



**T.C.
Sğlık Bilimleri Üniversitesi
BURSA YÜKSEK İHTİSAS Sğlık Uygulama
ve Araştırma Merkezi**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**SIÇAN MODELİNDE ENDOMETRİOMA TEDAVİSİNDE
KULLANILAN İLAÇ VE CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN
ETKİNLİğİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE UZUN DÖNEM OVER
REZERVİNE ETKİLERİ**

Dr. Sevil zkan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BURSA YÜKSEK İHTİSAS SAğLIK UYGULAMA VE
ARAşTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ

**SIÇAN MODELİNDE ENDOMETRİOMA TEDAVİSİNDE
KULLANILAN İLAÇ VE CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN
ETKİNLİğİNİN KARşILAşTIRILMASI VE UZUN DÖNEM OVER
REZERVİNE ETKİLERİ**

Dr. Sevil zkan

Doç.Dr.Nefise Nazlı Yenigl

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecimin tüm aşamasında yanımda olan bilgisini, etik değerlerini ve cerrahi tecrübesini her zaman örnek aldığım ve alacağım danışman hocam ve aynı zamanda uzmanlık eğitimimi tamamladığım S.B.Ü Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı olan Doç. Dr. Nefise Nazlı YENİGÜL'e,

Uzmanlık eğitimim süresince tüm tecrübesi ile örnek olan, sabrı ve merhameti ile yanımda olup hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, her derdimizi vakti olmadığı zamanlarda bile dinleyeceğini bildiğim eğitim sorumlumuz sayın Doç. Dr. Burcu DİNÇGEZ'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve cerrahi tecrübeleriyle yönlendiren, bilgilerini esirgemeyen, her konuda paylaşım yapabilmekten, fikir alabilmekten ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hocalarım Doç. Dr. Nergis KENDER ERTÜRK'e ve Doç. Dr. Anıl ERTÜRK'e ,

Tüm bilgi ve birikimlerini paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Gülten ÖZGEN'e, Doç. Dr. Fatma Nurgül TAŞGÖZ'e, Doç. Dr. Feyza BAYRAM'a

Tüm asistanlık sürecimde tüm tecrübelerini tereddüt etmeden bizimle paylaşan, klinik ve cerrahi açıdan yüreklendiren ve destek olan, tecrübe kazanmamız için çabalayan, abim olarak gördüğüm hocam Doç.Dr.Süleyman Serkan KARAŞİN'e ve kıymetli uzmanımız Op. Dr. Ömür KESKİN'e ,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyup klinik deneyimlerinden çok şey öğrendiğim değerli Jinekoloji Onkoloji Cerrahi Uzmanı Op. Dr. Olcay İLHAN'a ve Perinatoloji Uzmanı Op. Dr. Kaan PAKAY'a ve birlikte çalışıp tecrübelerini paylaşan tüm uzmanlarımıza,

Asistanlık sürecimin tamamında yanımda olan, iyi-kötü her şeyi birlikte atlattığımız Dr. Seray CENGİZ'e, bu sürecin son 1 yılında hayatımın önemli bir parçası olan ve bu dönemde her zaman yanımda olup, çoğunlukla güldüğümüz ama ağlamaktan da kendimi alamadığımız zamanlar geçirdiğimiz Dr. Ezgi DUTOĞLU ve Dr. İzel Selin ÖZSOY'a, asistanlık sürecimin çekilebilir ve keyifli geçmesindeki en büyük payı olan canım eşkıdemlerime,

İsimlerini tek tek sayamadığım, kliniğimizden uzmanlığını alan çok sevgili kıdemlilerime ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Ve son olarak bugün burada olmamda belki benden çok emeği olan, her kararında, yanlışında, doğrumda arkamda duran, mutluluğumu hep kendi mutluluklarının önünde tutan, hayatta merhametin, dürüstlüğün, yardımseverliğin, emeğin, çalışmanın ne kadar önemli olduğunu bana öğreten ve kızları olmaktan gurur duyduğum canım annem ve babama, hayattaki en yakın arkadaşım olan ve tüm dertlerimi dinleyip tüm mutluluklarımda benden daha mutlu olan, kız kardeşin hayattaki en büyük şans olduğunu düşünmemi sağlayan canım kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Sevil ÖZKAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vi
FOTOĞRAF LİSTESİ.....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.ENDOMETRİOZİS	3
2.1.1.Tanımı	3
2.1.2.Epidemiyolojisi	3
2.1.3.Patogenezi.....	3
2.1.3.1.Histogenez.....	3
2.1.3.1.1.Retrograd Menstrüasyon Teori.....	3
2.1.3.1.2. Çölomik Metaplazi Teorisi.....	4
2.1.3.1.3.Lenfatik veya Hematojen Metastaz Teorisi.....	4
2.1.3.1.4.Embriyonik Kalıntı Teorisi.....	4
2.1.3.1.5.Kök Hücre Teorisi	4
2.1.3.2.Hormonal Faktörler.....	4
2.1.3.3.İmmünolojik Faktörler.....	5
2.1.3.4.Genetik Faktörler.....	5
2.1.4.Risk Faktörleri.....	6
2.1.5.Patolojisi.....	6
2.1.5.1.Makroskopik Görünüm.....	6
2.1.5.2.Mikroskopik Görünüm.....	6

2.1.6. Anatomik Yerleşimi.....	6
2.1.6.1. Ekstragenital Yerleşim.....	7
2.1.6.2. Endometrioma.....	7
2.1.7. Semptom ve Bulgular.....	7
2.1.7.1. Ağrı	7
2.1.7.2. İnfertilite.....	8
2.1.8. Tanı	9
2.1.9. Sınıflandırma.....	11
2.1.10. Tedavi.....	16
2.1.10.1. Medikal Tedavi	16
2.1.10.2. Cerrahi Tedavi	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Deney Hayvanları.....	21
3.2. Cerrahi İşlemler.....	22
3.3. Biyokimyasal İnceleme.....	25
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	26
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42

KISALTMALAR

- AFC:** Antral Folikül Sayısı
AMH: Anti Müllerian Hormon
CA-125: Kanser Antijen 125
CAMP: Siklik Adenozin Monofosfat
COX-2: Siklooksijenaz-2
E2: Östradiol
EFİ: Endometriozis Fertilite İndeksi
FSRH: Folikül Uyarıcı Hormon Reseptör
KISS1: Kisspeptin 1
KISSR: Kisspeptin Reseptörü
KOK: Kombine Oral Kontraseptif
LNG RİA: Levonergestrelli Rahim İçi Araç
MMP: Matriks metalloproteazlar
MPA: Medroksiprogesteron Asetat
MR: Manyetik Rezonans
NSAİİ: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
PG: Prostoglandin
PGE-2: Prostoglandin-2
rASRM: revised American Society Reproductive Medicine
SF-1: Steroidojenik Faktör-1
SPRM: Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri
StAR: Steroidojenik Akut Regülatör Protein
TGF-β: Transforme edici büyüme faktör β
TNF-alfa: Tümör Nekrozis Faktör alfa
USG: Ultrason
VEGF: Vasküler Endotelial Growth Faktör
VKI: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: rASRM Endometriozis Sınıflandırması

Şekil 2: Endometriozis Fertilite İndeksi

Şekil 3: ENZIAN Sınıflaması

Şekil 4: IL-6 seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

Şekil 5: VEGF seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

Şekil 6: AMH seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

Şekil 7: E2 seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

Şekil 8: CA-125 seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

Şekil 9: AMH seviyesini endometrioma medikal tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

Şekil 10: E2 seviyesini endometrioma medikal tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: rASRM Puanlamasına Göre Evreleme ve Derecelendirme

Tablo 2: Endometrioma hastalarında tedavilere göre folikül sayılarının karşılaştırması

Tablo 3: Endometrioma hastalarında tedavilere göre laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırması

Tablo 4: Endometrioma hastalarında tedavilere göre anlamlı bulunan folikül sayıları ve laboratuvar değişkenlerinin ikili grup karşılaştırması

Tablo 5: Endometrioma hastalarında uygulanan medikal tedavilere göre folikül sayılarının karşılaştırması

Tablo 6: Endometrioma hastalarında uygulanan medikal tedavilere göre laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırması

Tablo 7: Endometrioma hastalarında uygulanan medikal tedavilere göre anlamlı bulunan laboratuvar değişkenlerinin ikili grup karşılaştırması

FOTOĞRAF LİSTESİ

Fotoğraf 1: İnhaler Sevofluran Anestezisi

Fotoğraf 2: Eksize edilen uterin horn

Fotoğraf 3: Overe suture edilen uterin horn

Fotoğraf 4: Endometrioma modeli yapılmış ratta kistik lezyon

Fotoğraf 5: Kontrol grubundaki foliküllerin histolojik görünümü

Fotoğraf 6: Medikal tedavi grubundaki foliküllerin histolojik görünümü

Fotoğraf 7: Cerrahi tedavi grubundaki foliküllerin histolojik görünümü

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda sıçan modelinde oluşturduğumuz endometriomanın tedavisinde medikal ve cerrahi tedavi yöntemlerin etkinliklerini karşılaştırmayı ve uzun dönemde over rezervine ve inflamatuvar belirteçlere etkilerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmamızda 50 adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan 5 gruba ayrıldı. I.gruptaki sıçanlar kontrol grubunu oluşturdu ve bu sıçanlara sadece batin kesisi yapıp onarıldı. Overleri ile ilgili bir girişim yapılmadı. Diğer 4 gruptaki sıçanlarda anestezi altında uterin horndan yaklaşık 0.5 cm cerrahi olarak kesilip tek taraflı overe suture edilerek endometrioma modeli oluşturuldu ve 28 gün beklendi. Endometrioma oluşturma operasyonu sırasında 2 boynuzu olan sıçan uterusunun bir boynuzu kesilerek tek taraflı over dokusuna dikildi. 28 gün sonunda endometrioma modeli oluşturuldu. Endometrioma oluşturulan sıçanlardan grup II'yi oluşturan sıçanlara 10 mcg/gün dionegeest, grup III'ü oluşturan sıçanlara 10 mcg/gün dienogest +etinil östradiol, grup IV'ü oluşturan şıçanlara 10 mcg/gün dienogest+estradiol valerat 28 gün intraperitoneal olarak verildi. Grup V'i oluşturan sıçanlara ise cerrahi kistektomi yapılarak sonrasında 28 gün takip edildi. 28 gün sonunda tüm gruplarda bulunan ratlar Sevofluran anestezisi ile sakrifiye edildi, hormonal ve metabolik testlerin tayini için intrakardiyak kan alındı ve sıçanların uterus ve overleri histopatolojik inceleme için toplandı, folikül sayımı yapılarak gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Kanlar ELISA yöntemi ile çalışılıp AMH, CA-125, Estradiol, TNF-alfa, VEGF, IL-6 seviyeleri tespit edildi.

Bulgular: Çalışmaya toplam 50 sıçan dahil edildi. Medikal ve cerrahi tedavi grupları ile kontrol grubunun folikül sayılarının karşılaştırıldı. Primordiyal, primer, sekonder, tersiyer ve atretik folikül sayısının en az bir grupta diğerlerinden farklı olduğu saptandı. IL-6, VEGF, AMH, E2, CA125 seviyesi bakımından medikal tedavi ve kontrol grubu arasında, cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında, medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. TNF-alfa seviyesi bakımından cerrahi tedavi grubu ve kontrol grubu arasında, cerrahi tedavi grubu ve medikal tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Üç tedavi grubu

arasında IL-6, TNF-alfa, VEGF ve CA125 seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, AMH ve E2'nin en az bir grupta diğerlerinden farklı olduğu saptandı.

Sonuç: Ovarian endometriozis tedavisinde uzun dönem over rezervinin korunması için yaklaşımlar cerrahiden medikale doğru kaymıştır. Endometrioma tedavisinde medikal tedavi folikül sayısının korunması açısından cerrahi tedaviye tercih edilebilir. Medikal tedaviler arasında dienogest içeren KOK'ların uzun dönem etkilerinin sadece dienogest içeren preparatlar gibi başarılı olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: Endometrioma, dienogest, kombine oral kontraseptif, etinil östradiol, östradiol valerat



ABSTRACT

COMPARISON OF THE EFFICACY OF MEDICAL AND SURGICAL TREATMENT METHODS FOR ENDOMETRIOMA IN A RAT MODEL AND THEIR LONG-TERM EFFECTS ON OVARIAN RESERVE

Aim: In our study, we aimed to compare the effectiveness of medical and surgical treatment methods in the treatment of endometrioma induced in a rat model and to investigate their long-term effects on ovarian reserve.

Materials and Methods: In our study, 50 female Wistar Albino rats were divided into 5 groups. The rats in Group I constituted the control group, where only an abdominal incision was made and repaired without any intervention on the ovaries. In the other 4 groups, under anesthesia, approximately 0.5 cm of the uterine horn was surgically cut and sutured to one ovary to create an endometrioma model, and a waiting period of 28 days followed. During the endometrioma induction surgery, one horn of the two-horned rat uterus was cut and sutured to one ovary. After 28 days, the endometrioma model was established. The rats in Group II received 10 mcg/day of Dienogest intraperitoneally, the rats in Group III received 10 mcg/day of Dienogest + Ethinyl Estradiol intraperitoneally, and the rats in Group IV received 10 mcg/day of Dienogest + Estradiol Valerate intraperitoneally for 28 days. The rats in Group V underwent surgical cystectomy followed by a 28-day observation period. At the end of the 28 days, all the rats were sacrificed under Sevoflurane anesthesia, intracardiac blood was collected for hormonal and metabolic tests, and the uterus and ovaries were collected for histopathological examination. Follicle counts were performed and differences between the groups were statistically evaluated. Blood samples were analyzed using ELISA to determine levels of AMH, CA-125, Estradiol, TNF- α , VEGF and IL-6.

Results: A total of 50 rats were included in the study. The follicle counts of the medical and surgical treatment groups were compared with the control group. It was found that the numbers of primordial, primary, secondary, tertiary, and atretic follicles were different in at least one group compared to the others. There was a statistically significant difference between the medical treatment and control groups, the surgical

treatment and control groups, and the medical treatment and surgical treatment groups in terms of IL-6, VEGF, AMH, E2, and CA125 levels. In terms of TNF-alpha levels, a statistically significant difference was found between the surgical treatment group and the control group, and between the surgical treatment group and the medical treatment group. While no statistically significant difference was found among the three treatment groups in terms of IL-6, TNF-alpha, VEGF, and CA125 levels, AMH and E2 levels were found to be different in at least one group compared to the others.

Conclusion: In the treatment of ovarian endometriosis, approaches have shifted from surgery to medical treatment to preserve long-term ovarian reserve. In the treatment of endometrioma, medical treatment may be preferred over surgical treatment in terms of preserving follicle count. Among medical treatments, we can state that combined oral contraceptives (COCs) containing dienogest are as successful in long-term effects as preparations containing only dienogest.

Keywords:Endometrioma, Dienogest, Rat, Ethinyl Estradiol, Estradiol Valerate

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, tüm etnik ve sosyal gruplar arasında genç kızlar da dahil olmak üzere üreme çağındaki kadınların %10'unu etkileyen, uterus dışında endometriyal benzeri doku varlığı ile karakterize, malign olmayan östrojene bağımlı kronik bir durumdur. Endometriozisin nedenleri henüz belirlenmemiştir. Endometriozis dismenore, kronik pelvik ağrı, disparoni, diskezi semptomlarıyla ilişkilidir, endometriozisli kadınlarda %50'ye yakın oranda yaşam kalitesi bozulmasıyla birlikte infertilite görülür (1).

Ovaryen endometriozis, endometrioma olarak adlandırılır ve en sık görülen endometriotik lezyon olarak değerlendirilir. Kronik pelvik ağrı ve infertilite ile ilişkilidir. Tedavisinde cerrahi ve medikal tedavinin yeri vardır. Cerrahi tedavi de medikal tedavi de hastalara kesin bir tedavi seçeneği sunmazlar. Fakat gözlemsel yayınlar her ikisinin de ağrı semptomlarını azaltmada başarılı olduğunu göstermektedir (2). İlaven medikal tedavide kullanılan dienogestli preparatların endometrioma boyutlarında azalma sağladığı da gösterilmiştir.

Endometriozis tedavisinde NSAİİ, kombine oral kontraseptifler , progestinler ,selektif progesteron reseptör modölatörleri (SPRM), androjenik ajanlar, gonadotropik releasing hormon analogları kullanılabilir. Dienogenest, levonorgestrel salınımlı rahim içi araç, medroksiprogesteron asetat progestinler grubunda tercih edilebilen preparatlardır.

Progestinler desidüelizasyonu ve atrofiyi indükleyerek endometrial büyümeyi engellerler. Hipofiz gonadotropin sekresyonunu ve ovulasyonu engelleyerek amenoreyi indüklerler. Endometrial matriks metalloproteinazlarının baskılanmasını sağlarlar.

Dienogest, günümüzde endometriozisin klinik tedavisinde günlük değişken dozlarda kullanılan sentetik bir progestindir ve endometriozise bağlı ağrı için etkili ve iyi tolere edilen bir tedavidir (1). Hastaların, ağrının azalması göz önüne alındığında dienogestin neden olabileceği yan etkileri (lekelenme kanamaları, baş ağrısı, bulantı, kusma, memelerde hassasiyet gibi) kabul etmeye istekli oldukları ve aynı zamanda yaşam kaliteleri ve cinsel yaşamları üzerinde de olumlu etkileri olabileceği bilinmektedir (3).Literatüre bakıldığında son yıllarda dienogeste ilave edilen östrojen ile de tedavinin sağlanabileceğini destekleyen yayınlar mevcuttur (2,3).

Endometriozis cerrahisi sonrasında over rezervinin değerlendirilmesi için bakılan AMH düzeylerinin düşük tespit edilmesi nedeniyle cerrahi sonrası over rezervinin azaldığı gösterilmiştir, Bunun sebebinin kistektomi yapılan hastalarda over dokusunun da kaybıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (4).

Literatürde endometrioma tanılı hastalarda dienogest'in tek başına kullanımı veya östrojenle kombine kullanımının ve cerrahi tedavi ile ilaç tedavilerin inflamasyona ve uzun dönem over rezervine etkilerini gösteren bir çalışma yoktur. Bu yüzden biz de çalışmamızda, rat overinde oluşturulan endometriomaların tedavisinde medikal tedavi ile cerrahi tedavinin uzun dönem over rezervi ve inflamatuvar belirteçler üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. İlâveten kullanılan medikal tedavileri de tek başına dienogest veya östrojenlerle kombine dienogest'in diye subgruplandırarak etkinliklerini ve uzun dönemde over rezervi üzerine etkilerini histolojik olarak ve biyokimyasal olarak değerlendirdik.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.ENDOMETRİOZİS

2.1.1.Tanımı

Endometriozis endometrial bez ve stromanın uterin kavite ve kas tabakası dışında bulunmasıyla ilişkili östrojen bağımlı, benign olarak sınıflandırılan bir hastalıktır (5,6).

2.1.2.Epidemiyolojisi

Endometriozisin üreme çağındaki kadınlarda görülme oranı %6-10 iken endometriozisli kadınlarda endometrioma görülme oranı %7-44'tür (7).İnfertilite ve kronik pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan hastalarda endometriozis görülme oranı %20-50'dir. Endometriozis görülme oranları asemptomatik hastalarda %1-7, infertilitesi olan hastalarda %50, kronik pelvik ağrısı olan hastalarda %70 olarak belirtilmiştir (8,9).

2.1.3.Patogenezi

2.1.3.1.Histogenez

Endometriozisin etiopatogenezini açıklamak için birden fazla teori ortaya atılmıştır. Bu teoriler retrograd menstrüasyon teorisi, çöломik metaplazi teorisi, hematojen ve lenfatik yayılım teorisi, Müllarian kalıntıların indüksiyonu teorisi, kök hücre teorisi olarak sıralanabilir (10).

2.1.3.1.1.Retrograd Menstrüasyon Teorisi

Sampson teorisi olarak da bilinmektedir. Retrograd menstrüasyon teorisi en çok kabul edilen teoridir. Bu teoriye göre menstrüasyon sırasında endometrial doku fallop tüpleri aracılığıyla retrograd olarak peritoneal boşluğa taşınmaktadır. Böylece peritoneal yüzeylere ve pelvik organlara implantasyon olmaktadır (7,11).

Retrograd menstrüasyon olan kadınların tamamında endometriozis oluşmamasında immün sistem yanıtı, genetik yatkınlık ve hormonal farklılıklar gibi faktörlerin rol oynayabileceğini akla getirmektedir (12).

Derin infiltratif endometriozis oluşumu ve ekstrapelvik endometriozis oluşumu bu teori ile açıklanamamaktadır (13).

2.1.3.1.2.Çölomik Metaplazi Teorisi

Bu hipoteze göre hormonal, enfeksiyöz, genetik ve diğer faktörlerin etkisiyle pelvik peritoneal hücrelerin metaplazisi sonucunda endometrial hücreler oluşur (14,15).

Uterus agenezisi olanlarda ya da hormon replasman tedavisi yapılan erkeklerde endometriozis görülmesi bu teori ile açıklanmaktadır (16,17). Over dokusundan endometrial glandüler ve stromal hücrelerin oluşumunun histolojik olarak gösterilmesi çölomik metaplazi teorisini desteklemektedir (16).

2.1.3.1.3.Lenfatik veya Hematojen Metastaz Teorisi

Endometrial hücreler, lenfatik sistem ya da hematojenik sistem ile uterus dışına taşınabilir. Taşınan hücrelerin implante olması ve büyümesi ile endometriozis gelişebilir. Sentinal lenf nodlarında endometrial hücrelerin görülmesi bu teori ile açıklanabilmektedir (18).

2.1.3.1.4.Embriyonik Kalıntı Teorisi

Müllerian hücre kalıntılarının uyarıcı bir faktörle indüklenmesi sonucunda endometrial hücrelerin oluştuğunu öne atan teoridir (19). Bu teori ile erkeklerde görülen endometriozis açıklanabilmektedir (20).

2.1.3.1.5.Kök Hücre Teorisi

Bu teori endometriozis gelişimindeki kök hücrelerin rolünü vurgulamaktadır. Endometriumda bulunan epitelyal kökenli ve mezenkimal kökenli kök hücreler bulunmaktadır ve bu hücreler menstruasyon süresi boyunca uterus iç tabakasının yenilenmesinde ve onarımında görevlidir. Bu teoriye göre burada bulunan kök hücreler olağandışı davranabilirler, retrograd menstruasyon ile ya da hematojenik-lenfatik yayılım ile göç ederek endometriozis oluşturabilirler (21).

2.1.3.2.Hormonal Faktörler

Endometriozis gelişmesinde kanıtlanmış en önemli hormon östrojen hormonudur. Oluşumunda ve progresyonunda östrojenin etkisi yüksektir, östrojen bağımlı bir hastalıktır. Reprodüktif dönemde görülme sıklığının fazla olması , postmenapozal hastalarda var olan semptomların gerilemesi hastalığın östrojen bağımlı olduğunu göstermektedir (22).

Yapılan çalışmalarda endometriozis odaklarının yüksek östrojen içerdiği gösterilmiştir (22). Bu odaklarda 17β-hidroksisteroid dehidrojenaz tip 1ve aromataz

enzimlerinin ekspresyonu artmışken, 17 β -hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 enzimi azalmıştır (23). PGE2 endometriumda bulunan stromal hücrelerdeki en önemli aromataz aktivatörüdür (23). Artan aromataz etkinliğine bağlı olarak siklooksijenaz tip 2 (camp-2) enzimi aktive olur ve sekonder etki olarak PGE2 (Prostaglandin E2) üretimi artar. PGE2 üretiminin artması pozitif feedback ile östrojenin etkilerini arttırır (23). Endometriotik odaklardaki transkripsiyon faktörleri aromatoz üretiminde rol oynamaktadır. Bu faktörlerden PGE2, cAMP ve steroidojenik faktör (SF-1) birçok steroidojenik genin aktive olmasını sağlar. Bunlardan başlıcası StAR (Steroidojenik Akut Regülatör Protein) proteindir. StAR endometriotik odaklarda östrojen üretiminde görevlidir (23,24).

2.1.3.3.İmmünolojik Faktörler

Menstruasyon sırasında kadınların çoğunda peritoneal kavite içinde endometrial hücreler tespit edilir ancak endometriozis bu kadınların hepsinde oluşmaz. Burada bulunan endometrial hücrelerin yok edilmesi farklı immünolojik yanıtlara göre değişmektedir (25). Endometriozis hastalarında Sitotoksik T lenfositlerin, B lenfositlerin, lökositlerin, fagositik makrofajların, monositlerin, büyüme faktörlerinin, anjiogenik faktörlerin, enflamatuar mediatör ve komplemanların aktivitesi artarken naturel killer hücrelerinin aktivitesi azalmıştır (26). Bu hastalarda aktive monosit ve makrofaj hücreleri ektopik endometrial hücreleri yok etmek yerine proliferasyonunu uyararak fagositozu inhibe eden büyüme faktörleri ve sitokin salgırlar. Böylece hastalık oluşmasına katkıda bulunur (27).

2.1.3.4.Genetik Faktörler

Endometriozis poligenik kalıtımı olan bir hastalıktır (28). Endometriozisi olan kadınların birinci derece akrabası olan kadınlarda görülme sıklığı 6-7 kat artmaktadır (29). Endometriozise neden olan tek baz mutasyonlarına bakıldığında ise Kisspeptin (KISS1), Kisspeptin reseptörü (KISSR), Folikül Uyarıcı Hormon Reseptör (FSRH) örnek gösterilebilir (30).

Endometriozis ilişkili genler WTN4, GREB1, ETAA1,ID4, CDKN2B-AS1,VEZT,FN1,FSHB,IL1A,KDR şeklinde sıralanabilir.

Endometriozis patogenezinde genlerin dışında histon metilasyonu, histon asetilasyonu, DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmaların da rolü olduğu düşünülmektedir (31).

2.1.4.Risk Faktörleri

Endometriozis riski birinci derece akrabalarında endometriozis olan kadınlarda 7-9 kat artmaktadır (32).Yapılan genetik çalışmalarda geçişin multifaktöriyel olduğu ve endometriozis vakalarının %50'sinin genetik faktörlere bağlı olduğu gösterilmiştir (32).

Endometriozis riski erken menarş, menometroraji, nulliparite öyküsü olan kadınlarda artmaktadır (33).Bu kadınlarda menstruasyona maruziyetin fazla olması retrograt menstruasyon hipotezini desteklemektedir.

Vücut kitle indeksinin (VKİ) artması endometriozis gelişme riskini azaltmaktadır (34). Endometriozis riski bel-kalça oranı düşük olan kadınlarda 3 kat fazladır (35).

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan kadınlarda endometriozis görülme sıklığı düşük olarak tespit edilmiştir (36).

Kombine oral kontraseptif (KOK) kullanan kadınlarda endometriozis riski 2 kat düşük görülmüştür (37).

Artmış fiziksel aktivite endometriozis açısından koruyucu bir faktördür (38).

Sigara ile endometriozis arasında fertil kadınlarda pozitif ilişki bulunmuştur (39). Alkol ile endometriozis ilişkisinin doz bağımlı ve pozitif korelasyon olduğu yapılan bir metaanalizde gösterilmiştir (40).

2.1.5.Patolojisi

2.1.5.1.Makroskopik Görünüm

Endometriozis lezyonları erken dönemde kırmızı renkli, peteşi şeklinde görünür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde bu lezyonlar koyu kahverengi-siyah renkli kistik bir görünüm alabilir (41). Endometriotik lezyonların etrafında skar dokusu oluşması sonucu 'barut yanığı' görünümü oluşur (42).

2.1.5.2.Mikroskopik Görünüm

Histolojik tanı aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesinin olması ile konulur:

- 1.Endometrial stromal hücre
- 2.Endometrial epitelyal hücre
- 3.Eritrosit ve hemosiderin içeren makrofaj (43)

2.1.6.Anatomik Yerleşimi

Endometriozisin en sık görüldüğü lokalizasyon overlerdir. Vücutta birçok yerde tutulum yapmakla birlikte overlerden sonra sıklıkla douglas, uterus, broad ligamentler, uterosakral ligamentler, tüpler, round ligamentler, sigmoid kolon ve apendikte tutulum yapmaktadır (44). Daha nadir olarak batın ön duvarı, retroperitoneal lenf nodları, dalak hariç gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, meme, akciğerlerde tutulum yapabilmektedir (44).

2.1.6.1.Ekstragenital Yerleşim

Ektragenital olarak en sık barsak tutulumu görülür. En sık tutulum sigmoid kolonda görülmektedir (45). Sigmoid kolondan sonra apendiks, çekum ve ileumda görüldüğü raporlanmıştır (46).

Üriner sistemde görülme oranı %1-6'dır (47). En sık mesane tutulumu görülmektedir ve mesane tutulumu olan hastalarda hematüri, dizüri, poliüri gibi semptomlara neden olmaktadır (48). Nadiren üreter ve üretra tutulumu görülebilmektedir (47).

Çok nadir görülen endometriozis tiplerinden biri torasik endometriozis sendromudur. Tutulum diyafragma, plevral yüzeyler, perikardiyal alan ve akciğer parankiminde görülebilmektedir (49).

Endometriozis sezaryen sonrası skar hattında, inguinal herni poşunda, nadiren cerrahi öyküden bağımsız el bileğinde, ekstremitelerin kruslarında, biceps kasında izlenmektedir. Hastalarda siklik ağrı ve kanama görülebilmektedir (50,51).

2.1.6.2.Endometrioma

Endometriozis en sık overlerde, %10-44 oranında tutulum yapmaktadır (52,53). Overlerde endometriozis tutulumu sonucu oluşan kistik lezyonlar endometrioma olarak adlandırılmıştır. Bu kistlere kahverengi içeriğinden dolayı çikolata kisti de denmektedir (54). Hastalık süreci endometrial dokuda sitokin ve prostoglandinlere inflamatur yanıtın oluşması ve vaskülarizasyonun artmasıyla fibröz doku oluşması şeklinde ilerler (55).

Endometrioması olan hastalarda menstrüasyon döneminden 2-3 gün önce başlayan ve menstrüasyondan 2-3 gün sonra azalarak devam eden siklik ağrı görülebilmektedir. Bu hastalarda pevik ağrı, disparoni, dismenore, bulantı, diskinezi, bel ağrısı gibi semptomlar görülebilmektedir (56,57).

2.1.7.Semptom ve Bulgular

Endometriozisi olan kadınlarda görülen en sık semptomlar pelvik ağrı, infertilite, disparoni, dismenoredir (58). Görülen diğer semptomlar dizüri, diskinezi ve depresyon olarak sıralanabilmektedir.

2.1.7.1.Ağrı

En önemli semptomdur ve genellikle tedaviye dirençli olan semptomdur. Ağrı şiddeti ile hastalığın yaygın olması arasında korelasyon bulunmayabilir. Ağrının şiddeti endometriozis lezyonlarının infiltrasyon derecesine, lokalizasyonuna göre değişebilmektedir (59). Ancak lezyonun boyutu ile ağrının ilişkisi zayıftır (60).

Ağrı etiyojisi için bazı mekanizmalar öne sürülmüştür; fokal kanama (retrograd menstrüasyon sonrası) ve menstrüasyon sırasında dökülen endometrial

hücrelerin direkt ya da indirekt etkisi, peritoneal boşlukta inflamatuvar sitokinlerden oluşan etki, pelvik sinapslarda ortaya çıkan irritasyon ya da direkt infiltrasyon en çok kabul gören mekanizmalardır (61).

Dismenore: Endometriozisi olan kadınlarda prostaglandin salınımına sekonder dismenore sıklığı artmıştır. Prostaglandin salınımı miyometriyal hipertoni ve iskemiye sebep olabilmektedir (62). Ancak endometrioma ile dismenore arasında ilişki bulunmamıştır (59,63).

Disparoni: Reprodüktif çağda en sık nedeni endometriozistir. Çoğunlukla lezyonların sakrouterin ligaman, douglas poşu, rektovajinal alan implantasyonu sonucu ortaya çıkar. Özellikle sekonder disparonisi olan hastalarda endometriozis akla gelmelidir (64).

Dizüri: Endometriozisi olan kadınlarda, üriner tutulum %1-2'dir. Sıklıkla mesane tutulumu görülür ancak üreter tutulumu ile böbreklere kadar uzanabilen bir tutulum izlenebilir. Tedavi eksizyonel cerrahidir (65).

Diskezi: Rektosigmoid alan tutulumunun göstergesi olabilmektedir. Sıklık (menstrüel dönemde) veya nonsıklık görülebilmektedir (66).

2.1.7.2.İnfertilite

İnfertilite ile başvuran kadınlarda endometriozis oranı %25-50 iken endometriozisi olan kadınlardaki infertilite oranı %30-50 olarak bildirilmiştir (67). 35 yaş altı endometriozisi olan hastalarda yapılan kohort çalışmada infertilite oranı endometriozisi olmayan hastalara göre riskin 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir (68). İnfertil hastalarda over rezervi belirteci olan AMH (Anti Müllerian Hormon) düzeylerinin azalmış olduğu gösterilmiştir (69).

Oluşan kronik inflamasyon over fonksiyonunu ve fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebilmekte, pelvik bölgede adezyonlar oluşabilmekte ve endometriyum patolojileri oluşabilmektedir (70). Bunların dışında over anatomisinin bozulması sonucunda ovulasyonda, oositin yakalanması ve transportunda aksaklıklar oluşabilmektedir (71).

İnfertilite etiyolojisinde endometriozisin bulunması, pelvik anatomisinin bozulması, peritoneal fonksiyonun bozulması, implantasyonun bozulması, oosit ve emriyo kalitesinde azalması mekanizmaları ile açıklanabilmektedir (72,73).

2.1.8.Tanı

Endometriotik lezyonların laparoskopi ile tespit edilmesi tanıda altın standarttır. Ekstrauterin yerleşmiş olan endometrial bez ve endometrial stromanın histolojik yöntemlerle gösterilmesi de tanı koyulmasını sağlar. Cerrahi yönetime alternatif non-invaziv, güvenilir bir tanı yöntemi günümüzde halen bulunmamaktadır.

Ayrıntılı olarak alınan anamneze ek olarak yapılan ayrıntılı pelvik muayene sonrasında endometriozis ön tanısı konulabilir (74). Endometriomaların tespit edilmesinde transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir ancak peritoneal implantların tespit edilmesinde yetersiz olabilmektedir (75).

Tanıda fizik muayenenin yeri çok önemlidir. Muayene için en ideal zaman menstrüasyon dönemidir. Dış genital organların görünümü inspeksiyonda olağan saptanabilir. Spekulum muayenesinde posterior fornikte mavi-kırmızı renkte endometriotik lezyonlar görülebilir (60). Derin infiltratif endometriozisi olan kadınlarda lezyonlar genellikle bulgu vermez. Bu hastalarda özellikle sakrouterin ligamanda, vajen 1/3 proksimalinde veya douglasta lokalize hassasiyet, endurasyon ve nodülerite sık olarak saptanır. Endometrioması olan kadınlarda muayene esnasında kitle tespit edilebilir.

Tanıda kullanılan biyobelirteçler arasında inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, glikoproteinler, anjiyogenez proteinleri ve immünolojik proteinler yer almaktadır (76). Endometriozis biyobelirteci olarak kullanılan sitokinlerden en önemlileri TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8, İnterferon gama, MCP olarak sıralanmaktadır. IL-6 endometriozis tanılı kadınlarda periton sıvısı ve serumda artmış olarak tespit edilen bir sitokindir (77,78). Yapılan çalışmalarda endometriozis tanısı olan kadınların periton sıvısında (PS) makrafajların arttığını ve artan makrofajların PS'de IL-6 başta olmak üzere birçok sitokin salınımında artışa neden olduğu gösterilmiştir (79,80). Çalışmalarda elde edilen PS'deki IL-6 bozukluklarının endometriozis patolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Yapılan bir IL-6 çalışmasında; endometriozis tanı özgüllüğü %69, duyarlılığı %63 olarak gösterilmiştir (81). IL-6 2 pg/ml üzerinde olduğunda tanıda anlamlı olduğu düşünülmektedir (82,83).

Tanıda sık olarak kullanılan CA-125 peritoneal inflamasyonu gösteren glikoprotein yapıda bir biyobelirteçtir. Tanıda sık olarak kullanılmasına rağmen özgüllük ve duyarlılık oranı yetersizdir (84,85). 23 çalışmayı içeren bir metaanalizde, CA-125'in

ileri evre endometriozis ve endometrioma tanısında daha değerli olduğu gösterilmiştir.

23 çalışmadan oluşan bir metaanalizde; CA-125'in daha çok ileri evre endometriozis (evre III-IV) ve ovaryen endometrioma tanısında daha kıymetli olduğu gösterilmiştir. Endometriozis sınıflandırılmasında kısıtlı bir kullanımı olduğu için rutinde CA-125 düzeyleri çalışılmamaktadır. Ek olarak, nüks ve malign dönüşümü göstermek için de kullanılması önerilmemektedir. Fakat tüm bunlara karşın, Transvajinal USG ile beraber CA-125 seviyelerinin kullanılması benign adneksiyel kist ile endometrioma ayırımında önemlidir.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiogenezin uyarılmasında etkisi en yüksek olan glikoprotein yapıda bir belirteçtir. VEGF gen ailesi 6 farklı glikoprotein kodlamaktadır. VEGF reseptörlerinin trombositlerde ve inflamatuvar hücrelerde bulunduğu gösterilmiştir (86). VEGF anjiogenez basamaklarında etkili olan bir faktördür. VEGF'nin etkisiyle endotelial hücrelerin arasındaki bağlantılar zayıflar ve geçirgenlik artar (86). Bunun sonucunda plazma proteinlerinin damar dışına kaçışı artar ve endotelial-stromal hücrelerin göçüne uygun matriks sentezi olur. Endotelial hücre spesifik mitojen faktör olan VEGF endotelial hücrelerin proliferasyonunu artırır, apoptozisini engelleyerek hücre sağkalımını artırır. Ayrıca proteolitik etki ile endotelial hücrelerin ekstraselüler matriksini anjiogeneze hazırlar (87). Endometriozis gelişimi ve devamlılığında anjiogenez etkilidir (88). VEGF vasküler endotelial hücrelerin artmasını ve göçünü uyarak lokal anjiogenezde rol oynar (89). VEGF peritoneal lezyonlardaki glandüler dokularda, endometriomalardan ve makrofajlardan salgınır. Yapılan bir çalışmada VEGF'nin östrojen bağımlı anjiogenik bir faktör olabileceği gösterilmiştir (90). Yapılan başka bir çalışmada PS 'de VEGF düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğunu, salgınının sıklık olduğunu ve hastalık şiddeti ile korelasyonun olduğu gösterilmiştir (91). Anjiogenetik biyobelirteç olan VEGF-A (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü-A) düzeyi endometriozis tanısında kullanılabilecek bir belirteç olarak çalışılmaktadır (92).

TNF-alfa endometriozis patogenezinde rolü incelenen sitokinler arasındadır. Aktive edici proinflamatuvar bir sitokindir. Peritoneal sıvıdaki düzeyi endometrioziste artar ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili gibi görünmektedir (93). Bu nedenle endometriozis için yeni moleküler terapiler reseptör benzeri bağlayıcı proteinler kullanarak TNF-alfayı inhibe etmeyi amaçlamaktadır (94). TNF-alfanın endometrial

hücrelerin proliferasyonu ve adezyonunu teşvik ettiği bilinmektedir (95).

AMH, TGF- β süper ailesine ait bir dimerik glikoproteindir. Overde fonksiyonel rolünün yanı sıra, oosit havuzunu oluşturan ön antral foliküllerin sayısını yansıtır, bu nedenle serum AMH düzeyi yumurtalık rezervinin bir belirteci olarak hizmet eder (96).

Endometriomasi olan kadınlar, endometriomasi olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında serum AMH düzeylerinde belirgin bir azalma bildirilmiştir (97). Ancak endometriomanın cerrahi olarak çıkartılmasının over rezervi parametreleri üzerine olumsuz etkileri kabul edilmiştir (98,99). Bu nedenle, endometriozis ve endometriomanın over rezervi üzerindeki etkisi hala tartışmalıdır (99). Kistektomi yapılan endometriomalı hastalar, cerrahi geçirmemiş endometriomalı hastalara göre daha düşük AMH düzeylerine sahiptir.

AMH,ötopik ve ektopik endometriozis hücreleri tarafından da üretilir ve peritoneal sıvıda salgılanır (100). AMH'nın in vitro tedavileri, proliferatif aktiviteyi azaltır ve hücre içi apoptoz sinyalini artırır, bu da AMH'nın hastalığın patogenezinde rol oynadığını öne sürmektedir (101,102).

2.1.9.Sınıflandırma

Endometriozis sınıflandırması temel olarak histolojik,anatomik ve cerrahi olarak yapılsa da son dönemlerde prognostik faktörlerin de önemi artmıştır. Endometriozis sınıflandırmasının tanıda ve en etkin tedaviyi seçmede önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma “revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM)” dir. Bu sınıflandırma ilk olarak 1979’da malignitelerin evrelemesinde kullanılan laparoskopik ve laparotomik elde edilen bulgulardan esinlenerek yapılan evrelemeden yola çıkılarak yapılmıştır. Sonrasında peritoneal lezyon boyutu, ovaryan lezyon boyutu, overlerde ve fallop tüplerindeki adezyonlar esas alınarak revize edilmiştir.Bu sınıflandırma sisteminde verilen puanlar toplanarak elde edilen puana göre evre belirlenir (103).Tablo 1’de evreleme ve derecelendirme gösterilmiştir.

Tablo1: rASRM Puanlamasına Göre Evreleme ve Derecelendirme

EVRE	PUAN	DERECE
Evre I	1-5	Minimal Endometriozis
Evre II	6-15	Hafif Endometriozis
Evre III	16-40	Orta Endometriozis
Evre IV	>40	Ağır Endometriozis



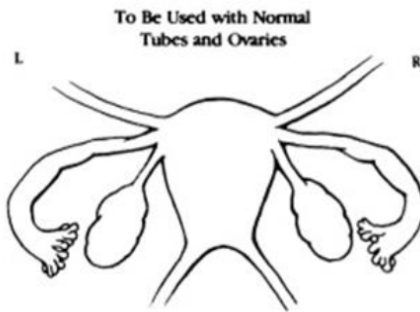
AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____
 Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40 Prognosis _____
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	<1cm	1-3cm	>3cm
	Superficial	1	2	4
OVARY	Deep	2	4	6
	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial	4		
	Complete	40		
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
TUBE	Dense	4	8	16
	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
TUBE	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red [(R), red, red-pink, flamelike, vesicular blobs, clear vesicles], white [(W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown], or black [(B) black, hemosiderin deposits, blue]. Denote percent of total described as R____%, W____% and B____%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____ Associated Pathology: _____



Şekil 1 : rASRM Endometriozis Sınıflandırması

rASRM sınıflandırması (Şekil 1) günümüzde en sık kullanılan optimal sistem olmasına rağmen ağrı, infertilite ve derin endometriozis durumları sınıflandırmaya dahil edilmemiştir.

“Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI)” sınıflandırma sistemi ise endometriozisi olan infertil kadınlardaki gebelik oranları hakkında fikir yürütebilmeyi hedef almıştır (104). Bu sınıflandırmada overler, fallop tüpleri, fimbrialar operasyon sırasında değerlendirilerek skorlanır. Skorlama sonrasında EFI 0-10 aralığında bir değer olarak hesaplanır. EFI skoru operasyondan sonra 3 yıl içindeki gebelik oranlarını öngörmektedir (104).

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right
4	= Normal		
3	= Mild Dysfunction		
2	= Moderate Dysfunction		
1	= Severe Dysfunction		
0	= Absent or Nonfunctional		

To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.

Fallopian Tube					
Fimbria					
Ovary					
Lowest Score		+		=	
	Left		Right		LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age	If age is ≤ 35 years	2	LF Score	If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile	If years infertile is ≤ 3	2	AFS Endometriosis Score	If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy	If there is a history of a prior pregnancy	1	AFS Total Score	If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:					
Historical			Surgical		
			= EFI Score		

ESTIMATED PERCENT PREGNANT BY EFI SCORE

Adamson. Endometriosis fertility index. Fertil Steril 2010.

Şekil 2: Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI)

Bir başka sınıflandırma sistemi “Enzian Sınıflandırma Sistemi”dir. Bu sınıflandırma derin infiltratif endometriozisin sınıflandırılmasında kullanılmaktadır. Sınıflandırma 2010-2011 yıllarında revize edilmiştir. Sınıflandırmaya göre ilk önce retroperitoneal alanlar ve yapılar üçe ayrılır (105). Kompartmanlar belirlendikten sonra derinliğe göre evreleme yapılır (105).

Kompartman A: rektovajinal septum ve vajina dahil uterusun arka kısmı ikincisi.

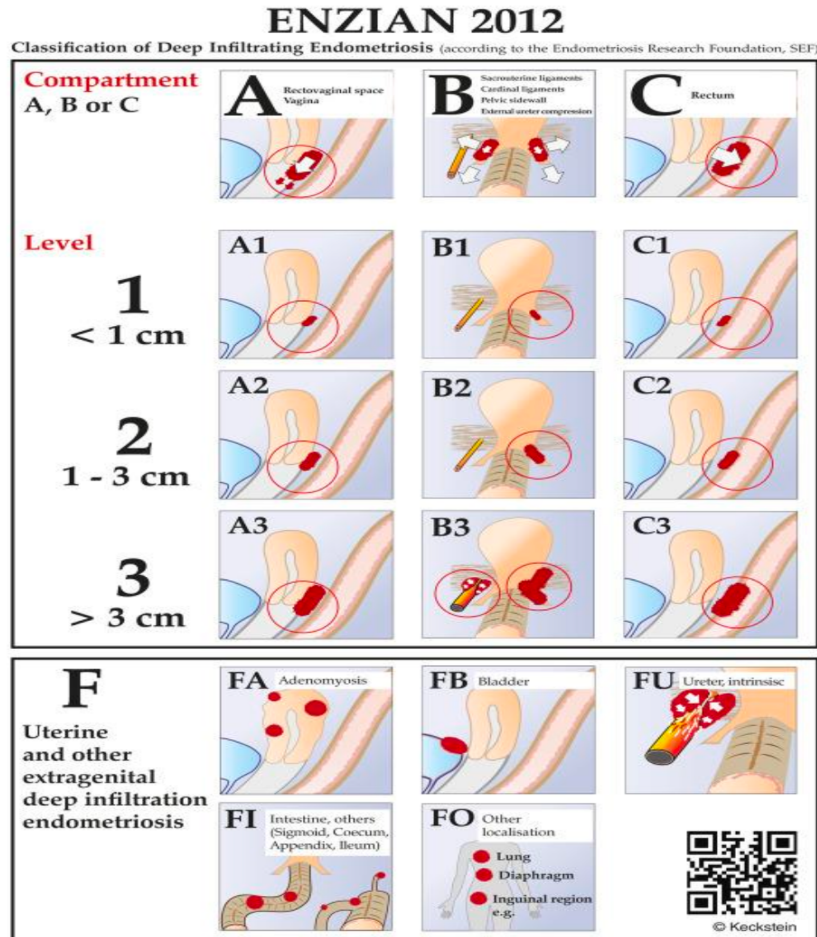
Kompartman B: uterosakral ligament ve pelvik duvar

Kompartman C: sigmoid kolon ve rektum

1.derece: <1cm invazyon,

2.derece: 1-3 cm invazyon,

3.derece: > 3 cm invazyon şeklindedir.



Şekil 3 : ENZIAN Sınıflaması (106)

2.1.10.Tedavi

Tedavi hastanın semptomlarına göre hastaya özgü tercih edilmelidir. Tedavinin seçiminde hastanın semptomları, fertilite istemi, semptomların derecesi, tercih edilecek tedavi yöntemlerinin yan etkileri, menapoz durumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedaviye rağmen rekürrens riski endometrioizde yüksektir. Rekürrens oranı sırasıyla ilk 1 yıl, 2 yıl, 5 yıl için %10, %25, %45'tir. Tedavide amaç endometriotik odakları eksize etmek, hastanın semptomlarını gidermek, normal anatomiye sağlamak, fertilizasyonu sağlamak, hastalığın progresyonunu durdurmak şeklinde sıralanabilir.

Bekleme tedavisi; Genç yaş, infertilitesi olan Evre I ve Evre II endometriozis hasta grubunda kısa süreli denenebilir. Bu gruptaki hastaların takip sırasında spontan gebe kalma ihtimali %55-75'dir. Evre III ve Evre IV hastalarda, şiddetli pelvik ağrısı olan hastalarda bu tedavi seçeneğinin yararı çok düşüktür.

2.1.10.1.Medikal Tedavi

Temel hedef endometrial büyümeyi engelleyerek amenore oluşturmaktır. Tedavi sırasında hastalar fayda görmelerine rağmen tedavi sonlandırıldığında tekrarlama oranları yüksektir.

2.1.10.1.2. Nonsteroid Anti-İnflamatuvar ilaçlar

Pelvik ağrısı olan hastalarda ilk tercih NSAİİ'lerdir. Ağrı oluşmasında rol oynayan prostoglandinlerin sentezini azaltarak etki ederler. NSAİİ tedavisinin başarı oranı %72 olarak tespit edilmiştir.

2.1.10.1.3.Kombine Oral Kontraseptifler

Endometriozis tedavisinde sürekli veya siklik monofazik kombine oral kontraseptifler (KOK) genellikle ilk tercih edilen ajanlardır. KOK'lar ovulasyonu inhibe ederek, endometriumun desidualizasyonunu ve apoptozisini indükleyerek etki göstermektedir (107). Yapılan çalışmalar sonucunda ağrı yönetiminde düşük doz KOK kullanılabileceği gösterilmiştir. Semptomları hafif olan ve gebelik istemi olmayan endometriozis hastalarında tedavide KOK'lar tercih edilebilir.

2.1.10.1.4.Progestinler

Semptomatik endometriozis tedavisinde genellikle ilk seçenek olarak tercih edilen ajanlardır. Ağrı tedavisinde Danazol kadar etkili olmamasına rağmen yan etki profilinin daha az olması ve maliyetinin daha düşük olması nedeniyle öncelikle tercih edilmektedir.

Etkisini endometrium desidualizasyonunu sağlayarak göstermektedir. Yüksek doz progestin, ovulasyonu inhibe ederek amenoreye sebep olur.

Medroksiprogesteron asetat (MPA), uzun zamandır tedavide kullanılan progestin grubunda bulunan bir ajandır. Uzun dönem kullanılması durumunda lipid profilini olumsuz etkilemesi ve tedavi sonrası ovulasyon dönüş süresinin uzun olması olumsuz yönleridir.

Dionegeest semptomların baskılanması için kullanılan esas tedavidir. Bu ajan tedavide dünya genelinde yaygın kullanılan progestintir. Endometriozisi olan kadınlarda dionegeest etkilerini araştıran bir çalışmada (2007-2019), 15 aydan uzun süreli dionegeest kullanımında ağrının azaldığı ve yaşam standartlarının arttığı gösterilmiştir. Tedavinin kısıtlayıcı yönleri düzensiz kanamaların olması ve çocuk istemi olan hastalarda kullanılamamasıdır. Etkin dozu 2 mg/gün'dür.

Noretindrone asetat ve megestrol asetat tedavide kullanılan diğer progestinlerdir.

Levonorgestrel salınlı rahim içi araç (LNG RİA) servikal mukusu kalınlaştırır ve spermin oositi döllemesini engeller. Servikal mukus kalınlık artışı, üst genital sistem enfeksiyon oranlarında azalma sağlamaktadır. Diğer etki mekanizması desidualizasyonun azalmasıdır. Yapılan bir çalışmada endometriozis cerrahisi sonrası LNG RİA kullanımı nüks oranlarında azalma olduğunu göstermiştir.

2.1.10.1.5.Selektif progesteron reseptör modölatörleri (SPRM)

Progesteron reseptörlerine bağlanıp aktivasyon veya inhibisyon yaparlar. Hem agonistik hemde antogonistik etki gösterirler. Bu grupta bulunan Mifepriston ovulasyonu inhibe ederek endometriumun stabilizasyonunu bozar. Antiöstrojenik, antiprogesterojenik ve antiglukokortikoid etkileri bulunan steroid bir ajandır. Progesteron reseptörlerine bağlanır ve uzun süre bu reseptörlerde bağlı kalarak amenore oluşturur.

2.1.10.1.6. Androjenik ajanlar

Testosteron reseptörlerine agonistik etki ederek etki gösteren Danazol, anovulasyona ve amenoreye sebep olur. Serum androjen miktarını arttırırken östrojen miktarı normale göre daha düşük seviyede tutar. Tedavi süresi genellikle 6 aydır. Ağrı üzerine etkisi az iken dismenorede %90 etkili olmaktadır. Yan etkileri kıllanmada artış, akne, kilo artışı, ciltte yağlanma artışı, meme boyutunda küçülme şeklinde sıralanmaktadır. Lipid profili üzerinde olumsuz etkileri bildirilmiştir. Tüm bu yan etkiler tedavi sonrasında kaybolmaktadır.

2.1.10.1.7. Gonadotropin Relasing Hormon(GNRH) Analogları

Nafarelin, leuprolide, triptorelin, buserelin ve goserelin bu grupta bulunmaktadır. 5000 kadının bulunduğu bir metaanalizde GNRH analoglarının ağrı tedavisinde plaseboya göre daha etkili olduğunu ve diğer medikal tedavilerle etkilerinin benzer olduğunu göstermiştir (108,109). Tedavi sonrasında semptomların nüksü ve fertilité açısından yapılan bir çalışmaya göre GnRH agonistleri, kombine tedavi seçenekleri ve cerrahi tedavi karşılaştırılmıştır. Kombine tedavi başarı oranı %60, sadece hormon tedavisi başarı oranı %55 ve cerrahi tedavi başarı oranı %50 olarak bulunmuştur (110).

2.1.10.1.8. Gonadotropin Relasing Hormon Antagonistleri

GnRH antagonistleri (örn. relugolix) hipofiz bezinden gonadotropin üretimini baskılayarak hipoöstrojenik ortam oluşturlar (111). NSAİİ, KOK veya progestin tedavisine yanıtız hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünölebilir. Antagonist ajanlar agonistlere göre hızlı etki gösterir ve hormonal (LH,FSH) dalgalanma oluşturmaz (112).

2.1.10.2.Cerrahi Tedavi

Cerrahide asıl amaç endometriotik odakların eksizel edilmesi ve adezyolizis ile anatominin normalleştirilmesidir. Böylece hastalığın önlenmesi ve nüksünün engellenmesi ya da geciktirilmesi hedeflenmektedir. Cerrahi tedavi ile histopatolojik tanı konulur, semptomatik tedavi sağlanır (112).

Medikal tedavi almasına rağmen semptomları devam eden hastalarda, medikal tedaviyi kabul etmeyen ya da kontrendikasyonu bulunan hastalarda, histopatolojik tanı konulması gereken hastalarda, bası semptomları bulunan hastalarda cerrahi tedavi

tercih edilmelidir (113). Yapılan bir çalışmaya göre ileri evre endometriozisi olan hastalarda erken evre endometriozisi olan hastalara göre cerrahi tedavinin semptomlar üzerinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Ancak cerrahi tedavi yapılan hastalarda over rezervinde azalma olması, cerrahi tedavi sırasında organ yaralanmalarının olması ve ameliyat sonrası adezyonların oluşması ile de ilişkili olduğu da gösterilmiştir (114,115).

Konservatif ya da kesin cerrahi yaklaşım tercih edilebilir. Konservatif cerrahide amaç overleri ve pelvik organları koruyarak endometriotik odakların eksizyonudur. Fertilitenin ve hormonal sistemin korunması nedeniyle genellikle ilk tercih edilen yaklaşımdır. Fakat cerrahi yaklaşıma göre nüks oranları daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada kistektomi sonrası semptomların ve tekrarlama riskinin azaldığı, spontan gebelik oranlarının arttığı gösterilmiştir (116).

İleri evre endometriozisi bulunan, fertilite istemi olmayan, medikal tedaviye cevap alınamayan ve histerektomi endikasyonu olan hastalarda total histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi ilk tercih olarak düşünülmelidir. Cerrahi sonrası menapoz oluşması, fertilitenin kaybı ve cerrahi komplikasyonlar dezavantajlar arasındadır (115). Hastalara değerlendirme yapılarak preoperatif veya postoperatif medikal tedavi verilebilir. Preoperatif medikal tedavi inflamasyon ,vaskülarizasyon ve lezyon boyutunda azalma sağlayarak cerrahi tedavinin başarısını arttırmada yarar sağlayabilmektedir. Postoperatif medikal tedavi ise cerrahi sırasında görülememiş endometriotik odakların eradikasyonunda ve rekürrensin önlenmesinde yararlı olabilmektedir (117). Adneksiyel kitlesi bulunan hastalarda kitlenin varlığı erken menapoz etkilerine göre daha fazla etkiliyorsa ooferektomi tercih edilmelidir (118). Bilateral ooferektomi teorik olarak endometriozise bağlı pelvik ağrının azalmasını sağlar (118,119). Daha kısa süre hastanede kalış süresinin olması , postoperatif ağrının daha az olması , iyileşmenin daha hızlı olması ve kozmetik olarak sonuçların daha iyi olması laparoskopik cerrahinin avantajları arasındadır (120).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif olan bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Deney hayvanları Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Birimi'nden (KÜ – DENHAB) temin edildi. Transferi uygun koşullarda gerçekleştirilen deney hayvanlarına 15(onbeş) gün karantina uygulandı. Çalışma endometrioma modeli oluşturulacak olan erişkin siklik dönemdeki 50 adet sağlıklı dişi sıçandan (rat) oluşmaktadır. Çalışma protokolü Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (UÜHADYEK) tarafından değerlendirildi ve onaylandı (No: 2023-14/03).

Çalışmamızdaki sıçanlar endometrioma ve uygulanan tedavi durumlarına göre beş gruba ayrılacaktır.

- Grup I (Sham Grubu, n: 10): Sadece batin kesisi yapılip onarilan, overleri ile ilgili bir girişim yapılmayan denekler.
- Grup II (Dienogest Grubu, n: 10): Endometrioma modeli oluşturulan ve 28 gün boyunca 10 mcg/gün intraperitoneal dionegeş verilen denekler.
- Grup III (Dienogest +Etinil Östradiol Grubu, n: 10): Endometrioma modeli oluşturulan ve 28 gün boyunca 10 mcg/gün intraperitoneal dionegeş+ etinil östradiol verilen denekler.
- Grup IV (Dienogest+Estradiol Valerat Grubu , n: 10): Endometrioma modeli oluşturulan ve 28 gün boyunca 10 mcg/gün intraperitoneal dionegeş+ estradiol valerat verilen denekler.
- Grup V (Endometrioma Cerrahisi Grubu, n: 10): Endometrioma modeli oluşturulan ve kistektomi yapılan denekler.

Deneye dahil edilen tüm sıçanlar erişkin siklik dişi sıçanlardı. Sham grubundaki sıçanlar kontrol grubunu oluşturdu ve sadece batin kesisi yapılip onarıldı. Overleri ile ilgili bir girişim yapılmadı. Grup II, III, IV ve V'deki sıçanlar anestezi altında uterin horndan yaklaşık 0.5 cm cerrahi olarak kesildi, tek taraflı overe suture edilerek endometrioma modeli oluşturuldu ve 28 gün beklendi. Sonrasında grup

II'deki sıçanlara 10mcg/gün intraperitoneal dionegest, grup III'teki sıçanlara 10 mcg/gün intraperitoneal dienogest+etinil östradiol, grup IV'teki sıçanlara 10 mcg/gün intraperitoneal dienogest+estradiol valerat verilirken grup V'teki sıçanlara kistektomi yapıp postoperatif 28 gün takibi yapıldı. 28 günün sonunda tüm gruplarda bulunan ratlar sevofluran anestezisi ile sakrifiye edildi, hormonal metabolik testlerin tayini (Anti mullerian hormon-AMH, Interlökin-6-IL6, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü-VEGF, Estradiol, Kanseri antijen-125-CA-125, Tümör nekroz faktör-alfa-TNF-alfa) için intrakardiyak kan alındı ve sıçanları uterus ve overleri histopatolojik inceleme için toplandı. Sakrifiye edilen sıçanların batınları açıldı, uterus ve ovaryumları alındı. Bu hayvanların ovaryumları %10 tamponlu-nötr formaldehit tespit solüsyonunda tespit edilerek, rutin histolojik yöntem uygulanarak, genel yapının gözlenmesi için parafinde bloklandı. Parafine gömülen dokulardan 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kontrol ve deneme gruplarına ait ovaryumların merkezinden geçen en büyük kesitlerden iki seri kesit Crossmonn'un üçlü boyama yöntemi ile boyandı. Kontrol ve deney gruplarına ait ovaryum dokularında yer alan gelişme aşamasındaki folliküller ve atretik folliküller belirlenerek, follikül sayımı yapılarak gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Kanlar 3000 rpmde 20 dk santrifüj sonrası ependorfa alınıp - 80 dolapta saklandı ve sonrasında ELISA-enzyme linked immunosorbent assay methodu ile ölçüldü.

3.1.DENEY HAYVANLARI

Deney hayvanları Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Çalışmada 50 adet 250-300 gr genç erişkin (3-4 aylık) Wistar cinsi albino dişi sıçan (rat) ile çalışıldı. Deney hayvanları standart koşullar altında (12 saat ışık/karanlık döngüsü ve oda sıcaklığı) yem ve suya erişimleri sağlanarak kafeslerde saklandı. Stres faktörü yaratmaktan kaçınıldı.

Deney; Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Histoloji değerlendirmeleri Bursa Uludağ Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Histoloji Anabilim dalında yapıldı. Biyokimyasal değerlendirmeler için alınan kan örnekleri İstanbul FARMASİNA Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. 'de çalışıldı.

3.2.CERRAHİ İŞLEMLER

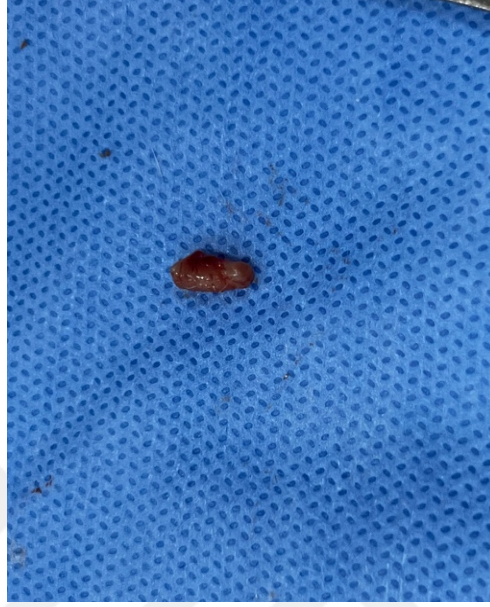
50 adet rat, her biri 10 denekten oluşacak şekilde randomize olarak 5 gruba ayrıldı. Cerrahi işlem öncesi her birine sevofluran ile inhaler anestezi yapıldı. (Fotoğraf 1). Tüm ratlara anestezi altında ve dorsal pozisyonda insizyon saha temizliği sonrasında cerrahi uygulandı.



Fotoğraf1: İnhaler Sevofluran Anestezisi

Abdomen orta hatta yaklaşık 2 cm'lik oblik kesi ile laparotomi yapıldı, bilateral uterin hornlar ve overler vizüelize edildi. Vizüelize edilen sağ uterin horndan 0.5 cm'lik kesi yapıldı ve sol overe 3-0 Vicryl suture kullanılarak suture edildi (Fotoğraf 2,3).

Batın ve cilt 3-0 Vicryl ile suture edildi. 28 gün sonunda endometrioma modeli oluşturulan deneklerden grup II, III, IV'tekilere 28 günlük tedavi verilirken grup V 'teki deneklere sevofluran anestezisi altında batın orta hat oblik kesi yapılarak kistektomi yapıldı (Fotoğraf 4).



Fotoğraf 2: Eksize edilen uterin horn

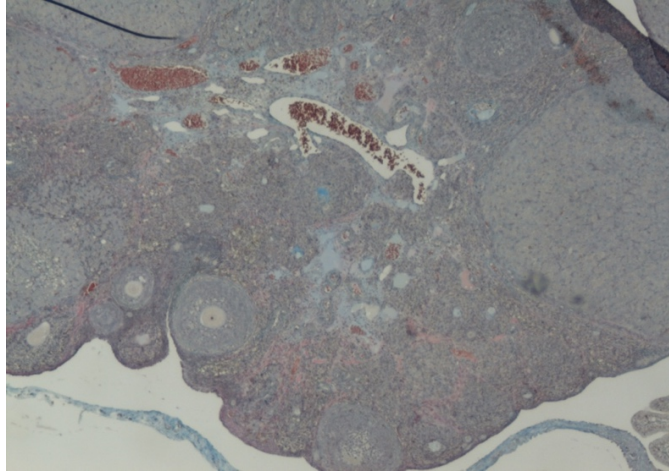


Fotoğraf 3: Overe suture edilen uterin horn

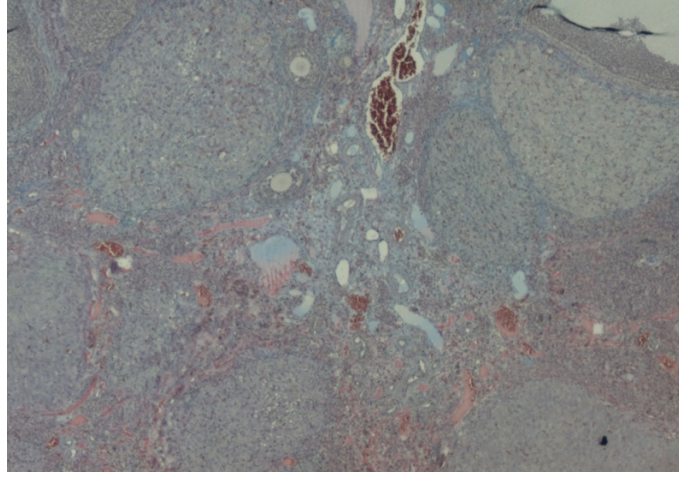


Fotoğraf 4: Endometrioma modeli yapılmış ratta kistik lezyon

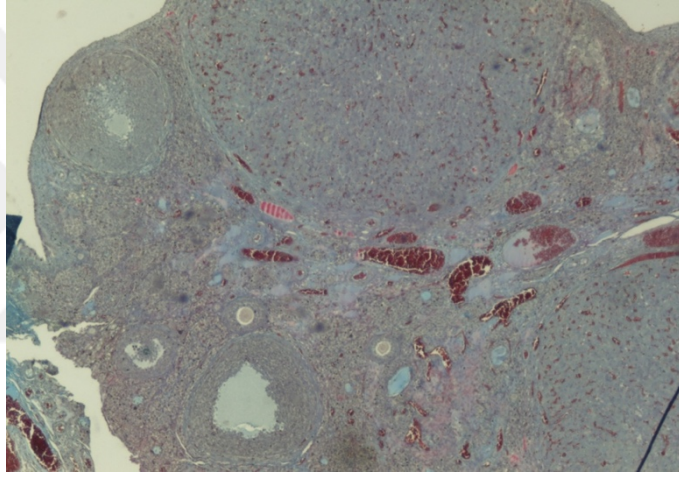
Tüm ratlar 28 günlük bakım sonrasında anestezi altında prosedürlere uygun biçimde sakrifiye edildi. Tümünden intrakardiyak olarak örnek kan alındı. Laparotomi yapılarak uterus ve bilateral overler çıkarıldı, %10 tamponlu-nötr formaldehit tespit solüsyonuna alınarak Histoloji laboratuvarına teslim edildi.



Fotoğraf 5: Kontrol grubundaki foliküllerin histolojik görünümü



Fotoğraf 6:Medikal tedavi grubundaki foliküllerin histolojik görünümü



Fotoğraf 7:Cerrahi tedavi grubundaki foliküllerin histolojik görünümü

3.3.BİYOKİMYASAL İNCELEME

Alınan kan örnekleri 3000 rpm/20 dk olarak santrifüj edildi, serum kısmı ayrıştırılıp ependorflar ile -80 Celcius'ta muhafaza edildi. Sonrasında Diagnostic Automation Inc. firmasının ELX800DA model cihazı ile ELISA-enzyme linked immunosorbent assay methodu uygulandı. B8oTek Instruments firmasının KC junior isimli yazılımı ile kan sonuçları analiz edildi. AMH (anti müllerian hormon), VEGF(vasküler endotelyal büyüme faktörü), CA-125, estradiol , IL-6(interlökin-6),TNF-alfa(tümör nekrozis faktör-alfa) değerleri tespit edildi.

Çalışmamızın birincil sonucu endometriomada kullanılan medikal ve cerrahi tedavilerin inflasyon üzerine ve uzun dönem over rezervi üzerine etkileridir. İkincil

sonuç endometriomada uygulanan dienogest içeren medikal tedavilerin (dienogest, dienogest+etinil östradiol, dienogest+estradiol valerat) uzun dönem over rezervi üzerine etkileridir.

3.4.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Değişkenler betimleyici istatistik olarak ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılan nicel verilerin medikal tedavi, cerrahi tedavi ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi, normal dağılmayan nicel verilerin medikal tedavi, cerrahi tedavi ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Ayrıca üç medikal tedavi grupları arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi, göstermeyenler için ise Kruskal-Wallis testi uygulandı. Anlamlı çıkan değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenler için Student t-testi, normal dağılmayanlar için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Analizler, SPSS 22.0 programında yapılmış olup, $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 50 sıçan dahil edildi. Denekler, öncelikle kontrol grubu (n=10), medikal tedavi grubu (n=30) ve cerrahi tedavi grubu (n=10) olarak gruplandırıldı. Daha sonra ise medikal tedavi grubu dienogest grubu (n=10), dienogest ve etinil östradiol grubu (n=10) ve dienogest ve östradiol valerat grubu (n=10) olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Medikal ve cerrahi tedavi grupları ile kontrol grubunun folikül sayılarının karşılaştırması Tablo 2’de gösterildi. Tabloya göre primordiyal, primer, sekonder, tersiyer ve atretik folikül sayısının en az bir grupta diğerlerinden farklı olduğu saptandı. Korpus luteum sayısı bakımından üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo2:Endometrioma hastalarında tedavilere göre folikül sayılarının karşılaştırması

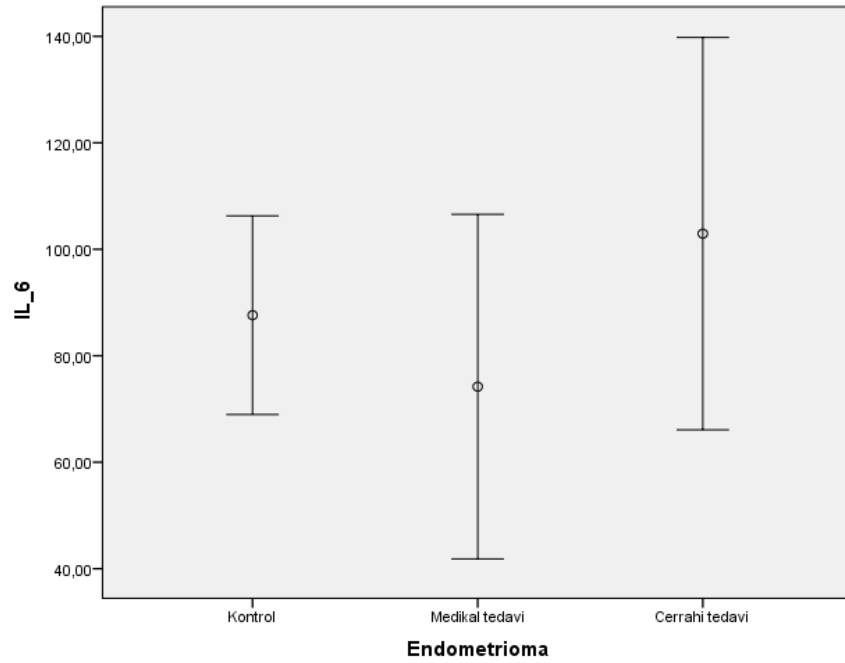
	Medikal Tedavi (n=30)	Cerrahi Tedavi (n=10)	Kontrol Grubu (n=10)	p
Primordiyal folikül (n)	18 (12-27)	10 (10-13)	15,5 (13-18)	<0,001
Primer folikül (n)	5 (2-6)	3 (2-6)	6 (5-8)	0,001
Sekonder folikül (n)	3,5 (1-10)	2,5 (0-6)	5 (4-7)	0,038
Tersiyer folikül (n)	4 (2-8)	3,5 (2-6)	5 (4-6)	0,027
Korpus luteum (n)	6 (2-13)	6,5 (3-9)	6 (5-7)	0,927
Atretik folikül (n)	8 (5-15)	12 (8-17)	9 (7-18)	0,005

Endometrioma hastalarında tedavilere göre laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırması Tablo 3’te gösterildi. Tabloya göre IL-6, VEGF, TNF-alfa, AMH, E2 ve CA125 seviyelerinin en az bir grupta diğerlerinden farklı olduğu saptandı.

Tablo 3: Endometrioma hastalarında tedavilere göre laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırması

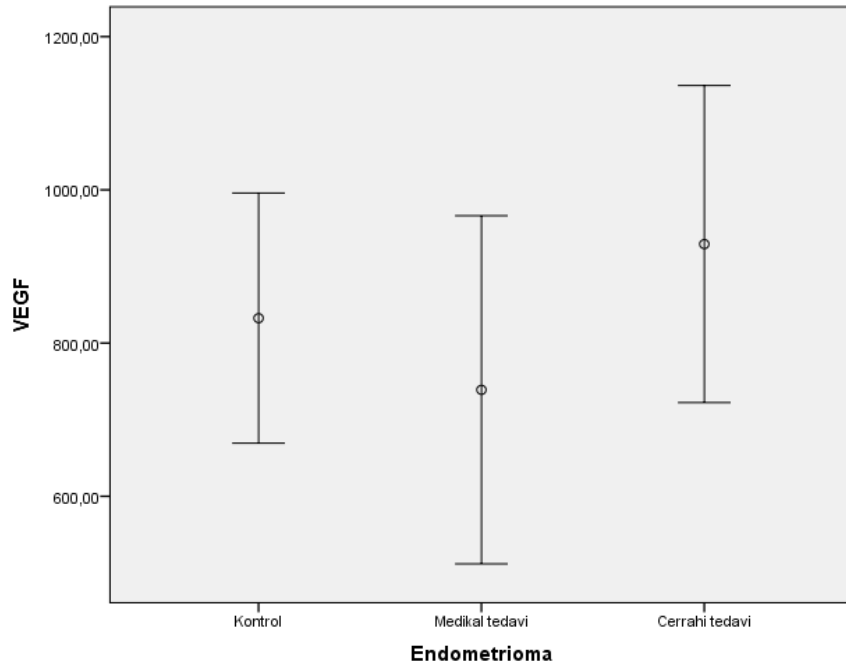
	Medikal Tedavi (n=30)	Cerrahi Tedavi (n=10)	Kontrol Grubu (n=10)	p
IL-6 (pg/ml)	74,2 ± 16,19	102,94 ± 18,42	87,62 ± 9,33	<0,001
VEGF (ng/L)	738,93 ± 113,62	929,19 ± 103,47	832,51 ± 81,64	<0,001
TNF-alfa (pg/ml)	177,07(108,49- 216,41)	301,28 (172,59- 344,12)	167,42(134,76- 199,46)	0,462
AMH (ng/ml)	5,71 ± 1,24	4,39 ± 1,1	6,63 ± 1,12	0,001
E2 (ng/L)	33,64 ± 5,81	27,97 ± 5,78	39,86 ± 3,68	<0,001
CA125 (U/L)	10,34 ± 2,1	8,323 ± 1,56	13,55 ± 2,95	<0,001

IL-6 seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği Şekil 4'te gösterildi.



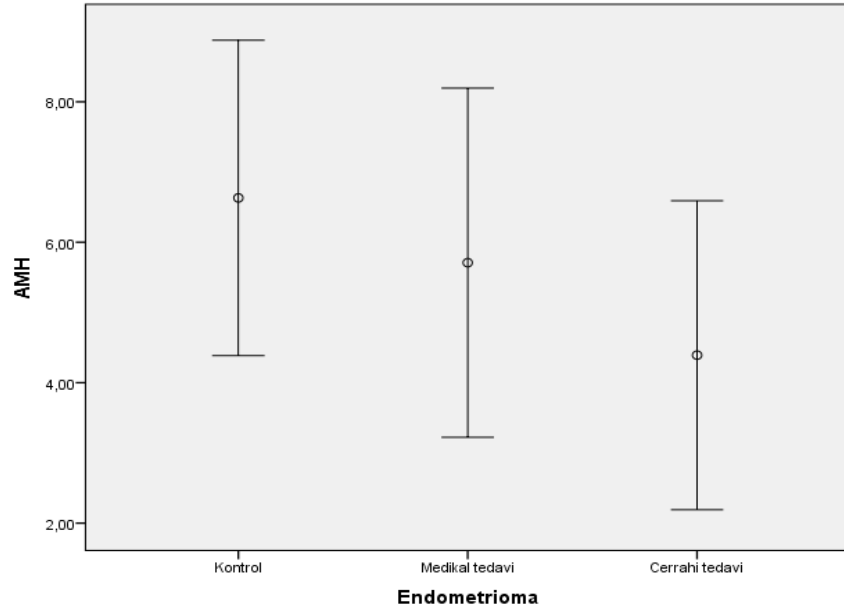
Şekil 4: IL-6 seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

VEGF seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği
Şekil 5'te gösterildi.



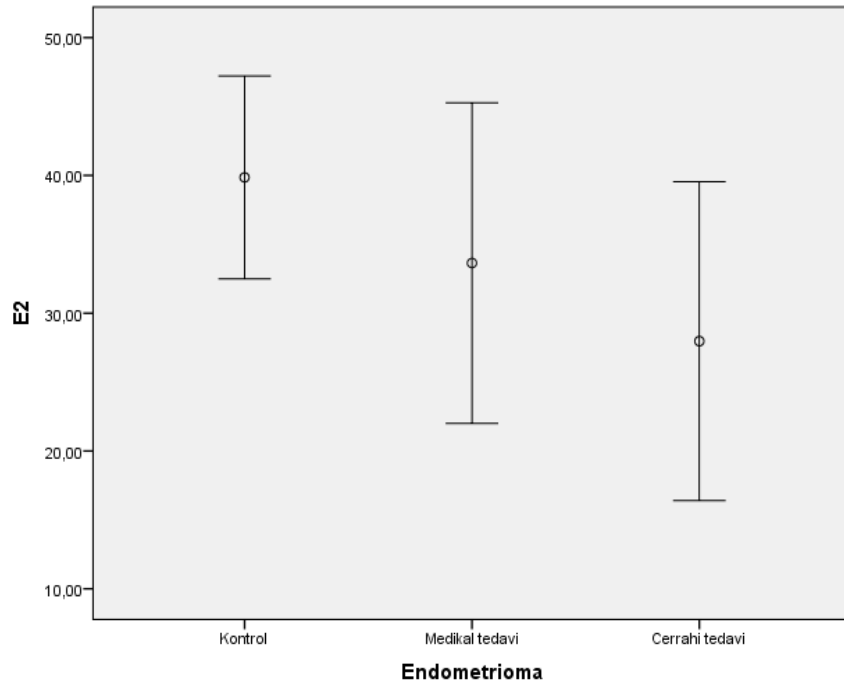
Şekil 5: VEGF seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

AMH seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği
Şekil 6'da gösterildi.



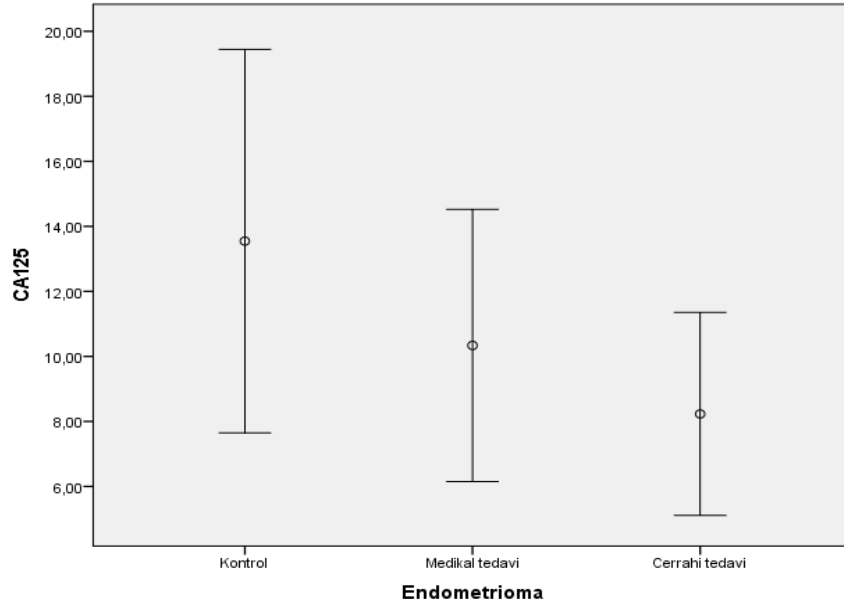
Şekil 6: AMH seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

E2 seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği Şekil 7’de gösterildi.



Şekil 7: E2 seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

CA125 seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği Şekil 8’de gösterildi.



Şekil 8: CA125 seviyesini endometrioma tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

Endometrioma hastalarında tedavilere göre anlamlı bulunan folikül sayıları ve laboratuvar değişkenlerinin ikili grup karşılaştırması Tablo 4'te gösterildi.

IL-6 seviyesi bakımından medikal tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,018$), cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,035$), medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubu arasında ($p=0,001$); VEGF seviyesi bakımından medikal tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,022$), cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,032$), medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubu arasında ($p<0,001$); AMH seviyesi bakımından medikal tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,043$), cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında ($p<0,001$), medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubu arasında ($p=0,005$); E2 seviyesi bakımından medikal tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,003$), cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında ($p<0,001$), medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubu arasında ($p=0,017$); CA125 seviyesi bakımından medikal tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,001$), cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında ($p<0,001$), medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubu arasında ($p=0,003$); TNF-alfa seviyesi bakımından cerrahi tedavi grubu ve kontrol grubu arasında ($p=0,008$), medikal tedavi grubu ile cerrahi tedavi grubu arasında ($p=0,012$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Folikül sayıları değerlendirildiğinde, primordiyal folikül sayısı bakımından medikal tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,028$), cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında ($p<0,001$), medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubu arasında ($p<0,001$); primer

folikül sayısı bakımından medikal tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,046$), cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,001$), medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubu arasında ($p=0,004$); sekonder folikül sayısı bakımından yalnızca cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,019$); tersiyer folikül sayısı bakımından medikal tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,024$), cerrahi tedavi ve kontrol grubu arasında ($p=0,029$); atretik folikül sayısı bakımından yalnızca medikal tedavi ve cerrahi tedavi grubu arasında ($p=0,001$) istatistiksel anlamlı fark saptandı.

Tablo 4: Endometrioma hastalarında tedavilere göre anlamlı bulunan folikül sayıları ve laboratuvar değişkenlerinin ikili grup karşılaştırması

	Gruplar	p
IL-6 (pg/ml)	Medikal tedavi- Kontrol	0,018
	Cerrahi tedavi- Kontrol	0,035
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	0,001
VEGF (ng/L)	Medikal tedavi- Kontrol	0,022
	Cerrahi tedavi- Kontrol	0,032
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	<0,001
TNF-alfa(pg/dl)	Medikal tedavi- Kontrol	0.388
	Cerrahi tedavi- Kontrol	0,008
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	0.012
AMH (ng/ml)	Medikal tedavi- Kontrol	0,043
	Cerrahi tedavi- Kontrol	<0,001
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	0,005
E2 (ng/L)	Medikal tedavi- Kontrol	0,003
	Cerrahi tedavi- Kontrol	<0,001
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	0,017
CA125 (U/L)	Medikal tedavi- Kontrol	0,001
	Cerrahi tedavi- Kontrol	<0,001
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	0,003

Primordiyal folikül (n)	Medikal tedavi- Kontrol	0,028
	Cerrahi tedavi- Kontrol	<0,001
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	<0,001
Primer folikül (n)	Medikal tedavi- Kontrol	0,046
	Cerrahi tedavi- Kontrol	0,001
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	0,004
Sekonder folikül (n)	Medikal tedavi- Kontrol	0,072
	Cerrahi tedavi- Kontrol	0,019
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	0,177
Tersiyer folikül (n)	Medikal tedavi- Kontrol	0,024
	Cerrahi tedavi- Kontrol	0,029
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	0,286
Atretik folikül (n)	Medikal tedavi- Kontrol	0,148
	Cerrahi tedavi- Kontrol	0,218
	Medikal tedavi- cerrahi tedavi	0,001

Endometrioma hastalarında uygulanan medikal tedavilere göre folikül sayılarının karşılaştırması Tablo 5’te gösterildi. Buna göre, üç grup arasında primordiyal, primer, sekonder, tersiyer folikül, korpus luteum ve atretik folikül sayıları bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 5: Endometrioma hastalarında uygulanan medikal tedavilere göre folikül sayılarının karşılaştırması

	Dienogest Grubu (n=10)	Dienogest + Etinil Östradiol Grubu (n=10)	Dienogest + Östradiol Valerat Grubu (n=10)	p
Primordiyal folikül (n)	19,6 ± 4,59	19,8 ± 4,94	18 ± 3,71	0,617
Primer folikül (n)	5 (4-7)	5 (4-6)	5,5 (2-6)	0,688
Sekonder folikül (n)	3 (1-10)	4 (1-7)	3,5 (3-7)	0,808

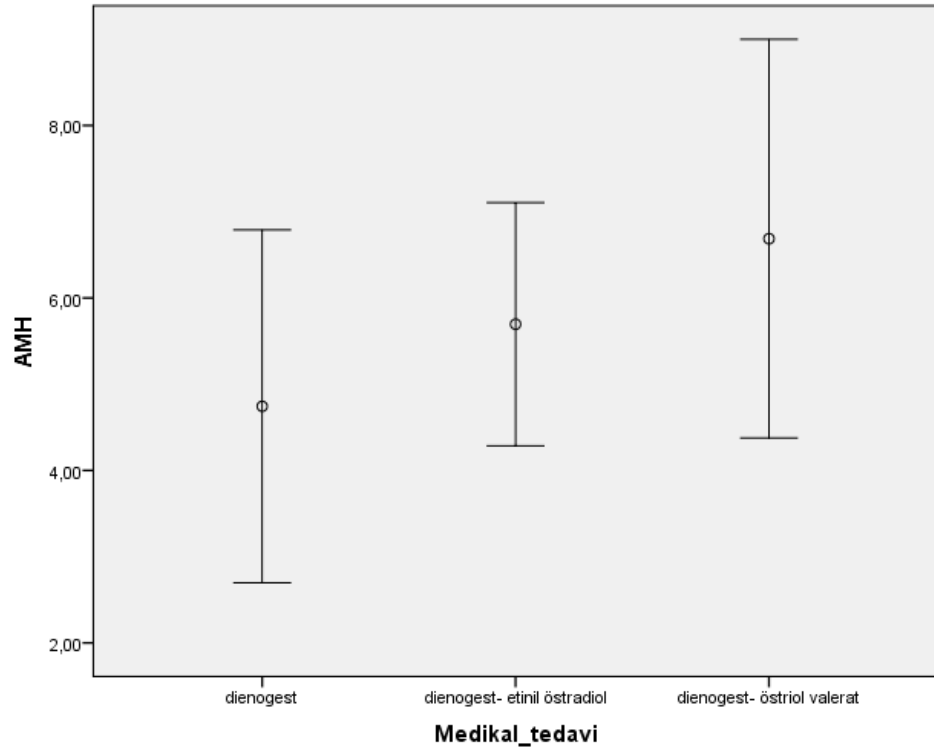
Tersiyer folikül (n)	4 (3-8)	4,5 (2-5)	4,5 (2-5)	0,863
Korpus luteum (n)	6,8 ± 0,05	6,3 ± 2,36	6,4 ± 1,51	0,885
Atretik folikül (n)	8,9 ± 1,73	9,2 ± 3,08	7,8 ± 1,48	0,344

Endometrioma hastalarında uygulanan medikal tedavilere göre laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırması Tablo 6’da gösterildi. Üç tedavi grubu arasında IL-6, VEGF ve CA125 seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmazken, AMH ve E2’nin en az bir grupta diğerlerinden farklı olduğu saptandı.

Tablo 6: Endometrioma hastalarında uygulanan medikal tedavilere göre laboratuvar değişkenlerinin karşılaştırması

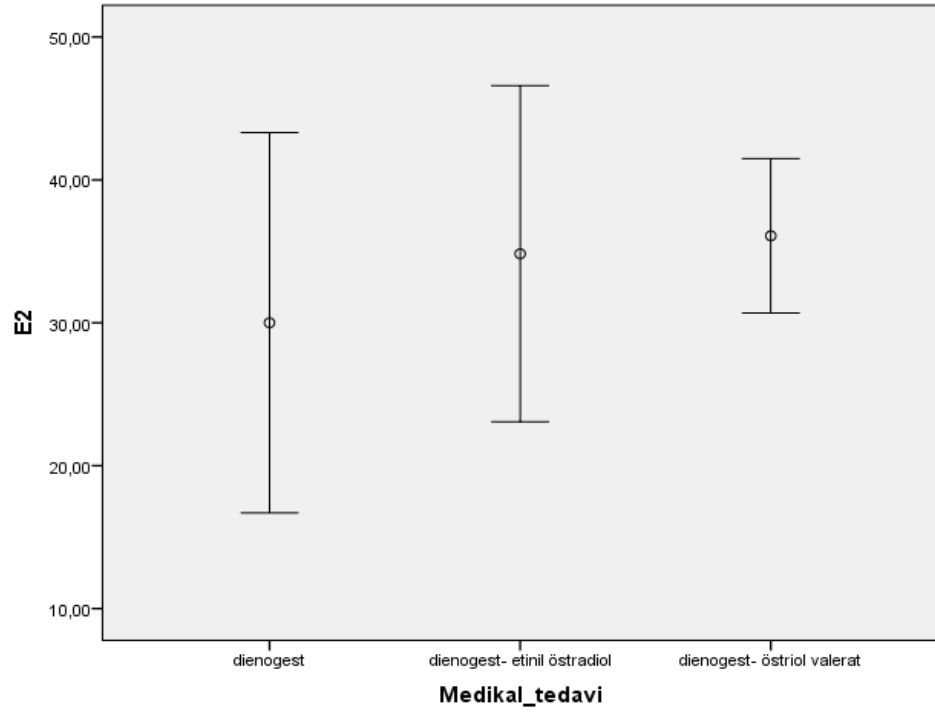
	Dienogest Grubu (n=10)	Dienogest + Etinil Östradiol Grubu (n=10)	Dienogest + Östradiol Valerat Grubu (n=10)	p
IL-6 (pq/ml)	68,84 ± 15,76	71,54 ± 14,28	82,21 ± 16,75	0,149
VEGF (ng/L)	736,6 (405,02-829,90)	703 (525,84-915,93)	806,42 (610,4-903,86)	0,140
AMH (ng/ml)	4,74 ± 1,02	5,69 ± 0,71	6,69 ± 1,15	0,001
E2 (ng/L)	30 ± 6,65	34,83 ± 5,88	36,09 ± 2,7	0,041
CA125 (U/L)	9,53 ± 1,58	10,42 ± 2,44	11,06 ± 0,08	0,266

AMH seviyesini endometrioma medikal tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği Şekil 9’da gösterildi.



Şekil 9: AMH seviyesini endometrioma medikal tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

E2 seviyesini endometrioma medikal tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği Şekil 10'da gösterildi.



Şekil 10: E2 seviyesini endometrioma medikal tedavi gruplarında gösteren error-bar grafiği

Endometrioma hastalarında uygulanan medikal tedavilere göre anlamlı bulunan laboratuvar değişkenlerinin ikili grup karşılaştırması Tablo 7’de gösterildi. AMH değerleri bakımından dienogest ile dienogest + etinil östradiol grubu arasında ($p=0,026$), dienogest ile dienogest + östradiol valerat grubu arasında ($p=0,001$), dienogest + etinil östradiol ile dienogest + östradiol valerat grubu arasında ($p=0,033$) istatistiksel anlamlı fark saptandı. E2 seviyeleri açısından da yalnızca dienogest ile dienogest + östradiol valerat grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,020$).

Tablo 7: Endometrioma hastalarında uygulanan medikal tedavilere göre anlamlı bulunan laboratuvar değişkenlerinin ikili grup karşılaştırması

	Gruplar	p
AMH (ng/ml)	Dienogest- Dienogest + Etinil Östradiol Grubu Dienogest- Dienogest + Östradiol Valerat Grubu Dienogest + Etinil Östradiol Grubu- Dienogest + Östradiol Valerat Grubu	0,026 0,001 0,033
E2 (ng/L)	Dienogest- Dienogest + Etinil Östradiol Grubu Dienogest- Dienogest + Östradiol Valerat Grubu Dienogest + Etinil Östradiol Grubu- Dienogest + Östradiol Valerat Grubu	0,103 0,020 0,550

5.TARTIŞMA

Endometriomada kullanılan dienogest içeren medikal tedaviler, uzun dönem over rezervinin korunmasında cerrahi tedaviye göre daha başarılıdır. Aynı zamanda uzun dönemde inflamatuvar belirteçleri daha başarılı şekilde azaltır. Cerrahi tedaviden sonra AMH değeri ve değişik aşamalarındaki folikül sayısı daha düşük olabilir. Medikal tedavi sonrası IL-6, VEGF gibi inflamatuvar belirteçler daha düşük saptanırken, cerrahi tedavi sonrası daha yüksek olabilir. CA-125 hem medikal tedavi sonrası hem de cerrahi tedavi sonrası düşük saptanırken, cerrahi tedavi sonrası daha düşük bulundu. Dienogest içerikli medikal tedavilerin (dienogest,dienogest+östradiol valerat, dienogest+etinil östradiol) uzun dönem over rezervi üzerine etkileri folikül bazında benzerdir. AMH seviyesi en yüksek olan preparat ise dienogest+östradiol valerattı.

Endometrioma var olan over dokusuna zarar vermektedir (121). İnfertil hastalarda endometrioma tedavisinde over rezervinin korunması en önemli noktalardan biridir. ESHRE 2022 endometriozis guideline ında (122) medikal tedavilerden KOKların endometriozisde kullanılabileceğini ifade etti. Fakat hangi KOK içeriğinin uzun dönem sonuçlar açısından daha avantajlı olduğu ile ilgili datanın yetersizliğini vurguladı. Atwa ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü klinik çalışmada; unilateral endometrioması olan hastalarda dienogest kullanımı ile cerrahi kistektomi tedavisinin over rezervi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır (123). Over rezervi antral folikül ve AMH seviyeleri ile değerlendirildi. Dienogest tedavisi sonrası antral folikül sayısı ve AMH düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Biz de çalışmamızda medikal tedavinin uzun dönemdeki over rezervine etkilerini daha yapıcı bulduk. Farklı olarak medikal tedavi kavramına sadece dienogest ve dienogest iöerekn KOK'larla tedavi edilmiş kadınları dahil ettik. İlaveten inflamatuvar belirteçleri, Ca125 ve E2 seviyelerini de karşılaştırdık.

Muzii ve arkadaşlarının 32 endometrioma tanılı hastanın dahil edildiği çalışmasında, dienogestin tedavi etkinliği AMH ve antral folikül sayımı ile değerlendirildi. Çalışmamızdan farklı olarak AMH seviyelerinde değişiklik saptanmazken, antral folikül sayısı anlamlı derecede artmıştı (124). Benzer başka bir

çalışmada 21 kontrol, 32 endometriozis hastası karşılaştırıldı ve cerrahi uygulanmış hastalardaki postoperatif VEGF düzeylerine bakıldı. Yapılan çalışma sonucunda bizim çalışmamızda olduğu gibi VEGF düzeyleri cerrahi uygulanmış endometriozisli olgularda anlamlı derecede yüksek bulundu (125).

Angioni ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada; endometriomasi olan 81 hasta dahil edildi ve bu hastalara dienogest ile dienogest+etinil estradiol tedavileri hasta tercihine göre uygulandı (126). Tedavi sonrasında endometrioma boyutları ve VAS skoru değerlendirildi. VAS skorları her iki grupta da anlamlı olarak azalırken; endometrioma boyutları dienogest alan grupta anlamlı olarak düştü. Bizim çalışmamızda endometrioma boyut ölçümü yapılamamıştır. Rat overinde endometrioma oluşturmak oldukça zordur, ilaveten boyutları insan overine göre çok küçüktür. Çalışmamız hayvan çalışması olması sebebi ile herhangi bir semptom değerlendirilmesi yapılamamıştır. Fakat inflamatuvar belirteçlerin serum seviyeleri bize daha objektif veri sunmaktadır.

Ferrari ve arkadaşlarının yaptığı endometriomasi olan 153 hastanın dahil edildiği prospektif kohort çalışmada, dienogest ve östrojen-progesteron tedavileri alanlarla tedavi almayanları, endometrioma boyutları ve ilişkili semptomlar açısından karşılaştırıldı (127). Çalışma sonuçlarına göre dienogest veya östrojen-progesteron tedavisi alanlarda endometrioma boyutu anlamlı olarak azalırken tedavi almayan grupta endometrioma boyutu anlamlı olarak artmıştır. Ancak medikal tedavi sonrası endometrioma boyutunun azalması cerrahi tedavi seçeneğini bazı hasta gruplarında over rezervini korumak adına ikinci plana itilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Forno ve arkadaşları tarafından yapılan 297 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada endometriozis ya da endometriomasi olan hastalara dienogest, dienogest+etinil estradiol, dienogest+östradiol valerat tedavileri verilmiş ve endometriyotik odaklar ve semptomların değişimi açısından karşılaştırma yapılmıştır (2). Dienogest tedavisi alan grupta semptomlar anlamlı olarak azalırken, lezyon boyutlarında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Biz de çalışmamızda bu üç tedavi grubunu karşılaştırdık. Semptomatik bir data sunamasak da uzun dönem tedavilerde inflamasyonu dienogest ve dienogest+etinil östradiollü preparatların daha fazla azalttığını söyleyebiliriz. Over rezervi açısından AMH değerini en fazla düşüren medikal tedavi dienogest iken, kontrol grubuna benzer AMH değerlerine benzer

sonuçlar dienogest+östradiol valerat grubundaydı. Diyebiliriz ki, KOK'lar endometriomanın tedavisinde dienogest gibi kullanılabilirler. Eğer amacımız inflamasyonu azaltarak ağrı odaklı sonuçlar almak ise dienogest+etinil östradiollü preparatları, uzun dönem over rezervini korumak ise de dienogest+östradiol valerath preparatları kullanabiliriz.

Çalışmamızın birtakım üstünlükleri mevcuttur. İlk olarak medikal ve cerrahi tedavilerin uzun dönem over rezervi üzerine etkilerinin biyokimyasal ve histolojik olarak karşılaştırıldığı bir hayvan çalışması yoktur. İkinci olarak ilk defa uzun dönem over rezervini ve inflamatuvar sonuçları değerlendirmek için rat overine kistektomi yapılmış ve başarılı olunmuştur. Üçüncü olarak dienogest içeren tüm medikal tedaviler kendi içinde karşılaştırılmıştır. Farklı östrojenik potense sahip preparatlar aynı progestajen içereikleriyle dikkat çekmektedir. Bu sayede uygulanan progestajen tedavileri sabitlenmiş ve standardizasyona yaklaşılmıştır. Dördüncü olarak ilk defa dienogest içeren tüm medikal tedaviler ve kistektomi uygulanan ratların sonuçlarının endometriozis üzerine etkileri birebir karşılaştırılmıştır. Tüm bunlar endometriozisli hastalarda kime hangi medikal tedavileri uygulayalım? Sadece dienogest mi verelim? Dienogest içeren hangi KOK'u kullanalım, etinil östradiol mü östradiol valerat mı? sorularına cevap niteliği taşıtmaktadır. Bu anlamda literatürdeki ilk hayvan çalışması diyebiliriz.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Birinci olarak cerrahi tedavide kistektomi yapılan over ile diğer overin folikül sayıları ayrı ayrı hesaplanamamıştır. Tüm gruplarda verilen folikül sayıları bilateral overlerdeki foliküllerin toplam sayılarıdır. Limitasyon olarak belirtmiş olsak da, antral folikül sayımı da bilateral olarak yapılarak değerlendirildiğinden literatüre aykırı bir durum yoktur. İkinci olarak kullanılan medikal tedavilerin uzun dönem over rezervi ve inflamatuvar değerlendirmeler yapıldı, fakat uzun dönemi ratlarda 4 hafta olarak tanımladık. Bu sürenin insan overindeki karşılığı net değildir. Ratların gebeliklerinin üç hafta sürdüğü düşünölecek olursa, insanlardaki 12 aylık sonuçlara denk geldiği düşünölebilir. Üçüncü olarak östrojen potensi daha düşük olan östradiol valerat kullanımı sonrası E2 seviyelerinin, etinil östradiol kullanımından daha yüksek olmasını açıklayamıyoruz. Bu durumu endometriozisin etyolojisinin hala net olmamasına ve medikal tedavilerin etki yollarında da hala bilinmeyen yerler olduğuna bağlamaktayız.

6.SONUÇ

Ovarian endometriozis tedavisinde uzun dönem over rezervinin korunması için yaklaşımlar cerrahiden medikale doğru kaymıştır. Medikal tedaviler arasında dienogest içeren KOK'ların uzun dönem etkilerinin sadece dienogest içeren preparatlar gibi başarılı olduğunu söyleyebiliriz. Daha net şeyler söylemek için endometriozisin etyolojisinin netleşmesine ve randomize kontrollü çift kör insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

1. Maiorana A, Alfano P, Mercurio A, Marcantonio S, Minneci G, Incandela D, et al. Quality of life and clinical factors in women with endometriosis, the role of dienogest vs EE/dienogest over time: a single-center study. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 May 15];307(5):1503–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36738318/>
2. Del Forno S, Orsini B, Verrelli L, Caroli M, Aru AC, Lenzi J, et al. Dienogest alone or dienogest combined with estrogens in the treatment of ovarian endometriomas, that is the question. A retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2023 Oct 1 [cited 2024 May 15];308(4):1341. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40435622/>
3. Mehdizadeh Kashi A, Niakan G, Ebrahimpour M, Allahqoli L, Hassanlouei B, Gitas G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of the comparative effects of dienogest and the combined oral contraceptive pill in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 May 15];156(1):124–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33728657/>
4. Endometriosis: Management of ovarian endometriomas - UpToDate [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/endometriosis-management-of-ovarian-endometriomas?search=4.%09Barbara%20S%20Levy%20%2C%20Robert%20L%20Barbieri%20%282023%20%29%20Endometriosis%3A%20Management%20of%20ovarian%20endometriomas&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
5. Matorras R, Rodriquez F, Pijoan JI, Ramon O, De Teran GG, Rodriguez- Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* [Internet]. 1995 [cited 2024 Apr 10];63(1):34–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7805921/>
6. AlAshqar A, Reschke L, Kirschen GW, Borahay MA. Role of inflammation in benign gynecologic disorders: from pathogenesis to novel therapies†. *Biol Reprod* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Apr 10];105(1):7–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33739368/>
7. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* [Internet]. 2004 Nov 13 [cited 2024 Apr 10];364(9447):1789–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15541453/>
8. David Adamson G, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating Solutions in Endometriosis: Global Collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometr.* 2010;2(1):3–6.
9. Dovey S, Sanfilippo J. Endometriosis and the adolescent. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2010 [cited 2024 Apr 10];53(2):420–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20436319/>
10. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2020 Jan 24 [cited 2024 Apr 10];15:71–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479615/>
11. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JI, Soto E, Perez C, Ramon O, et al. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1996 [cited 2024 Apr 10];174(2):620–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8623795/>
12. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 Jun 24 [cited 2024 Apr 10];362(25):2389–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573927/>
13. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2020 Jan 24 [cited 2024 Apr 10];15:71–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31479615/>
14. RIDLEY JH, EDWARDS IK. Experimental endometriosis in the human. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1958 Oct 1 [cited 2024 Apr 10];76(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13583019/>
15. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* [Internet]. 1998 Sep [cited 2024 Apr 10];4(5):741–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10027629/>
16. Tabatabaei F, Tahernia H, Ghaedi A, Bazrgar A, Khanzadeh S. Diagnostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC*

- Womens Health [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Apr 10];23(1). Available from: [/pmc/articles/PMC10631181/](#)
17. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Apr 10];22(19). Available from: [/pmc/articles/PMC8508982/](#)
 18. Mechsner S, Weichbrodt M, Riedlinger WFJ, Bartley J, Kaufmann AM, Schneider A, et al. Estrogen and progesterone receptor positive endometriotic lesions and disseminated cells in pelvic sentinel lymph nodes of patients with deep infiltrating rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod* [Internet]. 2008 [cited 2024 Apr 10];23(10):2202–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18635532/>
 19. Sasson IE, Taylor HS. Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2008 [cited 2024 Apr 10];1127:106. Available from: [/pmc/articles/PMC3107843/](#)
 20. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The Pathogenesis of Endometriosis: Molecular and Cell Biology Insights. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 Nov 2 [cited 2024 Apr 10];20(22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31717614/>
 21. Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells. *Fertil Steril* [Internet]. 2012 [cited 2024 Apr 10];98(1):11–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22657248/>
 22. Kitawaki J, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kitaoka Y, Honjo H. Endometriosis: the pathophysiology as an estrogen-dependent disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2002 [cited 2024 Apr 21];83(1–5):149–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12650711/>
 23. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1997 Feb [cited 2024 Apr 21];82(2):600–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9024261/>
 24. Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2006 Jan [cited 2024 Apr 28];12(1):49–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123052/>
 25. D’Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2002 [cited 2024 Apr 28];8(1):84–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11866244/>
 26. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1981 Oct 15 [cited 2024 Apr 28];141(4):377–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7282821/>
 27. Juliano RL. Signal transduction by cell adhesion receptors and the cytoskeleton: Functions of integrins, cadherins, selectins, and immunoglobulin-superfamily members. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2002;42:283–323.
 28. Albertsen HM, Chettier R, Farrington P, Ward K. Genome-wide association study link novel loci to endometriosis. *PLoS One* [Internet]. 2013 Mar 5 [cited 2024 Apr 28];8(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23472165/>
 29. Coxhead D, Thomas EJ. Familial inheritance of endometriosis in a British population. A case control study. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 1993 [cited 2024 Apr 28];13(1):42–4. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/01443619309151773>
 30. Gajbhiye R, Fung JN, Montgomery GW. Complex genetics of female fertility. *NPJ Genom Med* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Apr 28];3(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30345074/>
 31. Hsiao KY, Wu MH, Tsai SJ. Epigenetic regulation of the pathological process in endometriosis. *Reprod Med Biol* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Apr 28];16(4):314. Available from: [/pmc/articles/PMC5715896/](#)
 32. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G, Mahutte NG. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2008 Dec [cited 2024 Apr 14];278(6):507–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18449556/>
 33. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril* [Internet]. 2012 [cited 2024 Apr 14];98(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22728052/>
 34. Viganò P, Somigliana E, Panina P, Rabellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of

- phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2012 May [cited 2024 Apr 14];18(3):248–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22371314/>
35. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 14];28(7):1783–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23674552/>
 36. KP L, J S, J B, E H, M L, WK M. [Laparoscopy in gynecology and obstetrics]. *Geburtshilfe Frauenheilkd* [Internet]. 1987 [cited 2024 Apr 14];47(5):293–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2956152/>
 37. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2011 Mar [cited 2024 Apr 15];17(2):159–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20833638/>
 38. Dhillon PK, Holt VL. Recreational physical activity and endometrioma risk. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2003 Jul 15 [cited 2024 Apr 15];158(2):156–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12851229/>
 39. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2004 Oct 15 [cited 2024 Apr 15];160(8):784–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15466501/>
 40. Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, et al. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 [cited 2024 Apr 15];209(2):106.e1–106.e10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23707678/>
 41. Jarlot C, Anglade E, Paillocher N, Moreau D, Catala L, Aubé C. [MR imaging features of deep pelvic endometriosis: correlation with laparoscopy]. *J Radiol* [Internet]. 2008 [cited 2024 Apr 28];89(11 Pt 1):1745–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19106831/>
 42. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2024 Apr 28];102(2):397–408. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12907119/>
 43. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Curr Obstet Gynecol Rep* [Internet]. 2017 Mar [cited 2024 Apr 28];6(1):34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2737931/>
 44. Gustofson RL, Kim N, Liu S, Stratton P. Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Aug [cited 2024 Apr 28];86(2):298–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16828481/>
 45. Arafah M, Rashid S, Akhtar M. Endometriosis: A Comprehensive Review. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 May 2];28(1):30–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33044230/>
 46. Donnez J, Pirard C, Smets M, Jadoul P, Squifflet J. Surgical management of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2004 [cited 2024 May 2];18(2):329–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15157646/>
 47. Comiter C V. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am* [Internet]. 2002 Aug [cited 2024 May 2];29(3):625–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12476526/>
 48. Nezhat C, Falik R, McKinney S, King LP. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 May 2];14(6):359–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467398/>
 49. Nezhat C, Lindheim SR, Backhus L, Vu M, Vang N, Nezhat A, et al. Thoracic Endometriosis Syndrome: A Review of Diagnosis and Management. *JSLs* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 May 2];23(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909163/>
 50. Zhang P, Sun Y, Zhang C, Yang Y, Zhang L, Wang N, et al. Cesarean scar endometriosis: presentation of 198 cases and literature review. *BMC Womens Health* [Internet]. 2019 Jan 18 [cited 2024 May 2];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658623/>
 51. Raffi L, Suresh R, McCalmont TH, Twigg AR. Cutaneous endometriosis. *Int J Womens Dermatol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 May 2];5(5):384–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31909163/>
 52. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* [Internet]. 1999 Aug [cited 2024 May 2];72(2):310–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10551229/>

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10439002/>
53. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2024 May 2];188(3):606–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12634628/>
 54. Exacoustos C, De Felice G, Pizzo A, Morosetti G, Lazzeri L, Centini G, et al. Isolated Ovarian Endometrioma: A History Between Myth and Reality. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 May 2];25(5):884–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353008/>
 55. Kanzaki R, Higashiyama M, Okami J, Kodama K. Case report - Thoracic oncologic Surgical treatment for patients with solitary metastasis in the mediastinal lymph node from renal cell carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Apr;8(4):485–7.
 56. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 2];10(5):261–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366116/>
 57. Pratt JH, Shamblin WR. Spontaneous rupture of endometrial cysts of the ovary presenting as an acute abdominal emergency. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1970 Sep 1 [cited 2024 May 2];108(1):56–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5465884/>
 58. Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 3];12(Suppl 1):7–17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041388/>
 59. Morotti M, Vincent K, Becker CM. Mechanisms of pain in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 May 4];209:8–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27522645/>
 60. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 May 4];15(11):666–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31488888/>
 61. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2024 May 4];26(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25465987/>
 62. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2009 Sep [cited 2024 May 4];16(5):540–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19835795/>
 63. Hewitt G. Dysmenorrhea and Endometriosis: Diagnosis and Management in Adolescents. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 4];63(3):536–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32366763/>
 64. Ferrero S, Esposito F, Abbamonte LH, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Quality of sex life in women with endometriosis and deep dyspareunia. *Fertil Steril* [Internet]. 2005 [cited 2024 May 4];83(3):573–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15749483/>
 65. Pliszkiwicz M, Pliszkiwicz M, Brzuchalski MA, Siekierski BP. [Bladder endometriosis - long-term efficacy of radical laparoscopic surgery]. *Pol Merkur Lekarski* [Internet]. 2019 Oct 29 [cited 2024 May 4];47(280):139–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760396/>
 66. Davis CJ, McMillan L. Pain in endometriosis: effectiveness of medical and surgical management. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2003 Dec [cited 2024 May 4];15(6):507–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624218/>
 67. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 May 4];39(4):535–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23182559/>
 68. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 May 4];96(6):659–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27998009/>
 69. Fritz, M.A. and Speroff, L. (2011) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. - References - Scientific Research Publishing [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: <https://www.scirp.org/reference/ReferencesPapers?ReferenceID=1665327>
 70. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2008 [cited 2024 May 4];138(2):127–34. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18336988/>
71. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Sep [cited 2024 May 4];97(9):3146–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22723324/>
 72. Filip L, Duică F, Prădatu A, Crețoiu D, Suciu N, Crețoiu SM, et al. Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 4];56(9):1–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32916976/>
 73. Müller T, Bereiter-Hahn J. Demonstration of calcium in dermal melanocytes of *Xenopus laevis* and *Poecilia reticulata* with electron energy-loss spectroscopy and electron spectroscopic imaging. *J Microsc* [Internet]. 1991 [cited 2024 May 4];162(Pt 1):141–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1870109/>
 74. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 4];29(3):400–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24435778/>
 75. Eskander R, Berman M, Keder L. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2024 May 4];128(5):e210–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27776072/>
 76. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2010 May 12 [cited 2024 May 4];16(6):651–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20462942/>
 77. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2001 [cited 2024 May 26];76(1):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438312/>
 78. Riccio L da GC, Santulli P, Marcellin L, Abrão MS, Batteux F, Chapron C. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 May 26];50:39–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506962/>
 79. Wu MY, Ho HN, Chen SU, Chao KH, Chen C Der, Yang YS. Increase in the production of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-12 by lipopolysaccharide-stimulated peritoneal macrophages from women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 1999 [cited 2024 May 26];41(1):106–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10097794/>
 80. Boutten A, Dehoux M, Edelman P, Seta N, Menard A, Madelenat P, et al. IL6 and acute phase plasma proteins in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Clin Chim Acta* [Internet]. 1992 Sep 30 [cited 2024 May 26];210(3):187–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1281760/>
 81. Othman EEDR, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2008 [cited 2024 May 4];137(2):240–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17582674/>
 82. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* [Internet]. 2002 [cited 2024 May 26];17(2):426–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821289/>
 83. Tseng JF, Ryan IP, Milam TD, Murai JT, Schriock ED, Landers D V, et al. Interleukin-6 secretion in vitro is up-regulated in ectopic and eutopic endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1996 Mar [cited 2024 May 26];81(3):1118–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8772585/>
 84. Hirsch M, Duffy JMN, Davis CJ, Nieves Plana M, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2024 May 4];123(11):1761–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27173590/>
 85. Mol BWJ, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MAHM, Bongers MY, Van Der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: A meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 1998 Dec [cited 2024 May 4];70(6):1101–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9848302/>
 86. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth

- and angiogenesis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [cited 2024 May 26];23(5):1011–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15585754/>
87. Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* [Internet]. 2002 [cited 2024 May 26];282(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11940508/>
 88. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2003 May [cited 2024 May 26];21(2):155–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12917785/>
 89. Ozer H, Boztosun A, Açmaz G, Atilgan R, Akkar OB, Kosar MI. The efficacy of bevacizumab, sorafenib, and retinoic acid on rat endometriosis model. *Reprod Sci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 May 26];20(1):26–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22895024/>
 90. Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, et al. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1996 Aug [cited 2024 May 26];81(8):3112–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8768883/>
 91. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Smith SK. Vascular endothelial growth factor (VEGF) concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 1996 [cited 2024 May 26];11(1):220–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8671190/>
 92. Mohamed ML, El Behery MM, Mansour SAEA. Comparative study between VEGF-A and CA-125 in diagnosis and follow-up of advanced endometriosis after conservative laparoscopic surgery. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 May 4];287(1):77–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22930151/>
 93. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* [Internet]. 2002 [cited 2024 May 26];17(2):426–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821289/>
 94. D’Hooghe TM, Nugent NP, Cuneo S, Chai DC, Deer F, Debrock S, et al. Recombinant human TNFRSF1A (r-hTBP1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Biol Reprod* [Internet]. 2006 Jan [cited 2024 May 26];74(1):131–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16177224/>
 95. Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, Patel P, Croucher C, Sherriff E, et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2007 Aug [cited 2024 May 26];33(4):490–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17688616/>
 96. Lemos NA, Arbo E, Scalco R, Weiler E, Rosa V, Cunha-Filho JS. Decreased anti-Müllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2008 May [cited 2024 May 26];89(5):1064–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17624337/>
 97. Pacchiarotti A, Frati P, Milazzo GN, Catalano A, Gentile V, Moscarini M. Evaluation of serum anti-Müllerian hormone levels to assess the ovarian reserve in women with severe endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 26];172(1):62–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24210790/>
 98. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* [Internet]. 2012 Dec [cited 2024 May 26];98(6):1531–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22975114/>
 99. Streuli I, De Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Bijaoui G, De Mouzon J, et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 [cited 2024 May 26];27(11):3294–303. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22821432/>
 100. Kitajima M, Matsumoto K, Murakami N, Kajimura I, Harada A, Kitajima Y, et al. AMH Concentrations in Peritoneal Fluids of Women With and Without Endometriosis. *Front Surg* [Internet]. 2020 Nov 11 [cited 2024 May 26];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33263001/>
 101. Wang J, Dicken C, Lustbader JW, Tortoriello D V. Evidence for a Müllerian-inhibiting substance autocrine/paracrine system in adult human endometrium. *Fertil Steril* [Internet]. 2009

- Apr [cited 2024 May 26];91(4):1195–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18328480/>
102. Signorile PG, Petraglia F, Baldi A. Anti-mullerian hormone is expressed by endometriosis tissues and induces cell cycle arrest and apoptosis in endometriosis cells. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2014 May 29 [cited 2024 May 26];33(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24886254/>
 103. Rolla E. Endometriosis: Advances and controversies in classification, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *F1000Res* [Internet]. 2019 [cited 2024 May 4];8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31069056/>
 104. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Oct [cited 2024 May 5];94(5):1609–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19931076/>
 105. Haas D, Shebl O, Shamiyeh A, Oppelt P. The rASRM score and the Enzian classification for endometriosis: their strengths and weaknesses. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 May 5];92(1):3–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23061819/>
 106. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, Sillem M, Oppelt P, Schweppe KW, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2021 Mar 19 [cited 2024 May 5];100(7):1165–75. Available from: <https://europepmc.org/article/med/33483970>
 107. J M, S K, A P. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2000 Oct 20 [cited 2024 May 8];(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796731/>
 108. Veth VB, van de Kar MMA, McDonnell R, Julania S, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 Dec 8 [cited 2024 May 8];2010(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21154398/>
 109. Veth VB, van de Kar MMA, Duffy JMN, van Wely M, Mijatovic V, Maas JWM. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023 Jun 21 [cited 2024 May 8];6(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37341141/>
 110. Alkatout I, Mettler L, Beteta C, Hedderich J, Jonat W, Schollmeyer T, et al. Combined surgical and hormone therapy for endometriosis is the most effective treatment: prospective, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2024 May 8];20(4):473–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23567095/>
 111. Bedaiwy MA, Alfaraj S, Yong P, Casper R. New developments in the medical treatment of endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2024 May 8];107(3):555–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28139238/>
 112. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* [Internet]. 2022 Jun 18 [cited 2024 May 8];399(10343):2267–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35717987/>
 113. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 8];2022(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35350465/>
 114. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2009 [cited 2024 May 8];(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19160262/>
 115. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* [Internet]. 2002 [cited 2024 May 8];77(2):303–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11821087/>
 116. diZerega GS, Coad J, Donnez J. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP* adhesion barrier gel. *Fertil Steril* [Internet]. 2007 Mar [cited 2024 May 9];87(3):485–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17126335/>
 117. Belaisch J. Progestins and medical treatment of endometriosis - physiology, history and society. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2009 Nov [cited 2024 May 9];25(11):751–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19903054/>

118. Falcone T, Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2008 Jun [cited 2024 May 9];111(6):1285–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18515510/>
119. Namnour AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 1995 [cited 2024 May 9];64(5):898–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7589631/>
120. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 1996 [cited 2024 May 9];66(5):706–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8893671/>
121. Santulli P, Lamau MC, Marcellin L, Gayet V, Marzouk P, Borghese B, et al. Endometriosis-related infertility: ovarian endometrioma per se is not associated with presentation for infertility. *Hum Reprod* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 May 22];31(8):1765–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27130614/>
122. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022 Mar 4;2022(2).
123. Atwa KA, Ibrahim ZM, El Bassuony EM, Taha OT, Ibrahim SAH, Ibrahim MF. Ovarian reserve after dienogest therapy versus laparoscopic cystectomy for unilateral endometriomas: A randomized clinical trial. *J Endometr Pelvic Pain Disord*. 2024 Mar 1;16(1):17–23.
124. Muzii L, Galati G, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Perniola G, Di Donato V, et al. Medical treatment of ovarian endometriomas: a prospective evaluation of the effect of dienogest on ovarian reserve, cyst diameter, and associated pain. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2024 May 23];36(1):81–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31304853/>
125. Bourlev V, Iljasova N, Adamyan L, Larsson A, Olovsson M. Signs of reduced angiogenic activity after surgical removal of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Jun [cited 2024 May 23];94(1):52–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19324337/>
126. Angioni S, Pontis A, Malune ME, Cela V, Luisi S, Litta P, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2020 Jan 2 [cited 2024 May 24];36(1):84–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311360/>
127. Ferrari F, Epis M, Casarin J, Bordi G, Gisone EB, Cattelan C, et al. Long-term therapy with dienogest or other oral cyclic estrogen-progestogen can reduce the need for ovarian endometrioma surgery. *Womens Health (Lond)* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 May 24];20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38738634/>