

Ağustos 2022 E-Bülten Sayı: 3

Bu Sayımızda;

- ENDOMETRİOZİS VE AĞRININ OPTİMAL YÖNETİMİ
- ENDOMETRİOZİS VE KANSER
- PELVİK TABAN FİZYOTERAPİSİ İLE DERİN İNFİLTRATİF ENDOMETRİOZİS TEDAVİ ÇALIŞMASI
- DERNEĞİMİZDEN HABERLER



info@paed.org.tr
www.paed.org.tr
0 (216) 359 6264
Küçükbakkalköy Mah. Kayışdağı Cad.
No:37 Metal İş Merkezi D:69
Ataşehir/İstanbul

Akıntıya karşı durmak



Mixovul

Metronidazol 750 mg
Mikonazol Nitrat 200 mg
Lidokain 100 mg

3 Ovül
Trivag Ovül^{300 mg/200 mg/100 mg}
Tinidazol
Tiokonazol
Lidokain



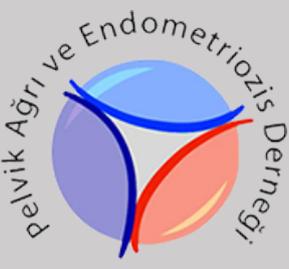
7 GÜN



3 GÜN
1x1

Ürün adı: MIXOVUL 750 mg/200 mg/100 mg ovül. Bileşimi: Her ovülde 750 mg Metronidazol, 200 mg Mikonazol nitrat, 100 mg Lidokain. Farmakolojik özellikler: Antibakteriyel, antiprotozoal, antifungal, anestetik. ATC Kodu: G01AF20. Endikasyonlar: Kandidal vulvovajinit, bakteriyel vajinoz ile karma vajinal enfeksiyonlar. Pozoloji ve uygulama şekli: Tedaviye başlarken 7 gün süreyle akşamdan birer ovül, tekrarlayan dirençli vakalarda 14 gün süreyle, akşam 1 vajinal ovül. Yalnız intravajinal kullanımı içindir. Kontrendikasyonlar: Bileşimdeki maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, tedavi sırasında veya tedavi bitiminden en az 3 gün sonrasında alkol kullananlarda, tedavi sırasında veya son 2 hafta içinde disüfliram kullananlarda, gebeliğin ilk üç ayında, porfiri, epilepsi ve ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda kullanılmamalıdır. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Disüfliram benzeri reaksiyon görülebileceğinden tedavi süresince ve bitiminden 3 gün sonrasında kadar alkol alınmamalıdır. Cinsel olgunluğa erişmemiş kız çocuklarında ve bakirelerde kullanılmamalıdır. Lastikte hasar yapılabileceğinden ovüller kontraseptif diyafram ve prezervatifle temas etmemelidir. Diğer vajinal ürünler (örn. tampon, duş ve spermisid) ile birlikte kullanılmamalıdır. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Alkol, amiodaron, astemizol, terfenadin, disüfliram, fenitoin, fenobarbital, flurourasil, karbamazepin, litiyum, oral antikoagülanlar, siklosporin, simetidin, asenokumarol, anisindion, dikumarol, fenindion, fenpropukonon, varfarin, sisaprid, fentanil, glibenklamid, oksibutinin, oksikodon, pimezid, teltredin, trimetresat, antiaritmik ürünler, propranolol ile etkileşim görülebilir. Gebelik ve Laktasyonda kullanımı: Gebelik kategorisi C'dir. Gebeliğin ilk trimestrinde kullanılmamalıdır. Metronidazol anne sütüne geçtiğinden tedavi sırasında bebek süten kesilmelidir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Baş dönmesi, ataksi, yorgunluk ve halsizlik yapılabileceğinden, motorlu araç ve makine kullanımını etkileyebilir. İstenmeyen etkiler: Vajinal akıntı, vajinit, vulvovajinal iritasyon, pelvik rahatsızlık, baş dönmesi, baş ağrısı. Ambalajın niteliği ve içeriği: 7 vajinal ovül, 7 parmaklık ve kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda. Fiyat/fiyat tarihi: 59,34 TL/Mays 2022. Ruhsat tarihi-no: 10.12.2012-246/60. Ruhsat Sahibi: Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Son Güncelleme: Mays 2022 (P12V1). Reçeteli satılır. Ürünlerimiz ile ilgili advers olayları hastagüvenligi@bilimilac.com adresine e-posta göndererek veya 0850 226 27 00 iletişim numarasını arayarak ürün güvenliği sorularınıza bildirebilirsiniz. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz: Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş. 34440 Beyoğlu/İstanbul. www.bilimilac.com

Ürün adı: TRIVAG 300 mg/200 mg/100 mg OVÜL. Formülü: Her bir ovül 300 mg tinidazol, 200 mg tiokonazol, 100 mg lidokain içerir. Farmakolojik özellikler: Tiokonazol in vitro olarak maya ve mantarlara karşı yüksek etkinlikte sahip sentetik antifungal bir ajandır. Tinidazol protozoonlara ve zorunlu anaerob bakterilere etkilidir. Lidokain amid tipi lokal anestetik bir ajandır. ATC Kodu: G01AF20. Endikasyonlar: Candida albicans'ın oluşturduğu kandidal vulvovajinit; Gardnerella vaginalis ve anaerob bakterilerin oluşturduğu bakteriyel vajinoz ve Trichomonas vaginalis'in oluşturduğu trikomonal vajinit ile mist vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Pozoloji ve uygulama şekli: Gece yatmadan önce bir ovül, 3 gün süreyle uygulanır. Kontrendikasyonlar: Bileşimindeki etkin maddelere veya bunların türevlerine karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda, gebeliğin ilk üç ayında, emzirme döneminde, organik nörolojik bozukluğu bulunanlarda, kan diskrazisi tablosu veya geçmişi bulunan hastalarda. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Vajinal yoktan kullanılmamalıdır. Geçici lökopeni ve nötrojeni getirebilir. Tedavi süresince ve tedavi bitikten 3 gün sonrasında kadar alkol alınmamalıdır. Cinsel olgunluğa erişmemiş kız çocuklarında ve bakirelerde kullanılmamalıdır. Kardiyovasküler hastalıkları olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kontraseptif diyafram ve prezervatifle temas etmemelidir. Lidokain özellikle yüksek dozda ve geniş deri yüzeylerine, bilhassa da oklüzyon altında uygulandığında kalp ritmi bozulabilir, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme yol açabilmektedir. Spermisidler, vajinal duşlar veya vajinal yıkama uygulanan diğer ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. Trikomonal vajinit vakalarında eş tedavisi de gereklidir. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Asenokumarol, anisindion, dikumarol, fenpropukonon, varfarin, kolestiramin, simetidin, siklosporin, disüfliram, flurourasil, fosfenitoin, ketokonazol, litiyum, fenobarbital, fenitoin, rifampin, takrolimus, CYP3A4 indükleyicileri/inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında tinidazolin emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir. Tiokonazolün emilmesine bağlı olarak oksikodon ile etkileşim görülebilir. Propranolol, simetidin, antiaritmik ürünler, fenitoin veya barbitüratlar ile lidokainin emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir. Gebelik ve Laktasyonda kullanımı: Gebelik kategorisi C'dir. Tinidazol anne sütüne geçtiğinden emzirme döneminde tedavi sırasında bebek süten kesilmelidir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. İstenmeyen etkiler: Gücsüzlük, bitkinlik, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, ağzda metalik/acı tat, mide bulantısı, anoreksi, iştahsızlık, midede gaz toplanması, dispepsi, abdominal kramp, epigastrik rahatsızlık, kusma, konstipasyon, idrar renginde koyulaşma yaygın sıkıktır bildirilmiştir. Ambalajın niteliği ve içeriği: 3 vajinal ovül ve 3 parmaklık karton kutuda. Fiyat/fiyat tarihi: 43,72 TL/Mays 2022. Ruhsat tarihi-no: 29.09.2017-2017/742 Ruhsat Sahibi: Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Son Güncelleme: Mays 2022 (P7V1). Reçeteli satılır. Ürünlerimiz ile ilgili advers olayları hastagüvenligi@bilimilac.com adresine e-posta göndererek veya 0850 226 27 00 iletişim numarasını arayarak ürün güvenliği sorularınıza bildirebilirsiniz. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz: Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş. 34440 Beyoğlu/İstanbul. www.bilimilac.com

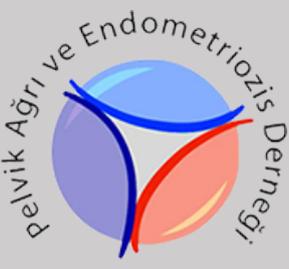


Değerli Meslektaşlarımız,

Bu bültenimizde, sizlere Pelvik Ağrı ve Endometriozis Derneği'nin (PAED) farklı branşların birlikteliği ve katılımı ile birlikte giderek gelişmekte olduğunu mutlulukla duyurmak istiyorum. PAED olarak hem meslektaşlarımızı bilgilendirmek hem de halkımızın farkındalığını arttırmak amacıyla var gücümüzle ve durmaksızın çalışmaktayız. Bültenin hazırlanmasında katkıda bulunan Doç. Dr. İbrahim Polat ve ekibine teşekkür ederiz. Geçen sayılarda da belirttiğimiz gibi bültenlerde yayınlanmak üzere sizlerden gelen yazı, öneri ve katkılarınızı bekliyoruz. Dernek yönetiminde görev almak isteyen üyelerimizi de göreve talip olmaya davet ediyoruz.

Derneğimizin amaçları arasında en çok önemseydiğimiz konulardan biri de aynı veya farklı branşlardaki meslektaşlarımız arasında köprüler kurmak ve pelvik ağrı tedavisinin temel ve vazgeçilmez taşlarından biri olan fizyoterapistleri hekimlerle bir araya getirmektir. Bu konuda ağ sayfamız (www.paed.org.tr) üzerinde meslektaşlarımızın ve hastalarımızın yararlanacağı bir ulaşım rehberi oluşturmak için çalışmaktayız. Diğer taraftan, whatsapp grubumuzda da bu iletişimi bireysel görüşmelerle sağlanmaktadır. Bu grupta da sadece mesleki konularda olmak üzere paylaşımlarınızın daha aktif olmasını bekliyoruz. Grubumuzda olgularınızı tartışabilir ve hastalarınızı konuyla ilgili tüm meslektaşlarımıza ve fizyoterapistlere danışabilirsiniz. Ağ sayfamızda pelvik ağrı ve endometriozis konusundaki ülkemizde ve tüm dünyada gerçekleşen organizasyonların duyurularına da yer vermekteyiz.

İçinde bulunduğumuz yıl içerisinde Türk Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (TJOD) ve Jinekolojik Endoskopi Derneği (JED) ile birlikte Urfa/Göbeklitepe'de çok etkin bir toplantıya imza attık. İki gün süren bu uygulamalı toplantıda PAED'i dünya çapında tanınan beş yabancı öğretim üyesi ile birlikte temsil ettik. Fransa'dan Eric Baurant, Amerika'dan Serdar Bulun ve Jorge Carrillo, İtalya'dan Simone Ferrero (online) ve Columbia'dan Juan Diego Villegas'ın katıldığı bu toplantı Harran Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Erdal Sak'ın da



gayretleriyle büyük bir başarıyla gerçekleşti. Harran Üniversitesi bünyesindeki bu eğitim toplantısının pelvik ağrı ve endometriozisin gerek cerrahi gerekse tıbbi tedavisi konusunda önemli katkılar sağladığını düşünmekteyim. Bu toplantının yörede farkındalığın artmasına yönelik katkılarda bulunduğunu görmenin heyecanını da dernek olarak ayrıca yaşadık. Bu tür toplantılar sadece mesleki değil ay yıldızlı bayrak altında sosyal kenetlenmeyi de sağlaması bakımından ayrıca önem arz etmektedir. Bu açıdan bakıldığında da Harran Üniversitesi'nin değerli öğretim üyelerine yöreye ve dolayısıyla ülkeye yaptıkları bu değerli katkılar nedeniyle derneğimiz adına ayrıca teşekkür ediyoruz. Aynı düşünce ve amaçlar doğrultusunda, Derneğimiz Azarbaycan'ın Nahçıvan kentinde 1.'si yapılan Uluslararası Medikal Forumuna da saygın dernek ve üniversitelerle birlikte bilimsel katkıda bulunmuş, bu etkinliği dolayısıyla Nahçıvan ili ali meclis Başkanı ve Nahçıvan Üniversitesi Rektörü Prof. Elbrus İsayev tarafından kabul edilmiş ve onurlandırılmıştır. Yeryüzünde toplumlara birleştiren iki temel unsur sanat ve bilimdir. Kardeş ülke Azarbaycan'la yaptığımız bu bilimsel ortaklık her iki ulus için de gerek birleştirici niteliği gerekse bilimsel bilgi paylaşımı nedeniyle bizim açımızdan son derece önem taşımaktadır. Türkçe konuşulan ülkelerle yapmakta olduğumuz ortak bilimsel çalışmalara ilerleyen dönemlerde daha da fazla ağırlık vererek devam edeceğiz.

Dünyanın en onurlu ve saygın mesleği olan hekimliğin özellikle şiddet olmak üzere içinde bulunduğu sıkıntılar bizleri çok üzmektedir. Mesleğimizin bu sıkıntılardan kurtulabilmesi sadece yasalarla alınan önlemlerle mümkün değildir. Bu konuda bizlere de önemli görevler düşmektedir. Her şeyden önce, birbirimize karşılıklı sevgi, saygı, nezaket göstermemizin ve deontolojik kurallara harfiyen uymamızın koşulsuz gerekliliğini bültenimizin bu önsözünde hatırlatmak gereğini hissetmekteyim. Hiç şüphesiz rekabet başarının ve gelişmenin yoldaşidir. Ancak, rekabetin bir diğer insanı veya kurumu engellemek veya aşağı çekmeye çalışmakla değil daha iyisini yapabilmekle mümkün olduğunu ayrıca ifade etmek istiyorum. Her tür çatışmanın bir galibi değil sadece daha az kaybedenin olacağını belirtmekte de yarar görmekteyim. Bu duygularla, yönetim kurulumuz adına tüm meslektaşlarımıza ve üyelerimize sevgi ve saygılarımı iletiyor, camiamıza ve tüm ülkemize barış, mutluluk ve huzur dolu günler diliyorum.

PAED Yönetim Kurulu adına
Prof. Dr. Erkut Attar

Pelvik Ağrı ve Endometriozis Derneği Yönetim Kurulu



Prof. Dr. Erkut Attar
Başkan



Prof. Dr. Fatih Durmuşoğlu
Başkan Yardımcısı



Doç. Dr. Özkan Özdamar
Genel Sekreter



Uzm. Fzt. Ayça Aklar Çörekçi
Sayman



Prof. Dr. Rukset Attar
Üye



Uzm. Fzt. Alime Büyük
Üye



Prof. Dr. Özlem Moraloğlu Tekin
Üye



Prof. Dr. Özay Oral
Üye



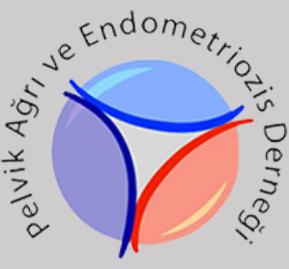
Prof. Dr. İbrahim Polat
Üye



Prof. Dr. Erol Tavmergen
Üye

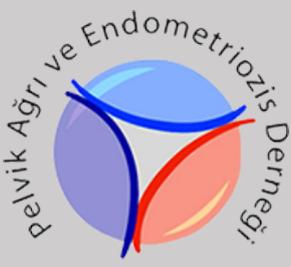


Prof. Dr. Cihat Ünlü
Üye



İçindekiler

1. Seçilmiş makaleler
Endometriosis ve Ağrının Optimal Yönetimi
Endometriosis ve Kansere İlişkisi
Pelvik Taban Fizyoterapisi ile Tedavi Edilen Derin İnfiltratif Endometriosis ve Yüzeysel Disparonisi Olan Kadınlarda 3D/4D Transperinatal Ultrason Kullanılarak Levator Hiatal Alanının Değerlendirilmesi: Randomize Kontrollü Çalışma
2. Endometriosis ve Kansere İlişkisi
3. Derneğimizden Haberler
4. Pelvik Ağrı ve Endometriosis Dünyasından Haberler
5. Bizi takip edin



Seçilmiş Makaleler

Aşağıda sizler için seçtiğimiz güncel literatürün Türkçe çevirilerini bulacaksınız. Hepinize yararlı olması dileğiyle...

Optimal Management of Endometriosis and Pain (Endometriozis ve Ağrının Optimal Yönetimi)

Camran Nezhat, MD, Nataliya Vang, MD, Pedro P. Tanaka, MD, PhD, and Ceana Nezhat, MD
Obstet Gynecol. 2019 Oct;134(4):834-839. doi: 10.1097/AOG.0000000000003461. Erratum in:
Obstet Gynecol. 2020 May;135(5):1233 PMID: 31503153

Çeviri: As. Dr. Murat Pektaş, Doç. Dr. İbrahim Polat

Özet : Endometriozis ilişkili ağrının patofizyolojisi inflamatuvar, hormonal bir süreç olup, beyin sinyal yollarında değişimler ile ilişkilidir. Medikal tedavi geçici olarak ağrı şikayetlerinde azalmayı sağlasa da çoğu hasta için uzun süreli ve yeterli ağrı azaltıcı tedavi, cerrahi müdahaleyle kombinasyon ile mümkündür. Kompleks yapısı nedeni ile endometriozis ilişkili ağrının optimal tedavisi ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bu durumun optimal yönetiminin; 1) endometrioması olan ve olmayan genç hastalarda oosit muhafazası, 2) preoperatif medikal supresyon ile ovülasyonun baskılanması ve bu sayede endometrioma gibi görülebilecek fonksiyonel kistlerin eksize edilmesinin önüne geçilmesi, 3) postoperatif hormonal supresyon ile rekürrensin azaltılması (bu tedavi hastalığın şiddeti, semptomlar ve fertilité'ye yönelik hedeflere göre modifiye edilmelidir) olduğuna inanıyoruz.

Giriş : Endometriozis, uterin kavite dışında endometriyum benzeri doku bulunan, hormon bağımlı progresif inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik ağrı, infertilite ve organ disfonksiyonu ana klinik bulgulardır.^{1,2} Birleşik Devletlerde üreme çağındaki yaklaşık 5 ila 10 milyon kadın endometriozisten etkilenmektedir.² Hastalığın kompleks yapısı nedeni ile tanı konulması 6 ila 10 yıl sürebilir Hastalığın semptomatolojisi ciddi boyutta değişkenlik göstermektedir.^{1,2} Çoğu hasta menses ile beraber siklik pelvik ağrı yaşamaktadır, ancak bazı hastalar disparoni, dizüri, diskezi gibi siklik olmayan pelvik ağrı bulgularına sahip olabilir. Karakteristik olarak ağrı şiddeti ile

odakta bulunan endometriyal doku miktarı arasında korelasyon bulunmamaktadır. Pek çok hasta sadece açıklanamayan infertilite şikayeti ile başvurabilmektedir. Giudice'nin de belirttiği gibi "infertilite, inflamatuvar sürecin gamet ve embryo üzerindeki toksik etkisi, bozulmuş fimbriyal fonksiyon, progesterona dirençli ve implantasyona ortam sağlamayan ötopik endometriyum ile ilişkilidir".³ Endometriozis irritabile barsak sendromu, intersitisyel sistit, obezite, anoreksi, tiroid disfonksiyonu, otoimmün hastalıklar, kalp hastalığı, muskuloskeletal sistem hastalıkları, nörolojik ve psikolojik rahatsızlıklar gibi başka hastalıkları ve klinik tabloları taklit edebilir.

Endometriozis etiyojisi hala tamamen anlaşılammıştır, ancak östrojen patogeneğinde büyük rol oynamaktadır. 17. yüzyılda Ruysch tarafından ortaya atılan ve daha sonrasında Sampson tarafından da desteklenen "Retrograd Menstürasyon" teorisi genel olarak kabul gören bir teoridir.² 1900'lü yılların başında Thomas Cullen endometriozisin pelvik sınırları invaze edebileceğini keşfetmiştir.² Bir teori de şudur ki; endometrium benzeri doku fallop tüpleri aracılığı ile peritoneal boşluğa girip kendi kanlanması aracılığıyla devamlılığını sağlamakta ve kendi etrafında koruyucu bir ortam yaratarak immün sistemin ektopik dokuyu temizlemesini engellemektedir. İmplant, inflamatuvar hücreleri çekerek gelişimini güçlendirmektedir. Hatta, bu endometrium benzeri doku uterus dışında da biyolojik aktivite göstermektedir.³

Endometriozis İlişkili Ağrı

Pelvis yüksek derecede damarlanan ve innerve olan bir bölgedir, bu bölgedeki ağrı duyuları işlenir ve beyine yönlendirilir.⁴⁻⁶ Bu durum ve bazı diğer faktörler endometriozis ilişkili ağrı sendromuna katkıda bulunur. Kadınlarda bulunan peritoneal sıvı, yüksek seviyelerde nörogenezi destekleyen sinir gelişim faktörleri içermektedir. Endometriyotik doku içerisindeki sempatik ve sensöryal sinir oranları normale göre ciddi değişim göstermektedir.

Endometriyotik nodül içerisindeki sinir yoğunluğu artmıştır.^{7,8} Ayrıca mast hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve prostoglandinler, ektopik endometriyal dokuya affinite göstermekte ve diğer çevre hücrelerden inflamatuvar moleküllerin salınmasını tetikleyebilmektedir.^{5,6,8,9}

Ağrının başka bir kaynağı da endometriyotik implantların içerisinde tuzaklanan sinir lifleridir.⁴ Siklik siyatik ağrı, güçsüzlük ve duyu kaybı siyatik, femoral veya lumbosakral sinir köklerinin tuzaklanmasından kaynaklanabilir.⁹ Endometriyozise eşlik eden pek çok sakral radikülopati vakası literatürde bulunmaktadır, hatta tekerlekli sandalye kullanmak zorunda kalan bazı hastaların derin infiltratif endometriyozis tedavisi sonrası tekrar mobilize oldukları kaynaklar da bulunmaktadır.⁹

Endometriyozis ilişkili ağrıyı açıklayan başka bir mekanizma da santral sensitizasyondur. Hastalarda desendan yolaklardaki ağrı modülasyonunda endometriyozis kaynaklı gelişen nöroplastik değişimler nedeni ile, ağrı duyusuna aşırı hassas hale gelinmektedir.¹⁰ Bu sebeple ağrıya neden olabilecek nefrolitiyazis, peritoneal organ hasarı gibi durumlarda desendan inhibisyon azaldığı için bu kadınlarda ağrı hissiyatı artmaktadır.¹⁰

Medikal Tedavi

Ağrı yönetimi kişiselleştirilmelidir. Medikal tedavinin amacı, inflamasyonu azaltarak, ovaryan ve lokal hormon üretimini baskılayarak ağrıyı olabildiğince ortadan kaldırmaktır. Endometriyozis ilişkili ağrıyı azaltmak için östrojen'in tamamen baskılanması gerekmebilir.¹¹ Medikal tedavi genelde küratif değil destekleyicidir, çoğu zaman tedavinin kesilmesi ile semptomlar yeniden ortaya çıkmaktadır. Endometriyozisin rekürrens oranı oldukça değişkendir, %4 ila %74 arası olarak bildirilmiştir.^{2,3}

Başlangıç tedavisi genel olarak, ağrıyı ve postoperatif rekürrensi azaltmada etkin olan kombine oral kontraseptiflerdir.¹² Östrojeni tolere edemeyen veya kontrendikasyonu bulunan hastalarda medroksiprogesteron asetat, noretindron asetat veya levonorgestrel gibi progestinler endikedir. Ancak bazı hastalarda ötopik endometriyum dokusundaki aberran gen ekspresyonu nedeni ile, reseptörlerde duyarlılık azalabilir ve buna bağlı olarak progesteron

direncine sahip olabilirler. Oral medikasyonu tolere edemeyen hastalarda, levonorgestrel içeren intrauterin sistemler (IUS) kullanılabilir, ancak bu sistemler ovülasyonu ve rekürren endometriyomaları engellemez.^{4,14} Önceki tüm tedavi seçenekleri başarısız olan hastalarda, kemik kaybını ve yan etkiyi azaltmak için add-back terapi eklenmiş gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) agonisti tedavisi önermekteyiz. Endometriozis için GnRH agonisti alan hastalar tedaviye direnç göstermeye başlayabilir, çünkü endometriyum benzeri bu doku kendi aromatazına sahiptir ve kendi estradiolünü üretebilir.

GnRH antagonisti, aromataz inhibitörleri ve bazoksifen gibi konjuge östrojenler ile olan tecrübemiz değişkenlik göstermektedir. Bazı hastalar bu tedavilerden faydalandığını bildirmektedir, ancak bazı hastalar tedaviyi yüksek beklentileri ve sabırsızlık nedeni ile erken sonlandırmakta ve fayda görmemektedir.

Kaliforniya'da yasal hale geldiğinden beri tetrahidrokannabinol ve kannabinol, ayrı ayrı veya karışım olarak hastalara başka bir seçenek daha sunmaktadır. Konstipasyon ve bulantı gibi yan etkileri daha az olan bu etkenleri, hastalar opiyatlardan daha sık olarak tercih etmektedir. Tetrahidrokannabinol ve kannabinol postoperatif ağrı yönetimi için, opiyat maddelere kıyasla bağımlılık yapıcı etkilerinin daha düşük olması nedeni ile özellikle ön plana çıkmaktadır. Kliniğimizde operasyon sonrası zenginleştirilmiş bir tedavi protokolü uygulamaktayız ve opiyat kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması gerektiği görüşündeyiz.

Ağrıya yönelik tedaviler arasında akupunktur da potansiyel taşıyan başka bir ek tedavidir. Çalışma mekanizmasının, desendan inhibitör yolları aktive etmek ve santral olarak ağrı sinyallerini deaktive etmek olduğu düşünülmektedir. Akupunktur aynı zamanda ağrı eşiğini yükseltir ve dopamin, nitrik oksid, asetilkolin gibi nörohümorale maddelerin salınımına neden olur.¹⁵

Retrospektif bir araştırmaya göre en az altı seans pelvik fizik tedavi hastaların %63'ünde endometriyal ağrıyı azaltmıştır.⁴ Derin doku masajı, pelvik taban kaslarının germe, eklem mobilizasyonu gibi rahatlatma teknikleri esas tedavilerdir.

Cerrahi tedavi

Cerrahi hala kesin tanıda anahtardır. Robotik yardımcı ya da robotik olmaksızın, yüksek çözünürlüklü video laparoskopi hala standart ilk yaklaşımdır. Klinik tecrübemizde laparotomi çok nadiren gerekli olmaktadır. Mükemmel illüminasyon ve video yardımcı görüntü büyütme teknikleri küçük lezyonların ve infiltratif lezyonların derinliğinin tanınmasına imkan tanımaktadır. Eksizyon, vaporizasyon ve ablasyon gibi cerrahi teknikler aracılığı ile; hastanın beklentilerine, lezyonun yerleşimine, gerekli enstrümanların varlığına, cerrahın tecrübesi ve becerilerine bağlı olarak endometriozisin eradikasyonu mümkündür. Daha önceden anlatılmış olan cerrahi dışı tedavilerle cerrahinin birleştirilmesi ile uzun süreli tedavi protokolleri oluşturulabilir.⁴ Yüzeysel endometriozisin cerrahi tedavi protokolü tartışmalıdır. 335 kadını içeren randomize kontrollü çalışmalardan oluşan bir meta analiz, hastaların postoperatif 12'inci ay muayenesinde göstermiştir ki; dismenore, diskezi ve kronik pelvik ağrıyı azaltmada endometriozisin cerrahi eksizyonu, koagülasyonuna göre üstündür.¹⁶ Kat kat lazer ablasyon'un ağrıyı azaltmada %65 etkili olduğu, ancak sadece diyagnostik laparoskopi'nin de %22 etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁶

Efferent sinir liflerine yönelik laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu da denenmiştir. Ancak pekçok geniş randomize kontrollü çalışma, bu tekniğin endometriozis ilişkili ağrıyı azaltmada etkili olmadığını göstermiştir. Bu tekniğin komplikasyonları olarak, cerrahi sonrası uterin prolapsus ve cerrahi esnasında üreter hasarı bildirilmiştir.¹⁶ Tersine laparoskopik presakral nörektominin, ciddi orta hat pelvik ağrıyı azaltmada %87 etkili olduğu gösterilmiştir. Biz bu tedavinin hafif endometriozisi olan veya endometriozisi olmayan kadınlarda özellikle etkili olduğunu düşünmekteyiz.¹⁷ Presakral nörektomi ile ilişkilendirilmiş yan etkiler kabızlık, üriner ve mesane semptomlarıdır. Kliniğimizde hastaların sadece %1'ine presakral nörektomi uygulanmaktadır. 981 kadını içeren çok merkezli prospektif bir kohort çalışması, laparoskopik endometriozis eksizyonu yapılan hastaların semptomlarında postoperatif 36'ncı ayda ciddi gerileme olduğunu gösterdi. En göze çarpan gerileme %57 ile dismenorede olmuştur, kronik pelvik ağrı ve disparoni %30 azalmıştır. %9 hastada rekürren ağrı nedeni ile ikinci cerrahi ihtiyacı olmuştur, %5 endometriozis rekürrensi saptanmıştır ve %7'si medikal tedaviden fayda görmüşlerdir.¹⁸

Abbott ve ark. cerrahi tedavi ile, ağrı semptomlarının ciddi olarak azaldığını saptamıştır (%80), plasebo grubunda bu oran %32'dir. İkinci cerrahi geçiren hastalara baktıklarında; hastaların %45'inde hastalığın ilerlediğini, %33'ünde değişim olmadığını, %22'sinde hastalığın gerilediğini saptamışlardır. Vakaların %20'si cerrahiye yanıtız kalmıştır.¹⁸

BCL6, endometriyal fonksiyon testleri, kan ve salya testleri gibi invazif olmayan pek çok tanısal test ortaya çıkmaya başladı. Bu testler özellikle asemptomatik infertilite hastalarında ve yumurtalık rezervinin korunması gereken genç hasta popülasyonlarında faydalı olabilmektedir. Kliniğimizde ovaryan endometriyozis ve endometriyoma tedavisi; hastanın yaşı, fertilitte isteği, over kanseri açısından aile öyküsü gibi etmenlere bağlı olarak kişiselleştirilmektedir.⁴ Pek çok infertilite hastası için, metodik ve titiz bir şekilde anatominin restore edilmesi, doğal yollarla gebeliğe veya IVF tedavisinde şansın artmasına yol açacaktır.¹⁹ Endometriyozis tedavisinin etkili olması için kapsayıcı olması gerekmektedir. Fonksiyonel kistlerin yanlılıkla eksizyonunu ve inflamasyonu engellemek amacı ile preoperatif olarak medikal ovülasyon inhibisyonu önermekteyiz. Rektum ve anal sınıra yakın rektal bulb'ı içeren lezyonlarda konservatif tedaviyi tercih etmekteyiz. Segmental rezeksiyon yerine, disk eksizyon veya tıraşlayıcı eksizyon kullanılarak bu elde edilebilir.⁵ Nörovasküler yapıların hasarlanması; ciddi konstipasyon, üriner retansiyon, barsak ve mesane fonksiyon kaybı gibi gastrointestinal ve genitoüriner yan etkilere neden olabilir.^{5,6} Genitoüriner (GU) sistemin tedavi edilmemiş endometriyozisleri, böbrek kaybına varabilecek kadar ciddi yan etkilere neden olabilir.⁶ Problemlerli GU endometriyozis'in radikal cerrahi tedavisi; segmental mesane rezeksiyonu, üreteroliz, üreter rezeksiyonu ve reanastomozu, psoas kullanarak veya kullanmayarak ureteroneostomiyi içermektedir.⁶

Fertilite isteğini tamamlamış ancak yine de konservatif tedaviyi tercih eden perimenopozal kadınlarda tedavi olarak, cerrahi eksizyon ile birlikte endometriyal ablasyon ve salpenjektomi'yi önermekteyiz. Bu sayede gelecek gebelikler önlenmiş olacak ve over/fallop tüpü kanseri riski azaltılmış olacaktır. Ayrıca postop medikal tedavi ve rekürrens açısından uzun süreli postop takip önermekteyiz. Fertilitte isteğini tamamlamış ve düşükün hale getirecek kadar semptomları olan, diğer tedavilerin başarısız kaldığı hastalarımıza bilateral salpenjektomi ile beraber histerektomi, sonrasında rekürrensi azaltmaya yönelik medikal tedavi ve bu tedavinin fayda/riskleri hakkında bilgi vermekteyiz. Hastalarımıza, over koruyucu cerrahinin devam eden hormonal uyarı ve bu uyarının mikrolezyonlar üzerindeki etkisi nedeni ile optimal etkinliği sağlayamadığı bilgisini vermekteyiz. Ancak genç bir hastada hormon tedavisi ekmeden yapılan histerektomi beraberinde bilateral salpingo-ooferektomi; erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık, osteoporoz, urogenital atrofi gibi yan etkilere neden olabilir. Mens dönemlerinde pnömotoraks yaşayan torasik endometriyozisli hastalarda, video torakoskopinin riskli olduğu durumlarda bilateral salpingo-ooferektomi de bir opsiyondur.^{4,20}

Cerrahiye bağılı menopozun sadece östrojen ile yönetimi, endometriozisin gelişimini tetikleyebilir. Bilateral salpingo-ooferektomi ile histerektomi yapılan hastalarda; kombine östrojen ve progesteron tedavisi alanlarda rekürrens %4 olarak gözlemlenmişken²⁰, sadece östrojen alanlarda bu risk %5-15 olarak gözlemlenmiştir.^{2,3}

Eğer uterusun alınması endikasyonu varsa supraservikal eksizyon yerine total eksizyonu önermekteyiz. Bu önermemizin mantığı ise, servikal endometriozis implantlarındaki artmış sinir dansitesidir. Hastaların %25'ine pelvik ağrı ya da kanama şikayetleri ile trakelektomi yapılacaktır. Tsafir ve ark.²¹ trakelektomi yapılan hastalarda en sık patolojik tanının endometriozis olduğunu göstermişlerdir. Retrospektif bir çalışma, supraservikal histerektomi geçiren hastaların %18'inin pelvik ağrı ve %10'unun disparoni yaşadığını belirtmiştir.²² Trakelektomi materyallerinin incelendiği bir çalışmada; pelvik ağrı nedeni ile opere edilen hastaların örneklerinin, bu şikayete sahip olmayan hastalarinkine kıyasla servikal sinir dansitesinin arttığı saptanmıştır. Supraservikal histerektomi sonrası kronik pelvik ağrı şikayeti olan hastalarda laparoskopik trakelektomi endikasyonu mevcuttur.²³

Derin infiltratif endometriozis, superior ve inferior hipogastrik plexus invazyonu ile beraber sempatik ve parasempatik sinir demetlerini de infiltrate edebilir; ancak cerrahi hasar daha vahim sonuçlara yol açabilir. Kliniğimizde barsak, mesane ve cinsel organlara giden sinir demetlerini korumak için "Tokyo" yöntemini kullanmaktayız. Bu sinir koruyucu yaklaşım, kardinal ligamentin vasküler kısmının diseksiyonu ve beraberinde ligasyonu ile pelvik splankik sinirlerin korunmasını sağlamaktadır.^{5,6} Daha öncesinde de rektal lezyonların bir kısmının bırakılmasını ve cerrahi sonrasında medikal tedavi ile hormon baskılanmasını önermiştik. Bu yaklaşım sayesinde kalıcı kolostomi ihtiyacına neden olabilecek, rektuma ve sinir demetlerine hasar ihtimalinin önüne geçilmektedir.⁵

Aşırı derecede vasküler ve invazif yapısı nedeni ile endometriozisin cerrahi tedavisi oldukça zorlayıcıdır. Endometriozis anatomiyi bozabilir, pek çok farklı düzlemde diseksiyon ihtiyacına neden olabilir. Yeterli tedaviyi sağlamak için cerrah, retroperitoneal alanlarda çalışırken güven sahibi olmalıdır. Kendi tecrübemize göre preoperatif hormonal supresyon inflamasyonu azaltabilmekte ve daha az kanamalı diseksiyona olanak vererek daha optimize eksizyona imkan sağlamaktadır. Bu nedenle ileri evre endometriozisi olan hastalarda cerrahi öncesi geçici olarak hormon baskılayıcı tedavileri önermekteyiz.²⁴

Postoperatif olarak bu hastaların, mikroskopik ve kalan lezyonların ilerlemesini engellemek için kişiselleştirilmiş hormon tedavisi planlarına ihtiyacı olacaktır. Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri ve progestinlerin ağrı semptomlarına oldukça faydalı olduğu gösterilmiştir.¹⁴ Cerrahi sonrası hormonal tedavi hem östrojen hem progesteron içermelidir, çünkü sadece östrojen tedavisi mikroskopik lezyonların ilerlemesine neden olabilir.

Özet olarak endometriozis, neredeyse tüm organları etkileyebilen, ömür boyu süren bir hastalıktır. Hormonal eşitsizlik ve inflamasyona yatkın ortam, nöronal sinyal yollarını etkileyerek ağrı duyusunun algılanmasında değişimlere neden olmaktadır. Başlangıçtaki farmakolojik tedavi planının ve perioperatif planın kişiselleştirilmiş olması gerekmektedir. Nadir olmasına rağmen endometriozis zemininden kanser gelişmesi riski açısından dikkatli olmak gerekmektedir.²⁵ Endometriozisin kompleks ve multifaktöryel yapısı, multidisipliner yaklaşım ihtiyacı doğurmaktadır. Endometriozis olan kadınlarda medikal, cerrahi, psikoterapötik ve alternatif tedavilerin kombine olarak kullanılması ile yaşam kalitesi yükselir. Endometriozis nedeni ile acı çeken kişilerde günümüzün bilgileri ve ileri cerrahi teknikler ile bu kişilerin ağrısı hafifletilebilir.

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789–99.
2. Nezhat C, Nezhat F, Nezhat C. Endometriosis: ancient disease, ancient treatments. *Fertil Steril* 2012;98:S1–62.
3. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389–98.
4. Nezhat C, Paka BE, Nezhat C, Nezhat F. Video-assisted lapa- roscopic treatment of endometriosis. In: Nezhat's video-assisted and robotic-assisted laparoscopy and hysteroscopy. New York, NY: Cambridge University Press; 2013.
5. Nezhat C, Li A, Falik R, Copeland D, Razavi G, Shakib A, et al. Bowel endometriosis: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:549–62.
6. Nezhat C, Falik R, McKinney S, King LP. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. *Nat Rev Urol* 2017;14:359–72.
7. Asally R, Markham R, Manconi F. The expression and cellular localization of neurotrophin and neural guidance molecules in peritoneal ectopic lesions. *Mol Neurobiol* 2019;56:4013–22.
8. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2000;15: 1744–50.
9. Zager EL, Pfeifer SM, Brown MJ, Torosian MH, Hackney DB. Catamenial mononeuropathy and radiculopathy: a treatable neuropathic disorder. *J Neurosurg* 1998;88:827–30.
10. Morotti M. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;209:8–13.
11. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:740–5.
12. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Review* 2018, Issue 5. Art. No.: CD001019. doi: 10.1002/14651858.CD001019.pub3.

13. Joshi NR, Miyadahira EH, Afshar Y, Jeong JW, Young SL, Lessey BA. Progesterone resistance in endometriosis is modulated by the altered expression of MicroRNA-29c and FKBP4. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:141–9.
14. Rafique S, Decherney AH. Medical management of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2017;60:485–96.
15. Xu Y, Zhao W, Li T, Zhao Y, Bu H, Song S. Effects of acupuncture for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12: e0186616.
16. Pundir J, Omanwa K, Kovoor E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic excision versus ablation for endometriosis-associated pain: an updated systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;24:747–56.
17. Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat FR, Nezhat CR. Long-term outcome of laparoscopic presacral neurectomy for the treatment of central pelvic pain attributed to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998;91:701–4.
18. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82:878–84.
19. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2005;84:1574–8.
20. Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, Vu M, Vang N, Nezhat A, et al. Thoracic endometriosis syndrome: a review of diagnosis and management. *J Soc Laparoendosc Surg* 2019;23:e2019. 00029.
21. Tsafiriz Z, Aoun J, Papalekas E, Taylor A, Schiff L, Theoharis E, et al. Risk factors for trachelectomy following supracervical hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:421–5.
22. Yunker A, Curlin H, Banet N, Fadare O, Steege J. Does the uterine cervix become abnormally reinnervated after subtotal hysterectomy and what is the association with future trachelectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22:261–7.
23. Nezhat C, Nezhat F, Roemisch M, Seidman D, Nezhat C. Laparoscopic trachelectomy for persistent pelvic pain and endometriosis after supracervical hysterectomy. *Fertil Steril* 1996;66: 925–7.
24. Meuleman C, Tomassetti C, D’Hoore A, Cleynenbreugel BV, Penninckx F, Vergote I, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011;17:311–26.
25. Nezhat F. The link between endometriosis and ovarian cancer: clinical implications. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:623–8.

F. Guidozi (2021) Endometriosis-associated cancer (Endometriozis ve Kanser İlişkisi)

F. Guidozi ^{a,b}

^a Parklane Clinic, Johannesburg, South Africa

^b University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Çeviri: Dr. Semra Yüksel

Özet: Endometriozis, kadın popülasyonunun %10'unu etkilemektedir. Bugünkü veriler, sadece yaşam kalitesini azaltmadığını veya infertiliteye yol açmadığını aynı zamanda potansiyel malign transformasyonun da önem arz ettiğini desteklemektedir. Endometriozis histolojik olarak tipik veya atipik veya overyan, superfisyal peritoneal veya derin infiltran olabilir. Malign transformasyonun kökeninde overyan atipik endometriozis olduğu tahmin edilmektedir. En önemli ilişkili kanser overyan kanser olup başlıca endometrioid tip ve berrak hücreli kanserden oluşmaktadır. Sadece bu alt-tiplerde endometriozis ile kanser arasında doğrudan klonal ilişki görülmüştür. Borderline, seröz over kanserlerinde, meme, endometrium ve serviks kanserinde bu ilişkiyi destekleyecek önemli kanıt yoktur. Bu derleme, atipik endometriozisten malignansiye dönüşümü destekleyen moleküler ve genetik aberasyonlarla ilişkili verileri ve ilişkiyi destekleyen epidemiyolojik kanıtları sağlamaktadır.

Giriş: Endometriozisle kanser ilişkisi birkaç yıldır çalışılmaktadır. Endometriozis endometrial dokunun uterin kavite dışında gelişimiyle oluşan bir hastalık olup bununla ilgili çok sayıda etyolojik faktör tanımlanmıştır. Son birkaç dekatta bazı jinekolojik kanserlerin endometriozisten orijin aldığını destekleyen önemli miktarda veri sunulmuştur. Sampson ilk defa 1927 yılında endometriozis ilişkili malignansiler için spesifik kriterleri (1) tanımlayarak endometriozis ilişkili malignansi olabileceğini bildirmiştir. Orijinal kriterler şu şekildedir:

- Kanser odağıyla ilişkili ya da yakın yerleşimli endometriozis
- Başka bir primer tümör odağı olmaması
- Tümör histolojisinin endometrium orijinli olması

Birkaç yıl sonra, bu kriterlere endometriozis ilişkili kanserlerin morfolojik olarak beniginden maligne progresyonu eklendi [2,3]. Bu derleme, malignansi gelişimiyle endometriozis ilişkisini aydınlatmak veya geliştirmek için hastalık özelliklerini ve ilgili moleküler ve genetik bozukluklar, moleküler ve genetik laboratuvar araştırmaları ve bu destekleyen anlamlı epidemiyolojik çalışmalar hakkında bilgileri içermektedir. Bu 3 alt-bölüm sadece birbiriyle ilişkili olmayıp aynı zamanda bu bağı güçlendiren bilgiler sağlıyor.

Hastalığın özellikleri

Endometriozis primer olarak overde olup superfisyal veya derin infiltran tipte olabilir. Endometriomalar tip 1 ve tip 2 olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1 endometriomalar peritoneal ve overyan yüzeyle yayılan küçük lezyonlarla karakterizedir. Tip 2 endometriomalar ise fonksiyonel hormon salgılayan overyan kistler olarak başlarlar. Kortikal endometriozisle sarılarak yavaş yavaş büyük endometriomalara dönüşürler. Endometriomalar histolojik olarak tipik veya atipik olabilirler [4]. Günümüzde endometriozis ilişkili kanserlerde artan kanıt atipik overyan endometriozisi premalign öncül lezyon olarak desteklemektedir.

Rapor edilen atipik endometriozis oranları serilere göre %20 ile %80 arasında değişmektedir. Farklı oranlarda rapor edilmesinin nedenleri, atipik endometriozis tanısının patolojik kriterlerinde fikir birliği olmaması ve atipik endometriozis tanısının nadir olmasıdır (%2-3). Arşivden formalin ile fikse, parafine gömülü doku örnekleri dikkatli bir şekilde tekrar incelendiğinde 2 kat daha fazla konulabilir. Atipik endometriozis ilişkili kanser olmadan genellikle bulunmaz [4-8]. Geçen yıllara göre, over kanseri patogenezi ile ilgili yeni paradigmada, birbirinden uzak moleküler profilleri olan 2 farklı overyan epitelyal kanser ortaya konuldu-tip 1 ve tip 2 kanserler: Tip 1 tümörler çoğunlukla erken evre olup endometrioid tip, clear cell karsinom ve low-grade seröz karsinomdan oluşurlar. Endometriozis veya borderline seröz tümörler gibi tanımlanmış premalign öncüllerden köken alırlar. Tip 1 endometrioid ve clear cell overyan kanserlerin %23-36'sında endometriozisin histolojik kanıtı vardır. Bu kanserler endometriozis-ilişkili kanserler olarak bilinirler [9,10]. Tip 2 seröz karsinomlar over kanserlerinin çoğunluğunda bulunur, pelvik endometriozisle ilişkili değildirler [9,10].

Endometriyozis sık görülen bir hastalık olsa da endometriyozis-ilişkili kanser olmasının total riski düşüktür. Endometriyozis tanılı hastalarda over kanser oluşma sıklığı %0.3-0.8 arasında değişmekte olup kontrollere göre 2 veya 3 kat daha fazladır. Endometriyozisli hastalarda over kanseri relatif riski 1.3-1.9 arasında olup overdeki endometriyotik kistlerin başlıca endometrioid veya berrak hücreli kansere dönüştükleri düşünülmektedir. Relatif risk özellikle bu tip kanserlerde fazla görünmektedir. Endometriyozis veya onun atipik formu endometrioid ve berrak hücreli kanserlerin üçte birinde bulunur [9,11].

Patogenez

Endometriyozisin bazı over kanseri alt tiplerinin öncül lezyonu olduğu çok sayıda farklı moleküler ve genetik araştırmalarla desteklenmiştir. Olguların %82'sinde endometriyozis lezyonlarında ve yakınındaki endometrioid over kanserinde heterozigositede benzer kayıplar tanımlanmıştır. Heterozigosite kaybı fosfataz ve tensin homolog (PTEN) kaybına neden olarak endometriyozisten kanser gelişimini başlatan durum olabilir. Kanıt olarak hem endometriyozis hem de yakınındaki over kanser dokusunda bu mutasyonlar bulunmuştur. Sekans çalışmaları açıkça lezyonların benign ve malign kısmında klonal ilişkiyi doğrulamıştır [12].

Endometrioma bir kronik inflamasyon durumudur ve endometriyotik hücreler mikroçevrelerine yüksek seviyede sitokin ve demir ile cevap verirler. Hücresel olaylar kaskadı sonuç olarak malign transformasyona yol açar. Matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2) and C-X-C kemokin reseptör tip 4 (CXCR4) gibi moleküller vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve endometriyotik odaktaki anjiogenezi artırarak önemli rol oynarlar [13,14].

Endometriyozis mikroçevresinde meydana gelen oksidatif stres, karsinogenez ve infertilitede önemli bir faktördür. Endometriyotik kistlerdeki sıvı fazla miktarda demir içerir, bu da oksidatif strese yol açarak DNA hasarı ve reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur. Oksidatif stres sadece gen mutasyonlarına neden olmayıp DNA metilasyonu gibi epigenetik değişikliklere de yol açar [15,16].

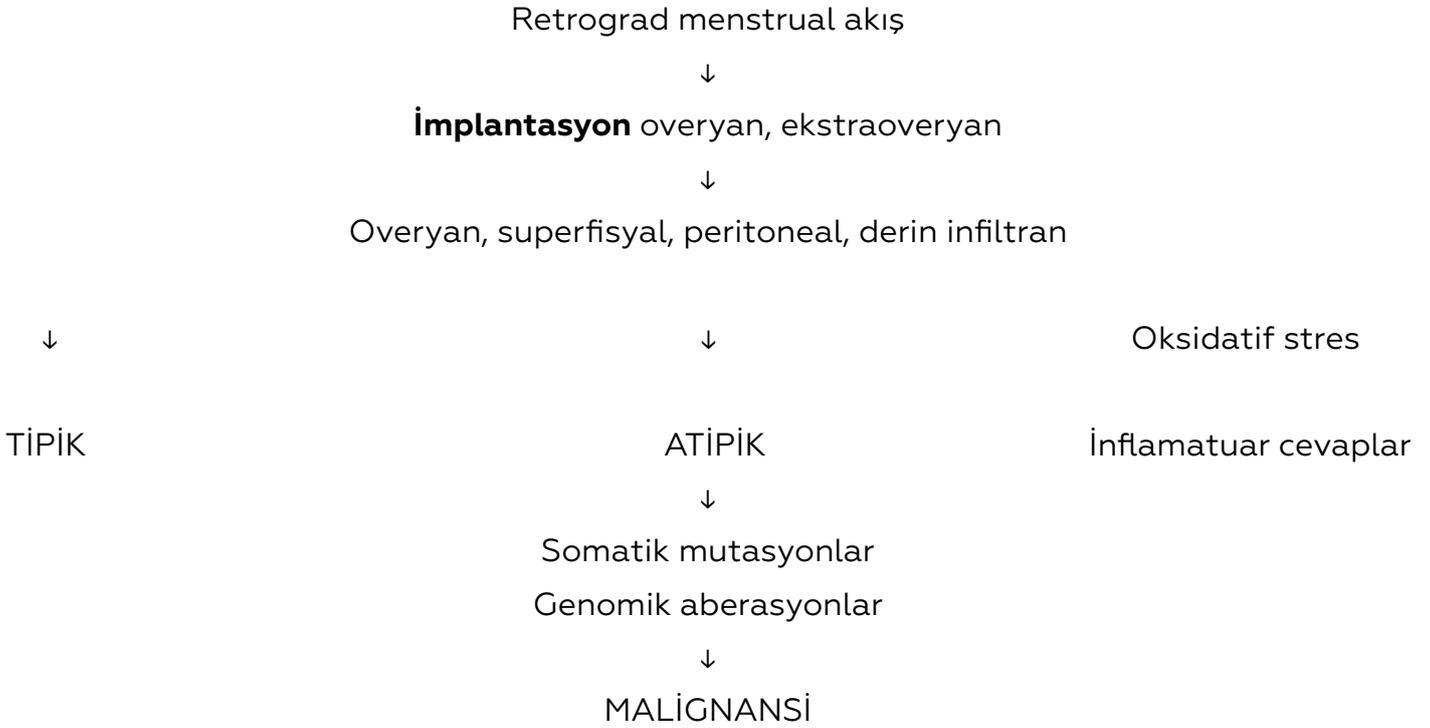
Hormon regülasyonundaki dengesizliklere ek olarak, yüksek demir seviyelerinin neden olduğu oksidatif stresin somatik mutasyonlarda artışa da yol açtığı bildirilmiştir. Öne sürülen 'sürekli menstrüasyon hipotezi' mens kanının tubalardan retrograd transportundan bahseder. Endometrial doku ve karsinojenler potansiyel olarak endometriozis oluşumuna ve endometrioid, berrak hücreli kanser oluşumuna neden olabilir. İnflamatuvar cevabın sonuçları yüksek seviyede oksidatif stres ve demir maruziyetidir, Oksidatif stres anjiogenezde artmaya, endometriozis proliferasyonuna ve selektif demir aracılı DNA hasarına neden olarak onkojenik mutasyonlara yol açabilir. Lokal ve sistemik inflamatuvar cevaplar kronik ağrıda ve infertilitede anahtar rol oynar. Bu nedenle, endometriotik implantlardaki inflamatuvar cevaplar bilinen hormonal disregülasyon ile birlikte karsinogenezi hızlandırabilir [17,18].

Son 7 yılda, sekanslama ve immunhistokimyasal çalışmalar endometriozisle ilişkili kanser ve yakınındaki endometriozis dokusunda mutasyonlar olduğunu doğrulayıcı kanıtlar sundu. Endometrioziste somatik mutasyonların ve diğer genetik aberasyonların kanser gelişiminde rol oynadığı gösterildi. TP53, KRAS, PTEN, PIK3CA ve ARID1A genlerinde mutasyonlar tanımlandı. Endometriozis lezyonlarında mismatch repair enzimlerinde ekspresyon kaybı, mikrosatellit instabilite ve dokuya özgü gen kopya-sayısında değişiklikler görülebilir. Bilinen onkojenik lokustaki endometrioziste heterozigosite kaybı da sıklıkla görülmektedir [19–23].

2015'de Edwards ve arkadaşları tipik endometriozis lezyonlarında %30, atipik endometrioziste ise %85 kanser benzeri immünolojik gen değişiklikleri olduğunu gösterdiler [24]. Aynı yıl Lee ve arkadaşları 15000 over kanseri hastasını içeren meta-analizin bulgularını bildirdi. Varsayılan endometriozis ilişkili tek gen-nükleotid polimorfizmlerinde (rs7515106, rs7521902, rs742356, rs4858692, rs1603995, rs4241991, rs6907340 and rs10777670) overyan kanserin arttığını gösterdiler [25].

Derin infiltran endometriozis, endometriozisin son zamanlarda üzerine genetik değerlendirme yapılan nadir ve ilginç bir alt tipidir. Derin endometriozis lokal olarak çevre dokuları invaze etmeye eğilimlidir (bağırsak, mesane, üreter) ancak nadiren metastaz yapar. Olguların %79'un-da somatik mutasyon gösterilmiştir; %26'sında ise kanserle ilişkili genlerde (KRAS, PIK3CA, ARID1A ve PPP2R1A) önemli somatik mutasyonlar görülmüştür.

Lenf nodlarında endometriozis varlığı tanımlanmıştır ve bazı olgularda BAF250a kaybı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu nadir olguların moleküler olarak farklı olduğu ve lokal metastatik kanserler gibi davrandığı düşünülebilir. Çevre dokuları invaze eden endometriozisin bu derin infiltran alt-tipi benign bir durumdan öte neoplasm olarak da düşünülebilir [26,27]. Endometriozisten kansere dönüşüm kısaca tanımlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Endometriozisten kanser gelişiminin muhtemel mekanizması

Epidemiyolojik kanıtlar

Yaklaşık 30 yıl önce, Vercellini ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada endometrioid over kanseri olan hastaların %26'sında, berrak hücreli overyan kanser olanların %21'nde endometriozis öyküsü olduğunu buldular. Berrak hücreli overyan kanserlerin %40.6'sında, endometrioid over kanserlerinin %23'ünde eş zamanlı endometriozis olduğu gösterildi [28]. 3 yıl sonra, 1997'de geniş Kanada veritabanının kullanıldığı çalışmada berrak hücreli over kanserlerinin %51'nde, endometrioid over kanserlerinin %43'ünde endometriozis olduğu gösterildi [29]. Aynı yıl, Brinton ve arkadaşlarının, 1969-1983 yıllarında İsveç yatan hasta

kayıtlarını kullanarak yaptıkları çalışmada endometriozisli 20686 kadından kimlerin 1989 yılına kadar kanser geliştirdiği İsveç Ulusal Kanser Kayıt sisteminden araştırıldı. Endometriozisli kadınlarda hafif de olsa istatistiki olarak anlamlı derecede artmış total kanser riski, meme kanseri, over kanseri ve non-Hodgkin lenfoma riskinde artış olduğu görüldü [30]. İlginç olarak, diğer çalışmalarda meme kanserinde artmış risk bulunamadı.

Yakın zamanda, 13 vaka-kontrol çalışmasının analizinin yapıldığı Over Kanseri Birliği Konsorsiyumu veritabanında, araştırmacılar endometriozisli 23144 kadının verilerini değerlendirildiler. Bunlardan 13326'sı kontrol, 7911'i invaziv over kanseri ve 1907'si borderline over kanseriydi. Yaşa, etnik kökene ve oral kontraseptif kullanım süresine göre sınıflama yapıldıktan sonra endometriozis hikayesi invaziv berrak hücreli over kanseri, invaziv low-grade seröz ve invaziv endometrioid over kanser alt-tipinde risk artışı ile ilişkili bulundu. Endometriozis hikayesi ile invaziv endometriozis, invaziv müsinöz, invaziv high-grade seröz veya borderline (seröz veya müsinöz) over neoplazmı arasında ilişki bulunmadı [31,32]. Berrak hücreli kanser ve endometrioid over kanseri 2. ve 3. en sık epitelyal over kanser tipleri (tüm olguların %20'si) olup endometriozisle doğrudan ilişkili olduğu görülmüştür [33].

Fin çalışmasında endometriozisin özellikle endometrioid ve berrak hücreli over kanser tipleriyle ve az derecede seröz tip over kanseriyle gerçekten ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Over kanseri artmış riski başlıca overyan endometriozis için olup peritoneal ve derin infiltran endometrioziste risk artışı yoktur [34].

Nadir tümörler olan endometrioid stromal sarkom ve adenosarkomun da endometriozisle ilişkili olup olmadığı araştırıldı. 63 olguluk endometrioid stromal sarkom serisinde, 27 olguda over tutulumu; bu olguların 16'sında endometriozis görüldü. Korelasyonu doğrulamak için ileri histokimyasal analiz yapılmadı. Adenosarkomlar aynı zamanda ekstraoveryan endometriozisten köken alabilirler. Ancak endometriotik kistlerle muhtemel ilişkiyi raporlayan az sayıda olgu sunumu mevcuttur. Endometriozisin overyan mezenkimal tümör gelişiminde anlamlı rolü olup olmadığına kanıt olacak veriler yetersiz olup bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır [35,36].

Overyan endometriozise ek olarak ekstraoveryan endometriozis de malign transformasyonla ilgili olabilir (i.e. bağırsak, mesane, sezaryen skarları). Van Gorp ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede, malign ekstraoveryan endometriozis tüm malign endometriozis transformasyonlarının %25'ini oluşturmaktadır olup olguların %80'i endometrioid kanser alt-tipindeydi [37]. Non-overyan endometriozis transformasyonlarının oranları bu konuda çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Belirli hasta popülasyonlarında senkron endometriozis-ilişkili overyan ve endometrial kanser olguları rapor edilmiştir [37–39].

Klinik çıkarımlar

Endometriozis en sık genç premenopozal kadınlarda görülen kronik bir hastalık olup genel kadın popülasyonunun %10'unu etkiler. Bunun yanında, menopozal kadınlarda yeni prezentasyon veya reaktivasyon olarak meydana geldiği bildirilmiştir. Bu durum sık olmayıp endometriozis hastalarının yalnızca %2-3'ünü oluşturmaktadır. Ancak günümüzde kanıtlar perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda overyan kitle görüldüğünde ve hastanın endometriozis hikayesi olduğunda malign transformasyon ihtimalinin akılda tutulması gerektiğini desteklemektedir.

Over kanseri endometriozis hastalarının %0.3-1.6'sında görülse de over kanseri gelişimine yol açan risk faktörlerini değerlendirmek, belgelemek ve sistematik izlem önemlidir. Uzun süreli olması, erken yaşta tanı konulması, ilişkili infertilite olması, büyüyen overyan endometrioma veya yapısında değişiklik olması ve mural nodül formasyonu malignite için risk faktörleridir [40]. Melin ve arkadaşları endometriozis nedeniyle unilateral ooferektomi olanlarda kontrol grubuna göre over kanseri riskinin anlamlı olarak azaldığını gösterdi (OR:0.19, CI:0.08-0.46). Buna ek olarak, görünen endometriozisin radikal cerrahi eksizyonunda over kanseri riskinin daha az olduğu gösterildi (OR:0.30, CI: 0.12–0.74) [41].

Şu ana kadar olan veriler ve gözlemler ışığında, endometriozis ve over kanserine dair kanser riskini belirlemek için risk faktörleri tanımlanabilir ve risk azaltıcı medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri uygulanabilir. Endometriozis hikayesi olan kadınlara menopozal semptomların yönetimi konusunda nasıl tavsiye verilmesi gerektiği net değildir. Verilecek hormon replasman

tedavisi endometriozisi reaktif edebilir ve malign transformasyonu uyabilir. Hastalık rekürrensi ve malign transformasyonun mutlak riski hesaplanamaz ve hormon tedavisinin sonuçlara etkisi bilinmemektedir. Uterus çıkarılsa dahi yalnızca östrojen tedavisi verilmemeli kombine tedavi tercih edilmelidir. Postmenopozal semptomatik endometriozis tedavisinde tanının belirsiz olması ve potansiyel malign transformasyon riskinden dolayı ilk seçenek cerrahi eksplorasyon olmalıdır. Cerrahi, overyan patolojinin histolojik konfirmasyonu yanında ağrılı semptomların da iyileşmesini sağlar.

Cerrahinin kontrendike olduğu durumlarda veya cerrahi sonrası hastalık rekürrensi olan olgularda medikal yönetim tercih edilmelidir. En sık medikal tedavi yöntemi progesterondur. Çok sayıda çalışmada tedavide, oral progesteron ve levonorgesterel salınlı rahim içi sistem önerilmiştir. Bunun yanında, ekstra-overyan ve intra-lezyonel östrojen üretimini azaltan aromataz inhibitörleri de önerilmektedir. Aromataz inhibitörleri ağrıyı ve lezyon boyutunu azaltmada etkili görünmektedir ancak sıcak basması, vajinal kuruluk ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açarak menopoz benzeri semptomlara neden olabilirler. Bu durumlarda tedaviye düşük doz östrojen eklenmesi bir seçenek olabilir [42–44]. Yönetim stratejileri hastanın yaşına göre belirlenmek zorundadır. Çocuk sayısını tamamlamamış genç hastalarda fertilitte koruyucu konservatif tedaviler tercih edilirken perimenopozal ve menopozal/postmenopozal kadınlarda radikal ve kesin cerrahi yöntemler uygulanabilir. Cerrahi tanı ve tedavi zamanı geldiğinde pelvik endometriozisin tam rezeksiyonu, salpenjektomi, oofektomi veya histerektomi kararı hastanın yaşına, gelecekteki fertilitte isteğine ve hastanın preoperatif konsültasyonuna göre bireyselleştirilmelidir. Bu girişimler, doğrulanırsa over kanseri riski önemli ölçüde azaltmalıdır. Yeni çalışmalar yapıldığında, tarama ve önlemede öneriler yeniden değerlendirilebilir.

Sonuçlar

Endometriozis önemli miktarda morbiditeye ve infertiliteye neden olmakta olup genç kadınlar arasında yaygındır. Çoğu kronik hastalıkta olduğu gibi hastalığın malign transformasyona ve kansere yol açabileceği endişesi vardır. Kanıtlar atipik overyan endometriozisin over kanserinde öncül olduğunu desteklemektedir ve özellikle endometrioid veya berrak hücreli

kansere dönüşme ihtimali bilinmektedir. Seröz-tip overyan kanserde, borderline over kanserinde, endometrium, meme veya serviks kanserinde risk artışı yoktur. Malignansi transformasyon hızı düşük olsa da pelvik kitlesi olan endometriozisli premenopozal veya postmenopozal hastalarda malign transformasyon ihtimali akılda bulundurulmalıdır. Moleküler ve genetik analizler atipik overyan endometriozisten malignansiye dönüşümün olası patogenenezini desteklemekte ve gerekli kanıtları sunmaktadır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmada konuyu doğrulamak için klinik kanıtlar eklemiştir. Bu bilgiler ışığında, yönetim stratejileri özellikle perimenopozal ve menopozal kadınlarda bireyselleştirilmelidir ve seçilmiş olgularda daha radikal bir yaklaşım gerektirmektedir.

Kaynaklar

- [1] Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.* 1927;3:93–110.
- [2] Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014;110(7):1878–1890.
- [3] Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update.* 2015; 21(4):500–516.
- [4] Nezhat C, Buesher E, Paka C, et al. Video-assisted laparoscopic treatment of endometriosis. In: Nezhat F, Nezhat C, editors. *Nezhats video-assisted and robotic assisted laparoscopy and hysteroscopy.* 4th ed. New York. Cambridge University Press. 2013; p. 42–64.
- [5] Nezhat F, et al. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med.* 1992;37(9):771–776.
- [6] LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Hum Pathol.* 1988;19(9):1080–1084.
- [7] Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, et al. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology.* 1997;30(3):249–255.
- [8] Bedaiwy MA, Hussein MR, Biscotti C, et al. Pelvic endometriosis is rarely associated with ovarian borderline tumours, cytologic and architectural atypia: a clinicopathologic study. *Pathol Oncol Res.* 2009;15(1):81–88.
- [9] Wei JJ, William J, Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(6):553–568.
- [10] Deligdisch L, Penault-Llorca F, Schlosshauer P, et al. Stage I ovarian carcinoma: different clinical pathologic patterns. *Fertil Steril.* 2007;88(4):906–910.
- [11] Anglesio MS, Yong PJ. Endometriosis-associated ovarian cancers. *Clin Obstet Gynecol.* 2017;60(4):711–727.
- [12] Kobayashi H. Potential scenarios leading to ovarian cancer arising from endometriosis. *Redox Rep.* 2016;21(3):119–126.
- [13] Jana S, Chatterjee K, Ray AK, et al. Regulation of matrix metalloproteinase-2 activity by COX-2-PGE2-pAKT axis promotes angiogenesis in endometriosis. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163540.
- [14] del Carmen MG, Smith SehdevAE, Fader AN, et al. Endometriosis-associated ovarian carcinoma: differential expression of vascular endothelial growth factor and estrogen/progesterone receptors. *Cancer.* 2003;98(8):1658–1663.

- [15] Carvalho LF, Samadder AN, Agarwal A, et al. Oxidative stress biomarkers in patients with endometriosis: systematic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(4):1033–1040.
- [16] Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, et al. Oxidative stress and endometriosis: a systematic review of the literature. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:7265238.
- [17] Worley MJ, Welch WR, Berkowitz RS, et al. Endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):5367–5379.
- [18] Lin YJ, Lai MD, Lei HY, et al. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology.* 2006;147(3):1278–1286.
- [19] Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med.* 2010;363(16):1532–1543.
- [20] Worley MJ, Jr., Liu S, Hua Y, et al. Molecular changes in endometriosis-associated ovarian clear cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2015; 51(13):1831–1842.
- [21] Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res.* 2000;60(24):7052–7056.
- [22] Chene G, Ouellet V, Rahimi K, et al. The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 130(1):27–30.
- [23] Dawson A, Fernandez ML, Anglesio M, et al. Endometriosis and endometriosis-associated cancers: new insights into the molecular mechanisms of ovarian cancer development. *Ecancermedicalscience.* 2018; 12:803.
- [24] Edwards RP, Huang X, Vlad AM. Chronic inflammation in endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer: new roles for the “old” complement pathway. *Oncoimmunology.* 2015;4(5): e1002732.
- [25] Lee AW, Templeman C, Stram DA, et al. Evidence of a genetic link between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Steril.* 2016; 105(1):35–43.
- [26] Borrelli GM, Abrao MS, Taube ET, et al. (Partial) Loss of BAF250a (ARID1A) in rectovaginal deep-infiltrating endometriosis, endometriomas and involved pelvic sentinel lymph nodes. *Mol Hum Reprod.* 2016;22(5):329–337.
- [27] Stamp JP, Gilks CB, Wesseling M, et al. BAF250a expression in atypical endometriosis and endometriosis-associated ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(5):825–832.
- [28] Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, et al. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(1):181–182.
- [29] Jimbo H, Yoshikawa H, Onda T, et al. Prevalence of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997; 59(3):242–245.
- [30] Brinton LA, Gridley G, Persson I, et al. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176(3):572–579.
- [31] Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol.* 2012; 13(4):385–394.
- [32] Ozerlat I. Gynecological cancer: endometriosis link to invasive subtypes. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9(4):189.
- [33] Anglesio MS, Carey MS, Kobel M, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a report from the first Ovarian Clear Cell Symposium, June 24th, 2010. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):407–415.
- [34] Saavalainen L, Lassus H, But A, et al. Risk of Gynecologic cancer according to the type of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018; 131(6):1095–1102.
- [35] Masand RP, Euscher ED, Deavers MT, et al. Endometrioid stromal sarcoma: a clinicopathologic study of 63 cases. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(11):1635–1647.
- [36] Kondi-Pafiti A, Spanidou-Carvouni H, Papadias K, et al. Malignant neoplasms arising in endometriosis: clinicopathological study of 14 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31(4):302–304.
- [37] Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2): 349–371.

- [38] Nezhat FR, Apostol R, Nezhat C, et al. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(3):262–267.
- [39] Nezhat F, Datta MS, Hanson V, et al. The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil Steril.* 2008;90(5): 1559–1570.
- [40] Pejovic T, Thisted S, White M, et al. 2020. Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC). In: DeligdischSchor L, Mares, Miceli A, editors. *Hormonal pathology of the uterus. Advances in experimental medicine and biology.* Vol 1242. Cham: Springer.
- [41] Melin A-S, Lundholm C, Malki N, et al. Hormonal and surgical treatments for endometriosis and risk of epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(5):546–554.
- [42] Ozyurek ES, Yoldemir T, Kalkan U. Surgical challenges in the treatment of perimenopausal and postmenopausal endometriosis. *Climacteric.* 2018;21(4):385–390.
- [43] Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, et al. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2017;23(4):481–500.
- [44] Zanello M, Borghese G, Manzara F, et al. Hormonal replacement therapy in menopausal women with history of endometriosis: a review of literature. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):477.

Assessment of levator hiatal area using 3D/4D transperineal ultrasound in women with deep infiltrating endometriosis and superficial dyspareunia treated with pelvic floor muscle physiotherapy: randomized controlled trial

(Pelvik Taban Fizyoterapisi İle Tedavi Edilen Derin İnfiltratif Endometriozisi Ve Yüzeysel Disparonisi Olan Kadınlarda 3D/4D Transperineal Ultrason Kullanılarak Levator Hiatal Alanının Değerlendirilmesi: Randomize Kontrollü Çalışma)

S. DEL FORNO¹, A. ARENA¹, V. PELLIZZONE¹, J. LENZI², D. RAIMONDO¹, L. COCCHI¹, R. PARADISI¹, A. YOUSSEF³, P. CASADIO¹ ve R. SERACCHIOLI¹

¹Jinekolojik ve İnsan Üreme Fizyopatolojisi Birimi, DIMEC, S. Orsola Hastanesi, Bologna Üniversitesi, Bologna, İtalya

²Bologna Üniversitesi, Biyomedikal ve Nöromotor Bilimler Bölümü, Bologna, İtalya

³Obstetrik ve Feto-Meternal Tıp Birimi, S. Orsola Hastanesi, Bologna Üniversitesi, Bologna, İtalya

Çeviri: Uzm. Fzt. Aygül Köseoğlu

Giriş: Derin İnfiltratif Endometriozisi (DİE); dismenore, disparoni, Kronik Pelvik Ağrı (KPA), dizüri ve diskezya dahil olmak üzere şiddetli pelvik ağrı ve ayrıca mesane, cinsel ve bağırsak disfonksiyonları ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Endometriozis gibi KPA sendromları, artmış pelvik taban kas tonusu ile ilişkilendirilebilir, bu da ağrının patogenezinde pelvik tabanın bir rolü olduğunu düşündürmektedir [14,15]. DİE'li kadınlarda, istirahatte daha küçük bir levator hiatal alanının (LHA) ve Valsalva manevrasında LHA'nın azalmış genişlemesi ile gösterildiği gibi, bu kadınlarda pelvik taban kas hipertoniyesinin olduğu da gösterildi. Bu durum, bu kadınlarda yetersiz bir pelvik taban kas relaksasyonunun olduğu göstergesidir [20,21]. Pelvik taban fizyoterapisi (PTF); vestibulodini, pelvik organ prolapsusu, üriner ve fekal inkontinans, obstrüktif defekasyon ve cinsel işlev bozukluğu gibi bozuklukları yönetmek için sıklıkla kullanılan minimal invaziv bir tedavidir [22-25]. Ayrıca, PTF; DİE'li kadınlarda umut

verici görünmektedir, bu da disparoni ve pelvik taban kas relaksasyonunda iyileşmeye yardımcıdır [26].

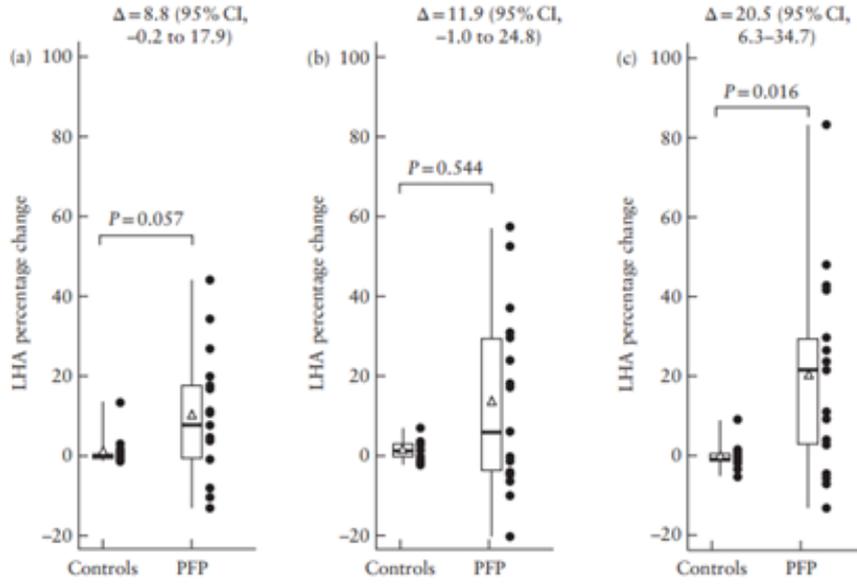
Amaç: Yüzeysel disparoniden muzdarip DİE'li kadınlarda istirahatte, Valsalva manevrası sırasında ve pelvik taban kas kontraksiyonundaki (PTKK) PTF'nin LHA üzerindeki etkisinin araştırılması.

Yöntem: Çalışmaya 18 ila 45 yaş arası, Uluslararası Derin Endometriozis Analiz Grubu kriterlerine göre DİE'nin klinik ve ultrason tanısı [27] konan ve ilişkili yüzeysel disparoni şikayeti olan 30 kadın hasta (17 çalışma, 13 kontrol grubu) dahil edilmiştir. İlk klinik muayene sırasında, katılımcılardan ağrılarını sayısal değerlendirme ölçeği (NRS) ile puanlamaları istenmiştir. Her kadına istirahatte, maksimum PTKK'de ve maksimum Valsalva manevrasında LHA'yı ölçmek için 3D/4D TPU uygulandı. Tüm LHA'lar, levator ani kasının iç kenarı, simfizis pubik ve inferior pubik ramus izlenerek ölçüldü.

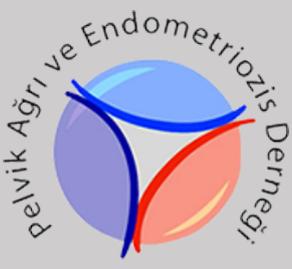
Fizyoterapi Tedavisi: Katılımcılar terapiye başlamadan önce anatomik çizimler yardımıyla pelvik taban anatomisi ve fonksiyonu hakkında bilgi verildi. Pelvik taban kas disfonksiyonu konusunda deneyimli fizyoterapist pelvik taban kas tonusunun dijital değerlendirmesini yaptı. Dijital muayenenin LHA değerlendirmesini pelvik tabanın kontraksiyonu ile ağrıyı indükleyebileceği göz önüne alınarak TPU'dan sonra yapıldı. Pubococcygeus ve ischiococcygeus kas tonusu istirahatte ve pelvik taban kontraksiyonu ve relaksasyonu sırasında bilateral olarak değerlendirildi. İlk değerlendirmeden sonra, çalışma grubundaki kadınlara 1, 3, 5, 8 ve 11. haftalarda her biri 30'ar dakikalık beş ayrı PTF seansı uygulandı. Her seansta, kadınlara, daha önce tarif edildiği gibi, normal pelvik taban tonusunu ve kas davranışını koordine etme yeteneğini geri kazandırmak için dijital basınç ve ardından kasları gevşetmek için germe içeren bir Thiele masajı uygulandı [12,34]. Tedaviden dört ay sonra, tüm katılımcılar ikinci bir muayeneye tabi tutuldu. Ayrıca, çalışma grubundaki kadınlardan PTF seanslarından elde ettikleri tatminlikleri 5 maddelik bir ölçek ile değerlendirildi.

Sonuç:

Özellikler	Kontrol grubu (n=13)	PFT grubu (n=17)	P
Yaş (yıl)	32.8 ± 6.7	32.5 ± 7.6	1.0
VKİ (kg/m ²)	21.7 ± 4.4	22.1 ± 3.5	0.48
Adenomyosis	7 (54)	11 (65)	0.55
Ovarian kist	4 (31)	9 (53)	0.23
Anterior DİE	0 (0)	0 (0)	1.0
Posterior DİE'nin lokasyonu			
Sol USL	8 (62)	7 (41)	0.27
Sağ USL	3 (23)	5 (29)	1.0
Rektum	4 (31)	5 (29)	1.0
RVS	1 (8)	3 (18)	0.61
Vajina	0 (0)	1 (6)	1.0
Yüzeysel disparoni*	8 (7-10)	8 (6-10)	0.78
Derin disparoni*	7 (6-8) 3	7 (4-9) 4	0.72
Dismenore*	(0-6) 3	(0-8) 5	0.52
Kronik pelvik ağrı*	(0-5) 0	(0-6) 0	0.32
Dizüri*	(0-0) 0	(0-0) 0	0.66
Diskezya*	(0-4)	(0-6)	0.94
İstirahatte LHA (cm ²)	10.8 ± 2.1	10.3 ± 2.1	0.41
Maksimum PTKK'de LHA (cm ²)	8.1 ± 2.2	2 9.0 ± 2.4	0.17
Maksimum VM'de LHA (cm ²)	12.2 ± 2.2	11.4 ± 2.4	0.15



Tartışma: Bu çalışma, DİE'li kadınlarda PFP'nin pelvik taban relaksasyonu ve ağrı semptomları üzerindeki faydalarını değerlendiren ilk RKÇ'dir. DİE'li kadınlarda PFP'nin pelvik taban relaksasyonu ve ağrı semptomları üzerindeki faydalarını kontrollere göre LHA'da daha yüksek bir yüzde değişikliği gösterdi; bu değişim, tedaviden sonra pelvik taban relaksasyonunda bir iyileşmeyi yansıttı. Ek olarak, PTF seanslarına katılan kadınlar, yüzeysel disparoni ve KPA'da kontrollere kıyasla bir iyileşme gösterdi. Fizyoterapi ile tedavi edilen KPA'lı kadınlar üzerinde yapılan önceki çalışmalara paralel olarak, kontrollerle karşılaştırıldığında çalışma grubunda KPA'da subjektif bir azalma gözlemlendi [22–25,35]. DİE'li kadınlarda pelvik taban hipertonusinin KPA'nın nedeni mi yoksa etkisi mi olduğu belirsizliğini koruyor. Endometriozisli hastalarda kronik ağrı ile pelvik taban hipertonusi arasındaki ilişkiyi açıklayan potansiyel mekanizmalar, pelvik taban gevşeme ve koordinasyon anormallikleri ile birlikte nosiseptif eşiklerin düşürülmesi ile ağrıya periferik ve merkezi duyarlılığı içerir [21, 36, 37]. Özellikle Thiele masaj tekniğinin pelvik taban kas hipertonusi, KPA, interstisyel sistit ve disparonisi olan kadınlarda pelvik taban miyaljisini iyileştirdiği, ağrı düzeylerini azalttığı ve cinsel işlevi iyileştirdiği bulunmuştur [32-34]. Katılımcılar tarafından ifade edilen PTF tedavisinden yüksek memnuniyet oranları, bu çalışmanın pozitif klinik ve sonografik bulguları ile birlikte göz önüne alındığında, klinisyenlerin endometriozisli kadınların multidisipliner yönetiminde PTF kullanımını pelvik taban hipertonusi ve yüzeysel disparonide ek bir terapötik strateji olarak düşünceleri gerektiğine inanıyoruz [40].



kullanımını pelvik taban hipertoni ve yüzeysel disparonide ek bir terapötik strateji olarak düşünmeleri gerektiğine inanıyoruz [40].

Sonuç: Sonuç olarak TFP, DİE'li kadınlarda pelvik taban kas relaksasyonunu, yüzeysel disparoniyi ve KPA'yı iyileştirmede etkili görünmektedir. Bu nedenle, çalışılan fizyoterapi protokolü, DİE'li kadınlarda sıklıkla tehlikeye giren hastaların yaşam kalitesini ve cinsel yaşamını iyileştirebilir. Mevcut duruma özel, multidisipliner bakım [40] bağlamında, PTF, DİE'li kadınlar, özellikle yüzeysel disparoni ve CPP'li kadınlar için ek bir geçerli, minimal invaziv, yenilikçi ve iyi tolere edilen terapötik seçeneği temsil edebilir.

Akıntıya karşı durmak



Mixovul

Metronidazol 750 mg
Mikonazol Nitrat 200 mg
Lidokain 100 mg

3 Ovül
Trivag Ovül^{300 mg/200 mg/100 mg}
Tinidazol
Tiokonazol
Lidokain



7 GÜN



3 GÜN
1x1

Ürün adı: MIXOVUL 750 mg/200 mg/100 mg ovül. Bileşimi: Her ovülde 750 mg Metronidazol, 200 mg Mikonazol nitrat, 100 mg Lidokain. Farmakolojik özellikler: Antibakteriyel, antiprotozoal, antifungal, anestetik. ATC Kodu: G01AF20. Endikasyonlar: Kandidal vulvovajinit, bakteriyel vajinoz ile karma vajinal enfeksiyonlar. Pozoloji ve uygulama şekli: Tedaviye başlarken 7 gün süreyle akşamdan birer ovül tekrarlayan dirençli vakalarda 14 gün süreyle, akşam 1 vajinal ovül. Yalnız intravajinal kullanımı içindir. Kontrendikasyonlar: Bileşimindeki maddelere karşı aşırı duyarlılığı olanlarda, tedavi sırasında veya tedavi bitiminden en az 3 gün sonrasında alkol kullananlarda, tedavi sırasında veya son 2 hafta içinde disülfiram kullananlarda, gebeliğin ilk üç ayında, porfiri, epilepsi ve ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğunda kullanılmamalıdır. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Disülfiram benzeri reaksiyon görülebileceğinden tedavi süresince ve bitiminden 3 gün sonrasında kadar alkol alınmamalıdır. Cinsel olgunluğa erişmemiş kız çocuklarında ve bakirelerde kullanılmamalıdır. Lastikte hasar yapılabileceğinden ovüller kontraseptif diyafram ve prezervatifle temas etmemelidir. Diğer vajinal ürünler (örn. tampon, duş ve spermisid) ile birlikte kullanılmamalıdır. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Alkol, amiodaron, astemizol, terfenadin, disülfiram, fenitoin, fenobarbital, flurourasil, karbamazepin, litiyum, oral antikoagülanlar, siklosporin, simetidin, asenokumarol, anisindion, dikumarol, fenindion, fenpropukonon, varfarin, sisaprid, fentanil, glibenklamid, oksibutidin, oksikodon, pimozid, teltredin, trimetresat, antiaritmik ürünler, propranolol ile etkileşim görülebilir. Gebelik ve Laktasyonda kullanımı: Gebelik kategorisi C'dir. Gebeliğin ilk trimestrinde kullanılmamalıdır. Metronidazol anne sütüne geçtiğinden tedavi sırasında bebek süten kesilmelidir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Baş dönmesi, ataksi, yorgunluk ve halsizlik yapılabileceğinden, motorlu araç ve makine kullanımını etkileyebilir. İstenmeyen etkiler: Vajinal akıntı, vajinit, vulvovajinal iritasyon, pelvik rahatsızlık, baş dönmesi, baş ağrısı. Ambalajın niteliği ve içeriği: 7 vajinal ovül, 7 parmaklık ve kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda. Fiyat/fiyat tarihi: 59,34 TL/Mays 2022. Ruhsat tarihi-no: 10.12.2012-246/60. Ruhsat Sahibi: Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Son Güncelleme: Mays 2022 (P12V1). Reçeteli satılır. Ürünlerimiz ile ilgili advers olayları hastagüvenligi@bilimilac.com adresine e-posta göndererek veya 0850 226 27 00 iletişim numarasını arayarak ürün güvenliği sorularınıza bildirebilirsiniz. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz: Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş. 34440 Beyoğlu/İstanbul. www.bilimilac.com

Ürün adı: TRIVAG 300 mg/200 mg/100 mg OVÜL. Formülü: Her bir ovül 300 mg tinidazol, 200 mg tiokonazol, 100 mg lidokain içerir. Farmakolojik özellikler: Tiokonazol in vitro olarak maya ve mantarlara karşı yüksek etkinlikte sahip sentetik antifungal bir ajandır. Tinidazol protozoonlara ve zorunlu anaerob bakterilere etkilidir. Lidokain amid tipi lokal anestetik bir ajandır. ATC Kodu: G01AF20. Endikasyonlar: Candida albicans'ın oluşturduğu kandidal vulvovajinit; Gardnerella vaginalis ve anaerob bakterilerin oluşturduğu bakteriyel vajinoz ve Trichomonas vaginalis'in oluşturduğu trikomonal vajinit ile mist vajinal enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Pozoloji ve uygulama şekli: Gece yatmadan önce bir ovül, 3 gün süreyle uygulanır. Kontrendikasyonlar: Bileşimindeki etkin maddelere veya bunların türevlerine karşı aşırı duyarlılığı bulunanlarda, gebeliğin ilk üç ayında, emzirme döneminde, organik nörolojik bozukluğu bulunanlarda, kan diskrazisi tablosu veya geçmişi bulunan hastalarda. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri: Vajinal yoktan kullanılmamalıdır. Geçici lökopeni ve nötrojeni getirebilir. Tedavi süresince ve tedavi bitikten 3 gün sonrasında kadar alkol alınmamalıdır. Cinsel olgunluğa erişmemiş kız çocuklarında ve bakirelerde kullanılmamalıdır. Kardiyovasküler hastalıkları olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Kontraseptif diyafram ve prezervatifle temas etmemelidir. Lidokain özellikle yüksek dozda ve geniş deri yüzeylerine, bilhassa da oklüzyon altında uygulanığında kalp ritmi bozulabilir, nefes alma zorluğu, koma ve hatta ölüme yol açabilmektedir. Spermisidler, vajinal duşlar veya vajinal yıkama uygulanan diğer ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. Trikomonal vajinit vakalarında eş tedavisi de gereklidir. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri: Asenokumarol, anisindion, dikumarol, fenindion, fenpropukonon, varfarin, kolestiramin, simetidin, siklosporin, disülfiram, flurourasil, fosfenitoin, ketokonazol, litiyum, fenobarbital, fenitoin, rifampin, takrolimus, CYP3A4 indükleyicileri/inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında tinidazolin emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir. Tiokonazolün emilmesine bağlı olarak oksikodon ile etkileşim görülebilir. Propranolol, simetidin, antiaritmik ürünler, fenitoin veya barbitüratlar ile lidokainin emilmesine bağlı olarak etkileşim görülebilir. Gebelik ve Laktasyonda kullanımı: Gebelik kategorisi C'dir. Tinidazol anne sütüne geçtiğinden emzirme döneminde tedavi sırasında bebek süten kesilmelidir. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler: Araç ve makine kullanımı yeteneği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. İstenmeyen etkiler: Gücsüzlük, bitkinlik, halsizlik, baş ağrısı, baş dönmesi, ağzda metalik/acı tat, mide bulantısı, anoreksi, iştahsızlık, midede gaz toplanması, dispepsi, abdominal kramp, epigastrik rahatsızlık, kusma, konstipasyon, idrar renginde koyulaşma yaygın sıkıntıdır. Ambalajın niteliği ve içeriği: 3 vajinal ovül ve 3 parmaklık karton kutuda. Fiyat/fiyat tarihi: 43,72 TL/Mays 2022. Ruhsat tarihi-no: 29.09.2017-2017/742 Ruhsat Sahibi: Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Son Güncelleme: Mays 2022 (P7V1). Reçeteli satılır. Ürünlerimiz ile ilgili advers olayları hastagüvenligi@bilimilac.com adresine e-posta göndererek veya 0850 226 27 00 iletişim numarasını arayarak ürün güvenliği sorularınıza bildirebilirsiniz. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz: Bilim İlaç San. ve Tic. A.Ş. 34440 Beyoğlu/İstanbul. www.bilimilac.com

ENDOMETRİOZİS VE KANSER İLİŞKİSİ

Derya KILIÇ, Hakan YETİMALAR

Endometriozis, endometrium benzeri dokuların uterin kavite dışında ektopik yerleşimi ile karakterize jinekolojik bir hastalıktır (1). Östrojene bağımlı kronik inflamatuvar süreçle karakterize bu hastalık reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %10'unu etkiler (2). Endometriozis, makroskopik prezentasyon şekli gözönüne alındığında overyan endometrioma (OE), derin endometriozis (DE) ve superfisiyel peritoneal endometriozis (PE) olmak üzere 3 ana gruba ayrılrsa da, klinik prezentasyonunu belirleyen subgruplar aslında henüz belirlenememiştir ve bu konu hala araştırma konularının güncel bir kolunu oluşturmaktadır (2,3).

Temel klinik özelliklerine baktığımız zaman endometriozis benign vasıfta olmakla birlikte lokal ve uzak odaklarının gelişmesi, invaziv yapısı ve çevre dokulara zarar vermesi, apoptozise karşı dirençli olması gibi malign lezyonlara benzer özellikler taşımaktadır (4). Aynı zamanda kanser gelişimi için risk faktörü olduğu bilinen kronik lokal ve sistemik inflamatuvar bir ortam oluşturmaktadır (4). Endometriozis ayrıca birçok kanserle ortak risk faktörü taşımaktadır (5, 6). Tüm bunların sonucunda, endometriozisli kadınların daha yüksek kanser riski olup olmadığı konusu literatürde özellikle son 10 yıl olmak üzere uzun süredir ilgi uyandıran bir konu olmaya devam etmiştir (7).

Endometriozis ve olası kanser ilişkisi ilk olarak 1925'de Sampson'ın overyan endometrial dokudan endometrial karsinom gelişimini tariflemesiyle ortaya atılmış (8) ve bu hipotez 1953'de Scott'un endometriotik lezyonlardaki malign transformasyonları ve benzerlikleri tariflemesiyle desteklenmiştir (9). Devamında çeşitli araştırmalar endometrioziste;

apoptozisin engellenmesi, neo-vaskülarizasyon, uygun mikroçevre değişikliği oluşması, kök hücre disregülasyonu ve metastaz gibi kanserler ile ortak çeşitli anatomik ve fizyolojik değişikliklerin olası mekanizmaları üzerinde yürütülmüştür. Çok yakın zamanda yeni jenerasyon sekanslama yöntemleri ile ise hem overyan endometriozis hem de derin endometriozis olgularının yaklaşık %20'sinin somatik kanser sürücü mutasyonları ciddi oranda ihtiva ettiği gösterilmiştir (10). Ancak bu mutasyonların çoğu sağlıklı kadınların ötopik endometriumlarında da gösterilmiştir ve klinik önemi henüz tam olarak anlaşılammıştır (11). Populasyon bazlı çalışmalarda ise endometriozisin bazı kanser türleri açısından yüksek risk ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4) ve geniş ölçekli çalışmalar sonucunda endometriozis zemininde overyan karsinom görülme oranının yaklaşık %2' civarında olduğu bildirilmiştir (12).

Endometriozisli kadınlarda kanser riskini belirlemek; bu kadınların uzun dönem takiplerinde kanser taraması ve önlenmesi yaklaşımlarının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir (13). Ayrıca kanser ile ilişkisini sağlayan linklerin bulunması, endometriozis patofizyolojisini de daha iyi anlamamızı sağlayacaktır. Mikro ve makro hastalığın moleküler karakteristiklerini çözümlmek prognostik subgrupların belirlenmesine de olanak sağlayacaktır.

Endometriozis ve İlişkili Kanserler

Endometriozis özellikle epitelyal over kanseri (EOK) ile benzer etyolojik faktörler (yüksek gonadotropin seviyeleri, zarar görmüş over epiteli, kronik inflamasyon), koruyucu faktörler (oral kontaseptifler, tubal ligasyon, histerektomi, gebelik), risk faktörleri (erken menarj, geç menapoz), patojenik mekanizmalar (aile predispozisyonu, immunolojik faktörler, hücre adezyon molekülleri, anjiyogenik faktörler) paylaşmaktadır (14). Bütün bu veriler endometriozisli kadınların özellikle EOK açısından daha yüksek riskli olup olmadığı sorusunu gündeme taşımıştır. Bununla birlikte, EOK Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadın kanserlerinin %3'ünü oluşturur, en ölümcül jinekolojik kanserdir ve tüm kanserler içinde en ölümcül beşinci kanserdir (15).

Epidemiyolojik datanın incelendiği 2011 tarihli bir araştırmada endometriyozis ile jinekolojik kanserler ve meme kanseri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (16). Bu analize göre endometriyozis olgularında sadece over kanseri ve meme kanseri riskinin arttığı saptanırken, serviks kanseri riskinin azaldığı bildirilmiştir. Endometriyozis ile ilişkili over kanseri olgularının bir kümelenme göstererek daha erken yaş, erken evre, düşük grade ve iyi prognoz eğilimli oldukları da ayrıca not edilmiştir.

Over kanseri ve endometriyozis arasındaki ilişkiyi araştıran geçmiş tarihli metaanalizlerde; 1990–2012 çalışmaları derleyen Kim ve ark., 21 olgu kontrol veya kohort çalışması saptamış, EOK gelişimi açısından relatif risk (RR)=1.27 (95% güven aralığı (CI) ¼ 1.21–1.32) olarak tespit etmişlerdir (17). Sadece endometriyozis olgularını içeren ayrıca 5 çalışmayı incelediklerinde ise EOK gelişimi açısından RR =1.80 (95% CI ¼ 1.28–2.53) olarak saptamışlardır. Ardından Wang ve ark. 2016 yılında 12 olgu kontrol çalışmasını inceleyerek endometriyozisli olgularda EOK gelişimi açısından artmış risk (Odds oranı (OR)=1.42 (95% CI ¼ 1.28–1.57) bildirmişlerdir (18).

Sonrasında 2019 yılında; endometriyozis ve jinekolojik kanserlerin ilişkisini inceleyen 1997 ve 2017 yılları arasında yayınlanan 25 çalışmayı (19) ve 1989 -2018 yılları arasındaki endometriyozis ve ekstraoveryan maligniteleri inceleyen 32 çalışmayı (20) içeren iki ayrı metaanaliz yayınlandı. Li ve ark. (19) EOK endometriyozis arasındaki ilişkisi açısından artmış risk (RR=1.96 (95% CI¼1.69–2.29)) bildirirken endometrial kanser ve servikal kanserle istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadığını bildirdiler. Bununla birlikte Gandini ve ark. (20) yapmış oldukları metaanalizde endometriyozis ve servikal kanser arasında ters assosiasyon ve endometrial kanser ile endometriyozis arasında pozitif korelasyon bildirdiler (RR =1.38 (CI ¼ 1.10–1.74)). Ayrıca daha fazla tiroid kanseri raporladılar, ancak meme kanseri ve kutanöz melanom ile ilgili görünür ilişki saptamadılar. Fakat bu metaanalizlere dahil edilen çalışmalar metodolojik olarak incelenmemiştir ve hastalık heterojenliği gözardı edilmiştir.

Endometriyozis ve kanser ilişkisini inceleyen 2021 tarihli meta-analizde 49 çalışma analiz edilmiş ve sonuçta over kanseri (RR = 1.93, 95% CI = 1.68–2.22), tiroid kanseri (RR = 1.39, 95% CI =1.24–1.57) ve az olarak da meme kanseri riskinin arttığı (RR = 1.04, 95% CI = 1.00–1.09) bulunurken, servikal kanserin azaldığı (RR = 0.68, 95% CI = 0.56–0.82) rapor edilmiştir (4). EOK için artmış risk en kuvvetli olarak berrak hücreli (RR = 3.44, 95% CI = 2.82–4.42) ve

endometrioid (RR = 2.33, 95% CI = 1.82–2.98) histolojik tip için izlenmiştir. Ancak bu metaanalizde çalışmalar içerisinde ciddi oranda bias riski rapor edildiği de göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmalar arasında etkili bir heterojenlik vardır ve over kanseri için bir diğer bias da nedensel çıkarımın birçok çalışmada dikkate alınmayan zamansallık gerektirdiğidir. Endometriozisli hastaların takipleriyle ilgilenen klinisyenlerin bu potansiyel ilişkileri gözönünde bulundurması gerekmektedir.

Endometrioziste Kanser İlişkili Mutasyonlar (CAM)

Somatik mutasyonlar, nükleotid sekanslarındaki kalıcı ve geri dönüşü olmayan değişiklikler olarak tanımlanır. Endometriotik lezyonlarda da kromozomal anöploidi, heterozigotluk kaybı, kopya/sayı değişiklikleri, genomik değişiklikler gibi çeşitli mutasyonlar 1990' lardan beri tespit edilmiştir (21). Rastgele meydana gelen ve taşıyıcılarına hiçbir uyumluluk sağlamayan 'yolcu' mutasyonlarının aksine (22), kanser 'sürücü' mutasyonlar veya kanser ilişkili mutasyonlar (Cancer Associated Mutations; CAM) çoğalma, hayatta kalma ve tümör hücrelerinin metastatik eğilimini belirlemede kritik olan yollarda yer alırlar (23). Bu nedenle geçmişte CAM' ların endometriozis gibi benign durumlarda nadir olduğu, çoğunlukla malignite öncesi dönemde mevcut olduğu ve en sık metastatik kanser veya metastatik potansiyeli olan lezyonlarda olduğu düşünülmüştür (23). Ancak yeni jenerasyon sekanslama (NGS) teknolojilerinin keşfi ve kolay ulaşılabilirliği ile genetik farklılıkların ve somatik mutasyonların tespit edilebilme hassasiyeti önemli ölçüde artmış ve hata oranları önemli ölçüde azalmıştır. Hatta hata düzeltilmeli NGS teknolojileri ile düşük frekanslı mutasyonların tespiti daha da kolaylaşmış ve hata oranları daha da azaltılmıştır. Günümüzde hata düzeltilmeli NGS teknolojileri %0,001–0,1 aralığındaki mutasyonları tespit edebilmektedir (24). Teknolojideki bu ilerlemenin sonucu olarak, bazı benign hastalıklarda ve hatta fizyolojik olarak normal olan dokularda önceki verilere göre daha yüksek somatik mutasyon oranları bildirilmeye başlamıştır (24).

Normal endometrium somatik mutasyonları ve hatta bazı CAM' ları barındırabilir. Aslında, son zamanlarda görünüşte normal endometriumdaki en yaygın CAM' ların KRAS ve PIK3CA olduğu gösterilmiştir (25). Moore ve ark. ayrıca KRAS, PIK3CA, PIK3R1, ARHGAP35, FBXW7, fibroblast growth factor receptor 2 (FGFR2), PP2R1A, PTEN, zinc finger homeobox 3 (ZFHX3), and AT-rich

interaction domain 5B (ARID5B)' olmak üzere ektopik endometriumda ve endometriozis ilişkili overyan kanserde de saptanmış olan çeşitli CAM'ların normal endometriumda da varlığını göstermiştir (26). Kanser ilişkili mutasyonların immunohistokimyasal analiz ile beraber incelendiği yakın zamanlı bir çalışmada histerektomi ya da iatrojenik prosedür uygulanan 110 kadının endometrial dokuları incelenmiş ve bu kadınların %51-64' ünde herhangi bir malignite işareti olmadan en sık KRAS (%28.2), PIK3CA (%12.7) ve PTEN (%27.3) olmak üzere CAM taşıdıkları saptanmıştır (25).

Yine bu bulgulara dayanarak, Suda ve ark. ötopik endometriumdan kaynaklanan overyan endometriozisin patogenezi retrograd menstruasyon ile açıklayan makul bir hipotez ortaya atmıştır. Bu hipoteze göre; seçici avantajlar sağlayan CAM' ları taşıyan ötopik endometrium retrograd menstruasyon yoluyla periton boşluğuna döküldüğünde bu durum klonal genişleme ile sonuçlanır ve nihayetinde endometriozisle sonuçlanır (27). Başka bir deyişle, endometriozis seçici avantajlar sağlayan CAM' ları barındıran kusurlu bir endometriumdan kaynaklanmaktadır.

Endometrioziste kanser ilişkili mutasyonlar ve malign transformasyon

Overyan endometriozis ve bazı EOK histotipleri arasındaki bağlantı artık belirgin olarak gösterilmiştir (4, 28). OE olgularında artan risk, odds oranı tipik olarak 1,3 ile 3 arasında değişmekle birlikte oldukça ılımlıdır (4, 18, 19, 20). Bununla birlikte, ekstraoveryan endometriozisten kaynaklanan kanser olguları ise nadirdir ancak bildirilmiştir (4, 18, 19, 20). Malign transformasyon riskindeki bu belirgin farklılık OE ve ekstraoveryan endometriozis arasındaki birkaç ayırmadan kaynaklanır. İlk olarak, overyan doku ekstraoveryan bölgelere göre çok daha yüksek östrojen konsantrasyonuna sahiptir. Hiperöstrojenizm, CYP1B1'nin de artan ekspresyonu ile (özellikle OE lezyonlarında) mutagenез ve CAM artışı için elverişli bir mikroçevre ile sonuçlanır. OE lezyonlarında ekstraoveryan endometriozise göre daha yüksek ERβ ekspresyonu (inflamasyon ile ilişkili) da izlenir. Endometriozis ilişkili mutasyonlar ekstraoveryan bölgelerde daha uzun sürebilir. DE' li kadınlara gelince, genellikle OE' li kadınlardan daha yaşlıdır. Bu olgularda, yaş ilişkili hücre bölünme hızı azalmış olduğu ve dolayısıyla CAM geliştirme oranları daha düşük olduğu için malign transformasyona dönüş oranları azalmış olabilir (4) farklılığa atfedilebilir.

Epitelyal over kanseri olgularının büyük çoğunluğu kalıtsal değildir ve endometriozis ilişkili overyan kanserler çoğunlukla endometrioid ve clear-cell histolojik tiplerindedir (28). Bu iki histolojik tipte EOK CAM' ları (ARID1A, B-Raf proto-oncogene, serine/ threonine kinase (BRAF), PIK3CA, KRAS, PP2R1A, PTEN, CTNNB1, ARID1B, PIK3R1 and MLL3) olmak üzere belirtilmiştir (29, 30). Dikkat çekici şekilde OE ve ekstraoveryan endometrioziste de tüm bu CAM' ların varlığı bildirilmiştir (7, 28). Daha da ilginç, daha önce de bahsedildiği gibi tüm bu CAM' ların varlığı normal endometrial dokuda da gösterilmiştir (7, 28).

Bulun ve ark. derlemelerinde; ARID1A, PIK3CA ve PTEN mutasyonlarının overyan endometriozisin malign transformasyonunda rol alabileceklerini bildirmişlerdir (28). EOK ve dirençli endometriozis olguları sıklıkla ARID1A ekspresyon kaybını paylaşırlar (31) ve deneysel veriler endometriozisin indüklediği malign transformasyonda ARID1A, KRAS ve PIK3CA mutasyonlarının rol aldığı yönündedir. ARID1A mutasyonları ayrıca ilginç olarak sıklıkla endometrioid karsinomlarda da izlenmektedir (32). Yine de insanlarda, CAM' lardan herhangi birini barındıran endometriotik lezyonların kanserle eşdeğer olmadığı unutulmamalıdır. Histolojik olarak normal endometrium da bu mutasyonları taşıyabilir. Ayrıca fibrojeniz ilerledikçe ve zamanla CAM' lar kazanılabilir. Yaş ve oksidatif stres gibi birkaç ortak payda epigenetik değişikliklerin yanı sıra hem CAM' ları hem de fibrojenizi tetikleyebilir (33).

Malign transformasyon için CAM'lerin doğru türünü ve kombinasyonunu biriktirmek uzun yıllar alabilir ancak teorik olarak cerrahi olarak çıkarılmamış tüm endometriotik lezyonların malign transformasyon potansiyeli mevcuttur (7). Bu durumda tüm görünür endometriotik lezyonların radikal ekstirpasyonu önemli ölçüde azaltılmış bir EOK riski ile sonuçlanır (34). Ancak yapılacak olan cerrahi girişimin adezyon, organ hasarı ve over rezerv kaybı riskini artırdığı ve rezidüel lezyonlar kalabileceği de düşünülerek dikkatli ve makul bir şekilde uygulanmalıdır. Eğer ameliyat yapılacak ise mümkünse tüm lezyonlar çıkarılmalıdır (34). Üstelik mutlak malignite gelişim riskinin düşük olduğu ve esas olarak hücre bölünmesini baskılayan medikal tedavinin CAM' ların ortaya çıkmasını ve çoğalmasını da önlediği için iyi bir alternatif olduğu unutulmamalıdır.

Endometriozisli kadınlarda kanser riskini belirlemek birkaç açıdan önemlidir. Birincisi endometriozis genç yaşlarda tanı alan bir hastalıktır ve endometriozisli kadınların uzun vadeli yönetimi açısından kanser taraması ve yönetim stratejilerinin belirlenmesi önemlidir (35). İkincisi endometriozisin kanserle bağlantısının tespit edilmesi endometriozis patofizyolojisini daha iyi anlamamıza ve prognostik subgrupların belirlenmesine katkıda bulunacaktır. Bununla birlikte bu subgruplar arasındaki klinik davranış farklılığını oluşturan moleküler yollar halen endometriozisin en önemli araştırma konularından birini oluşturmaktadır.

Sonuç olarak; overyan endometriomalar başta olmak üzere endometriozisin EOK geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (4, 7, 28). Genç kadınlarda ileri yaşlarda devam eden endometriozis, malign dönüşüm için uzun bir zaman aralığı oluşturur. Ancak mutlak riskin ne kadar yüksek olduğu sorusu tam olarak net değildir. Kesin olmayan şey ayrıca bu ilişkinin ne kadar nedensel olduğudur. PIK3CA, PTEN ve ARID1A'nın somatik mutasyonları muhtemelen hastalığın ilerlemesinde ve maligniteye dönüşümde rol oynar (7, 28). Hangi hastaların en fazla risk altında olduğunu belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, . Abrao MS, Bush D, Kiesel L, Tamimi R, Sharpe-Timms KL et al. . World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. Hum Reprod 2017;32:315–324.
2. Bulun SE. Endometriosis. In: Strauss J, Narnieri R, eds. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Philadelphia, PA: Elsevier 2018:609–642.
3. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril 1997;68:585–596.
4. Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, et al. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2021;27(2):393-420.
5. Shafrir AL, Farland LV, Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan . K, Missmer SA. Risk for and consequences of endometriosis: a critical epidemiologic review. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018;51:1–15.
6. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noe M, Horlings HM, Lum A, Jones S, Senz J, Seckin T et al. Cancer- associated mutations in endometriosis without cancer. N Engl J Med 2017;376:1835–1848.
7. Guo SW. Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology. Hum Reprod Update 2020;26(3):423-449.
8. Sampson JA (1925) Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. Arch Surg 10(1):1–72.
9. Scott RB (1953) Malignant changes in endometriosis. Obstet Gynecol 2(3):283–289
10. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noe M, Horlings HM, Lum A, Jones S, Senz J, Seckin T et al. Cancer- associated mutations in endometriosis without cancer. N Engl J Med 2017;376:1835–1848.

11. Lac V, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Aguirre-Hernandez R, Albert . A, Lum A, Khattra J, Praetorius T, Mason M, Chiu D et al. Oncogenic . mutations in histologically normal endometrium: the new normal. J . Pathol 2019;249:173–181.
12. Poole EM, Lin WT, Kvaskoff M, De Vivo I, Terry KL, Missmer SA. Endometriosis and risk of ovarian and endometrial cancers in a large prospective cohort of U.S. nurses. Cancer Causes Control. 2017;28(5):437–445
13. Lippman SM, Abate-Shen C, Colbert Maresso KL, Colditz GA, Dannenberg AJ, Davidson NE, Disis ML, DuBois RN, Szabo E, Giuliano AR et al. AACR white paper: shaping the future of cancer prevention—a roadmap for advancing science and public health. Cancer Prev Res 2018;11:735–778.
14. Pejovic T, Thisted S, White M, Nezhat FR. Endometriosis and Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC). Adv Exp Med Biol. 2020;1242:73-87.
15. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018;68(4):284-296.
16. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. Gynecol Oncol. 2011;123(1):157-163.
17. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian . cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. Br J Cancer . 2014;110:1878–1890.
18. Wang C, Liang Z, Liu X, Zhang Q, Li S. The Association between Endometriosis, Tubal Ligation, Hysterectomy and Epithelial Ovarian Cancer: Meta-Analyses. Int J Environ Res Public Health. 2016;13(11):1138.
19. LiJ, LiuR, TangS, FengF, LiuC, WangL, ZhaoW, ZhangT, YaoY, Wang X et al. Impact of endometriosis on risk of ovarian, endo- metrial and cervical cancers: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2019;299:35–46.
20. Gandini S, Lazzeroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D, Masala G, Caini S. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: a systematic literature review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2019;134:72–81.
21. Bulun SE, Monsivais D, Kakinuma T, Furukawa Y, Bernardi L, Pavone ME, Dyson M. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. Semin Reprod Med 2015; 33(3):220–224.
22. Muller FL, Colla S, Aquilanti E, Manzo VE, Genovese G, Lee J, Eisenson D, Narurkar R, Deng P, Nezi L et al. Passenger deletions generate therapeutic vulnerabilities in cancer. Nature 2012;488:337–342.
23. Kato S, Lippman SM, Flaherty KT, Kurzrock R. The conundrum of genetic "drivers" in benign conditions. J Natl Cancer Inst 2016;108.
24. Risques RA, Kennedy SR. Aging and the rise of somatic cancer- . associated mutations in normal tissues. PLoS Genet 2018;14:e1007108.
25. Lac V, Nazeran TM, Tessier-Cloutier B, Aguirre-Hernandez R, Albert . A, Lum A, Khattra J, Praetorius T, Mason M, Chiu D et al. Oncogenic . mutations in histologically normal endometrium: the new normal. J Pathol 2019;249:173–181.

26. Moore L, Leongamornlert D, Coorens THH, Sanders MA, Ellis P, Dawson K, Maura F, Nangalia J, Tarpey PS, Brunner SF et al. The mutational landscape of normal human endometrial epithelium. *bioRxiv*. 2018:505685;10.1101/505685.
27. Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Tamura R, Mori Y, Yamawaki K, Adachi S, Takahashi T, Kase H et al. Clonal expansion and diversification of cancer-associated mutations in endometriosis and normal endometrium. *Cell Rep* 2018;24:1777–1789.
28. Bulun SE, Wan Y, Matei D. Epithelial Mutations in Endometriosis: Link to Ovarian Cancer. *Endocrinology* 2019;160(3):626-638.
29. Murakami R, Matsumura N, Brown JB, Higasa K, Tsutsumi T, Kamada M, Abou-Taleb H, Hosoe Y, Kitamura S, Yamaguchi K et al. Exome sequencing landscape analysis in ovarian clear cell carcinoma shed light on key chromosomal regions and mutation gene networks. *Am J Pathol* 2017;187:2246–2258.
30. Lu Y, Cuellar-Partida G, Painter JN, Nyholt DR, Australian Ovarian Cancer S, International Endogene C, Morris AP, Fasching PA, Hein A, Burghaus S et al. Shared genetics underlying epidemiological association between endometriosis and ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2015;24:5955–5964.
31. Chene G, Ouellet V, Rahimi K, Barres V, Provencher D, Mes-Masson AM. The ARID1A pathway in ovarian clear cell and endometrioid carcinoma, contiguous endometriosis, and benign endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2015;130:27–30.
33. Guo SW. Fibrogenesis resulting from cyclic bleeding: the holy grail of the natural history of ectopic endometrium. *Hum Reprod* 2018b;33:353–356.
34. Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006;21:1237–1242.
35. Lippman SM, Abate-Shen C, Colbert Maresso KL, Colditz GA, Dannenberg AJ, Davidson NE, Disis ML, DuBois RN, Szabo E, Giuliano AR et al. AACR white paper: shaping the future of cancer prevention—a roadmap for advancing science and public health. *Cancer Prev Res* 2018;11:735–778.

8. Clemens JQ, Meenan RT, O'Keeffe Rosetti MC, Brown SO, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence of interstitial cystitis symptoms in a managed care population. *J Urol.* 2005;174(2):576-80.
9. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn.* 1975;64(2):75-7.
10. Warren JW, Howard FM, Cross RK, Good JL, Weissman MM, Wesselmann U, et al. Antecedent nonbladder syndromes in case-control study of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Urology.* 2009;73(1):52-7.
11. Malde S, Palmisani S, Al-Kaisy A, Sahai A. Guideline of guidelines: bladder pain syndrome. *BJU Int.* 2018;122(5):729-43.
12. van de Merwe JP, Nordling J, Bouchelouche P, Bouchelouche K, Cervigni M, Daha LK, et al. Diagnostic criteria, classification, and nomenclature for painful bladder syndrome/interstitial cystitis: an ESSIC proposal. *Eur Urol.* 2008;53(1):60-7.
13. Khullar V, Chermansky C, Tarcan T, Rahnama'i MS, Digesu A, Sahai A, et al. How can we improve the diagnosis and management of bladder pain syndrome? Part 1: ICI-RS 2018. *Neurourol Urodyn.* 2019;38 Suppl 5:S66-S70.
14. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM, American Urological A. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol.* 2015;193(5):1545-53.
15. Bade J, Ishizuka O, Yoshida M. Future research needs for the definition/diagnosis of interstitial cystitis. *Int J Urol.* 2003;10 Suppl:S31-4.
16. Jiang YH, Jhang JF, Hsu YH, Ho HC, Wu YH, Kuo HC. Urine biomarkers in ESSIC type 2 interstitial cystitis/bladder pain syndrome and overactive bladder with developing a novel diagnostic algorithm. *Sci Rep.* 2021;11(1):914.
17. Ackerman AL, Lee UJ, Jellison FC, Tan N, Patel M, Raman SS, et al. MRI suggests increased tonicity of the levator ani in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecol J.* 2016;27(1):77-83.
18. Tyagi P, Janicki J, Moon CH, Kaufman J, Chermansky C. Novel contrast mixture achieves contrast resolution of human bladder wall suitable for T1 mapping: applications in interstitial cystitis and beyond. *Int Urol Nephrol.* 2018;50(3):401-9.
19. Charlanes A, Boudghene F, Chesnel C, Ciofu C, Le Breton F, Jousse M, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging: A New Tool for the Diagnosis of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Urol Int.* 2019;102(1):109-12.
20. Chaiken DC, Blaivas JG, Blaivas ST. Behavioral therapy for the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol.* 1993;149(6):1445-8.
21. Oyama IA, Rejba A, Lukban JC, Fletcher E, Kellogg-Spadt S, Holzberg AS, et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction. *Urology.* 2004;64(5):862-5.
22. Foster HE, Jr., Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naive patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol.* 2010;183(5):1853-8.
23. Haq A, Donaldson PJ, Parry JR. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* 2001;88(4):444-5.

24. Sant GR, Propert KJ, Hanno PM, Burks D, Culkin D, Diokno AC, et al. A pilot clinical trial of oral pentosan polysulfate and oral hydroxyzine in patients with interstitial cystitis. *J Urol.* 2003;170(3):810-5.
25. Nickel JC, Herschorn S, Whitmore KE, Forrest JB, Hu P, Friedman AJ, et al. Pentosan polysulfate sodium for treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: insights from a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2015;193(3):857-62.
26. Sasaki K, Smith CP, Chuang YC, Lee JY, Kim JC, Chancellor MB. Oral gabapentin (neurontin) treatment of refractory genitourinary tract pain. *Tech Urol.* 2001;7(1):47-9.
27. Katske F, Shoskes DA, Sender M, Poliakin R, Gagliano K, Rajfer J. Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. *Tech Urol.* 2001;7(1):44-6.
28. Perez-Marrero R, Emerson LE, Feltis JT. A controlled study of dimethyl sulfoxide in interstitial cystitis. *J Urol.* 1988;140(1):36-9.
29. Kuo HC. Urodynamic results of intravesical heparin therapy for women with frequency urgency syndrome and interstitial cystitis. *J Formos Med Assoc.* 2001;100(5):309-14.
30. Cox A, Golda N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, et al. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J.* 2016;10(5-6):E136-E55.
31. Kim A, Lim B, Song M, Choo MS. Pretreatment features to influence effectiveness of intravesical hyaluronic Acid instillation in refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Int Neurourol J.* 2014;18(3):163-7.
32. Nickel JC, Hanno P, Kumar K, Thomas H. Second multicenter, randomized, double-blind, parallel-group evaluation of effectiveness and safety of intravesical sodium chondroitin sulfate compared with inactive vehicle control in subjects with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Urology.* 2012;79(6):1220-4.
33. Aihara K, Hirayama A, Tanaka N, Fujimoto K, Yoshida K, Hirao Y. Hydrodistension under local anesthesia for patients with suspected painful bladder syndrome/interstitial cystitis: safety, diagnostic potential and therapeutic efficacy. *Int J Urol.* 2009;16(12):947-52.
34. Payne RA, O'Connor RC, Kressin M, Guralnick ML. Endoscopic ablation of Hunner's lesions in interstitial cystitis patients. *Can Urol Assoc J.* 2009;3(6):473-7.
35. Powell CR, Kreder KJ. Long-term outcomes of urgency-frequency syndrome due to painful bladder syndrome treated with sacral neuromodulation and analysis of failures. *J Urol.* 2010;183(1):173-6.
36. Sairanen J, Tammela TL, Leppilahti M, Multanen M, Paananen I, Lehtoranta K, et al. Cyclosporine A and pentosan polysulfate sodium for the treatment of interstitial cystitis: a randomized comparative study. *J Urol.* 2005;174(6):2235-8.

Derneğimizden Haberler

Dünyaca ünlü isimlerle, tarihin sıfır noktasında, 14-15 Mayıs 2022 tarihlerinde Harran Üniversitesi, Şanlıurfa'da, Jinekolojik Endoskopi Derneği ve Harran Üniversitesi ile birlikte Endometriozis ve Pelvik Ağrı Sempozyumu gerçekleştirdik. Sempozyum alanında dünyaca ünlü yerli ve yabancı konuşmacılar ile birlikte (Eric Bautrant, Serdar Bulun, Jorge Carrillo, Simone Ferrero, Juan Diego Villegas-Echeverri), büyük bir ilgi ile takip edildi.



18-22 Mayıs tarihleri arasında Antalya'da gerçekleştirilen **19. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi**'nde derneğimiz adına, misafir hocalarımız (Eric Baurtant, Jorge Carrillo, Simone Ferrero, Juan Diego Villegas-Echeverri) ile birlikte "Kronik Pelvik Ağrı ve Endometriozis" başlıklı oturum gerçekleştirdik.



18-21 Haziran 2022 tarihlerinde Azerbaycan da gerçekleştirilen 1. Uluslararası Medikal Forumu'na dernek olarak katkıda bulunduk ve foruma katıldık. Forum, 7 farklı ülkeden toplam 700den fazla katılımcı ile gerçekleştirildi.



5. Abdominal ve Pelvik Ağrı Dünya Kongresi'ne katılım gösterdik. Kongre 10-13 Kasım 2021 tarihlerinde Fransa'nın Lyon şehrinde gerçekleştirildi.



5th WORLD CONGRESS ON Abdominal & Pelvic Pain



7th Annual Congress of Convergences-PP



Simultaneous translation



LYON 10 > 13 NOVEMBER
ENS - École Normale Supérieure

SCIENTIFIC COMMITTEE

- Gérard Amareno (Paris, France)
- José De Andres (Valence, Espagne)
- Salvador Arlandis Guzmán (Valence, Espagne)
- Éric Bautrant (Aix-en-Provence, France)
- Marc Beer Gabel (Tel Aviv, Israël)
- Mauro Cervigni (Rome, Italie)
- Arnaud Dupeyron (Nîmes, France)
- Carlos Errando (Barcelone, Espagne)
- Katleen Jottard (Bruxelles, Belgique)
- Maria Adele Giamberardino (Chieti, Italie)
- François Golfier (Lyon, France)
- Christine Levêque (Aix-en-Provence, France)
- Amélie Levesque (Nantes, France)

COMITÉ SCIENTIFIQUE

- Nathalie Mathieu (Bruxelles, Belgique)
- Fabrice Michel (Besançon, France)
- Antoni Pessarrodona (Barcelone, Espagne)
- Gisèle Pickerine (Clermont-Ferrand, France)
- Anne Florence Planté (Aix-en-Provence, France)
- Stéphane Ploteau (Nantes, France)
- Oriol Porta (Barcelone, Espagne)
- Virginie Quistrebert (Nantes, France)
- Benoit Rabischong (Clermont-Ferrand, France)
- Thibaut Riant (Nantes, France)
- Roger Robert (Nantes, France)
- Ramón Usandizaga (Madrid, Espagne)
- Guy Valancogne (Lyon, France)

COMITÉ CIENTÍFICO

FACULTY LIST

- Erkut Attar (Istanbul, Turquie)
- Qasim Aziz (Londres, Royaume-Uni)
- Christian Baude (Lyon, France)
- Jean Marie Berthelot (Nantes, France)
- Pascal Blondelle (Bordeaux, France)
- Miguel Angel Bonillo (Valence Espagne)
- Bruno Bonnaz (Grenoble, France)
- Dominique Bonneau (Avignon, France)
- Olivier Bredeau (Aix-en-Provence, France)
- Luc Bruyninx (Bruxelles, Belgique)
- Mario Castellanos (Phoenix, Etats Unis)
- Eddy Cotte (Lyon, France)
- Muriel Doret-Dion (Lyon, France)
- Manon Duraffourg (Lyon, France)
- Jean-Luc Faucheron (Lyon, France)
- Anne Forest (Lyon, France)
- Luis Garcia Larrea (Lyon, France)
- Amandine Guinet-Lacoste (Lyon, France)

LISTE DES ORATEURS

- Sandy Hilton (Chicago, USA)
- Frédéric Houdart (La Louvière, Belgique)
- Yvonne Klinge (Dresde Allemagne)
- Gery Lamblin (Lyon, France)
- Jean-Marc Levaillant (Paris, France)
- Patrick Mertens (Lyon, France)
- Pierre Marès (Nîmes, France)
- Francois Mion (Lyon, France)
- Isabel Montes (Gran Canarias, Espagne)
- Alain Rufion (Lyon, France)
- Christian Saussine (Strasbourg, France)
- Carmelita Scheiber Nogueira (Lyon, France)
- Camille Tallet (Lyon, France)
- Juan Diego Villegas-Echeverri (Pereira, Colombie)
- Katy Vincent (Londres, Royaume-Uni)
- Véronique Vitton (Marseille, France)
- Jean Jacques Wyndaele (Bruxelles, Belgique)

LISTA DE ORADORES

Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi, Pelvik Ağrı ve Endometriozis Kliniğinde yurtdışından gelen, Dr. Eric Baurant, Dr. Jorge Carrillo ve Dr. Juan Diego Villegas onuruna resepsiyon verildi.



Pelvik Ağrı ve Endometriozis Kliniği



Pelvik Ağrı ve Endometriozis Dünyasından Haberler



IPPS 2022
25TH ANNUAL SCIENTIFIC
MEETING ON PELVIC PAIN
SEPT. 29 - OCT. 2, 2022

Hilton Orlando
Lake Buena Vista
Disney Springs® Area
Orlando, FL, USA


CONVERGENCES PP
CONVERGENCES IN PELVIPERINEAL PAIN
CONVERGENCES EN DOULEUR PELVI-PERINEALE
CONVERGENCES NEL DOLORE PELVICO PERINEALE

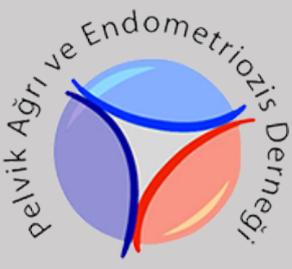
Rome
November 10-12
2022
ITALY

www.convergencespp.com

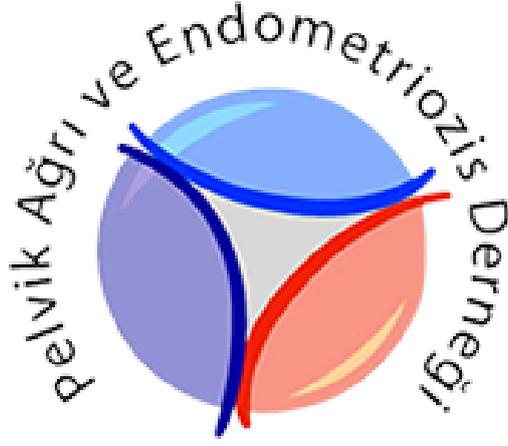
CONGRESS PRESIDENT
Mauro Cervigni

CONVERGENCES PP
Eric Bautrant - President
Roger Robert - Scientific Chair

Save the Date



Bizi Takip Edin...



Adres: Küçükbakkalköy Mah. Albay Sokak No:24 Ataşehir / İstanbul

Tel: 0 (216) 359 62 64



@paed.org.tr



www.paed.org.tr



www.pelvicpain.org