yönetilmesinde linzagolix 75 mg, linzagolix 200 mg'dan üstün bulunmuştur. Güvenlik sonuçları açısından, linzagolix'in TEAE'leri doza bağımlıdır. Linzagolix 75 mg 12 haftalık dönemde en uygun strateji olabilir.

ASP1707 ve linzagolix tedavisinde sonuçlar, daha yüksek dozun bazen 12. haftada ağrı açısından daha kötü etki sağladığını göstermiştir. Bunların aşağıdaki nedenlerden kaynaklanabileceğini düşünülmüştür; ilk olarak, ağrıyı değerlendirmek için kullanılan hasta tarafından bildirilen sonuçlar subjektiftir; ikinci olarak, veriler yalnızca saat 12.00'de elde edebilmiştir bu da ağrının bariz bir şekilde azalmasını sağlayacak kadar uzun değildir; ayrıca yapılan çalışmalar tedavi süresinin uzatılmasıyla birlikte; ağrının giderilmesinin etkisi doza bağımlı bir şekilde göstermiştir. Birlikte ele

alındığında, gelecekte daha objektif ağrı değerlendirme yöntemlerinin ve uzun vadeli tedavilerin araştırılması gerekmektedir.

Mevcut analizde elagolix ile tedavi edilen hastaların spinal ve femoral kemik mineral yoğunluğu değerlendirilmiştir. Elagolix 250 mg ile tedavi edilen hastalarda, elagolix 150 mg ile tedavi edilen hastalara göre spinal kemik mineral yoğunluğunun daha anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur. Azalan kemik mineral yoğunluğunun, oral GnRH antagonistlerinin uzun süreli kullanımını kısıtlayan anahtar bir faktör olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, uzun vadeli bir çalışma, elagolix tedavisinin 24 haftalık bir süre boyunca kemik mineral yoğunluğu üzerinde minimum etkiye sahip olduğu sonucuna varmıştır. Ayrıca sonuçlar elagolix ile tedavi edilen hastalarda femoral kemik mineral yoğunluğu arttığını göstermiştir. Yazarlar, kaydedilen farklı popülasyonun artan femoral kemik mineral yoğunluğu kısmen açıklayabileceği sonucunu çıkarmıştır. Bu nedenle, elagolix veya oral GnRH antagonistinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki rolünü belirlemek için farklı ırkları kapsayan çok merkezli ve çok uluslu RKC'lar uygulanmalıdır.

Bu çalışmada çeşitli limitasyonlara dikkat edilmelidir. İlk olarak sınırlı sayıda uygun çalışma bulgularının güvenliğini kısıtlayabilir. İkinci olarak, dahil edilen bazı çalışmaların örneklem büyüklüğü nispeten küçüktür. Üçüncüsü, popülasyon birkaç ülkeyle sınırlıdır ve uzun vadeli etkiler, tedavi öncesi baş ağrısı ve cinsel aktiviteye ilişkin veriler elde edilememiştir. Daha objektif bir değerlendirme elde etmek için ağrı ve kemik mineral yoğunluğu gibi sonuç ölçümüne yönelik birleşik araçlar benimsenmelidir.

Sonuç

Bu network meta-analizde bulgular, oral GnRH antagonistlerinin 12 haftada endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde etkili olduğunu ve oral GnRH antagonistlerinin etkinliğinin ve güvenliğinin doza bağlı olduğunu göstermiştir. Linzagolix 75 mg dışında yüksek dozda oral GnRH antagonistlerinin kullanılması olumlu sonuç vermiştir. Gelecekte daha büyük örneklem büyüklüğüne ve ırk çeşitliliğine sahip çok merkezli ve çok uluslu RCT'lere ihtiyaç vardır.

Vilaprisan'ın (BAY 1002670) Keşfi: Jinekolojik Tedaviler İçin Optimize Edilmiş Yüksek Potansiyeli olan Seçici Progesteron Reseptör Modülatörü

Möller, Carsten, et al. "Discovery of vilaprisan (BAY 1002670): a highly potent and selective progesterone receptor modulator optimized for gynecologic therapies." ChemMedChem 13.21 (2018): 2271-2280.



Özet

Uterin fibroidler ve endometriozisin progesterona bağımlı olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Mifepriston ve ulipristal asetat dahil olmak üzere steroidal ve non-steroidal seçici progesteron reseptör modülatörlerin (SPRM) klinik çalışmalarda etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, dimetilamino alt üni içeren birkaç steroidal SPRM, hastalarda karaciğer enzimlerinin yükselmesiyle ilişkilendirilmiştir. Daha önce keşfedilen lonaprisan, karaciğer enzim aktivitesinde ilaca bağlı değişiklik göstermeyen SPRM olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada, ilaç metabolizması ve farmakokinetik açıdan çok uygun ve son derece yüksek potensi olan yeni bir steroidal SPRM olan vilaprisan'ın keşfi açıklanmaktadır. Vilaprisan klinik çalışmalarda şu anda faz 3 klinik fazdan geçmektedir.

Giriş

Progesteron, uterus ve meme bezi gelişimi, ovulasyon ve endometriumun desidualizasyonu gibi kadın üreme fonksiyonlarının temel düzenleyicilerinden biridir. Hamilelik sırasında, implantasyon ve miyometrial gevşemede önemli bir rol oynar. 1980'lerde ilk keşfedilen progesteron reseptör (PR) antagonisti mifepriston ve bu yapısal sınıftaki diğer bileşiklerin tür ve doku seçici bir şekilde kısmi agonistik aktivite gösterebildiği ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, bu bileşikler seçici PR modülatörleri (SPRM) olarak adlandırılmaktadır.

Uterin fibroidler, endometriozis ve meme kanseri gibi jinekolojik bozuklukların/hastalıkların başlangıcının ve ilerlemesinin progesterona bağlı olduğuna dair klinik kanıtlar vardır. Bu nedenle, SPRM'ler bu tür hastalıkların tedavisi için umut verici bir seçenek olarak görünmektedir.

Onapriston, mifepriston, ulipristal asetat ve proellex (CDB- 4124) için yüksek karaciğer enzim seviyeleri gözlenmiştir. Bu bileşiklerin hepsinde ortak olarak 4-(dimetilamino)-fenil grubu bulunmaktadır. Dimetilamino-fenil grubu içermeyen SPRM'lerle (örneğin lonaprisan) yapılan klinik çalışmalardan şimdiye kadar elde edilen veriler, karaciğer enzim aktivitesinde klinik olarak anlamlı, ilaca bağlı bir değişiklik olduğuna dair kanıt sunmamıştır.

Araştırmalar, dimetilamino grubunun bir asetil grubu ile değiştirilmesinin etkinlik kaybı olmaksızın tolere edildiğini göstermiştir. Yoğun bir keşif programı sonucunda, 1990'ların sonunda benzersiz bir etki ve seçicilik sergileyen lonaprisan (BAY 865044/ZK 230211) tanımlanmıştır. Bileşik, mifepriston ve onapristondan çok daha güçlü antiproliferatif aktivite göstermiştir. Lonaprisan ayrıca mifepriston ve onapristona kıyasla bir dizi klinik öncesi in vivo modelde üstün antitümör aktivitesi göstermiştir. Lonaprisan karaciğer enzim seviyelerinde herhangi bir yükselme belirtisi olmadan iyi tolere edilmiştir. Lonaprisan'ın ikinci basamak endokrin tedavisi olarak, evre IV, PR pozitif metastatik meme kanseri olan postmenopozal kadınlar üzerinde yapılan randomize, faz 2 bir çalışmada değerlendirildi. Ancak hedeflenen amaca ulaşamadığı için sonlandırıldı. Lonaprisan'ın bu klinik onkoloji denemesindeki başarısızlığı ardından, SPRM'ler uterus fibroidleri ve endometriozis tedavisi için değerlendirilmiş ve potansiyelleri çeşitli klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin, Ulipristal asetat (ESMYATM) şu anda AB'de ve diğer bazı ülkelerde cerrahi öncesi tedavi ve uterin fibroidlerin tekrarlanan aralıklı tedavisi için endikedir.

Bu sonuçlara dayanarak, lonaprisan ile benzer potens ve seçiciliğe sahip, ancak aktif dolaşımdaki metabolitlerin oluşumunu önlemek için daha yüksek metabolik stabiliteye sahip bileşiklerin tanımlanmasını amaçlayan yeni bir ilaç keşif programı başlatılmıştır.

Tartışma ve Sonuç

Vilaprisan Keşfi

İlk olarak mifepristonda keşfedilen fenil halkasının 4. pozisyonundaki dimetilamino grubu, bu pozisyondaki SPRM'ler için en belirgin süstitüentlerden biridir. Bu fonksiyonel grup, hepatotoksiteden sorumlu olabilecek anilin benzeri türevlere metabolize olur. Buna göre, anilin türevlerinin metabolik oluşumunu önlemek için amino fonksiyonunu fenil halkasından uzağa kaydırma seçenekleri değerlendirilmiş ve paralel sentez yoluyla bu tür bileşiklerden oluşan bir kütüphane oluşturulmuştur. Bu bileşikler kütüphanesinden bileşik 1 (lonaprisan metaboliti), 11, 18 (vilaprisan) ve 19, PR antagonistik aktivitesini tahmin etmek için uygun bir in vivo model olan sıçanlarda erken gebelik testinde çalışılmıştır. PR antagonisti endometriumdaki PR'yi bloke eder ve sonuçta gebeliğin kesintiye uğramasına neden olur. Açıklanan in vivo sonuçlara dayanarak, vilaprisan (18) ve bileşik 11 en umut verici takip adayları olarak seçilmiştir.

İnsanlarda İlaç Metabolizması ve Farmakokinetiği

İnsan plazmasında tanımlanan iki farklı vilaprisan metaboliti, 3-pozisyonunda indirgenme (bileşik 20) ve indirgenme ve oksidasyon kombinasyonu (bileşik 21) ile oluşmuştur. İki metabolitin nispeten düşük potensi ve insanlarda vilaprisan ile karşılaştırıldığında maruziyetteki düşük fraksiyon göz önüne alındığında, hiçbir metabolit vilaprisan'ın in vivo aktivitesine katkıda bulunmaz.

Sonuç

Vilaprisan, diğer nükleer reseptörlere kıyasla PR'ye karşı klinik öncesi son derece yüksek bir seçiciliği uygun tolere edilebilirlik ve lonaprisan ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde iyileştirilmiş farmakokinetik (FK) etki profilini birleştirmektedir. Preklinik gelişimdeki başarılı profillemenin ardından, bileşiğin araştırmaları klinik çalışmalara ilerlemiş ve faz 1 ve faz 2 klinik çalışmalar

tamamlanmıştır. Yakın zamanda, bileşik, ağır menstrüel kanamalarda azalma, fibroid boyutunda küçülme ve hastaların sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde iyileşme ile ölçülen uterus fibroidleri ile ilişkili semptomların tedavisinde vilaprisan'ın etkinliğini ve güvenliğini incelemek için faz3 klinik çalışmalar başlatılmıştır. Ayrıca, endometriozisli kadınların tedavisi için bir faz 2b çalışması başlatılmıştır.

Olumlu güvenlik profiline ve gelişmiş Farmakokinetik özelliklere sahip yeni bir SPRM olan vilaprisan menopoz öncesi kadınlarda uzun süreli, aralıklı klinik kullanım için optimize edilmiş bir SPRM olarak endometriozisde kullanılabilir.

Endometriozisli kadınlarda anjiyogenezisi hedeflemek amacıyla dopamin agonistlerinin kullanımı

Pellicer, Nuria, et al. "Use of dopamine agonists to target angiogenesis in women with endometriosis." Human Reproduction 36.4 (2021): 850-858.



Giriş

Endometriozis patogenezi katkıda bulunan genetik yatkınlık, endokrin değişiklikler ve inflamasyon gibi faktörler bulunur. Altta yatan endokrin ve proinflamatuvar mikro ortam kompleksi, ağrı ile lezyon proliferasyonunu ve vaskülarizasyonu teşvik eder. Vaskülarizasyon, lezyonların ilerlemesi ve devamında çok önemlidir ve yalnızca anjiyogenezisi değil aynı zamanda vaskülogenezisi ve inoskülasyonu da içerir. Bu süreç, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesi proteinleri tarafından düzenlenir. Burada, endometriozisli kadınlarda yeni bir tedavi seçeneğini temsil edebilecek, hızla gelişen bir alan olan endometriozisin tedavisinde dopamin agonistleri (DA) kullanımı özetlenmektedir. Endometriozis, anjiyogenez ve endometriotik lezyonların tedavisinde DA'ların kullanımını açıklayan makaleleri belirlemek için PubMed ve Google Scholar kullanılarak bir elektronik literatür incelemesi yapılmıştır. Mayıs 2020'den önce yayınlanan literatürler incelemeye dahil edilmiştir.

Endometriozisin deneysel modellerinde Dopamin Agonistleri

Anjiyojenik ve endotelial hücreye özgü mitojenik özelliklere sahip bir heparin bağlayıcı glikoprotein olan VEGF hem fizyolojik hem de patolojik anjiyogenezde merkezi bir rol oynar. VEGF, endometriozis hastalarının periton sıvısındaki makrofajlar tarafından salgılanır ve hastalığın şiddeti ile periton sıvısında VEGF arasında pozitif bir korelasyon vardır. Aktif kırmızı lezyonlarda ve derin infiltrate endometriotik implantlarda VEGF

ekspresyonu daha yüksektir. VEGF'nin tip-2 reseptörüne (VEGFR2) bağlanması anjiyogenezle ilişkili etkilerin anahtarı olduğundan, VEGF ligandları ve VEGFR2'yi bloke eden antikorlar endometriotik implantları azaltır ve damar hasarına neden olur.

Dopamin ve dopamin reseptörü 2 agonistleri (DRD2-A), ticari antianjiyojenik ajanlara alternatiftir. Hayvan modellerinde dopamin, VEGFR2 sinyalini etkisiz hale getirerek tümörlerdeki patolojik anjiyogenezini inhibe eder. Antianjiyojenik ajanların aksine DA'lar kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir ve gebeliğin oluşumuna ve ilerlemesine müdahale etmez. Endometriozisli birçok kadın infertilite tedavisi de olduğundan DA'ların önemli bir avantajı ovulasyonu ve spontan gebeliği engellemesidir.

İnsan çalışmalarına başlamadan önce, farklı derecelerde endometriozisi olan sağlıklı hastaların ötopik ve ektopik endometriumlarında DRD2 ve VEGFR2'nin varlığı araştırıldı. Ötopik endometriyumda DRD2 reseptörünün varlığı ile hastalığın şiddeti arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. VEGFR2 ekspresyonu şiddetli endometrioziste daha fazla olup, beyaz ve kırmızı lezyonlara kıyasla siyah lezyonlarda daha az eksprese edilirken, DRD2 tam tersi bir model göstermiştir. Endometrioma gibi diğer endometriotik lezyon tiplerinde DRD2 ve VEGFR2'nin varlığını açıklayan hiçbir çalışma yoktur, ancak derin infiltrate endometrioziste yüksek VEGF ekspresyonu tanımlanmıştır. VEGF, peritoneal sıvıdaki makrofajlar ve endometriozisli kadınların endometriotik lezyonları tarafından üretilip salındığında ağrının patogeneziinde yer alır ve peritoneal endometriotik lezyonlarda sinir lifi büyümesini uyaran ve sinir lifi yoğunluğunu (NFD) artıran nörotrofik bir faktör olarak görev yapar.

DA'lerin endometriotik lezyonlar ve semptomlar üzerindeki etkisi

Cb2 ve Quinagolide, deneysel modellerde anjiyogenezin engellenmesinde ve lezyon boyutunun küçültülmesinde eşit derecede etkili

olduğundan, çalışmalar endometriozisin tıbbi tedavisinde DA'ların kullanımını araştırmıştır. Endometriozis tedavisinde DA'ları kullanan ilk çalışmada, infertilite ve/veya pelvik ağrısı olan ve ikinci bir laparoskopi öncesinde 12-16 hafta kinagolid (75 mg/gün) ile tedavi edilen dokuz hiperprolaktinematik kadında laparoskopi sonuçları değerlendirildi. Toplam 23 endometriotik lezyon incelendi. Tedavi sonrası lezyonların boyutunda %69,5'lik bir azalma oldu ve %35'i tamamen yok oldu. 140 hastada Cb2'nin endometrioma boyutunu azaltmadaki etkinliği, Triptorelinin etkinliği ile karşılaştırmıştır. Cb2, GnRHa'nın etkisinin aynı süre boyunca süreceği varsayılarak 12 hafta boyunca 1 mg/hafta dozunda uygulanmıştır. Birincil amaç endometrioma boyutunu %25'ten fazla azaltmaktır ve GnRHa ile tedavi edilen hastalardaki %21,7'ye kıyasla, Cb2 grubunda ise %64,7'si endometrioma boyutunda önemli bir azalma göstermiştir. Bunun yanında 23 kadında yaygın adenomiyoz semptomlarının tedavisinde Bromokriptin (5 mg/gün) kullanıldı. Ağrı için görsel analog skala (VAS), McGill Ağrı Anketi (MPQ), Endometriozis Sağlık Profili (EHP-30), Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi (FSFI) ve Fibroid Semptom Yaşam Kalitesi (UFS-QOL) semptom şiddeti ve sağlık -ilişkili yaşam kalitesi (HRQL) alt puanları değerlendirilmiştir. Skorlar başlangıçta ve tedaviden 9 ay sonra karşılaştırıldığında başlangıçtaki değerlere göre kadınların, vajinal bromokriptin tedavisi sonrası adet kanaması, ağrı ve yaşam kalitesinde önemli iyileşme de dahil olmak üzere tüm ölçümlerde 9 aylık puanlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. 4 ay boyunca aylık GnRHa veya aynı süre boyunca haftada iki kez 0,5 mg Cb2 alan endometriomali 50 kadın üzerinde yapılan bir çalışma, GnRHa alan kadınların %76'sında ve Cb2 ile tedavi edilen hastaların ise %56'sında VAS skorunda azalma olduğunu göstermiştir.

Quinagolid için vajinal yolun araştırılması

Quinagolide şu anda hiperprolaktineminin tedavisi için oral tabletler halinde mevcuttur. Güçlü ve oldukça seçici bir D2-agonistidir; 5-HT1 ve 5-HT2 reseptörleri için potansiyeli, D2 reseptörü potansiyelinden yaklaşık 100 kat daha düşüktür. Quinagolide'in tek vajinal uygulamasını takiben plazma konsantrasyonu, maksimum 5-9 saat sonra maksimuma ulaşacak şekilde artar ve ardından bir düşer; terminal yarılanma ömrü yaklaşık 11-15 saat olmaktadır. EAA ve maksimum

konsantrasyon (Cmaks) için kesin olarak orantılı olmasa da doğrusala yakın bir doz ilişkisi olduğu görülmüştür. 75 µg Quinagolide tabletlerin 5 gün boyunca intravajinal uygulanması, oral uygulamaya göre sırasıyla -1,6 kat ve 5 kat daha yüksek Cmaks ve AUC değerlerine yol açmaktadır. Intravajinal uygulama, ilk geçiş metabolizmasını engellemiştir; bu durum, oral uygulama ile benzer kan konsantrasyonlarına ulaşmak için vajinal uygulamanın çok daha düşük dozlara ihtiyaç duyacağını göstermektedir.

Tartışma ve Sonuç

Deneysel modellerden ve insan deneklerden elde edilen bilgiler, DA'ların endometriozisli hastalarda lezyonların sayısı ve boyutlarının azaltılması ve ağrının hafifletilmesi yoluyla yararlı bir etkiye ulaşmak için farklı hücre tipleri, sistemler ve sinyal yollarına müdahale edebileceğini göstermektedir. DA'nın DRD2 reseptörüne bağlanmasının bir sonucu olarak, VEGFR2 endometriyal ve endotelial hücrelerde etkisiz hale getirilir. Buna paralel olarak, bu hücreler ve makrofajlar, VEGF'nin periton sıvısına ekspresyonunu ve salınmasını azaltır. VEGF'nin yokluğu ağrının giderilmesiyle ilgili görünmektedir çünkü sinir lifi büyümesini ve yoğunluğunu uyaran nörotrofik bir faktördür. VEGF'nin yokluğunda peritoneal lezyonlarda NFD azalır.

Serpin-1'in 20 kat aşağı regülasyonu ve bir PAI-1 inhibitörü olan pentoksifilin olumlu etkisi, endometriozisli kadınlarda gebelik oranlarını artırır. Hem DA'lar hem de pentoksifilin döngüye müdahale etmez ve belki de anjiyogeneze ana katkıda bulunan VEGF'ye bağımlı patojenik yolu daha fazla etkilemek için kombinasyon halinde kullanılabilir. Klinik veriler, endometriozisli kadınların tıbbi tedavisinde DA kullanmanın yararları hakkında sonuç çıkarmak için yetersizdir, ancak devam eden klinik çalışmalar ve gelecekteki faz II-III çalışmaları, DA'ların peritoneal endometriozis ve endometrioma lezyonlarında lezyon boyutu üzerindeki etkisi hakkında daha fazla veri ekleyecektir.

DA'lerinin temel avantajı, fertilitate döngüsünün dinamiklerini etkilememeleri ve uzun süredir kanıtlanmış bir güvenlik profiline sahip olmalarıdır. Ayrıca, Quinagolide intravajinal uygulanması, 35 güne kadar süren tüm adet döngüsü boyunca yeterli plazma

konsantrasyonları sağlayarak oral uygulamaya göre daha yüksek bir biyoyararlanıma sahiptir. Quinagolide vajinal halkalar iyi tolere edilir ve üreme hormonu düzeylerini, adet döngüsünü veya endometrial histolojiyi değiştirmez. Bu nedenle vajinal yoldan uygulanan DA'lar muhtemelen endometriozisin tıbbi tedavisinde bir alternatif haline gelecektir.

Endometriozis, Kemik İliğinden Köken Alan Kök Hücrelerin Uterusa Göçünü Engellerken, Bazedoksifen Tedavisi Endometriozisin Gerilemesine ve Uterin Kök Hücrelerinin Yerleşmesine Yol Açar

Sakr, Sharif, et al. "Endometriosis impairs bone marrow-derived stem cell recruitment to the uterus whereas bazedoxifene treatment leads to endometriosis regression and improved uterine stem cell engraftment." *Endocrinology* 155.4 (2014): 1489-1497



Giriş

Endometriozis tedavisini, temel semptomun ağrı mı yoksa infertilite mi olduğuna bağlı düzenlenir. Mevcut tıbbi tedaviler arasında oral kontraseptifler, progestinler, danazol ve GnRH agonistleri bulunmaktadır ve önemli yan etki profilleri nedeniyle sınırlıdır. Progestinler meme hassasiyeti, şişkinlik ve ruh hali değişiklikleri indükleyebilmektedir, Danazol akne ve hirsutizm gibi androjenik etkilerle ilişkilendirilmekte ve GnRH agonistlerinin kullanımı menopozal semptomlara neden olabilmektedir. Endometriozis için yeni hedeflenmiş ve selektif tedavilere olan ihtiyaç vardır.

Selektif östrojen reseptörü modülatörleri (SERM'ler), östrojen reseptörlerine (ESR1 ve ESR2) bağlanır ve hedef dokuya bağlı olarak agonist veya antagonist olarak işlev görebilirler. Genellikle iskelette, serum lipid metabolizması ve bazı pıhtılaşma faktörlerinde ER agonistleri olarak işlev görürler, ancak uterus ve meme dokusunda (estradiol gibi bir östrojen varlığında) antagonist olarak işlev görürler. Bir SERM olan TZE-5323, endometriozis implantlarının hacmini azalttığı, ancak serum estradiol konsantrasyonunu etkilemediği veya kemik mineral yoğunluğunu (BMD) düşürmediği gösterilmiştir.

Selektif östrojen reseptörü modülatörü olan raloksifen (RLX), Amerika Birleşik Devletleri'nde

osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için, yüksek riskli bireylerde meme kanserinin önlenmesi için de kullanılmaktadır. Bir hayvan modelinde RLX'in endometriyozisin tedavisinde kullanımını değerlendiren bir çalışma, endometriozisli doku ağırlığında %70'lik bir azalma gösterilmiştir.

Bazedoksifen (BZA), menopozdaki kadınların tedavisi için değerlendirilen başka bir SERM'dir, hem tek başına hem de konjuge östrojenlerle (CE'ler) kombinasyon halinde kullanılabilir (BZA/CE). Tek başına, BZA, menopoz sonrası kadınlarda endometriyumu uyarıcı etki göstermez. Rat uterusunda, BZA'nın 17-estradiol ile birlikte kullanılması, diğer SERM'ler arasında RLX ve Lasofenoksifen gibi en büyük antagonistik etkiye sahiptir. Bir SERM'i bir veya daha fazla östrojenle eşleştiren doku selektif östrojen kompleksi (TSEC), şu anda menopoz belirtilerinin tedavisi için araştırılmaktadır. BZA, selektif östrojen reseptörü antagonizması ve endometriumdaki östrojen reseptörü bozulması nedeniyle seçilmiştir. BZA/CE içeren TSEC, endometrial büyümeyi indüklemeksizin menopoz belirtilerini tedavi etmede etkili olduğunu kanıtlanmıştır.

BZA'nın endometriyozis rat modelindeki etkinliği ve CE etkinliği bu çalışmada değerlendirilmiştir. BZA, implantların ortalama boyutunu, endometrial hücre proliferasyonunu ve ESR1 ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Endometriozisin gerilemesinin muhtemelen azalmış estradiol aracılı hücre proliferasyonunu içerdiği düşünülmektedir.

Materyal ve Metod

Laboratuvarları'ndan alınan dişi (8-10 hafta) ve eşit sayıda erkek C57BL/6 ratlar, 12 saat ışık, 12 saat karanlık döngü ve 22°C de sabit koşullarda tutulmuştur. Tüm ratların ameliyattan önce bu ortamda en az 1 hafta uyum sağlamaları sağlanmıştır. Endometriozis olmayan 1. ve 2. gruplarda, cilt ve periton cerrahisi yapılmıştır; ancak endometrial doku nakledilmemiştir. 3. ve 4.

gruplarda ise toplamda 10 ratda deneysel endometriozis oluşturulmuştur. Ameliyatın ardından, endometriyotik implantların oluşumuna izin vermek için tüm 4 grup ilk olarak sc estradiol 5g/kg/gün dozunda dimetil sülfoksit (%10) ve susam yağı (%90) içinde 10 gün boyunca verilmiştir.

BZA'nın kemik iliği hücreleri üzerinde doğrudan bir etkisinin olup olmadığını belirlemek için, kemik iliği toplanmadan önce 2 erkek fare BZA'ya (günde 3 mg/kg) 2 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Kemik iliği, 1. gruptaki farelerle aynı şekilde tedavi edilen 4 dişiye nakledilmiştir.

Bulgular

BZA/CE ile tedavi edilen farelerin (grup 4), inaktif kistik lezyonları olduğu görülmüştür, CE ile tedavi edilen grup (grup 3) ise büyük kırmızı lezyonlar görülmüştür. Endometriyal lezyonların yüzey alanı, uzunluğun (milimetre cinsinden) genişliği (milimetre cinsinden) ile çarpılarak hesaplanmıştır. BZA/CE ile tedavi edilen grupta, CE ile tedavi edilen gruba kıyasla ortalama endometriozis lezyonunun boyutunda önemli bir azalma gözlenmiştir ($p < .001$).

PCNA, proliferasyonda hücre nükleer antijeninin immunhistokimyasal bir belirteci olarak kullanılmıştır. PCNA ifade eden hücrelerin sayısını değerlendirmek için bir etiketleme indeksi kullanılmıştır. Etiketleme indeksinin, BZA/CE ile tedavi edilen grupta CE ile karşılaştırıldığında azaldığı görülmektedir: Ektopik endometriumda sırasıyla %66.56'ya karşılık %11.22 ve eutopik endometriumda %52.75'e karşılık %18.07 (her iki grupta da $P < .0001$ olarak saptanmıştır).

BZA/CE'nin kök hücrelerin endometriyuma göç etme, yerleşme veya hayatta kalma yeteneği üzerinde doğrudan bir etkisinin olmadığını sağlamak için, 4 dişi fareye, BZA/CE önceden tedavi edilmiş kemik iliği donörlerinden elde edilen kemik iliği ile nakledilmiştir. CE ile tedavi edilen dişi farelere nakil yapıldığında, tedavi edilmemiş farelerden elde edilen kemik iliği kökenli kök hücrelerle benzer bir yerleşim göstermektedir.

Tartışma ve Sonuç

SERM'ler (Selektif Estrogen Reseptör Modülatörleri), hedef dokuya ve SERM türüne

bağlı olarak ER (Estrogen Reseptörü) agonistik/antagonistik aktivite spektrumuna sahiptir.

BZA, postmenopozal kadınlarda endometriyumu uyarıcı etki göstermez. Diğer SERM'lerle karşılaştırıldığında, BZA, endometriyal proliferasyon üzerindeki östrojen etkisini en iyi şekilde dengeleyebilmektedir. BZA'nın endometriyal implantların ortalama boyutunu önemli ölçüde azalttığı ve hayvan modellerinde endometriyozisi etkili bir şekilde tedavi ettiği kanıtlanmıştır. Endometriyozis üzerindeki etkisinin, ER ekspresyonunda azalma ve östrojen aracılı hücre proliferasyonunun baskılanması yoluyla gerçekleştiği gözlenmektedir.

TSEC'ler (Tissue-Selective Estrogen Complexes), bir SERM'i bir veya daha fazla östrojenle eşleştiren, menopoz semptomlarının tedavisi için şu anda araştırılan bir gruptur. BZA, diğer SERM'lere göre daha iyi bir doku-selektif profil sağlamaktadır; endometrium üzerinde daha büyük bir ER antagonistik etkiye sahiptir ve merkezi sinir sisteminde daha düşük bir antagonistik etkiye sahiptir, bu nedenle CE'nin merkezi sinir sistemi üzerindeki olumlu etkisini (örneğin, sıcak basmaların sıklığını ve şiddetini azaltma) tam olarak inhibe etmez. BZA/CE, ilk geliştirilen TSEC'dir ve vazomotor semptomların sıklığını ve şiddetini önemli ölçüde azaltmış, vulvovajinal atrofiyi iyileştirmiş ve BMD'yi meme veya endometrial proliferasyona neden olmadan belirgin bir şekilde artırmıştır.

Daha önce kemik iliği ve diğer kaynaklardan gelen kök hücrelerin endometriozis oluşturulmasına katkıda bulunabileceğini gösterilmiştir. Ektopik endometriyozis implantları, kök hücreleri çeken ve bunları uterustan uzaklaştıran bir sünger gibi işlev görmektedir. Bu çalışmada BZA tedavisinin endometrioziste azalmış kök hücre yerleşmesine yol açarak etki ettiği gösterilmiştir.

Kök hücrenin uterusu yerleşimi, uterusun onarımını ve yenilenmesini sağlayan bir mekanizma olarak kabul edilmektedir. Kök hücrelerin uterustan uzaklaşması, endometriyozisli hastalarda fertilitiyi olumsuz etkileyebilmektedir. Son birkaç çalışma, endometriyozisin cerrahi veya uzun süreli baskılayıcı tedavi ile tedavi edilmesinin endometrial reseptiviteyi ve implantasyonu

iyileştirebileceğini öne sürmektedir. Bu tedaviler ayrıca uterusu kök hücre akışını geri getirebilmekte ve endometrial fonksiyonu ile fertilitiyi iyileştirebilmektedir.

IL-33, Lenfoid Hücrelerin (ICL2) Genişlemesini Aktive Ederek Endometriozisi Azaltır

Miller, Jessica E., et al. "IL-33 activates group 2 innate lymphoid cell expansion and modulates endometriosis." JCI insight 6.23 (2021)



Giriş

Dünya genelinde 176 milyon kadını etkileyen endometriozis, kronik pelvik ağrı, dismenore ve infertilite ile karakterizedir. Sampson teorisi, endometriotik lezyonların gelişiminde immün değişiklikleri ve kronik inflamasyonu suçlar. Bununla birlikte, inflamasyonun semptomlarla bağlantısını tam olarak açıklayan mekanizmalar belirsizdir. Endometriozis hastalarında bir IL-33'ün artışının bilinmeyen bir rolü vardır. Bu çalışma, IL-33'ün endometriozisin patofizyolojisindeki rolünü

aydınlatmayı amaçlamaktadır; yüksek IL-33 düzeyleri, şiddetli endometriozis ile ilişkilidir. Fare modeli kullanılarak yapılan bu çalışma IL-33 tarafından indüklenen Innate Lymphoid Cell Tip 2 (ILC2)'nin genişlemesini, artmış inflamasyonu, endometriotik lezyon proliferasyonunu ve fibrozisi uyarılmaktadır. Bu bulgular, IL-33-ILC2 ekseninin endometriozis hastalığı için potansiyel bir hedef olduğunu öne sürer ve endometriozis semptomlarının hafifletilmesinde IL-33 nötralizasyonunun umut vaat ettiğini vurgular.

Materyal-metod

Bu çalışmada, IL-33 ve ILC2'nin insan ve fare endometriozis modellerindeki rolü, endometriozis hastalarından elde edilen peritoneal sıvı örnekleri kullanılarak araştırılmıştır.

İnsan Modeli: Endometriozis hastalarından alınan peritoneal sıvı örnekleri, Greenville Hastanesi (South Carolina, ABD) ve Kingston Sağlık Bilimleri Merkezi'nde (Kingston, Ontario, Kanada) yapılan cerrahi rezeksiyonlar sırasında toplandı. Hastalığın evresi, ASRM kriterlerine göre belirlendi. Kontrol grubu, Kingston Sağlık Bilimleri Merkezi'nde elektif tubal ligasyon operasyonu yapılan hastalardan oluşturuldu. Bu hastaların örnek toplama öncesinde en az 3 ay süreyle hormonal tedavi almadıkları belirlendi.

İnsan peritoneal sıvısında flow sitometri: İnsan peritoneal sıvı hücreleri yüzey işaretleyici boylarla boyandı ve Cytotoflex S cihazında analiz edildi.

İnsan endometriozis lezyonlarında immünfloresan: Dondurulmuş endometriotik lezyonlar kesildi ve özel antikorlarla boyanıp konfokal mikroskop kullanılarak görüntülendi.

Fare Modeli : Fare endometriozis modelinde WT C57BL/6 fareleri, RAG2-/- fareleri ve RAG2IL-2 γ -defektif fareleri kullanıldı. Endometriozis, verici fare uterin eksplantların alıcı farelere nakledilmesi ile cerrahi olarak indüklenmiş, ardından eksojen rekombinant fare IL-33 veya fosfatlı tampon çözelti ile tedavi edilmiştir.

ILC2 antikor azaltılması: RAG2-/- fareler, CD90.2 antikor tedavisi ile ILC2 azaltıldı, ardından IL-33 veya fosfatlı tampon çözelti uygulandı.

IL-33 nötralizasyonu: IL-33 tedavisi gören farelere eş zamanlı olarak IL-33 nötralizan antikor veya izotip kontrolü uygulandı.

Fare periton sıvısında flow sitometri: Donmuş fare periton sıvı hücreleri, immün hücre popülasyonlarını incelemek için flow sitometri kullanılarak analiz edildi.

Nanostring nCounter ile gen ekspresyonu: RNA, fare lezyonlarından çıkarıldı, fosfatlı tampon çözelti veya IL-33 ile tedavi edilen fare lezyonları, Nanostring nCounter Mouse Fibrosis V2 Panel kullanılarak analiz edildi.

Fare lezyonlarının histokimyasal ve immünohistokimyasal incelemesi: Parafine gömülü lezyonlar kesildi ve ki67, CD31 ve Pgp9.5 ile boyandı, ardından görüntü analizi yapıldı.

İstatistiksel analiz, eşleşmemiş 2-yönlü t-test veya tek yönlü ANOVA kullanılarak gerçekleştirildi.

Sonuç

İnsan peritoneal sıvısında ILC2: ILC2'ler, endometriozis hastalarının peritoneal sıvısında, kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek seviyede tespit edildi.

IL-33'ün endometriotik lezyonlarda lokalizasyonu: IL-33, endometriotik lezyonların hem stromal hem de epitel hücrelerinde yüksek seviyelerde bulundu.

IL-33'ün inflamasyonu uyarması: Farelerde IL-33 tedavisinin, daha büyük ve daha vaskularize lezyonlara, artmış inflamasyona ve özellikle eozinofillerde immün hücre yanıtına neden olduğu, peritoneal sıvıda tip 2 sitokinlerin, kemokinlerin ve anjiyojenik sitokinlerin arttığı izlendi. IL-33, endometriotik lezyonun proliferasyonunu, nörogenezini ve kollajen birikimini indükledi. Anjiyogenez ile ilişkili genler karışık ekspresyon değişiklikleri gösterdi, bu durum IL-33'ün anjiyojenik yollardaki etkisini göstermektedir.

ILC2'ye bağlı IL-33 kaynaklı inflamasyon: Fare modellerinde ILC2'lerin eksikliği veya yokluğu, IL-33 tarafından yönlendirilen inflamasyonun, immün hücre çekiminin, lezyon proliferasyonunun ve fibrozisin sağlam ILC2'ye bağlı olduğunu gösterdi. Özellikle IL-33'ye yanıt olarak ST2+ ILC2'ler belirgin bir şekilde yükseldi.

Terapötik yaklaşım olarak IL-33'ün nötralizasyonu: Farelerde IL-33 nötralizan antikorla tedavi, peritoneal inflamasyonun azalmasına ve ST2+ hücre sayısında artışına neden oldu. Buna karşın eozinofil, makrofaj, ILC2 ve Th hücre sayısında anlamlı bir artış olmadı. Ek olarak nötralizan antikor tedavisi alan grupta Pgp9.5 boya ve masson trichrome boya tutulumunda azalma gözlemlendi.

Tartışma ve Sonuç:

Endometriozis, tüm araştırmalara rağmen, kronik inflamasyonla karakterize bir bozukluk olmaya devam etmektedir. Mevcut tedaviler temel patolojik mekanizmalara çözüm olamayan yaklaşımları içermektedir. Bu çalışma, endometriozis hastalarının peritoneal sıvısında ST2+ ILC2 rolünü ortaya koyarak hastalıkla ilişkilendirilen immün mekanizmaları aydınlatmayı amaçlamaktadır. Bu çalışma ile IL-33'ün endometriotik lezyonların hem epitelial hem de stromal hücrelerinde olduğunu göstermektedir. Diğer dokulardan farklı olarak, endometriotik lezyonlardaki IL-33, ILC2'lerle sınırlı olmayıp lezyonun tamamına yayılmıştır. Çalışma, IL-33 ve ILC2 fizyolojisini tam olarak anlamak için daha fazla araştırmanın gerekli olduğunu ortaya koymaktadır.

Fare modeli kullanılarak yapılan araştırma IL-33 ve ILC2'lerin endometriozis patolojisindeki rolünü göstermektedir. IL-33'ün peritoneal inflamasyonu şiddetlendirdiğini ve immün hücre yanıtında, Tip 2 sitokinlerde, immün modüle edici sitokinlerde ve anjiyojenik faktörlerde belirgin bir artış olduğunu ortaya konmuştur. Böylece IL-33 proliferasyonu, nörogenezini ve fibrozisi artırmaktadır. Çalışma peritoneal sıvıdaki IL-33'ün dokudaki ILC2'leri çoğalttığı ve sitokin üretmesi için indüklediğini göstermektedir. Eozinofil sayısında artış ve makrofaj sayısında bir azalma olmasına rağmen, IL-33 muhtemelen makrofajları M2 fenotipine yönlendirmekte ve fibrozisi artırmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile endometriotik lezyonlarda ST2+ ILC2'lerin varlığını ve hastalığın patofizyolojisinde IL-33 tarafından indüklenen ILC2 genişlemesinin kilit rolü vurgular. Fare modelleri tam olarak insan endometriozisini yansıtamamaktadır ancak IL-33 ve ILC2'nin endometriozis patofizyolojisindeki moleküler değerini yansıtmaktadır. IL-33'ün nötralizan bir antikor ile bağlanması, ilerideki çalışmalar için potansiyel bir non-hormonal terapötik hedef olarak umut verici olduğunu göstermektedir.

Potent ve Selektif Bir Prostaglandin E2 Reseptör Subtipi 4 (hEP4-R) Antagonisti Benzimidazolekarboksilik Asit Türevinin (BAY 1316957) Endometriyosiz Tedavisinde Tanımlanması

Bäurle, Stefan, et al. "Identification of a Benzimidazolecarboxylic acid derivative (BAY 1316957) as a potent and selective human prostaglandin E2 receptor subtype 4 (hEP4-R) antagonist for the treatment of endometriosis." *Journal of Medicinal Chemistry* 62.5 (2019): 2541-2563.



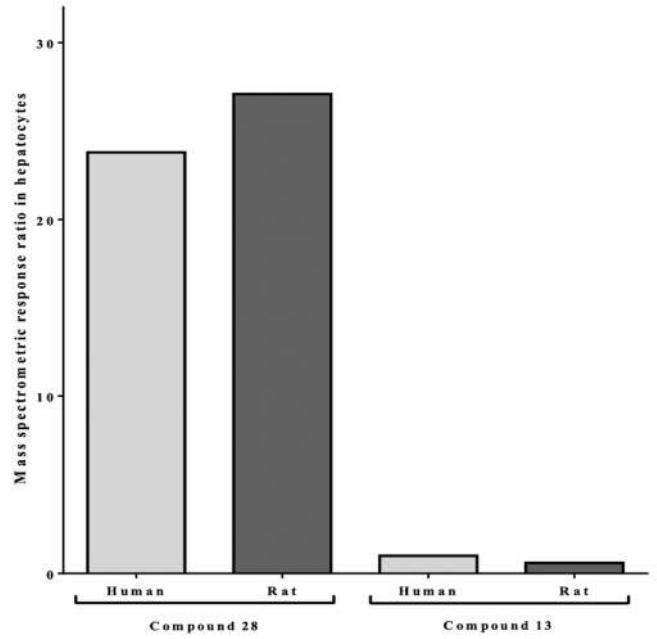
Giriş

Endometriyosiz, endometrium dokusunun rahmin dışında periyodik hormonal dalgalarla geliştiği ve yerleştiği dokularda temel olarak ağrı ve subfertiliteye neden olan bir hastalıktır. İlk ve ikinci basamak tedaviler non steroid ağrı kesiciler, hormonal tedaviler, GnRH agonist ve atagonistlerinden oluşmaktadır. EP4 reseptörü PGE2'nin fazla üretimiyle ilişkilidir. EP4 reseptörünü bloke etmek hem PGE2 miktarını azaltacak, hem de inflamatuvar cevabı azaltarak ağrıya fayda edeceği düşünülmüştür. Bu çalışmada Benzimidazolekarboksilik Asit türevlerini potent ve selektif EP4 antagonistleri olduğunu ve saf EP4 antagonisti BAY 1316957 'nin iyi oral emilim ile in vivo karın ağrısı modelinde başarılı sonuç verdiği gösterilmiştir.

Bulgular ve Tartışma:

Bayer bileşen kütüphanesinde yapılan High-throughput screening (HTS) ile bileşen 13 farmakolojik olarak farede IC50 nin üzerinde kalması ve 6 saatlik etki süresi ile günlük kullanım için uygun bir başlangıç komponenti olarak görülmüştür. Çözülüm ve emilimi yüksek olan bu bileşenin metabolik tutarlılığının iyileştirilmesi iki ana strateji üzerine çalışılmıştır. 1) Karboksilik asit birleşenin bioisosterlerle yenilenmesi, 2) Glukronidasyon yolunu yapısal değişikliklerle baskılama. Glukronidasyonun engellenmesi amacıyla bileşen yapısında hangi bölgelerin

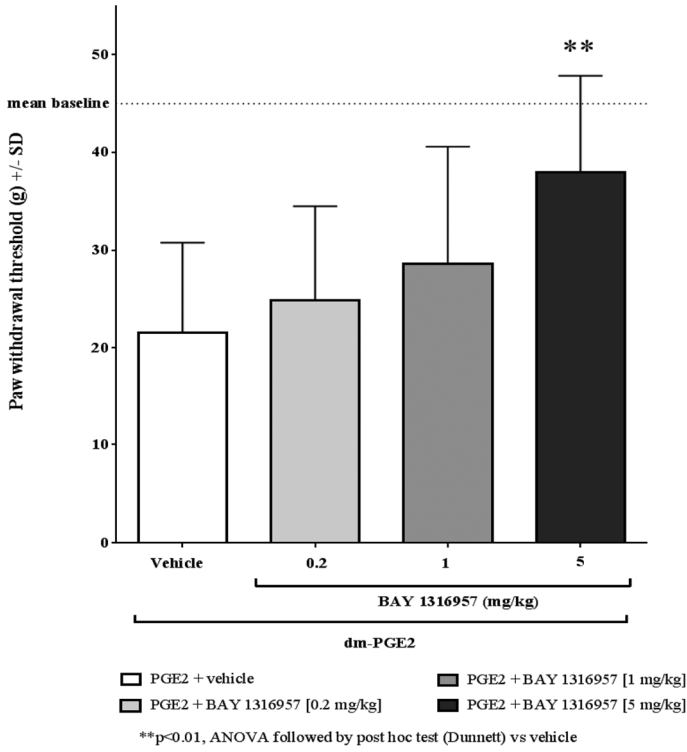
modifiye edilebileceği serin hidroksilaz benzeri mekanizmanın içerdiği histidin ve aspartic asidi içeren katalitik bir teknik kullanıldı. Bileşenin detaylı yapısal bağlanma bölge yine de tam belirlenemedi.



Metil ile değiştirilmiş bileşen 28 düşük nanomolar potansa ve bileşen 13 e göre insan ve sıçan hepatositlerinde yüksek tutarlılığa sahip. Bileşen 28 ileri karakterizasyon için toplamdaki en uygun denge ve özelliklere sahip olarak görüldü. In vitro çalışmalardaki umut vaat eden görüntü in vivo sıçan çalışmasındaki %92 yüksek biyoyararlanım, uzun yarı ömür ve düşük klirens ile doğrulanmış oldu. Bileşen 28'de de en büyük klirens yolu glukronidasyon olarak görüldü ancak bileşen 13'e göre daha az düzeyde izlendi.

Potent hEP4 reseptör antagonistleri genel olarak bileşen. 28 ile ilişkili iyi PK ve fizyokimyasal profil çizdiler. Genel prelinik profil, sentetik ulaşılabilirlik ve maliyet hesaplandığında bileşen 32 (BAY 1316957) oral kullanılacak potansiyel ilaç karakterizasyonu için uygun görüldü.

sonucunda BAY 1316957'nin endometriozis tedavisi için geliştirilmesi uygun görülmüştür.



hEP4-Reseptörlerinin tanımlanması ve optimizasyonu için 2 adet prostanoit reseptör paneli hEP4-, prostaglandin D2 alt tipi 1-R (DP1) ve prostaglandin E2 alt tipi 2 (EP2)- üzerinden antagonistik aktiviteleri ve spesifiteleri ölçülmüştür. Ayrıca EP4 için IC50 değerleri de sıçan, eşek ve maymundan elde edilmiştir.

Sıçan ayak altına tek doz 16,16-Dimethyl Prostaglandin E2 (dmPGE2) enjekte edilerek oluşturulan ağrı modeli ilaç uygulandıktan 30 dk sonra mekanik uyarıya ayaklarını çekmeleri ile ve bu yanıtın bir gün önceki bazal değerlerine göre daha yüksek olması ile doğrulanmıştır. BAY 1316957 (32) (5 mg/kg), dmPGE2 uygulanmadan 60 dk önce uygulanması ağrı eşik değerini kontrol grubuna göre yükseltmiştir.

Sonuç:

Benzimidazolekarboksilik asit sınıfının yeni, yüksek etkili ve selektif hEP4-Reseptör antagonisti olduğu gösterilmiştir. HTS ile yapılan optimizasyon daha etkili karboksilik asit içeren bileşen 13'ün keşfini sağlamıştır. Bu karboksilik asit fonksiyonel grubunun istenen PK profiline ulaşılması için etkisinin azaltılması ve glukronidasyonun baskılanması planlanmıştır. İleri optimizasyon çalışmaları BAY 1316957 (32)'nin çok iyi in vitro ve in vivo etkinlik göstermesi ve istenen PK profilinde olması

SON ÜÇ AYDA ÜLKEMİZDEN ÇIKAN ENDOMETRİOZİS MAKALELERİ

EJOG | VOLUME 293, P38-39, FEBRUARY 2024

Altered Ataxia-Telangiectasia Mutated Gene as a cause of endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma, novel pathogenic variant

Sezin Ertürk Aksakal, Erol Nadi Varli, Arslan Bayram, Vakkas Korkmaz

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.08.119>

ABSTRACT

Endometriosis is a disease characterized by ectopic localization of the endometrial gland and stroma, most commonly seen in the ovary, an estrogen-dependent disease. Some cancer driver genes were mutated in 26% of endometriotic lesions. Ovarian clear cell carcinoma accounts for approximately 40-50% of endometriosis-associated ovarian cancers. It is often seen in the perimenopausal period between 40 and 50. Genetic mutations in the etiopathogenesis of clear cell carcinoma have been seen as a prominent cause in recent years. Ataxia-Telangiectasia Mutated (ATM) Gene (OMIM * 607585) is a tumor suppressor gene that responds to DNA damage by phosphorylating the main players involved in DNA repair and controls the rate of cells growth and division. In this study, we describe a young patient diagnosed with EAOCCC and establish the relation between detected novel pathogenic variants during the genetic investigation of the ATM gene. Our patient was only 28 years old. The pathology result was reported as EAOCC stage 3B. Carcinogenic development due to genetic mutations in OCC is an entity that has not yet been clarified. In this case, we detected an ATM:p.Tyr2281PhefsTer3 pathogenic variant, which is a mutation that has not been reported in the literature before and correlated with EAOCC previously. The young age and nulliparity of the patient we presented are critical clinical features. For this reason, in case of detection of complicated endometrioma in a nulliparous woman in the reproductive period, requesting genetic analysis will be beneficial in managing the patients. In addition, EAOCC diagnosed women with ATM gene mutations, and their first-degree relatives should be warned about the risk of breast cancer and followed up since there is an increased risk of cancer development.

Clin Exp Reprod Med 2024 Jan 24.

doi: 10.5653/cerm.2023.06261. Online ahead of print.

Patterns of proliferation and fibrosis in a rat model of endometriosis following administration of Allium cepa

Hakan Kula 1, Orkun İlgen 1, Sefa Kurt 1, Filiz Yılmaz 2

PMID: 38263589 DOI: 10.5653/cerm.2023.06261

Abstract

Objective: Endometriosis is a common gynecological disease among reproductive-age women. Numerous hypotheses exist regarding the pathogenesis of endometriosis. In Turkey, the consumption of Allium cepa (commonly known as the "onion cure") is a popular treatment employed to alleviate a variety of gynecological disorders.

Methods: In this study, our objective was to assess the therapeutic mechanisms of the onion bulb A. cepa using an autologous endometriosis model in Sprague-Dawley rats. Previous research has shown that A. cepa possesses anti-inflammatory, antioxidant, and antiapoptotic properties. We evaluated the pathological condition of endometriotic implants by employing hematoxylin-eosin staining and Ki67 immunohistochemistry analysis. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1) and alpha-smooth muscle actin (α-SMA) have been identified as profibrotic markers that are highly overexpressed in endometriotic tissues relative to eutopic endometrial tissue. Furthermore, TGF-β1 influences the differentiation and progression of endometriosis. To quantify profibrotic activity, we measured TGF-β1 and α-SMA using the immunosorbent assay method.

Results: Lower histologic evaluation scores for endometriotic implants were observed in the group receiving high-dose A. cepa relative to the other groups. Ki67 expression was reduced following the high-dose A. cepa regimen, which consisted of 30% A. cepa and 70% normal feed. However, no statistically significant differences in TGF-β1 or α-SMA levels were observed among the groups (p=0.7 and p=0.778, respectively).

Conclusion: The findings suggest that A. cepa could serve as a therapeutic agent in endometriosis treatment, as evidenced by the reduction in proliferative potential. Nevertheless, A. cepa was not associated with significantly lower levels of endometriosis-associated TGF- β 1 or α -SMA.

Keywords: Alpha-smooth muscle actin; Fibrosis; Ki67; Proliferation; Transforming growth factor beta1

DOI :10.26650/IUITFD.1292132 IUP :10.26650/IUITFD.1292132

THE ROLE OF BETA-CATENIN AND FOXP1 IN THE PATHOGENESIS OF POLYPOID ENDOMETRIOSIS POLİPOİD ENDOMETRİOZİS PATOGENEZİNDE BETA-KATENİN VE FOXP1'İN ROLÜ

Ali Yılmaz ALTAY, Ekrem YAVUZ, Aysel BAYRAM, Cenk YAŞA, Hamdullah SÖZEN, Semen ÖNDER

ABSTRACT

Objective: To investigate whether beta-catenin and Forkhead box protein P1 (FOXP1) play a role in pathogenesis of polypoid endometriosis (PE).

Material and Method: Our study included fifteen cases of PE. Clinical findings were gathered from archived files of relevant clinics and pathology reports. All glass slides were re-examined for confirmation of the diagnosis and the detection of additional microscopic findings. An immunohistochemical examination was performed using anti beta-catenin and FOXP1 antibodies in fifteen cases of PE, and in a control group that contained nine cases of endometrial polyps (EP) and nine cases of conventional ovarian endometriosis (OE).

Result: Stromal nuclear beta-catenin expression was observed in six cases in PE, five cases in EP and one case in the OE group. Stromal FOXP1 staining in PE and EP was significantly reduced as compared to OE.

Five PE and two EP cases showed stromal FOXP1 staining while all the OE cases showed stromal FOXP1 staining. The Stromal FOXP1 staining was statistically significant between PE vs OE ($p=0.002$) and EP vs OE ($p=0.023$) cases. There was no difference between PE and the control cases in terms of nuclear beta-catenin staining ($p=0.69$). There was no correlation between these two antibodies and histologic features.

Conclusion: The loss of stromal FOXP1 is another biological difference of PE and the overall similarity of expression of FOXP1 between PE and EP could be regarded as a contributing factor for polyp formation.

Keywords: Endometriosis, polyp, immunohistochemistry, FOXP1, beta-catenin

Int J Gynaecol Obstet 2023 Dec 18. Online ahead of print.

Accuracy and reproducibility of ChatGPT's free version answers about endometriosis

Bahar Yuksel Ozgor 1 2, Melek Azade Simavi 2

PMID: 38108232 DOI: 10.1002/ijgo.15309

Abstract

Objective: To evaluate the accuracy and reproducibility of ChatGPT's free version answers about endometriosis for the first time.

Methods: Detailed internet searches to identify frequently asked questions (FAQs) about endometriosis have been performed. Scientific questions were prepared in accordance with the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) endometriosis guidelines. An experienced gynecologist gave a score of 1-4 for each ChatGPT answer. The repeatability of ChatGPT answers about endometriosis was analyzed by asking each question twice, and the reproducibility of ChatGPT was accepted as scoring the answer to the same question in the same score category.

Results: A total of 91.4% ($n = 71$) of all FAQs were answered completely, accurately, and sufficiently.

ChatGPT had the highest accuracy in the symptom and diagnosis category (94.1%, 16/17 questions) and the lowest accuracy in the treatment category (81.3%, 13/16 questions). Furthermore, of the 40 questions based on the ESHRE endometriosis guidelines, 27 (67.5%) were classified as grade 1, seven (17.5%) as grade 2, and six (15.0%) as grade 3. The reproducibility rate of FAQs in the prevention, symptoms, and diagnosis, and complications categories was the highest (100% for all categories). The reproducibility rate was the lowest for questions based on the ESHRE endometriosis guidelines (70.0%).

Conclusion: ChatGPT accurately and satisfactorily responded to more than 90% of the questions about endometriosis, but to only 67.5% of questions based on the ESHRE endometriosis guidelines.

Keywords: ChatGPT; artificial intelligence; endometriosis.

J Turk Ger Gynecol Assoc 2023 Dec 7. Online ahead of print.

Delta Neutrophil Index and Red Blood Cell Distribution Width as New Markers to Predict Endometriosis

Özlem Kayacık Günday , Mehmet Yilmazer

PMID: 38058127 DOI: 10.4274/jtggg.galenos.2023.2022-11-4

Abstract

Objective: The study aimed to evaluate the efficacy of delta neutrophil index (DNI) in predicting endometriosis.

Material and methods: A retrospective case-control study was performed in a tertiary care center. DNI, red cell distribution width (RDW), and other blood parameters obtained from the complete blood count of 267 patients, consisting of 122 endometriosis patients with proven pathology reports of stages 3-4, and a control group of 145 people who underwent laparoscopy for simple ovarian cyst and/or diagnostic purposes and had normal findings in the pathology, were compared between the two groups. ROC and logistic regression analyses were performed.

Results: DNI and RDW were significantly higher in endometriosis patients than in the control group ($p=0.034$, 0.003 , respectively). For parameters calculated from other complete blood counts (leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocytes, platelet, NLR), there was no difference between the two groups ($P>0.05$). For DNI, at a cut-off value of 0.025, AUC was 0.572 and it was statistically significant ($p=0.042$; $95\%CI=0.503-0.642$, sensitivity: 45.9%, specificity: 67.6 %, Youden's Index = 0.135). For RDW, AUC=0.601 for cut-off value of 13.65 was statistically significant ($p=0.004$, $95\%CI=0.553-0.669$, sensitivity= 50.8%, specificity= 67.6 %, Youden's Index= 0.184). The logistic regression model established with the combined marker obtained by multiplying the DNI and RDW was statistically significant ($p<0.001$, Nagelkerke $R^2=0.72$, $95\%CI=2.58-47.26$, B: 2.40, NPV=78.6 %, PPV=37.7 %).

Conclusion: DNI, a new inflammatory marker, and RDW, known to be associated with inflammation, seem to be useful for clinically diagnosing endometriosis without the need for surgery.

Keywords: Endometriosis; biomarker; delta neutrophil index; inflammation; red blood cell distribution width.

Review Reprod Biomed Online 2024 Feb;48(2):103695. Epub 2023 Nov 10.

Is endometriosis due to evolutionary maladaptation?

Sezcan Mumusoglu 1, Aaron J W Hsueh 2

PMID: 38177037 DOI: 10.1016/j.rbmo.2023.103695

Abstract

Similar to diabetes and unlike many pathogen-induced diseases, endometriosis is likely a result of maladaptation to the evolutionary heritage of humans. The objective of this article is to review the literature and improve understanding of the evolutionary factors behind endometriosis, leading to more effective prevention and treatment approaches. In primates, spontaneous decidualization of the endometrium evolved to ensure optimal implantation of a limited number of early embryos, unlike many non-primates which depend on early embryos to induce decidualization and subsequent pregnancy. Spontaneous decidualization results in menstrual bleeding when embryo implantation does not occur, and endometriosis is commonly believed to be caused by retrograde menstruation. Although direct evidence is lacking, it is likely that hunter-gatherer women experienced fewer menstrual periods due to pregnancy shortly after menarche, followed by repeated pregnancies and lactation. However, the mismatch between the evolved uterine physiology and rapid societal changes has led to modern women delaying pregnancy and experiencing numerous menstrual periods, potentially increasing the incidence of endometriosis. The symptoms of endometriosis are often managed by suppressing menstruation through systemic hormonal treatments, but these may have side effects. For patients with a family history of endometriosis or in the early stages of the disease, intrauterine devices releasing progesterone locally could prevent uterine bleeding and the development of endometriosis while preserving fertility and minimizing side effects.

Keywords: Endometriosis; Evaluation; Maladaptation; Menstruation.

A Rare Case of Bladder Endometriosis Mimicking a Bladder Tumor

10.4274/jus.galenos.2023.2023-4-1 J Urol Surg 2023;10(4):349-351

Mehmet Erhan Aydın, Aykut Aykaç, Coşkun Kaya, Mustafa Sungur, Zeliha Burcu Sarı

Received Date: 26.04.2023 Accepted Date: 11.09.2023

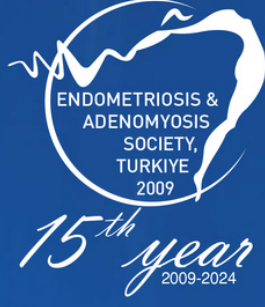
Abstract

The presence of endometrial stroma and/or glandular epithelium in organs other than the uterus is called endometriosis. Urinary system endometriosis is observed in approximately 1% of women with endometriosis and is most commonly seen in the bladder. A 27-year-old female patient was admitted to the

urology clinic with cyclic complaints of painful and frequent urination. Ultrasonography revealed a lesion extending to the lumen of approximately 15x10 mm in the left side wall of the bladder. On cystoscopy, a suspicious area with irregular borders was observed, approximately 15 mm, at the left-posterior lateral wall of the bladder, and transurethral resection was performed. The pathological result of the patient was reported as bladder endometriosis. Although rare, bladder endometriosis should be considered in the differential diagnosis, especially in women of reproductive age with cyclic urological complaints.

Keywords: Bladder, endometriosis, tumor.





ENDOMETRIOSIS AND ADENOMYOSIS: BENCH TO BEDSIDE

2-3 February 2024

Istanbul Üniversitesi,
Prof. Dr. Fuat Sezgin Convention Hall, Istanbul

Chair

Engin Oral, Krina Zondervan, Ümit İnceboz, Andrew Horne

Scientific Secretariat

Nura Fitnat Topbaş Selçuki, Emre Pabuçcu

Oxford ve Edinburgh Üniversiteleri birlikteliği ile düzenlediğimiz Endometriosis and Adenomyosis: Bench to Bedside semineri **2-3 Şubat 2024** tarihleri arasında yapıldı.

DAVETLİ KONUŞMACILAR

Christian Becker



Andrew Horne



Katy Vincent



Lucy Whitaker



Nilufer Rahmioğlu



Philippa Saunders

Horace Roman



Jackie Maybin



Krina Zondervan



Douglas Gibson



Dominique de Ziegler



Michael Hibner



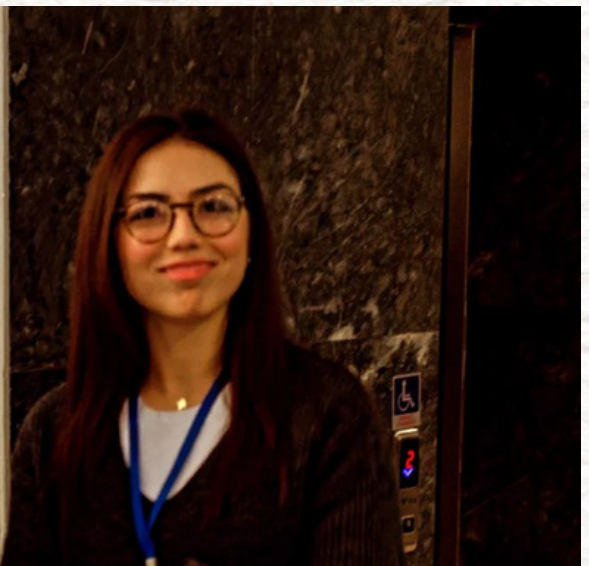
Ioannis Simitsidellis



Tatjana Gibbons











DERNEĞİMİZDEN HABERLER

6 JANUARY 2024
SATURDAY
21.00 (ISTANBUL)

LEJ+ndo MONTHLY WEBINAR
Luteal Endometriosis Journal Club

Ahmet Kale
Professor OBG/YN

Olivier Donnez
Professor OBG/YN

Comparison of Isolated Sciatic Nerve and Sacral Nerve Root Endometriosis: A Review of the Literature

Conservative Management of Rectovaginal Deep Endometriosis: Shaving Should Be Considered as the Primary Surgical Approach in a High Majority of Cases

 **zoom** ID: 857 5443 3069
Pass: 06012024

www.endoadeno.org.tr


Prof. Dr. Harald Krentel M.D.

SURGICAL AND MEDICAL TREATMENT OF ADENOMYOSIS

Moderation: Ahmet Kale M.D.

LIVE WEBINAR

DATE: 30 NOVEMBER 2023 THURSDAY
TIME: 7.00 PM CET / TSİ 21.00

 www.endometriozisdernegi.org

  **CANLI YAYIN**

 **Prof. Dr. Ahmet Kale**
Kadın Hastalıkları
ve Doğum Uzmanı

 **Op. Dr. Salih Yılmaz**
Kadın Hastalıkları
ve Doğum Uzmanı

 **24 OCAK 2024 ÇARŞAMBA**
Saat: 21.00 / INSTAGRAM

@endometriozis_tr

www.endoadeno.org.tr

 **Dr. Ghassan Lotfi**
President of the
Emirates Endometriosis League

**Fundamentals of Surgery in
Endometriosis**

Moderation: Prof. Dr. Taner Usta
15 FEBRUARY 2024 21.00 İSTANBUL
19.00 CET

WEBINAR

www.endoadeno.org.tr



24 EKİM 2023

Derin İnfiltran Endometriozis
Op. Dr. Ecem Atak Mutlu

Moderatör Prof. Dr. Taner Usta



Makale Saati

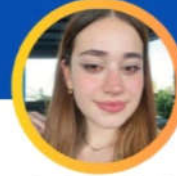
Endometriozis ve Adenomyozis Derneği ve
Surgery Skills



Dr. Elif Begüm Kale
Konuşmacı



**Op. Dr. Seher
Sarı Kayalarlı**
Moderatör



Dr. Gamze Gönülüşen
Konuşmacı

- Vercellini P, Viganò P, Bandini V, Buggio L, Berlanda N, Somigliana E. Association of endometriosis and adenomyosis with pregnancy and infertility. *Fertil Steril*. 2023 May;119(5):727-740. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.018. Epub 2023 Mar 21. PMID: 36948440.
- Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Chakravarti D, Parker JB, Milad M, Yang L, Chaudhari A, Tsai S, Wei JJ, Yin P. Endometriosis and adenomyosis: shared pathophysiology. *Fertil Steril*. 2023 May;119(5):746-750. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.03.006. Epub 2023 Mar 15. PMID: 36925057.

4 Ocak 2024



Saat 21.00

www.endoadeno.org.tr

 15. yıl

 **CANLI YAYIN**

Endometriozis ve Ağrı Yönetimi


Prof. Dr. Gül Köknel Talu
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Algoloji (Ağrı Bilimi) Uzmanı


Op. Dr. Işık Sözen
Kadın Hastalıkları
ve Doğum Uzmanı

 21 Şubat 2024 ÇARŞAMBA
Saat: 21.00 / INSTAGRAM

@endometriozis_tr

www.endoadeno.org.tr

 29 ŞUBAT 2024

 21.00

Bilimsel Sunum Hazırlama


Op. Dr. Seher Sarı Kayalarlı
Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı


Doç. Dr. Metin Aytekin
Moleküler Tıp Uzmanı

EndoGenç Eğitim

www.endoadeno.org.tr

EEL WEBINARS



Ezgi Darici MD, Turkey

DO WOMEN USE THEIR FROZEN OOCYTES?

Moderation: Isabella Chanavaz-Lacheray MD, PhD,
France

DATE : 9 JANUARY 2024

TIME : 7.00 PM CET

live.euroendometriosis.com



Olgu Tartışması Ağrı



Prof. Dr. Taner Usta



Doç. Dr.
Nilüfer Akgün



Prof. Dr. Ahmet Kale

23 Mart 2024 Saat 21.00

www.endoadeno.org.tr



Adenomyosis

in 15 questions



Prof. Dr.
Jörg Keckstein
PANELIST



Prof. Dr.
George Pistofidis
PANELIST



Prof. Dr.
Ahmet Kale
MODERATOR



Prof. Dr.
Grigorios Grimbizis
PANELIST



Prof. Dr.
Koray Elter
MODERATOR

ENDOGENÇ EĞİTİM

Adölesan Endometrioziste **İlk Seçenek**
OCP/**Oral Kontraseptif** mi, **progestinler** mi?



16 KASIM 2023 PERŞEMBE
SAAT: 21.00



Debater
Op. Dr. Fitnat Selçuki



Moderatör
Prof. Dr. Ümit İnceboz



Debater
Op. Dr. Çağlar Çetin

KATILMAK İÇİN ZOOM LİNKİ ALTTADIR



CANLI
YAYIN



Kübra Erkut

Uzm. Fizyoterapist & Osteopat

**Endometriozis
ağrılarında Fizyoterapi**



Op. Dr. Begüm Ertan

Kadın Hastalıkları
ve Doğum Uzmanı



27 ARALIK 2023 Çarşamba
Saat: 21.00 / INSTAGRAM

@endometriozis_tr



www.endodano.org.tr



CANLI
YAYIN



Doç Dr. Y. Aytaç Tohma

Kadın Hastalıkları
ve Doğum Uzmanı

**Adölesan Dönemde
Endometriozis**



Op. Dr. Çağlar Çetin

Kadın Hastalıkları
ve Doğum Uzmanı



29 KASIM 2023 Çarşamba
Saat: 21.00 / INSTAGRAM

@endometriozis_tr



CANLI
YAYIN



Olcay Barış

Uzman Diyetisyen

ENDOMETRİOZİS
VE BESLENME



Op. Dr. Ayşegül Bestel

Kadın Hastalıkları
ve Doğum Uzmanı



1 KASIM 2023 Çarşamba
Saat: 21.00 / INSTAGRAM

@endometriozis_tr

MAKALE
SAATİ

**Prof. Dr.
Kutay Biberöğlü**

Is Endometriosis a
Purely Gynecological
Disease or a Complex
Systemic Disease?



12 Ekim 2023
PERŞEMBE



21.00 ZOOM

Moderatör :
Prof. Dr. Emre Pabuççu



Online





Prof. Dr. Merih Tangün

**Etkin Sunumda
Ses ve Beden Dili Yönetimi**

14 ARALIK 2023 SAAT 21.00

WEBINAR



www.endometriozisderneği.org

Dr. Ece ERMİN: Endometriozis ve Adenomyozis Derneği Türkiye EndoGenç grubundan ben Doktor Ece ERMİN. Bugün Doktor Nilüfer RAHMİOĞLU ile bir röportaj gerçekleştireceğiz. Hoş geldiniz hocam, öncelikle bizimle bu röportajı kabul ettiğiniz için kendi adıma ve dernağ adına çok teşekkür ederim. Kendinizden biraz bahseder misiniz?



Dr. Nilüfer RAHMİOĞLU : Çok teşekkür ederim, çok keyifli bir kongre oluyor. Ben, Nüfer Rahmioğlu, Oxford Üniversitesi Welcome Center for Human Genetics'de genetik epidemiyoloji üzerine çalışıyorum. Son 10 yıldır da endometriozis hastalığının genetik altyapısını anlamaya yönelik çalışmalar yapıyorum. Genetik çalışmalar, bu hastalığın altında yatan mekanizmaları anlamamızda çok değerli.

Dr. Ece ERMİN: Son dönemlerde yaptığınız genetikle alakalı bir çalışma var hocam.

Büyük bir hasta topluluğu üzerine yapıldı ve literatüre önemli bir katkı sağladı. Bununla alakalı bize neler söylemek istersiniz?

Dr. Nilüfer RAHMİOĞLU : Evet, bahsettiğiniz çalışma endometriozis alanı için çığır açıcıydı. Yaklaşık 60.000 endometriozis vakasının genetik haritalandırılması yapıldı ve bu hasta grubu ile hastalık olmayan sağlıklı grup gen haritası ile karşılaştırılarak hastalığın genetik yatkınlık yaratan faktörlerini tanımlamaya başladık. Bu çalışmanın çığır açıcı olarak tanımlanmasının sebeplerinden biri de global olması. Çalışma yaklaşık, dünya genelinde 24 farklı merkezin bir araya gelmesiyle gerçekleşti ve bu tür gen haritalama çalışmalarının, büyük örneklem grupları üzerinde yapılması gerekiyor. Endometriozis için de bu geniş grupla çalışılan ilk çalışma örneği oldu. Şu anda maalesef bu çalışmaların hepsi daha fazla Avrupa toplumlarından gelen çalışmalar. Genetik anlamda geniş toplumlara ulaşmak çok önemli. Bir toplumdan bulunan bulguların diğer toplumlarda da geçerli olup olmadığı kontrol edilmeli. Bunun için çalışmayı genişletmek çok önemli.

Dr. Ece ERMİN: Peki, bu çalışmadan çıkan en önemli bulgu ne oldu? Bu bulguların hastalık anlayışımızı ve tedavi yöntemlerimizi nasıl etkileyebileceğinden bahseder misiniz?

Dr. Nilüfer RAHMİOĞLU: Aslında, bu çalışma bize endometriozisin kendi içinde farklı subtipleri olduğunu gösterdi. Özellikle, over endometriozisi (endometrioma) olan kişilerin genetik yapılarının, derin endometriozis ve peritoneal endometriozis vakalarından farklı genetik yapıya sahip olduğunu bulduk. Bu, hastalığın tedavisinde daha spesifik ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların önünü açıyor. Endometriozis ile alakalı 42 tane gen tanımladık. Yeni tedavi seçenekleri bu bulgulara yönelik gelişebilir. Bulgular hayvan modelleri ve organoid modelleri ile yapılan çalışmalar aracılığıyla geliştirilebilir. Ayrıca, endometriozis ile birçok kronik ağrı hastalığı arasında genetik bir ilişki olduğunu da ilk defa bu çalışmada tanımladık. Epidemiyolojik çalışmalarda bu daha önce tanımlanmıştı ama genetik altyapı olduğunu ilk defa tanımladık. Özellikle migren ile yoğun genetik bir paylaşımda olduğunu gördük. İleride kronik ağrı tedavisi için kullanılan ilaçların endometriozis tedavisinde de ise yarayabileceği ihtimali düşünebilir. Bu ilaçları kesinlikle kullanın diye söylemek tabii ki de doğru değil. Ancak yapılacak çalışmalar olabilir.

Dr. Ece ERMİN: Yeni projeleriniz var mı, hocam? Özellikle genetik çalışmalarınızı nasıl genişletmeyi planlıyorsunuz?

Dr. Nilüfer RAHMİOĞLU : Evet, şu anda endometriozisin farklı subtiplerini daha iyi tanımlayabilmek için ikinci faz çalışmalarımız başladı. Özellikle subtipleri araştırıyoruz.. Amacımız, hastalığın genetik anlayışını derinleştirmek ve hastalara daha etkili tedavi yöntemleri sunabilmek. Semptomlarla alakalı subtiplere odaklanıyoruz. World Endometriosis Research Foundation'ın başını çektiği Endometriosis Phenom Harmonization Project kapsamında anketler ve doku örnekleri topladık. Bunların genişletilmesi ve yeni verilerin toplanması ile işbirliği kuruluyor. Bu çalışma çerçevesinde İstanbul'da Op. Dr. Fitnat Topbaş Selçuki ile birlikte ilk verilerimizi toplamaya başladık. Bu konuda, araştırmacı doktorlarla ve klinisyenlerle işbirliği yapmanın çok önemli olduğunu düşünüyorum. Umuyorum ki çalışmalarımızın arkası da gelecek.

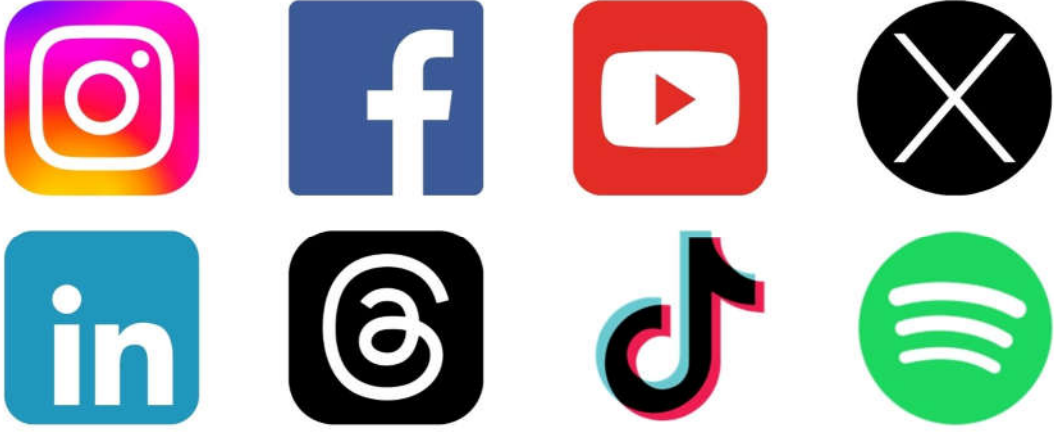
Dr. Ece ERMİN: Son olarak, genç uzmanlara ve mesleğe yeni başlayacak arkadaşlara önerileriniz var mı?

Dr. Nilüfer RAHMİOĞLU : Evet, genç uzmanlara ve mesleğe yeni başlayacaklara tavsiyem, multidisipliner çalışmanın gücünden yararlanmalarıdır. Endometriozis hastalığının karmaşık yapısını anlamak için, klinik bilgiyle birlikte genetik ve epidemiyolojik çalışmaların birleştirilmesi gerekiyor. Bu nedenle, temel bilimlerdeki araştırmacılarla klinisyenlerin birlikte çalışması büyük önem taşıyor. Ayrıca, her iki senede bir düzenlenen Dünya Endometriozis Kongresi gibi bilimsel toplantıları takip etmek, en güncel bilgileri edinmek adına değerlidir.

Dr. Ece ERMİN: Hocam, bu değerli bilgileriniz ve görüşleriniz için çok teşekkür ederim. Endometriozis alanındaki çalışmalarınızın devamında da büyük başarılar dilerim. Bizimle paylaştığınız bilgiler, bu alandaki bilimsel gelişmelerin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacak. Teşekkürler.

Dr. Nilüfer RAHMİOĞLU : Ben teşekkür ederim, sorularınız ve ilginiz için. Umarım, endometriozis üzerine yaptığımız çalışmalar, hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve tedavi edilmesine katkıda bulunur.





@endoadenoorgtr

@6uq09q6u00l4ıı

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

Dernek: Osmanağa Mah. Osmancık Sok. Betül Han No: 9 D: 4 Kadıköy, İstanbul

Telefon: +90 (532) 515 69 99