



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN  
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİOMA TANISI İLE DİENOGEST  
BAŞLANAN HASTALARDA DİSMENORE, DİSPARONİ  
VE ENDOMETRİOMA BOYUTLARININ  
İNCELENMESİ**

**Dr. Bilgehan SAĞLIK GÖKMEN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İstanbul/2021**



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SULEYMAN  
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİOMA TANISI İLE DİENOGESE  
BAşLANAN HASTALARDA DİSMENORE, DİSPARONİ  
VE ENDOMETRİOMA BOYUTLARININ  
İNCELENMESİ**

**Dr. Bilgehan SAğLIK GOKMEN**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Alev AYDIN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İstanbul/2021**

## 1.TEŞEKKÜR

Öncelikle bütün bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bizim eğitimimiz için her türlü çabayı gösterip çalışma azmiyle bize örnek olan ve eğitimimizin tamamlanmasında büyük katkıya sahip Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı, değerli hocam Prof.Dr.İsmail Özdemir'e çok teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, sadece tez yazım sürecinde değil her konuda bilgi ve birikimiyle hep yanımda olan, enerjisini, çalışma azmini örnek aldığım, eğitim sürecimin başlangıcından bitişine büyük katkısı olan Tez Danışmanım, ablam, değerli hocam Doç.Dr.Alev Aydın'a çok teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında bana desteğini esirgemeyen, bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan Doç.Dr.Pınar Bahat'a ve Doç.Dr.Aysu Akça'ya çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitiminde üzerimizde emeği olan, bizim eğitimimiz için her türlü çabayı gösteren, abla-abi şefkatiyle yanımızda olduğunu her zaman hissettiğimiz tüm uzman abilerim ve ablalarım çok teşekkür ederim.

Asistanlık yıllarım boyunca beraber gülüp beraber ağladığım, sevincimi üzüntümü paylaştığım, en büyük kazanımlarım, arkadaşlarım Dr.Zelina Öztürk, Dr.Fatma Ülkü Betül Kurt, Op.Dr.Aleyna Aydın, Op.Dr.Sultan Mayuncur, Dr.Şeyma Çolak Yüksek ve Dr.Zemzem Ulaşkın'a ve beraber çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Çalıştığım süre boyunca bilgi, deneyim ve tecrübelerini benden esirgemeyen, ebe, hemşire ve tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında desteklerini üzerimde hissettiğim, bugünümde en büyük emeğin sahibi olan, zorlu zamanlarımda yardımını, sevgisini hiç eksik etmeyen annem Nurser Sağlık, babam Necati Sağlık ve kardeşim Beyza Sağlık'a çok teşekkür ederim.

Tanıştığımız ilk günden bu yana yaşadığım her anı kıymetli kılan, zorlu asistanlık sürecimi unutturan, hep arkamda olan ve daima güvendiğim hayat arkadaşım, sevgili eşim Uzm. Dr. Erkan Gökmen'e ve yaşama sevincim biricik oğlum Kerem'e çok teşekkür ederim.

## 2.İÇİNDEKİLER

1. Teşekkür.....	i
2. İçindekiler.....	ii
3. Kısaltmalar.....	iii
4. Tablo Listesi.....	iv
5. Şekil Listesi.....	v
6. Özet.....	vi
7. Abstract.....	ix
8. Giriş ve Amaç.....	1
9. Genel Bilgiler.....	3
10. Materyal ve Metod.....	22
11. Bulgular.....	24
12. Tartışma.....	31
13. Sonuç.....	36
14. Kaynakça.....	37

### 3.KISALTMALAR

- ACOG:** American College of Obstetricians and Gynecologists  
**Aİ:** Aromataz İnhibitörleri  
**ASRM:** American Society for Reproductive Medicine  
**BT:** Bilgisayarlı Tomografi  
**CA-125:** Kanser antijen 125  
**DiE:** Derin infiltratif endometriozis  
**DMPA:** Depo medroksiprogesteron asetat  
**ESHRE:** European Society of Humon Reproduction and Embryology  
**FDA:** Food and Drug Administration  
**FSH:** Folikül stimüle edici hormon  
**GnRH:** Gonadotropin salgılatıcı hormon  
**HCG:** İnsan koryonik gonadotropini  
**KOK:** Kombine oral kontraseptif  
**LH:** Luteinize edici hormon  
**LNG-RİA:** Levonorgestrel içeren rahim içi araç  
**LUNA:** Laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu  
**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme  
**NETA:** Noretisteron asetat  
**NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar  
**PSN:** Presakral nörektomi  
**SOGC:** The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada  
**TAUSG:** Transabdominal ultrasonografi  
**TVUSG:** Transvajinal ultrasonografi  
**VAS:** Vizüel Analog Skala  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

## 4.TABLO LİSTESİ

**Tablo 1:** ASRM Endometriozis Evrelemesi

**Tablo 2:** Endometriozis Tedavisindeki Medikal Ajanlar

**Tablo 3:** Endometriozis Tedavisinde Kullanılan Progestinler

**Tablo 4:** Hastalara Ait Bazı Veriler ve Demografik Veriler

**Tablo 5:** Endometrioma Boyutlarının, Dismenore ve Disparonideki Değişimlerin Tedavi Öncesi, Tedavinin 3. ve 6. Aylarındaki Değişimleri

**Tablo 6:** Endometrioma Boyutlarındaki Ortalama Net Değişim ve Yüzdeleri

**Tablo 7:** Endometriomaların Lokalizasyonlarına Göre Karşılaştırılması

**Tablo 8:** Endometriomaların Lokalizasyonlarına Göre Başlangıç, Tedavinin 3. ve 6. Ayları Arası Karşılaştırılması

**Tablo 9:** Tedavi Süresince Lokalizasyonlarına Göre Endometriomalı Hasta Sayısı

## 5.ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Endometrioma Görüntüsü

**Şekil 2:** Endometrioma T2 Sekansı 'Dark Spot Sign' Gölgeleme Bulgusu

**Şekil 3:** Endometriomanın Laparoskopik Cerrahide Rüptüre Olmuş İçeriği İle Beraber Görüntüsü

**Şekil 4:** Lokalizasyonlarına Göre Endometriomaların Dağılımı

**Şekil 5:** Tedavideki Hastaların Endometrioma Boyutları, Dismenore ve Disparoni VAS Skoru Değişim Grafiği

**Şekil 6:** Tedavi boyunca endometriomaların değişim grafiği



## 6.ÖZET

**Amaç:** Endometriozis, kronik ve inflamatuvar bir reaksiyona sebep olan endometriyum dışında endometriyal bir dokunun varlığı olarak tanımlanır. En sık over yerleşimli olup ‘endometrioma’ adını alır. Kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni, infertilite gibi sebeplerle karşımıza çıkarlar. Endometriozis kadınların sosyal yaşamında, mesleğinde, cinsel yaşamında önemli etkileri olan kronik bir hastalıktır. Endometriozis tedavisi hastaların semptomlarının şiddeti, fertilitate isteği ve yan etkilerine göre medikal veya cerrahi olarak yapılabilmektedir. Cerrahinin komplikasyonlara neden olabilmesi ve rekürrens nedeni ile tekrarın gerekebilmesi, fertilitate isteği olan hastalarda over rezervini azaltabilmesi gibi nedenler iyi bir medikal ajan ihtiyacını arttırmıştır. Bu çalışmamızda amacımız, selektif yeni nesil bir progesterin olan dienogest 2 mg/gün oral tedavisi ile endometrioma boyutlarındaki azalmaya etkisini göstermek ve VAS skorlama sistemi ile endometriozis ilişkili dismenore ve disparonideki azalmaya etkisini göstermektir.

**Materyal-Metod:** Çalışmamıza 64 hasta dahil edildi. Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilen hastalardan tek veya her iki overinde endometrioma tespit edilen veya malignite şüphesi jinekolojik onkoloji konsültasyonu ile dışlanan hastalar endometrioma tanısı olarak çalışmaya alındı. Demografik veriler arasında hastaların yaş ,vücut kitle indeksi(VKİ), gravida parite sayıları,eşlik eden hayatlarının bir dönemindeki infertilite durumları,fertilitate istemleri yer aldı. Hastalara başlangıç vizitinde jinekolojik muayene ile ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Ultrasonografik olarak şüphede kalınan hastalara Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapıldı. Endometrioma en uzun çapı ve ona dik olan çapların ölçümü yapıp ortalaması alındı. Kist boyutları milimetre (mm) cinsinden hesaplandı. Bilateral endometriomalarda da her iki endometrioma kist çapları ölçülüp ortalamaları alındı. Hastaların başvuru anlarında serum CA-125 değerlerine bakıldı, kaydedildi. Hastalara 2 mg/gün dienogest oral tedavi başlandı. Tedaviye kesintisiz 6 ay devam edildi. Tedavi başlangıcında, hastaların dismenore ve disparoni gibi semptomları sorgulandı ve semptomların şiddetinin ölçülmesinde Vizüel Analog Skala (VAS) skorlama sistemi kullanıldı. Hastaların şu ana kadar yaşadıkları en şiddetli ağrıya 10, ağrısız olma durumuna ise 0 puan vermeleri istendi. Bu skalada,



endometriomaya bağlı yaşanılan ağrının kaç puan olduğu sorgulandı. Tedavinin 3. ve 6. aylarında hastalar tekrar değerlendirildi. Ultrasonografi ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. VAS skorlaması ile ağrı puanları kaydedildi. Ultrasonografi ile endometrioma kist boyutları ölçüldü. Kist boyutlarındaki farklılıklar kayıt altına alındı.

**Bulgular:** alışmamızdaki hastaların tedavi öncesi endometrioma boyutları ortalama  $44,0 \pm 13$  mm'den tedavinin 3. ayında ortalama  $39,5 \pm 15$  mm'ye ( $p < 0,01$ ), tedavinin 6. ayında ise  $34,4 \pm 18$  mm'ye ( $p < 0,01$ ) gerilemiştir. Endometrioma'nın boyutu tedavi öncesine göre 3. ve 6. ayda tedrici azalma göstermiştir. ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) Tedavinin 3. Ve 6. Ayı endometrioma boyutları kıyaslandığında, 3. Aydaki ortalama endometrioma boyutu  $39,5$  mm'den  $34,4$  mm'ye gerilemiştir. ( $p < 0,01$ ) Tedavinin başlangıçla 3. Ayı arasında endometrioma boyutlarında net  $4,3$  mm azalma tespit edilmiştir ( $p < 0,01$ ). Bu tedavinin 3. Ayında endometrioma boyutlarında %10'luk bir azalmaya denk gelmektedir. Tedavinin başlangıçla 6. Ayı arasında endometrioma boyutlarında net  $9,4$  mm azalma tespit edilmiştir. ( $p < 0,001$ ) Bu da tedavinin 6. Ayında endometrioma boyutlarında %21,4'lük bir azalmaya işaret eder. Dismenore VAS skoruna göre sorgulanmıştır. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması  $6,9 \pm 2,6$  iken tedavinin 3. ayında VAS skoru ortalaması  $4,3 \pm 2,8$ , tedavinin 6. Ayında VAS skoru ortalaması  $3,8 \pm 2,7$ 'dir. Dismenore tedavi öncesi ile kıyaslandığında 3. ayda ve 6. ayda azalma göstermiştir. ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) ancak 3. ay ile 6. ay karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. VAS skoru dismenore için ilk 3 ayda %26 azalırken , tedavi başlangıcına göre 6 ay sonundaki azalma %31'dir. 3. ve 6. Aylar arasındaki azalma ise %3'tür. Disparoni VAS skoruna göre sorgulanmıştır. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması  $5,2 \pm 3,8$  iken tedavinin 3. ayında VAS skoru ortalaması  $4,0 \pm 3,2$ , tedavinin 6. Ayında VAS skoru ortalaması  $3,7 \pm 3,1$ 'dir. Disparoni tedavi öncesi ile kıyaslandığında 3. ayda ve 6. ayda azalma göstermiştir ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ); ancak 3. ay ile 6. ay karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır. VAS skoru disparoni için ilk 3 ayda %12 azalırken tedavi başlangıcına göre 6. Aydaki azalma %15'tir. 3. ve 6. Aylar arasındaki azalma ise %5'tir. Ayrıca endometriomaların lokalizasyonlarına göre karşılaştırma yapıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Endometriomaların sağ, sol veya bilateral olması tedaviye yanıtı istatistiksel olarak etkilememiştir. Çalışmamızın sonunda

toplam 10 hastada endometriomanın kaybolduğu tespit edilmiştir. Bu da hastaların %15,6'sını oluşturur.

**Sonuç:** Bu çalışmamızın sonunda yeni nesil bir progestin olan dienogest, endometriozis tedavisinde etkili bir ajan olduğu, endometriozise bağlı dismenore ve disparoni semptomlarını azalttığı, endometrioma boyutlarını kclttğ sonucuna varılmıştır. Endometriozisin medikal tedavisi ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilebileceği ortaya konulmuştur. Özellikle over rezervinin korunması önem arz eden cerrahiden kaçındığımız, fertilitte isteği olan hastalarda, endometriozise bağlı ağrının tedavisinde dienogest ilk seçeneklerden biri olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrioma; endometriozis; dienogest; Vizüel Analog Skala; dismenore ; disparoni

## 7.ABSTRACT

**Objective:** Endometriosis is defined as the presence of an endometrial tissue other than the endometrium, which causes a chronic and inflammatory reaction. It is most commonly located on the ovary and is called 'endometrioma'. They cause chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, infertility. Endometriosis is a chronic disease that has important effects on women's social life, profession and sexual life. Endometriosis treatment can be done medically or surgically according to the severity of the symptoms, fertility desire and side effects of the treatments. The reasons such as the fact that surgery may cause complications and may require repetition due to recurrence, and that it may reduce ovarian reserve in patients with fertility desires have increased the need for a good medical agent. In this study, our aim is to show the effect of 2 mg/day oral treatment of dienogest, a selective new generation progestin, on the reduction in endometrioma size and to show its effect on the decrease in endometriosis-related dysmenorrhea and dyspareunia with the VAS scoring system.

**Material-Method:** 64 patients were included in our study. Among the patients evaluated by transabdominal or transvaginal ultrasonography, patients with endometrioma detected in one or both ovaries or suspected of malignancy excluded by gynecological oncology consultation were included in the study with the diagnosis of endometrioma. Demographic data included patients' age, body mass index (BMI), gravida parity numbers, concomitant infertility status at some point in their life, and fertility claims. At the initial visit, the patients were evaluated by gynecological examination and ultrasonographic evaluation. Magnetic Resonance Imaging (MRI) was performed on patients who were suspected ultrasonographically. The longest diameter of the endometrioma and the diameters perpendicular to it were measured and the average was taken. Cyst dimensions were calculated in millimeters (mm). Cyst diameters of both endometriomas were measured and averaged in bilateral endometriomas. Serum CA-125 values of the patients at the time of admission were checked and recorded. The patients were started on 2 mg/day dienogest oral therapy. The treatment was continued for 6 months without

interruption. At the beginning of the treatment, the symptoms of the patients such as dysmenorrhea and dyspareunia were questioned and the Visual Analogue Scale (VAS) scoring system was used to measure the severity of the symptoms. Patients were asked to rate 10 for the most severe pain they have ever experienced, and 0 for being pain-free. In this scale, it was questioned how many points the pain experienced due to endometrioma was. The patients were re-evaluated at the 3rd and 6th months of the treatment. Ultrasonography and gynecological examinations were performed. Pain scores were recorded with VAS scoring. Endometrioma cyst dimensions were measured by ultrasonography. Differences in cyst sizes were recorded.

**Result:** The mean pre-treatment endometrioma size of the patients in our study ranged deil decreased from  $44.0 \pm 13$  mm to  $39.5 \pm 15$  mm at the 3rd month of treatment ( $p < 0.01$ ). it regressed to  $34.4 \pm 18$ mm ( $p < 0.01$ ) at the 6th month of treatment. The size of the endometrioma showed a gradual decrease in the 3rd and 6th months compared to the pre-treatment.(  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ) When the 3rd and 6th month endometrioma sizes of the treatment were compared. The mean size of the endometrioma decreased from 39.5 mm to 34.4 mm. ( $p < 0.01$ ) A net decrease of 4.3 mm was detected in the size of the endometrioma between the beginning of the treatment and the 3rd month ( $p < 0.01$ ). This corresponds to a 10% reduction in the size of the endometrioma in the 3rd month of treatment. A net decrease of 9.4 mm in the size of the endometrioma was detected between the beginning of the treatment and the 6th month of the treatment. ( $p < 0.001$ ) This is 21.4% decrease in the size of the endometrioma at the 6th month of the treatment. Dysmenorrhea was questioned according to the VAS score. While the mean pre-treatment VAS score was  $6.9 \pm 2.6$ , the mean VAS score at the 3rd month of treatment was  $4.3 \pm 2.8$ , and the mean VAS score at the 6th month of treatment was  $3.8 \pm 2.7$ . Dysmenorrhea showed a decrease in the 3rd and 6th months compared to the pre-treatment.( $p < 0.01, p < 0.01$ ), but there was no significant difference between the 3rd and 6th months when compared to the 3rd month. VAS score decreased by 26% at the 3rd month and by %31 at the end of 6th month. The decrease between the 3rd and 6th months is 3%. Dyspareunia was questioned according to the VAS score. While the mean pre-treatment VAS score

was  $5.2 \pm 3.8$ , the mean VAS score at the 3rd month of treatment was  $4.0 \pm 3.2$ , and the mean VAS score at the 6th month of treatment was  $3.7 \pm 3.1$ . Dyspareunia decreased at 3 and 6 months compared to pretreatment ( $p < 0.01$ ,  $p' < 0.01$ ); however, when the 3rd month and 6th month were compared, there was no significant difference between them. While the VAS score for dyspareunia decreased by 12% in the first 3 months, the decrease was 15% in the 6th month compared to the beginning of the treatment and the decrease between the 3rd and 6th months is 5%. Also, when comparing the localizations of the endometriomas, no significant difference was found. Right, left or bilateral endometriomas did not affect the response to treatment statistically. At the end of our study, it was determined that the endometrioma disappeared in 10 patients. This constitutes 15.6% of the patients.

**Conclusion:** At the end of this study, it was concluded that dienogest, a new generation progestin, is an effective agent in the treatment of endometriosis, reduces the symptoms of endometriosis-related dysmenorrhea and dyspareunia, and reduces the size of endometriomas. It has been demonstrated that satisfactory results can be obtained with the medical treatment of endometriosis. Dienogest should be one of the first options in the treatment of endometriosis-related pain, especially in patients who want to avoid surgery for which ovarian reserve is important.

**Keywords:** Endometrioma; endometriosis; dienogest; Visual Analog Scale; dysmenorrhea ; dyspareunia

## 8.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, kronik ve inflamatuvar bir reaksiyona sebep olan endometriyum dışında endometriyal bir dokunun varlığı olarak tanımlandırılır (1). Endometriyal implantlar çoğunlukla pelviste konumlanır fakat vücudun başka bir yerine de yerleşebilir. En sık over yerleşimli olup ‘endometrioma’ adını alır. Östrojen bağımlı bir hastalıktır. Hastalar çoğunlukla semptomatiktir, kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni, infertilite gibi sebeplerle karşımıza çıkarlar (2). Endometriozis kadınların sosyal yaşamında , mesleğinde, cinsel yaşamında önemli etkileri olan kronik bir hastalıktır (3).

Endometriozis tanısı öykü, semptomlar ve bulgulara dayanılarak konulur. Ancak kesin tanı fizik muayene ve görüntüleme teknikleri yardımıyla, skarlı lezyondan ya da laparoskopi esnasında alınan dokunun histolojik olarak incelenmesiyle konulur. Endometriozisin kliniği oldukça geniş olduğu için, klinisyenlerin çoğu tanı koymada güçlük çeker ve bu durum çoğu kadının geç ve tam olmayan bir tedavi almasıyla sonuçlanır (1).

Endometriozisin kesin prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %2 ile 10’u arasında, infertil hasta grubunda ise hastaların yaklaşık %50’inde görülmektedir (1). En sık reproduktif yaş olan 25-35 yaş aralığında görülür (4).

Endometriozisde görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, mrg, laparoskopi kullanım alanı bulmuştur. Pelvik ultrasonografi, endometriozis değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır. Endometriomalar ultrasonda düzgün yüzeyli buzlu cam ekojenitesinde görülür. Tanısı çoğunlukla ultrasonografi ile konulur; ancak tanıda altın standart laparoskopidir (5).

Endometriozis tüm neoplazmlar içerisinde en fazla over kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Endometriozis, epitelyal over kanserinin bazı histolojik alt tipleri ile ilişkili bulunmuştur. Her ne kadar endometriozis ve over kanserinin alt tipleri arasında ilişki var gibi görünse de, risk oldukça düşüktür. Bu sebeple, endometriozis premalign bir lezyon olarak düşünülmemeli ve over kanseri taraması rutin olarak önerilmemelidir(6).

Endometriozis tedavisi hastaların semptomlarının şiddeti, fertilité isteği ve yan etkilerine göre medikal veya cerrahi olarak yapılabilir; ancak farklı tedavi yöntemlerine rağmen hiçbirisi tam kür sağlamayabilir. Cerrahinin komplikasyonlara neden olabilmesi ve rekürrens nedeni ile tekrarın gerekebilmesi, fertilité isteği olan hastalarda over rezervini azaltabilmesi gibi nedenler iyi bir medikal ajan ihtiyacını arttırmıştır (7).

Biz de bu çalışmamızda, selektif yeni nesil bir progestin olan 19-norprogestin ve progesteron derivelerinin farmakolojik özelliklerini taşıyan güçlü progestojen etkili, androjenik, mineralokortikoid ve glukokortikoid etkisi olmayan dienogest inceledik (8). ESHRE ve SOGC'ye göre, endometriozisin tedavisinde uzun süreli kullanımda en uygun medikal ajanlardan birinin dienogest, optimal dozunun 2 mg/gün oral kullanım olduğu görülmektedir (9) .Çalışmamızın amacı 2 mg/gün dienogest tedavisi ile endometrioma boyutlarındaki azalmayı göstermek ve VAS skorlama sistemi ile endometriozis ilişkili dismenore ve dispareniadaki azalmayı göstermektir.

## 9.GENEL BİLGİLER

### 9.1 Endometriozis ve Endometriomanın Tanımı

Endometriozis, kronik ve inflamatuvar bir reaksiyona sebep olan endometriyum dışında endometriyal bir dokunun varlığı olarak tanımlanır (1). Endometriyal implantlar çoğunlukla pelviste konumlanır fakat vücudun başka bir yerine de yerleşebilir. Östrojen bağımlı bir hastalıktır. Hastalar çoğunlukla semptomatiktir,kronik pelvik ağrı,dismenore, dispareni,infertilite gibi sebeplerle karşımıza çıkarlar (2). Endometriozis kadınların sosyal yaşamında ,mesleğinde,cinsel yaşamında önemli etkileri olan kronik bir hastalıktır(3).

Endometriozis tanısı öykü, semptomlar ve bulgulara dayanılarak konulur.Ancak kesin tanı fizik muayene ve görüntüleme teknikleri yardımıyla, skarlı lezyondan ya da laparoskopi esnasında alınan dokunun histolojik olarak incelenmesiyle konulur. Endometriozisin kliniği oldukça geniş olduğu için, klinisyenlerin çoğu tanı koymada güçlük çeker ve bu durum çoğu kadının geç ve tam olmayan bir tedavi almasıyla sonuçlanır (10).

Endometrioma, menstruel döküntü, sıvı ve kan içeren kistik bir pelvik kitledir. Genellikle over yerleşimli olup aralıklı tekrarlayan hemorajiler sonucunda oluşurlar. Hastaların %33'ünde bilateral olarak görülmektedir. Çoğu fizyolojik over kistlerinin aksine endometriomalar sıklıkla kalın fibrotik duvar ve yüzeyel adezyonlara sahiptir. Kistlerin içerisinde dejenere kan bulunması sebebiyle yoğun görünürler. Bu nedenle çikolata kisti de denir (10). Lezyonlar postmenopozal dönemde regrese olurlar. Endometriomaların %95'i diffüz internal ekojeniteler içeren kitleler şeklindedir. Malignensi ile ayrımı mutlaka yapılmalıdır. Ayrıcı tanıda internal vaskülaritenin olmaması, perikistik akım olması endometrioma lehine destekleyici bulgudur (10).

### 9.2 Endometriozisin Epidemiyolojisi

Endometriozisin kesin prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %2 ile 10'u arasında, infertil hasta grubunda ise hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir (11). Endometriozisin dünya çapında yaklaşık 176 milyon kadını etkilediği düşünülmektedir (12). En sık



25-35 yaş arasında görülmektedir (13). Endometrioziste risk faktörleri arasında , nulliparite, erken menarş,geç menopoz, kısa menstrüel döngüler, uzamış adet ve müllerian anomaliler yer alır (14). Endometriozis, uzun boylu ve düşük body-mass indekse sahip kadınlarda daha sık görülmektedir (13).

### **9.3 Endometriozisin Etyopatogenezi ve İmmünolojisi**

Hastalığın etyopatogenezi açıklanmaya çalışılırken bazı teoriler üzerinde durulur.

#### **9.3.1 Retrograd Menstrüasyon**

Bu teorilerin ilki klasik retrograd menstruasyon teorisi olup endometriyal dokunun tubalardan geçmesi sonucu peritoneal alana dökülmesi ,implantasyonu, proliferasyonu ve endometriyotik lezyonları oluşturması olarak tanımlanmaktadır. Teoriye göre retrograd menstruasyonun devamı ile hastalığın da progresyonu oluşmaktadır (15).

#### **9.3.2 Çöломik metaplazi**

İkinci teori ise çöломik metaplazi teorisi olup parietal peritonun pluripotent bir doku olduğunu, metaplastik transformasyona uğrayarak normal endometriumdan histolojik olarak ayırt edilemeyecek bir dokuya dönüşebileceğini savunmaktadır.(16-17). Over ve endometrium progenitörlerinin ikisinin birden çöломik epitelden köken alması ve metaplazi, ovaryan endometriozisin gelişimini açıklayabilir. Mülleryan epitelin seks hormonları etkisi ile endometrial dokuya transformasyonu olarak açıklanmaktadır. Bu ikinci teori adet görmeyen kadınlarda görülen endometriozisi açıklamaktadır.

Bu iki teorinin birbirini tamamlayan yanları olmakla beraber çalışmalara bakılarak varılan kanıtlar implantasyon teorisini daha çok desteklemektedir (17).

### **9.3.3 İndüksiyon (Kök Hücre) Teorisi**

İndüksiyon teorisi, bazı hormonal ve biyolojik faktör veya faktörlerin, andiferansiye hücrelerin endometrial dokulara diferansiyasyonunu indüklediğini savunmaktadır (18). Bu faktörler ekzojen olabilecekleri gibi direkt olarak endometriumdan da salınıyor olabilirler. Over yüzey epitelinin, estrojene cevap olarak, transformasyona uğrayıp endometriotik lezyonlara dönüştüğünü gösteren in vitro çalışmalar vardır (19). Birçok olası faktör tanımlanmış ancak bu faktörlerin neden bazı kadınlarda endometriozise eğilim oluştururken bazılarında oluşturmadığı hala bilinmemektedir. Ektopik yerleşimli endometrial kök hücreler, her siklusta epitelyal, stromal ve vasküler hücrelere diferansiyasyon göstererek, endometriumu taklit edebilirler.

### **9.3.4 Lenfatik veya Vasküler Yayılım**

Endometriyal dokunun anormal lenf veya damar yoluyla yayıldığı düşüncesini destekler (20). Endometriozisin perine veya kasık gibi alışılmadık yerleşimleri bu teori lehinedir (21).

## **9.4 Endometriozis Tanısı**

### **9.4.1 Semptomlar**

Endometriozisin tanısını koyarken hastadan alınan anamnez ışığında semptomların detaylı sorgulanması çok önemlidir. Endometriozisde semptomların çeşitliliği oldukça fazladır ve hiçbirisi endometriozise spesifik değildir.

Dismenore %60-80

Pelvik ağrı %30-50

İnfertilite %30-40

Disparoni %25-40

Menstrüel düzensizlik %10-20

Siklik dizüri-hematüri %1-2

Siklik rektal kanama %1

oranlarında karşımıza çıkmaktadır. Semptomların çeşitliliği ve endometriozise spesifik olmaması nedeni ile bu semptomlardan bir veya birkaçı hasta tarafından tariflendiğinde endometriozis akla gelmelidir (22).

Pelvik ağrının patofizyolojisi aktif kanayan lezyonların sonucunda endometriyotik implantlardan inflamatuvar ve ağrı mediatörlerinin üretimi ve nörolojik disfonksiyon olabilir. Endometritozisli kadınlarda pelvik ağrı genellikle kronik, keskin vasıfta, sıkıcı, fokal yada diffüz yerleşimli olabilir. Semptomların şiddetiyle endometriyum evresi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. (22-23) Endometriozisle ilişkili dismenore, genellikle menstrasyondan 1-2 gün önce başlar ve mens bitimine kadar devam eder, pelvik ağrı sıkıcı yada kramp tarzında olabilir. Ağrının zaman, seyir ve karakteristiği, dismenorenin (sekonder dismenore, adenomyozis, myoma uteri gibi) diğer nedenleriyle hemen hemen aynıdır. Primer dismenorenin aksine endometriozisle ilişkili dismenore, menarştan birkaç yıl sonra başlar ve adölesanlarda görülebilir (24)

Endometriozisle ilişkili disparoni, genellikle derin disparoni şeklinde görülür. Şiddetli disparoni, derin tutulumlu endometriyosizi düşündürür (25). Derin tutulumlu endometriozis, endometriyal lezyonun uterosakral ligamanlar ve luminal organların duvarına yerleşip, burada belirgin düz kas proliferasyonu ve fibrozise neden olması sonucunda oluşur (26). Douglas poşu, rektovajinal septum, uterosakral ligamanlar daha nadir de olsa vezikouterin bölge sık tutulum yerleridir (27).

Subfertilite endometriozisli hastaların yaklaşık %26'sında görülür. Endometriozisle ilişkili subfertilite mekanizması kısmende olsa hastalığın evresiyle ilişkilidir. Subfertilite olası nedeni, pelvik adezyon veya endometriomanın kendisinden normal ovaryen fonksiyonlar, fertilizasyon ve implantasyon için zararlı maddelerin (prostanoidler, sitokinler ve büyüme faktörleri) üretimi neticesinde pelvik anatomisinin bozulmasıyla açıklanabilir (28).

Endometriozisle en çok karışan patolojiler ortak ağrı yolları nedeni ile interstisyel sistit ve irritabl barsak sendromudur. Jinekolojik olmayan durumlar ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli ve gerekli görüldüğünde dahiliye,romatoloji,gastroenteroloji,üroloji,fizik tedavi,psikiyatri gibi branşların konsültasyonuna başvurulması gerekmektedir (23).

Klinisyenler, hastanın öyküsünden yaşam kalitesini etkileyen şiddetli semptomların varlığını sorgulayarak doğru tanı ve tedavi kararını verebilmelidir.

#### **9.4.2 Fizik Muayene**

Endometriozisli kadınlarda fizik muayene bulguları, endometriyotik implantların boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak değişir (29). Polikliniğe başvuran, endometriozisi akla getiren semptomları olan hastalara jinekolojik pelvik muayene yapılmalıdır. Cinsel aktif olmayan kadınlarda vajinal muayene yapılamadığı durumlarda rektal muayene endometriozis tanısında yardımcı olur. Pelvik muayenede cul-de-sac ve uterosakral ligamentler gibi yaygın endometriozisli bölgeleri içeren alanlar kolay ulaşılabilir alanlardır. Pelvik muayenede en sık bulgu posterior vajinal forniksler palpe edildiği zaman oluşan hassasiyettir. Posterior vajinal fornikte,rektovajinal duvarda ele gelen ağrılı nodül derin endometriozisi düşündürür. Derin infiltran nodüller en fazla perimentrüel dönemde hissedilir. Bu nedenle pelvik muayenenin bu dönemde yapılması tanı kolaylığı açısından daha faydalı olacaktır. Diğer bulgular serviksin lateralize olması, (muhtemelen nedeni tek taraflı uterosakral ligament tutulumuna bağlı asimetrinin oluşması ligamentin kısılması sonucunda serviksi kendine doğru çekmesi olabilir), posterior cul-de-sac yada uterosakral ligamente lokalize hassasiyet, rektovajinal septum, douglas poşunda ve uterosakral ligamentte palpabl hassas nodülerite, uterosakral ligamentin sert ve kalın olması, uterus hareketlerinin ağrılı olması, adneksiyal kitle, retrovert pozisyonda uterus ve adnekslerin fikse olması, ender olarak serviks ve vajinal mukozada endometriozis lezyonun görölmesi olarak sıralanabilir (29).

Endometriozisde fizik muayene normal olabilir. Bu nedenle fizik muayene bulgusu olmayan hastalar için endometriozis tanısı atlanmamalıdır.(29)

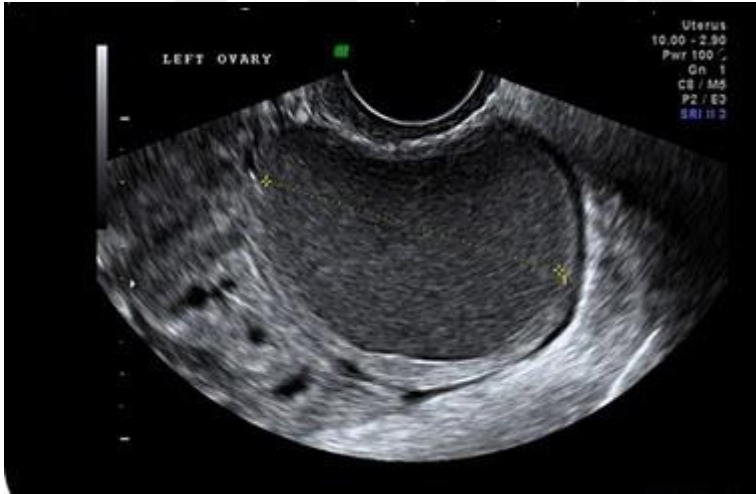
#### **9.4.3 Laboratuar Parametreleri**

Endometriozis tanısı için klinik olarak faydalı bir laboratuar testi yoktur. Ca 125 ölçümü sık incelenmiş bir alandır. CA-125'i arttıran birçoğ jinekolojik ve jinekolojik olmayan neden bulunmaktadır. CA-125 değerinin görölmesinin evre I-II endometriozis tanısında çok sınırlı olduğu, evre III-IV endometriozislerde ise daha iyi bir performans gösterdiği bildirilmiştir. Endometriozisli evre 3,4 kadınlarda yapılan bir çalışmada, hastaların %54'ünde CA125 değerleri 35 U/mL den yüksek olarak bulunmuştur (30) Endometriozis tanısının koyulmasında rutin CA-125 testi

bakılmamalıdır.(31,32) Tanı için CA-125 dışındaki biyokimyasal göstergeler de günlük pratikte kullanım alanı bulamamıştır.

#### 9.4.4 Görüntüleme

Endometriozisde görüntüleme yöntemlerinden ultrasonografi, mrg ,laparoskopi kullanım alanı bulmuştur. Pelvik ultrasonografi, endometriozis değerlendirilmesinin önemli bir parçasıdır, nadir olarak endometriozisin tanısı ve hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi verir, çünkü süperfisyal peritoneal/ovaryen implantlar ya da adezyonlar kolay görülmezler. Ancak pelvik görüntülemde endometriozisi düşündüren bulgular olabilir. Ultrasonografik incelemede ovaryen endometriomanın karakteristik bulguları; anekoik kist görünümünde veya diffuz internal ekojeniteler içeren kistik lezyon şeklinde hatta solid kitle görünümüne kadar değişik perspektifte olabilirler. Uniloküle-multilokülasyon, septasyonlarlar, sıvı-sıvı veya sıvı-debris seviyelenmeleri izlenebilir (33).

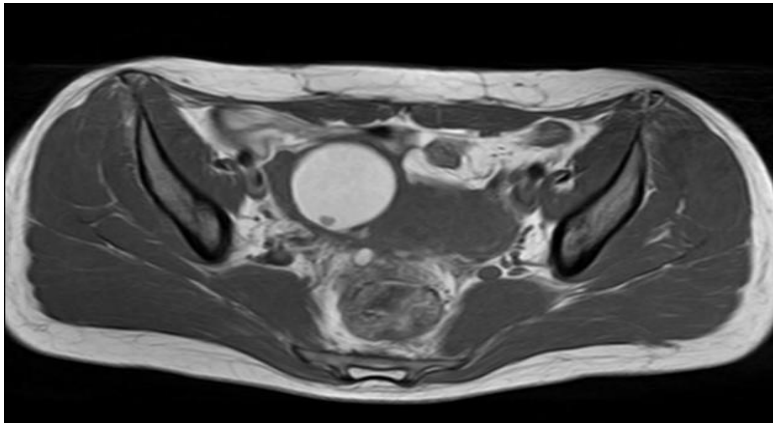


Şekil 1: Endometrioma TVUSG görüntüsü

Barsak ve idrar şikayetleri olan hastalarda rektovajinal bölgede ve mesanede nodül görülebilir (34). Endometrioma ultrasonografi ile çoğunlukla buzlu cam ekojenitesinde, bir ila dört bölmeden oluşan kistik yapı olarak görülür (35) Endometrioma tanısı için TVUSG ve TAUSG ile sırasıyla %89-64 sensitivite, %100-89 spesifisite bildirilmiştir. Sonuçta küçük kistler hariç, tanımlanmış özelliklere dikkat edilerek endometrioma tanısı TVUSG ile doğrulanabilir veya dışlanabilir

(36).TVUSG'nin peritoneal endometriozis tanısındaki değeri, laparoskopiyile kıyaslandığında son derece sınırlıdır. 3D USG ile rektovajinal endometriozis tanı sensitivitesi %89,5, spesifisitesi %94,7 olarak bildirilmiştir fakat olgu sayıları kısıtlı olduğundan rektovajinal endometriozis tanısında 3D USG'nin pratik uygulamada yeri net olarak ifade edilememektedir (37). TVUSG rektovajinal endometriozis tanısında ilk yapılması uygun olan görüntüleme yöntemidir(38). Ekstraperitoneal endometriozis ve derin endometriozis tanı ve değerlendirmesinde rektal endoskopik sonografi de yer almalıdır (38,39). Rektal endoskopik sonografi ile pelvik endometriozisin sık bulunduğu bir lokasyon olan uterosakral ligamanların kontur ve kalınlığı değerlendirilebilir. Ultrasonografi başarısının operatör bağımlı olduğu unutulmamalıdır.

Pelvik muayenede yada ultrason incelemesinde, derin pelvik endometriozisin bulguları varsa şayet, olası üreteral, mesane ve barsak tutulumunun varlığı için Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi ileri görüntüleme yöntemleri gerekebilir (40). MRG hemoraji ve yumuşak doku planlarını değerlendirmede bilgisayarlı tomografiden (BT) daha iyi performans gösteririler (41).Endometriyal kistlerin saptanmasında MRG %90 duyarlılık, %98 spesifitesite değerlerine sahiptir (42).Endometriomalar T1-ağırlıklı görüntülerde homojen hiperintens T2-ağırlıklı görüntülerde düşük ve yüksek sinyalli alanlar içeren lezyon özelliğine sahiptir. Düşük sinyalli alanlar nedeniyle gölgelenme bulgusu olarak tanımlanan bu durum T2 de kısaltmaya neden olan kist içeriğinin yüksek vizkozitesi, protein konsantrasyonu ve rekürren hemorajilere bağlı demir birikimi nedeniyledir.



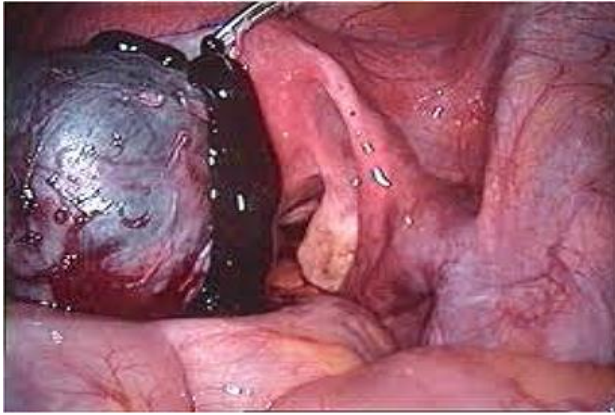
Şekil 2 : Endometrioma T2 sekansı 'dark spot sign' gölgelenme bulgusu

T2'deki belirgin sinyal kaybı hemorajik kistlerde izlenmez; çünkü kist içi kanamalar rekürren değildir. Postkontrast çalışmada genellikle endometriyal implant komşuluğundaki peritoneal yüzler kontrast tutar (43).

#### 9.4.5 Tanısal Laparoskopi

Tanısal laparoskopi her ne kadar endometriozis tanısında altın standart olsa da invazif bir işlem olması nedeniyle görüntüleme yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda, endometriozis tanısının doğrulanması için yapılır. Endometriozis tanısında duyarlılığı en yüksek yöntem olmasının yanında yüzeysel peritoneal implantlarda tek tanı yöntemidir (44).

Endometriomalar laparoskopi ile kolaylıkla tanınabilir ;ancak minör bir cerrahi de olsa komplikasyon ve maliyet düşünüldüğünde malignite gibi bir şüphe varsa ve örnek alınıp patolojik inceleme gerekliyse yapılabilir (29).



Şekil 3: Endometriomanın Laparoskopik Cerrahide Rüptüre Olmuş İçeriği İle Beraber Görüntüsü

#### 9.4.6 Patoloji

Endometriozis tanısı için histopatolojik inceleme şart değildir ancak; bazen mikroskopik inceleme olmadan sadece laparoskopi ile tanı, yanlış tanılara neden olabilmektedir (45). Histolojik tanı uterin kavite harici alınan dokudan elde edilen hücrelerin endometrial gland ve stromaya ait olduğunun belirlenmesi ile olur(46).

#### 9.4.7 Malignite ile İlişkisi

Endometriozis ile bazı epitelyal over kanseri alt tipleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Bir derlemeye göre endometriomanın malign transformasyon riski %1.8-%2,5 olduğu tahmin edilmektedir (47). Her ne kadar endometriozis ve over kanserinin alt tipleri arasında ilişki var gibi görünse de, risk oldukça düşüktür. Bu sebeple, endometriozis premalign bir lezyon olarak düşünülmemeli ve over kanseri taraması rutin olarak önerilmemelidir (48).

Bu ilişki ilk defa 1925 yılında Sampson tarafından tanımlanmış ve devamında over kanserli hastalarda endometriozisin yüksek oranda görüldüğünü bildirir bir dizi vaka serileri yayınlanmıştır (48-51). Endometrioid ve berrak hücreli alt tipleri ile daha kuvvetli bir bağ olduğu gösterilmiştir. Endometriozis ve over kanseri ilişkisini araştıran 21 epidemiyolojik çalışmanın 20' sinde pozitif bir ilişki ve bu çalışmaların 16' sında istatistiksel anlamlılık gösterilmiştir (52-53).

#### 9.4.8 Evreleme

Endometriozis evrelemesi için daha çok hastalığın şiddeti ve lezyonların anatomik lokalizasyonuna yönelik evreleme geliştirilmiştir. En fazla kullanılan American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından geliştirilen ve yenilenen sistemdir (53). ASRM'ye göre endometrioziste, implantların ve adezyonların lokalizasyonu, boyutu ve derinliğine bağlı olarak bir puanlama yapılır ve minimal, hafif, orta ve şiddetli hastalık olarak sınıflandırılır.

**Evre I:** Minimal hastalık, adezyonların olmadığı ve izole implantlarla karakterizedir.

**Evre II:** Hafif endometriozis adezyonların olmadığı, overler ve periton üzerinde toplanmış 5 cm'den az yüzeysel implantları ile karakterizedir.

**Evre III:** Orta endometriozis peritubal ve periovarian adezyonların olduğu, hem yüzeysel hem de derin birçok implantlar ile karakterizedir.

**Evre IV:** Şiddetli endometriozis, yoğun adezyonların olduğu, geniş ovaryan endometriozislerin olduğu çok sayıda derin ve yüzeysel implanlatlar ile karakterizedir (53).



Tablo 1: Endometriozis evrelemesi ASRM



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Stage I (Minimal) - 1-5  
 Stage II (Mild) - 6-15  
 Stage III (Moderate) - 16-40  
 Stage IV (Severe) - >40

Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_

Recommended Treatment \_\_\_\_\_

Prognosis \_\_\_\_\_

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

## 9.5 Endometriozis Tedavisi

### 9.5.1 Endometriozisde Medikal Tedavi Seçenekleri

1)Gözlem

2)Analjezikler

3)Hormonal medikal tedavi seçenekleri:

-Kombine Oral Kontraseptifler(KOK) siklik/non-siklik

-Gonadotropin releasing hormon(GnRH) agonistleri

-Progesterinler(oral/parenteral/intrauterin)

-Danazol

-Aromataz inhibitörleri(Aİ)

-Progesteron reseptör modulatörleri

Menopoz sonrasında endometriyotik odak büyümesi, ovaryan östrojen üretiminin azalmasına sekonder baskılanır. Bu nedenle tolere edilebilir semptomları olan perimenapozal kadınlar, tedavi maliyeti ve yan etkilerden kaçınmak için menapoza kadar gözlem altında tutulabilir. Alternatif olarak, bu hastalarda hormonal yöntemlere başvurmadan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile sağlanan analjezi sayesinde kısa dönemli semptomatik tedavi ile menopoza kadar idare edilebilir (54).

Pelvik ağrısı olan ve endometriozis şüphesi bulunan kadınlara, ACOG'a göre laparoskopiyle kesin tanı konmadan önce ampirik medikal tedavi başlanabilir (55,56).Genellikle, hafif pelvik ağrıdan başka bir şikayeti bulunmayan kadınlara analjezikler veya östrojen-progesterin içeren oral kontraseptifler veya sadece progesterin ampirik medikal tedavi olarak önerilir.

Hastaların %80-90'ında medikal tedaviyle semptomlarda nisbeten iyileşme görülebilse de medikal yöntemler ne fertilitate şansını arttırır ne de varolan endometrioma ve adezyonları ortadan kaldırır (54). Endometriozisle ilişkili ağrıda en sık kullanılan güncel medikal tedavi seçenekleri Tablo 2'de görülebilir.

Tablo 2: Endometriozis Tedavisindeki Medikal Ajanlar (54)

Medikal Ajan	Endikasyon	Tedavi Tipi
NSAİİ	Dismenore	İlk sıra
Siklik KOK	Dismenore	İlk sıra
Kontinue KOK	Dismenore, nonsiklik kronik pelvik ağrı	İkinci sıra
Progestinler	Dismenore, nonsiklik kronik pelvik ağrı	İlk sıra
LNG-RİA oziste,	Dismenore, disparoni	İkinci sıra
GnRH-a	Dismenore, disparoni	İkinci veya üçüncü sıra
AI	Dismenore, nonsiklik kronik pelvik ağrı	Üçüncü sıra
Danazol	Dismenore, nonsiklik kronik pelvik ağrı	İkinci veya üçüncü sıra

### 9.5.1.1 Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

NSAİİ'lerin endometriozisle ilişkili pelvik ağrıda kullanımı; kolay ulaşılabilirlikleri, düşük maliyetleri, kabul edilebilir yan etki profilleri ve primer dismenorede etkin bir tedavi sağladıklarını gösteren randomize klinik çalışmalar nedeniyle halen artan sıklıkla devam etmektedir. NSAİİ'in endometriozise bağlı ağrı tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmamasına karşın ağrı NSAİİ'lerin endometriozisle ilişkili pelvik ağrıda kullanımı; kolay ulaşılabilirlikleri, düşük maliyetleri, kabul edilebilir yan etki profilleri ve primer dismenorede etkin bir tedavi sağladıklarını gösteren randomize klinik çalışmalar nedeniyle halen artan sıklıkla devam etmektedir. NSAİİ'in endometriozise bağlı ağrı tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmamasına karşın ağrı azaltılması amacıyla -yine de- ilk basamak tedavide, özellikle ergenlik dönemindeki genç kızlarda reçetelenebilir (54).

### 9.5.1.2 Kombine Oral Kontraseptifler

KOK'lar, minimal veya hafif pelvik ağrısı olup gebe kalmak istemeyen kadınlarda iyi bir seçenektir. Diğer hormonal yöntemlere göre önemli bir avantajı zaman kısıtlamasından bağımsız sürekli olarak kullanılabilmesidir. Plasebo-kontrollü randomize bir çalışmaya göre, KOK'ların kullanımı endometriozisli kadınlarda dismenorenin giderilmesinde etkilidir (60). KOK'lar bu kadınlarda dismenorenin dışında hastalığın progresyonunu da geriletebilir (57-59,60). Hastalığı gerilettiğini gösteren çalışmalarda, KOK'lar için terapötik mekanizma ektopik doku dahil endometriyal dokuda önce desidualizasyon sonra atrofi gelişimine yol açması olarak kabul edilmiştir (54).

### 9.5.1.3 Progestin

Progestinlerin endometriotik odakları ortadan kaldırma etkinliği ve tedavi sonrası endometriozisin rekürrens riskine ilişkin yeterli kanıt yoktur. Ancak, birkaç çalışmada endometriotik odak skorlarının laparoskopik karşılaştırılması yapıldığında progestin tedavisi sonrası skorlarda belirgin bir azalma tespit edilmiştir (61-64). Oral progestin tedavisinin GnRH agonistlerinde sık görülen kemik kaybına yol açtığına dair bir kanıt yoktur. Aksine günde 5 mg'lık noretindron asetatla addback'inin GnRH agonist tedavisine bağlı kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, progestinlerin danazol gibi lipidler üzerine zararlı bir etkisi de yoktur. Ek olarak, Progestin rejimleri tipik olarak GnRH agonistleri içeren rejimlere göre daha ucuzdur. Ancak, bazı kadınlar progestini kilo alma, düzensiz uterin kanama ve duygudurum değişiklikleri (örn; depresyon) gibi yan etkileri nedeniyle iyi tolere edemezler. Progestin tedavisi için bazı seçenekler vardır (54)

Tablo 3: Endometriozis Tedavisinde Kullanılan Progestinler (54)

Uygulama Yolu	Progestin
Oral yol	Noretisteron asetat (NETA) Didrogesteron Medroksiprogesteron asetat (MPA) Dienogest
İntramusküler	Medroksiprogesteron asetat (MPA)
İntrauterin	Levonorgestrel salınımlı RIA (LNG-IUS)
İmplant	Etonogestrel

Seçim, hastanın kontraseptif ihtiyaçlarına, çeşitli ilaçların yan etki profillerine ve hasta tercihlerine bağlıdır.

Son zamanlarda endometriozisin medikal tedavisinde sık kullanılan dienogest, potent progestojenik etkili bir oral progestindir. Progesteron reseptörü için selektif etkili olup androjenik, mineralokortikoid ve glukokortikoid etkisi yoktur.<sup>46</sup> Endometriozise bağlı ağrı tedavisinde GnRH analogları kadar etkili iken hipoöstrojenik yan etkisi az olup kemik mineral kaybı azdır. MPA ve NETA gibi progestinlerin kullanımında sık görülen kilo alımı dienogest kullanımında minimal olup plasebodan farklı değildir. Dezavantajı anormal mestruel kanama paternine yol açmasıdır fakat zaman içerisinde anormal kanama miktarı ve sıklığı azalmakta sonunda amenore oluşmaktadır (65). Endometriozise bağlı ağrı tedavisinde uzun süreli kullanımı iyi tolere edilen bir alternatiftir (66). Günlük 2 mg dozda kullanımı pek çok ülkede onaylanmış ve yaygın kullanılmaktadır. Dünya endometriozis cemiyeti (WES) laparoskopik olarak teyit edilmemiş olguların ampirik tedavisinde ve endometriozis cerrahisi sonrası adjuvan tedavi ajanı olarak dienogest kullanımını tavsiye etmektedir (66). Fakat ilk basamak tedavide önerilen diğer daha ucuz progestinlerle ve östrojen-progesteron kombinasyonları ile dienogesti karşılaştıran çalışmalar kısıtlıdır (54).

#### **9.5.1.4 GnRH Agonistleri**

Endometriozisle ilişkili orta-ciddi pelvik ağrıların rahatlatılmasında kullanımı önerilmektedir. Etki mekanizmasının esasını kullanımının ilk 10 gününde yaptığı hipofizer stimülasyondan sonra GnRH reseptör downregulasyonu aracılığıyla hipofizer desensitizasyonu yol açarak hipofizer luteinizing hormone (LH) ve follicle stimulating hormone (FSH) üretimini azaltması oluşturmaktadır. Bu durum dolaşımdaki östrojen ve progesteron miktarlarının menopoz seviyelerine (östrojen düzeyi yaklaşık 15 pg/ml) düşmesine neden olacak şekilde ovaryen foliküler gelişimi ve ovulasyonu baskılar. Düşük ovaryen steroid düzeyleri de endometriotik odakların büyümesi engeller. GnRH reseptörleri hipofiz dışında endometriyumda da tespit edilmiştir (67). Endometriyumdaki bu reseptörler GnRH agonistlerinin endometriozisli hastalarda doğrudan etkili olabilmesini sağlamaktadır. GnRH agonistleri nazal sprey (günlük) veya intramusküler enjeksiyonlar (aylık ve üç aylık) şeklinde uygulanmaktadır. Genel olarak başlangıç tedavisine 6 ay devam edilir.

GnRH agonistlerinin, vazomotor semptomlar ve artmış kemik kaybı gibi yan etkileri kullanım süresini sınırlamaktadır. Bu ilaçlara add-back tedavisinin eklenmesi hem yan etki profilini azaltmakta hem de daha uzun süreli kullanımını sağlamaktadır (68).Add-back tedavisi olarak en sık progestinler kullanılmaktadır. Endometriozisli hastalarda, aylık 3,75 mg leuprolid enjeksiyonu ile günlük 5 mg oral noretindron asetatın 12 aya kadar kullanımı food and drug administration (FDA) onayı almıştır. Yeterli düzeyde güvenlik ve etkinlik çalışması olmadığından FDA bu preparatın 12 aydan uzun süreli kullanımına onay vermemiştir (69).

Ancak, az sayıda çalışmada bu tedavinin 30 aydan 10 yıla kadar etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir (70,71).

#### **9.5.1.5 Aromataz İnhibitörleri**

Endometriozis tedavisindeki geleneksel hormonal yöntemler; ovaryen östrojen üretimini azaltmayı ve/veya östrojenin etkilerini antagonize etmeyi hedeflemektedir. Endometriozis ilişkili pelvik ağrının tedavisinde etkinliği tam olarak doğrulanamasa da aromataz inhibitörlerinin kullanımı yeni ve umut verici bir yaklaşım olarak görülmektedir. Bu ilaçlar overde, beyinde ve periferde (adipoz doku) östrojen üretimini inhibe etmenin yanı sıra endometriyotik odakların içindeki lokal östrojen oluşumunu da engellerler (72).Hastaların aromataz inhibitörlerine cevapları değişebilmektedir (73). En sık kullanılan iki ajan anastrozol(1 mg/gün) ve letrozol (2,5 mg/gün)'dür.

#### **9.5.1.6 Danazol**

Danazol, progesteron benzeri etki gösteren bir 19- nortestosteron türevidir. Etki mekanizmaları, dolaylı olarak hipofizden gonadotropin sekresyonunun inhibisyonuyla, doğrudan endometriyotik odak büyümesinin engellenmesi ve östrojen üretiminden sorumlu ovaryan enzimlerin bloke edilmesiyle. Danazol oral olarak günlük 400-800 mg dozlarda 6 ay boyunca verilir. Danazol kullanan çoğu kadında yan etkiler doza bağlı görülür ve sonuçta bir kısmı yan etkiler nedeniyle ilaç kullanımını bırakır. Yan etkiler; kilo alımı, kas krampları, meme boyutunun küçülmesi, akne, hirsutizm, yağlı cilt, düşük HDL düzeyleri, yüksek karaciğer enzimleri, kızarıklıklar ve depresyon gibi duygudurum değişiklikleridir. Danazolün

kullanımıyla ilişkili androjenik yan etkilerin doz azaltılması dışında tedavisi mümkün değildir (74).

Danazol endometriozise bağlı ağrıyı azaltmada etkin bir ajandır. Fakat yan etkileri nedeniyle diğer medikal tedavi seçeneklerinin öncelikli olarak değerlendirilmesi ve ilk basamak tedavide danazolun tercih edilmemesi önerilmektedir (75).

#### **9.5.1.7 Progesteron Reseptör Modulatörleri**

Pilot çalışmalarda bu ilaçlar endometriozisin tedavisinde başarılı şekilde kullanılmıştır (76). Bu ajanların kullanımı hem siklik olmayan pelvik ağrıda hem de dismenorede azalma sağlamıştır. En bilinenleri mifepriston ve ulipristal asetatdır. Bu ilaçların avantajı, yalnızca endometriyal hücrelerde östrojenin etkisini antagonize ettiklerinden endometriotik odakların büyümesini baskılamakta diğer sistemik yan etkilerinin az olmasıdır. Ancak, progesteron reseptör modulatörlerinin kronik kullanımı endometriyumda endometriyal hiperplaziyle karışabilen histolojik değişikliklere (kistik glandüler dilatasyon) yol açabilir. Bu değişikliklerin klinik önemi tam olarak anlaşılamamıştır (77).

#### **9.5.2 Endometriozisde Cerrahi Tedavi**

Endometrioziste cerrahi tedavi seçeneği sadece hastalığın ağrı veya infertilite gibi sorunlara yol açtığı durumlarda gündeme gelmesi gerekir. Laparoskopi endometriozis cerrahisi için hastalığın ciddiyetinden bağımsız olarak tercih edilecek yaklaşım olmalıdır. Ağrı yakınması ile başvuran endometriozisli hastaların cerrahi tedavileri sırasında hedeflenen amaçlar; peritoneal implantlar, overyan endometriomalar, derin rektovajinal nodüller dahil görünen tüm endometriotik odakların çıkartılması ve normal pelvik anatominin restore edilmesini kapsamaktadır. İnfertilite yakınması olan hasta grubunda ise cerrahi tedavi hastanın yaşı, infertilite süresi, endometriozisin evresi, over ve tubaların tutulum durumları, geçirilmiş tedaviler ve hastaların önceliklerine bağlı birçok faktör endometriozisin cerrahi tedavi seçeneklerini direkt olarak etkileyebilmektedir (78). Cerrahi tedavi; pelvik ağrıyı, disparoniye, ağrılı defekasyonu ve alt üriner sistem semptomlarını azaltmada etkilidir. Ancak, 4 ve 8 yıllık takiplerde rekürrens oranları sırasıyla %30

ve %43'tür. İnatçı semptomları olan kadınlarda tekrarlayan cerrahiler yerine medikal tedavinin daha yararlı olabileceği düşünülmektedir (78).

Ağrı ile ilişki endometriozisin cerrahisi tedavisi iki temel tedavi seçeneği çerçevesinde uygulanabilir. Bu biri "konservatif" diğeri de "nihai" tedavi seçenekleridir. Konservatif cerrahi yaklaşımdaki ana hedef normal anatominin yeniden restore edilmesi ve ağrının azaltılmasıdır. Bu yaklaşım özellikle doğurganlık çağında olan, çocuk istemi olan veya erken menopozun indüklenmesinin istenmediği kadınlarda tercih edilmektedir. Bu yaklaşımda lezyonların direkt ablasyonu, lizisi ya da eksizyonu ile sinir iletim yollarının kesilmesi, endometriomaların çıkartılması ve barsak, mesane veya üreter gibi organlara doğru olan invazyon ve lezyonların çıkartılmasını kapsamaktadır. Nihai cerrahi tedavi ise uterus, fallop tüpleri ve görünen tüm endometriyotik odakların ve menopozun indüklenmesi amacıyla bilateral overlerin çıkartılmasını kapsamaktadır. Bu yaklaşım ciddi ağrı yakınması olan ve konservatif tedavilere yanıt vermeyen, çocuk istemi olmayan ileri evre hastalarda veya fibroid, menoraji gibi diğer pelvik tanılar nedeni ile histerektomi yapılan hastalarda tercih edilmelidir(78).

Cerrahi tedaviyi takiben rekürrens riskinin tedavi öncesi hasta ile paylaşılması oldukça önemlidir. Jones ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada laser sonrası yaklaşık %74 oranında rekürrens görülebildiğini bildirilmektedirler (79). Bir diğer çalışmada cerrahi tedavinin yaklaşık 7 yıl kadar süren uzun takip sonuçları incelenmiş ve cerrahi sonrası reoperasyon oranları değerlendirilmiştir. Çalışmada hastalar laparoskopik konservatif cerrahi (overle korunmuş), overler korunarak sadece histerektomi, tek taraflı ooferektomi ile birlikte histerektomi ve bilateral ooferektomi ile birlikte histerektomi olarak 4 grupta değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda 2 yıl sonunda endometriyotik odakların lokal eksizyonu yapılan hastalar %80 oranında reoperasyondan korunabilmişken, overler korunarak yapılan histerektomi sonrasında reoperasyon oranı yaklaşık %4'lere kadar aşağıya çekilebilmiştir (79).

Derin infiltratif endometriozis dokuya 5 mm veya daha fazla infiltrasyona gösteren lezyonları ifade etmektedir. Rektovajinal nodüller, barsak invazyonları,



mesane veya üreter invazyonları ile sinir dokularının tutulumu derin infiltratif endometriozis tanımı içerisinde yer almaktadır. Genellikle 10 mm ve üzerindeki infiltrasyonlar ağrı ile direkt ilişkilidir (80). Bu lezyonların cerrahi olarak çıkartılması ağrının rahatlaması bakımından yüzeysel lezyonlara göre daha başarılı sonuçlar ortaya çıkardığı vaka serilerinde gösterilmektedir (81). Derin infiltran vakalarda radikal eksizyonu savunan görüşler de vardır (82). Pelvik yan duvar veya mesanenin de tutulduğu, rektovajinal infiltrasyonun izlendiği vakalarda infiltrat dokuların eksizyonu ağrı semptomlarının giderilmesi açısından faydalı olabilmektedir (83). Ancak bu operasyonlar konu ile ilgili deneyimli bir jinekologların yanı sıra deneyimli genel cerrahi ve üroloji uzmanları ile birlikte konsülte edilerek multidisipliner bir yaklaşım ile birlikte değerlendirilmelidir.

Endometriomaların endometriozis açısından ileri evre bir hastalığı ve cerrahi tedavi sırasında karşılaşılabilecek bir takım güçlükleri ifade ettiği unutulmamalıdır (84). Bir Cochrane meta-analizi sonucunda endometrioma kist duvarı eksizyonunun kist aspirasyonuna göre ağrı tedavisinde daha başarılı olduğu gösterilmiştir (85). Kist duvarı ile birlikte eksizyonun endometrioma rekürrens oranını önemli ölçüde düşürdüğü ve ayrıca dismenore, disparuni, menturasyon dışı pelvik ağrı ve tekrar cerrahi gereksinimi oranlarını azalttığı gösterilmektedir. Aynı çalışmada ayrıca kümülatif gebelik oranlarının da kistektomi yapılan hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Kistektominin gösterilmiş olan bu faydalarının yanı sıra, kistektomi sırasında normal over dokusunun kist duvarı ile birlikte çıkartılması ve folikül kaybı gibi olumsuz bir takım etkileri de olabilmektedir (86). SOGC hazırlamış olduğu kılavuzda 3 cm ve üzeri boyutlardaki endometriomaların kistektomi ile çıkartılmasını, ancak daha küçük boyuttakilerinin ise basit drenaj ve ablasyon tekniği ile ekspektan yaklaşımla tedavi edilmesini önermektedir (87).

Endometriyotik odakların yakılması veya çıkarılması dışında uygulanabilecek çeşitli cerrahi prosedürler de bulunmaktadır. İnteriliak üçgen içerisinde yer alan presakral sinirlerin kesilmesi endometriozise bağlı kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda semptomların giderilmesine katkı sağladığı bilinmektedir. Teknik olarak bir takım güçlükler içermesi nedeni ile rutin cerrahi tedavi prosedürleri arasında

gösterilmemiş olsa da, özellikle orta hat ağrısı olan endometriozisli hastalarda “Presakral nöronektominin” semptomların iyileşmesinde katkı sağladığı kabul edilmektedir (88,89). Geniş randomize kontrollü bir çalışmada laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA) operasyonunun kronik pelvik ağrı iyileşmesinde etkili olmadığı gösterilmiştir (90).



## 10.MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum jinekoloji polikliniklerine 01/03/2020-01/03/2021 tarihleri arasında başvuran 18-49 yaş grubunda tek veya her iki overinde endometrioması olan jinekolojik onkoloji tarafından malignite dışlanmış, hormonal tedaviye engel teşkil edecek bir hastalığı olmayan,gebe olmayan 81 hasta dahil edildi.Çalışmamız prospektif gözlemsel tek merkezli bir çalışmadır. Çalışmamız Helsinki Deklerasyonuna ve ‘İyi Klinik Uygulamalar Yönerge’sine uygun olarak yapıldı. Çalışmaya alınan hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı. Çalışma için SBÜ Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan onay alındı.(19/02/2020 Karar No: 42)

Transabdominal veya transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilen hastalardan tek veya her iki overinde endometrioma tespit edilen veya malignite şüphesi jinekolojik onkoloji konsültasyonu ile dışlanan hastalar endometrioma tanısı olarak çalışmaya alındı. Hastaların gebe olup olmadıkları total beta HCG ile dışlandı. Hastalardan detaylı anamnez alınarak hormonal tedaviye engel teşkil edebilecek hastalıkları olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalardan 2’si tedavinin 6 aylık sürecini tamamlamadan opere oldu,3’ü gebelik istemi nedeni ile tedaviyi bıraktı. Hastaların 4’ü metroraji , 3’ü sekonder amenore ,1’i aşırı sinirlilik hali nedeni tedaviye devam etmedi.4 hasta ise takiplerine gelmeyi bırakarak çalışmadan ayrıldı. Toplam 64 hasta ile çalışma tamamlanmış ve istatistiksel analizler yapılmıştır.

Demografik veriler arasında hastaların yaş,vücut kitle indeksi(VKI),gravida parite sayıları,eşlik eden hayatlarının bir dönemindeki infertilite durumları,fertilite istemleri yer aldı.

Hastalara başlangıç vizitinde jinekolojik muayene ile ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Ultrasonografik olarak şüphede kalınan hastalara Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapıldı. Endometrioma en uzun çapı ve ona dik olan çapların ölçümü yapıp ortalaması alındı. Kist boyutları milimetre (mm) cinsinden hesaplandı. Bilateral endometriomalarda da her iki endometrioma kist çapları ölçülüp ortalamaları alındı.

Hastaların başvuru anlarında serum CA-125 değerleri SBÜ İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Merkez Labarotuarı'nda çalışıldı.

Hastalara 2 mg/gün dienogest (Visanne®- BAYER/Dienomet®- EXELTİS) oral tedavi başlandı.Tedaviye kesintisiz 6 ay devam edildi.

Tedavi başlangıcında,hastaların dismenore ve disparoni gibi semptomları sorgulandı ve semptomların şiddetinin ölçülmesinde Visüel Analog Skala (VAS) skorlama sistemi kullanıldı. Hastaların şu ana kadar yaşadıkları en şiddetli ağrıya 10, ağrısız olma durumuna ise 0 puan vermeleri istendi. Bu skalada, endometriomaya bağlı yaşanan ağrının kaç puan olduğu sorgulandı.

Tedavinin 3. ve 6. aylarında hastalar tekrar değerlendirildi. Ultrasonografi ve jinekolojik muayeneleri yapıldı. VAS skorlaması ile ağrı puanları kaydedildi. Ultrasonorafi ile endometrioma kist boyutları ölçüldü. Kist boyutlarındaki farklılıklar kayıt altına alındı.

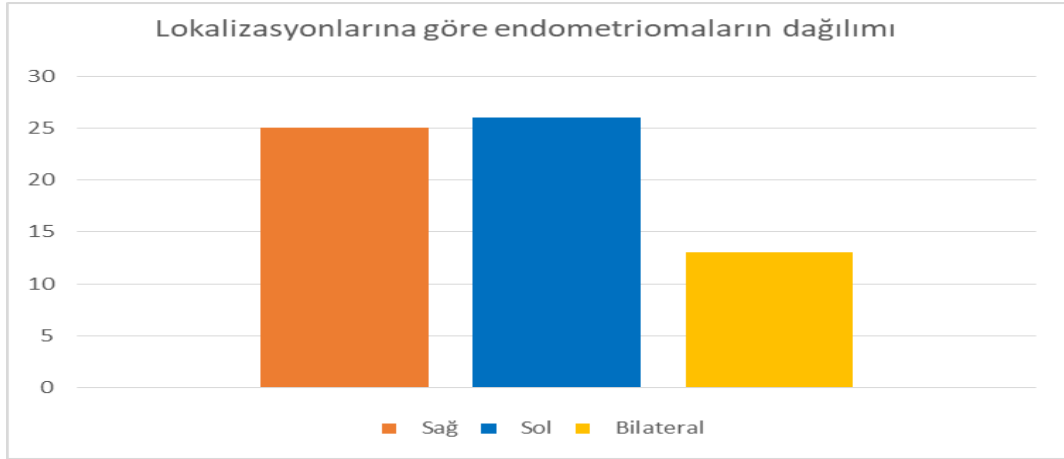
Çalışmamız İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) programı ile yapılmıştır. Devamlı değişkenler ortalama ± standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Tedavi öncesi, tedaviden 3. ay sonraki, tedaviden 6 ay sonraki endometrioma kist ölçümleri ve VAS skoru Paired t test veya Wilcoxon işaretli sıralar test ile karşılaştırılmıştır. Endometriomaların lokalizasyonlarına göre (sağ, sol, bilateral) ortalamalarının karşılaştırılması one-way ANOVA testi ile yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi için  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 11.BULGULAR

Çalışmamıza kliniğimize başvuran endometrioma tanılı 81 hasta ile başlandı. Çalışmanın 6 aylık sürecini tamamlayan 64 hastamız mevcuttu. Çalışmamıza dahil ettiğimiz 64 hastanın yaş ortalaması  $33,9 \pm 8,7$ 'dir. Hastaların body mass indeksi ortalaması ise  $23,3 \pm 3,3$  (18,3-31,6)

Tablo 4: Hastalara Ait Demografik Veriler

	<b>N=64</b> <b>(ort±SS)</b>	<b>Min-Max</b>
<b>Yaş</b>	$33,9 \pm 8,7$	17-49
<b>Gravide</b>	$1,4 \pm 1,3$	0-5
<b>Parite</b>	$1,2 \pm 1,1$	0-5
<b>BMI</b>	$23,3 \pm 3,3$	18,3-31,6
<b>CA125 (İU)</b>	$80,7 \pm 156$	9-1267
<b>Endometrioma</b>		
<b>lokalisasyonu (n,%)</b>	25 (%39,1)	
<b>Sağ</b>	26 (%40,6)	
<b>Sol</b>	13 (%20,3)	
<b>Bilateral</b>		
<b>Eşlik eden infertilite (n,%)</b>		
<b>Var</b>	10 (%15,6)	
<b>Yok</b>	44 (%68,8)	
<b>Fertilite istemi yok</b>	10 (%15,6)	



Şekil 4: Lokalizasyonlarına Göre Endometriomaların Dağılımı

Hastalarımızın endometrioma lokalizasyonları 25 hastada sağ yerleşimli(%39) ,26 hastada sol yerleşimli (%40,6)13 hastada ise bilateraldir (%15,6).

Tablo 5: Endometrioma Boyutlarının, Dismenore ve Disparonideki Değişimlerin Tedavi Öncesi, Tedavinin 3. ve 6. Aylarındaki Değişimleri

Ortalama $\pm$ SS	Tedavi öncesi	Tedavinin 3. ayı	Tedavinin 6. ayı	p	p'	p*
<b>Endometrioma boyutu (mm)</b>	44,0 $\pm$ 13	39,5 $\pm$ 15	34,4 $\pm$ 18	<0,01	<0,01	<0,01
<b>Dismenore</b>	6,9 $\pm$ 2,6	4,3 $\pm$ 2,8	3,8 $\pm$ 2,7	<0,01	<0,01	0,12
<b>Disparoni</b>	5,2 $\pm$ 3,8	4,0 $\pm$ 3,2	3,7 $\pm$ 3,1	<0,01	<0,01	0,38

p: Tedavi öncesi- tedavinin 3 ayının karşılaştırılması

p': Tedavi öncesi – tedavinin 6. ayının karşılaştırılması

p\* : Tedavinin 3. ay ile 6.ayının karşılaştırılması

Çalışmamızdaki hastaların tedavi öncesi endometrioma boyutları ortalama  $44,0 \pm 13$  mm'den tedavinin 3. ayında ortalama  $39,5 \pm 15$  mm'ye ( $p < 0,01$ ), tedavinin 6. ayında ise  $34,4 \pm 18$  mm'ye ( $p < 0,01$ ) gerilemiştir. Endometrioma'nın boyutu tedavi öncesine göre 3. ve 6. ayda tedrici azalma göstermiştir ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ).

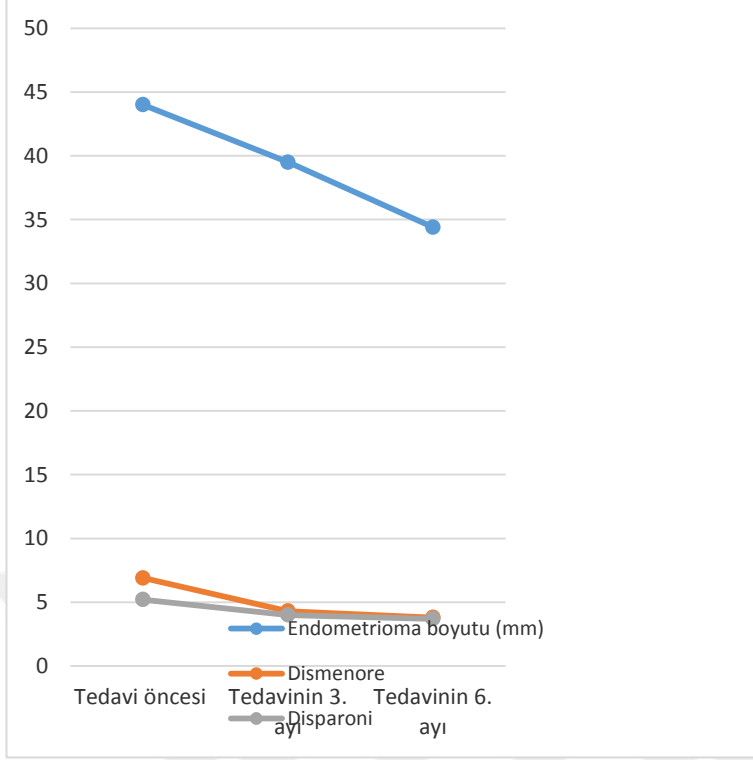
Tedavinin 3. Ve 6. Ayı endometrioma boyutları kıyaslandığında, 3. Aydaki ortalama endometrioma boyutu  $39,5$  mm'den  $34,4$  mm'ye gerilemiştir. ( $p < 0,01$ ).

Dismenore VAS skoruna göre sorgulanmıştır. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması  $6,9 \pm 2,6$  iken tedavinin 3. ayında VAS skoru ortalaması  $4,3 \pm 2,8$ , tedavinin 6. ayında VAS skoru ortalaması  $3,8 \pm 2,7$ 'dir. Dismenore tedavi öncesi ile kıyaslandığında 3. ayda ve 6. ayda azalma göstermiştir ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ) ancak 3. ay ile 6. ay karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır.

VAS skoru dismenore için ilk 3 ayda %26 azalırken ,tedavi başlangıcına göre 6 ay sonundaki azalma %31'dir. 3. ve 6. Aylar arasındaki azalma ise %5'tir.

Disparoni VAS skoruna göre sorgulanmıştır. Tedavi öncesi VAS skoru ortalaması  $5,2 \pm 3,8$  iken tedavinin 3. ayında VAS skoru ortalaması  $4,0 \pm 3,2$ , tedavinin 6. ayında VAS skoru ortalaması  $3,7 \pm 3,1$ 'dir. Disparoni tedavi öncesi ile kıyaslandığında 3. ayda ve 6. ayda azalma göstermiştir ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,01$ ); ancak 3. ay ile 6. ay karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunmamıştır.

VAS skoru disparoni için ilk 3 ayda %12 azalırken tedavi başlangıcına göre 6. Aydaki azalma %15'tir. 3. ve 6. Aylar arasındaki azalma ise %3'tür.



Şekil 5: Tedavideki Hastaların Endometrioma Boyutları, Dismenore ve Disparoni VAS Skoru Değişim Grafiği

Şekilde görüldüğü gibi boyut lineer olarak azalmıştır. Dismenore ve disparonide ise ilk 3 ayda azalıp , 3. Ve 6. Ay karşılaştırıldığında istatistiksel olarak VAS skorunda anlamlı değişim olmamıştır.

Tablo 6: Endometrioma Boyutlarındaki Ortalama Net Değişim ve Yüzdeleri

	Ortalama $\Delta$	P
<b>3. ayda endometrioma boyutlarındaki net değişim (mm)</b>	-4,3	<0,01
<b>3.ayda endometrioma boyutlarında % değişim</b>	-%10	<0,01
<b>6.ayda endometrioma boyutlarında net değişim (mm)</b>	-9,4	<0,01
<b>6. ayda endometrioma boyutlarında % değişim</b>	- %21,4	<0,01



Tedavinin başlangıçla 3. Ayı arasında endometrioma boyutlarında net 4,3 mm tespit edilmiştir( $p<0,1$ ).Tedavinin 3. Ayında endometrioma boyutlarında %10'luk bir azalma tespit edilmiştir.

Tedavinin başlangıçla 6. Ayı arasında endometrioma boyutlarında net 9,4 mm azalma tespit edilmiştir( $p<0,001$ ) Tedavinin 6. Ayında endometrioma boyutlarında %21,4'luk bir azalma tespit edilmiştir.

Tablo 7: Endometriomaların Lokalizasyonlarına Göre Karşılaştırılması

	<b>Sağ endometrioma (ortalama±SS)</b>	<b>Sol endometrioma (ortalama±SS)</b>	<b>Bilateral endometrioma (ortalama±SS)</b>	<b>p</b>
<b>Tedavi başlangıç</b>	44,4 ± 12	43,6 ± 13	43 ± 17,6	0,94
<b>Tedavinin 3.ayı</b>	39,7 ± 14	40,4 ± 16	37,3 ± 13,2	0,69
<b>Tedavinin 6. ayı</b>	34,0 ± 18	35,9 ± 20	32,2 ± 15,4	0,20

Endometriomaların lokalizasyonlarına göre karşılaştırma yapıldığında ise anlamlı fark saptanmadı. Endometriomaların sağ,sol veya bilateral olması tedaviye yanıtı istatistiksel olarak etkilememiştir.

Tablo 8: Endometriomaların Lokalizasyonlarına Göre Başlangıç, Tedavinin 3. ve 6. Ayları Arası Karşılaştırılması

Ortalama $\pm$ SS	Tedavi öncesi	Tedavinin 3. Ayı	Tedavinin 6. ayı	p	p'	p*
<b>Sağ endometrioma boyut (ortalama<math>\pm</math>SS)</b>	44,4 $\pm$ 12	39,7 $\pm$ 14	34,0 $\pm$ 18	0,03	0,01	0,04
<b>Sol endometrioma boyut (ortalama<math>\pm</math>SS)</b>	43,6 $\pm$ 13	40,4 $\pm$ 16	35,9 $\pm$ 20	0,04	0,02	0,03
<b>Bilateral endometrioma boyut (ortalama<math>\pm</math>SS)</b>	43 $\pm$ 17,6	37,3 $\pm$ 13,2	32,2 $\pm$ 15,4	0,03	0,003	0,04

p: Tedavi öncesi- tedavinin 3 ayının karşılaştırılması

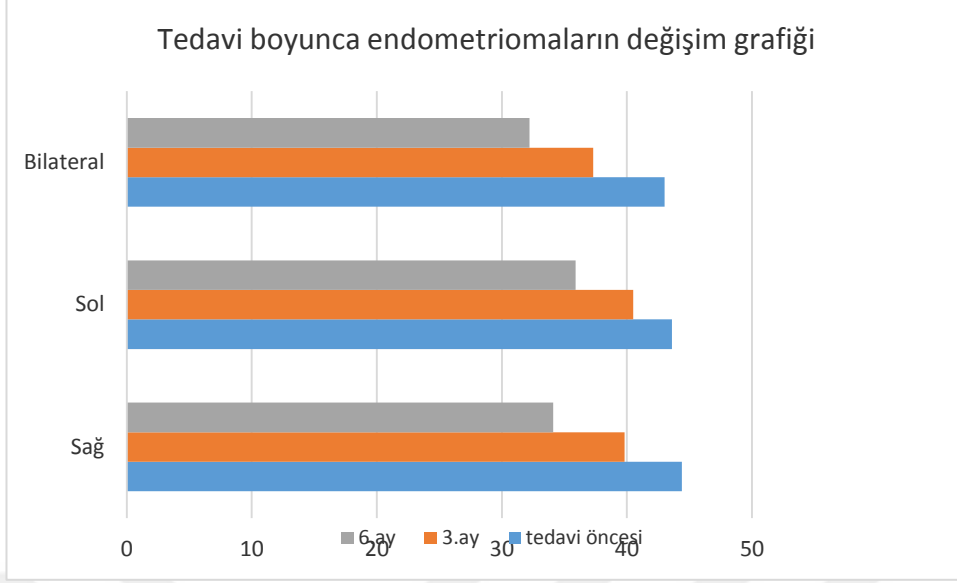
p': Tedavi öncesi – tedavinin 6. ayının karşılaştırılması

p\* : Tedavinin 3. ay ile 6.ayının karşılaştırılması

Sağ yerleşimli endometriomalar tedavi başlangıcında ortalama 44,4 mm iken tedavinin 3. Ayında 39,7 mm'ye (%10,5)tedavinin 6. Ayında 34 mm'ye(%23,4) gerilemiştir. .(  $p < 0,05$ ,  $p' < 0,05$ ) Tedavinin 3. Ayı ve 6. Ayı da karşılatırıldığında yine anlamlı bulunmuştur.(  $p^* < 0,05$ )

Sol yerleşimli endometriomalar tedavi başlangıcında ortalama 43,6 mm iken tedavinin 3. Ayında 40,4 mm'ye(%7,3) tedavinin 6. Ayında 35,9 mm'ye(%17,6) gerilemiştir. .(  $p < 0,05$ ,  $p' < 0,05$ ) Tedavinin 3. Ayı ve 6. Ayı da karşılatırıldığında yine anlamlı bulunmuştur.(  $p^* < 0,05$ )

Bilateral endometriomalar ise tedavi başlangıcında ortalama 43mm iken tedavinin 3. Ayında 37,3 mm'ye(%13,2) tedavinin 6. Ayında 32,2 mm'ye(%25,11) gerilemiştir. .(  $p < 0,05$ ,  $p' < 0,05$ ) Tedavinin 3. Ayı ve 6. Ayı da karşılatırıldığında yine anlamlı bulunmuştur.(  $p^* < 0,05$ )



**Şekil 6: Tedavi boyunca endometriomaların değişim grafiği**

Çalışmamızı tamamlayan 64 hastadan 51'i unilateral endometriomaya sahipken; 13 hastanın bilateral endometrioması vardır. 6 aylık tedavinin sonunda endometrioması kaybolan hasta sayısı 10'dur.

**Tablo 9: Tedavi Süresince Lokalizasyonlarına Göre Endometriomalı Hasta Sayısı**

	Tedavi öncesi hasta sayısı	Tedavinin 3. Ayı Endometriomalı hasta sayısı	Tedavinin 6.ay Endometriomalı hasta sayısı
Sağ	25	25	20
Sol	26	25	22
Bilateral	13	13	13

Çalışmamızda sol taraf endometrioması olan hastalardan 1 tanesinin tedavinin 3. Ayında endometrioması kaybolurken, hastalardan 4'ünün tedavinin 6. Ayında endometrioması kaybolmuştur. Sağ taraf endometrioması olan hastalardan 5'inin tedavinin 6. Ayında endometriomalarının kaybolduğu görüldü. Bilateral endometrioması olan hastalardan ise her iki kistin de kaybolduğu hasta yoktur.

## 12.TARTIŞMA

Endometriozis uterin kavite haricindeki yerlerde endometriyal gland ve stromanın bulunması şeklinde tanımlanır. En fazla reproduktif dönemdeki kadınlarda görülen kronik, benign, östrojen bağımlı bir hastalıktır. Klinikte karşımıza pelvik ağrı ile ,infertilite ile veya kistik kitle şeklinde çıkabilir. Tedavinin amacı bu semptomlara yöneliktir. Medikal tedaviler hastaların fertilitesine olumlu bir katkı sağlamayabilir ancak; pelvik ağrıda etkin sonuçları olduğu bilinmektedir; fakat ağrı yönetiminde herhangi bir ilacın ötekine belirgin bir üstünlüğü yoktur. Bu bilgilerle, endometriozis tedavisi semptomların şiddeti, yeri ve dağılımı, hastanın fertilitite istemi, yaşı, yan etki profiline göre ele alınmalıdır (54).

Endometriozis tedavisinde yeni nesil progestin olan dineogest özellikle ağrı semptomlarını gidermede etkili bir ajan olarak bulunmuş ve kullanıma girmiştir. Endometriyotik dokunun gelişmesini desidualize edip sonra atrofiye ederek engeller. Ayrıca, dolaylı yoldan hipofiz bezinden gonadotropin salınımını ve overlerden hormon salınımını azaltarak da engeller (54).

64 hasta ile tamamladığımız bu çalışmamızda 2 mg/gün dienogest oral tedaviyi hastalarımıza uyguladık. Prospektif kesitsel kohort çalışmamızda 3 ve 6 aylık sürelerde endometrioma boyutundaki azalmayı, dismenore ve disparoniye VAS ağrı skalasına göre inceledik. Elde ettiğimiz veriler ışığında endometrioma boyutlarında tedavinin 3. Ayında ortalama %10 6. Ayında %21,4 azalma izlenmiştir. VAS skoru dismenore için ilk 3 ayda %26 azalırken ,tedavi başlangıcına göre 6 ay sonundaki azalma %31'dir. VAS skoru disparoni için ilk 3 ayda %12 azalırken tedavi başlangıcına göre 6. Aydaki azalma %15'tir. Dismenore ve disparonide tedavinin 3. Ve 6. Aylarında istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiş olup 3.ve 6. Aylar arası azalmada anlamlı fark izlenmemiştir. Endometriomaların sağ, sol veya bilateral olması tedaviye yanıtı istatistiksel olarak etkilemediği sonucuna ulaşılmıştır.

Vignali ve arkadaşlarının 2020 de yaptığı 63 hastanın dahil edildiği bir çalışmada 2 mg/gün dienogest oral tedavinin 6. Ve 12. Aylarda endometrioma

boyutlarına etkisi ve dismenore, disparoni ve kronik pelvik ağrıya VAS ağrı skoruna göre etkisi incelenmiş, 63 hastanın 6 ay sonra ortalama endometrioma hacmindeki azalma % 66.71 olarak bulunmuştur (91). Bizim çalışmamızda ise 6. Ayın sonunda endometrioma boyutlarındaki azalma %21,4'tür (91). Dismenore, 6 ay sonra % 74.05'lik bir azalma göstermiştir(91).Bizim çalışmamızda ise 6. Ayın sonundaki azalma %31'di. Hastalarda disparonide 6. Ayın sonunda % 42.71 oranında bir azalma tespit edilmiştir (91).Bizim çalışmamızda ise bu oran 6. Ayın sonunda %15'tir (91).Her iki çalışma sonucunda da dienogest, endometrioma boyutlarında ve ağrı semptomlarında anlamlı azalmaya neden olduğu bulunmuştur (91).Bu çalışma hasta sayısı, izole dienogest çalışması, dismenore ve disparoni semptomlarının VAS skoruna göre incelenmesi nedeniyle bizim çalışmamıza en çok benzeyen çalışmadır; ancak bu çalışma 12 aylık bir tedavi sürecinden oluşmakta ve endometrioma boyutları hacim cinsinden incelenmektedir. VAS skorlamasında dismenorede yaklaşık 2.5 kat, disparonide ise yaklaşık 3 kat fark izlenmiş, Vignali ve arkadaşları ilk 6 ayda bize göre daha fazla azalma tespit etmişleridir. VAS skorlaması subjektif bir değerlendirmedir. Hastaların ağrı eşiği, hasta popülasyonunun sosyokültürel düzeyi bu farkı etkilemiş olabilir

Aizzi'nin 2017'de yayınladığı çalışmaya göre 6 ay süreyle 2 mg/gün dienogest kullanan 20 hastada endometrioma boyutunda anlamlı olarak azalma izlenmiştir (92). Endometrioma boyutu kist en uzun çapı başlangıçta ortalama 5,46 cm iken 3 ayın sonunda ortalama endometrioma boyutu 3,1 cm olarak ölçülmüştür 6 ayın sonunda ise sadece 2 hastada 1,8 cm'lik rezidüel kistler izlenmiştir (92). Bizim çalışmamızda ise endometrioma boyutları başlangıçta 4.4 cm iken 3 ayın sonunda 3.95 cm, 6 ayın sonunda ortalama 3,44 cm olarak ölçülmüştür. Bu çalışma da dienogest, endometrioma kist boyutuna etkisini 6 aylık bir sürede inceleyen bir çalışmadır. Bizim çalışmamızdan farkı endometrioma en uzun çapını baz alması ve hasta sayısının bizim çalışmamızın 3'te 1'i hastayla yapılmış olmasıdır. 6 ayın sonunda Aizzi'nin çalışmasında 20 hastadan 18 hastada endometriomaların kaybolduğunu izlenmiş bizim çalışmamızda ise 64 hastadan 10 hastada kistler kaybolmuştur. Biz çalışmamızda bu kadar yüksek bir kaybolma tespit etmedik. Aizzi'nin çalışmasında hasta sayısı daha az olduğu için böyle bir fark olmuş

olabilir. Ancak iki çalışma sonucunda da dienogest in endometrioma boyutlarında anlamlı azalmaya neden olduğu bulunmuştur (92).

Sugimoto ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı 70 hastalık 53 hafta süren çalışmada dienogest tedavisinin endometrioma boyutunda belirgin bir azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Yumurtalık çikolata kistlerinin ortalama en büyük çapının tedavinin 3. ayında başlangıç boyutunun %69,8'ine küçüldüğü ve 15 ayda başlangıç boyutunun yaklaşık %30'una düştüğü gösterilmiştir (93). Bizim çalışmamızda ise tedavinin 3. Ayında endometrioma boyutlarında ortalama %10, 6.ayın sonunda ortalama %21,4 azalma tespit edilmiştir. Her iki çalışma sonucunda da dienogest in endometrioma boyutlarında azalmaya neden olduğu anlamlı bulunmuştur (93). Bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki en önemli fark bizim çalışmamızın 6 ay gibi daha kısa bir sürede tamamlanmasıdır. 15 aylık bir tedaviyi barındıran bu çalışmada endometrioma kist boyutlarında bizim çalışmamızdan yaklaşık 3 kat daha fazla azalma tespit edilmesinin nedeni bu olabilir.

Strowitzki ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı 252 endometriozis hastası ile yapılan 6 ay süren bir çalışmada leuprolid asetat ve dienogest in pelvik ağrıya etkisi VAS ağrı skoru ile karşılaştırılmış günlük 2 mg dienogest alan gruptaki kadınlarda VAS skoru ortalaması %47.5 azalmıştır (94). Bizim çalışmamızda ise dismenorede VAS skorunda 6 ayın sonunda %31,disparonide %15 azalma izlenmiş olup her iki çalışmada da dienogest in pelvik ağrıya etkisi anlamlı bulunmuştur. Bu iki çalışma arasındaki farkının nedeni izole dienogest grubunda toplam 109 hasta bizim çalışmamızda ise 64 hastanın olması olabilir.

Xholli ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı 116 endometrioma hastasını içeren çalışmasında, hastalar tedavisiz izlenen, dienogest grubu ve kombine (Dienogest+etinil östradiol) tedavi alanlar olarak üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir (95). İzole dienogest alan 34 hasta mevcuttur. 12. ay sonucunda tedavi verilmeyen grupta ortalama endometrioma çapı değişmezken dienogest alan grupta hem başlangıca hem de tedavi almayan gruba göre kist çapında anlamlı azalma izlenmiştir (95). Bu çalışmada 12. ayda ortalama kist çapında net 18 mm azalma izlenirken (95); bizim çalışmamızda 6. Ayda ortalama kist çapında net 9,4 mm azalma tespit edilmiştir. Bu farkın nedeni bizim çalışmamızın tedavi süresinin

yarı yarıya daha kısa olması olabilir. Bu çalışmada Dienogest grubunda % 76.5 oranında kistin kaybolduğu görülmüştür(95).Bizim çalışmamızda ise 6 aylık dienogest tedavisi sonunda hastaların %15,6'sında kistin kaybolduğu görülmüştür.Bu farkın nedeni bizim çalışmamızın 6 ay gibi daha kısa bir sürede tamamlanması olabilir. İzole dienogest grubundaki hastaların dismenore nedeni ile VAS skoru ortalaması 12 ay sonunda %23 , disparoni VAS skoru ortalaması %16 azalmıştır (95).Bizim çalışmamızda ise dismenore VAS skorunda 6 ay sonunda %31, disparonide %15 azalma tespit edilmiştir.VAS skor değişimlerinde önemli ölçüde benzer sonuçlar elde edilmiştir;ancak bu sonucu biz 6. ayın sonunda elde etmemize karşın, Xhoilli ve arkadaşları 12. Ayın sonunda elde etmişlerdir.

Angioni ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı dienogest veya dienogest+etinil östradiol tedavileri başlanan 81 endometriomalı hastayı değerlendirdikleri çok merkezli çalışmasında, 6 ay sonunda pelvik ağrı VAS skorlarında dienogest grubunda %46,dienogest+etinil estradiol grubunda %52 azalma izlenmiştir (96).Bizim çalışmamızda da 6 ay sonunda dismenorede %31,disparonide %15 azalma izlenmiştir. Her iki çalışmada da VAS skorlarındaki azalma anlamlı bulunmuştur ve ağrı skorlarında yakın sayılabilecek rakamlar elde edilmiştir.Bu çalışmada dienogest grubunda kist çapları ortlamasında 6 ay sonunda %40 azalma izlenmiş olup anlamlı bulunmuştur ve sadece dienogest grubunda kist çapında anlamlı küçülme olduğu gösterilmiştir (96). Bizim çalışmamızda da 6 aylık tedavi sonunda endometrioma kist çapları ortalamasında %21,4 azalma tespit edilmiştir.Her iki çalışmada da kist boyutlarındaki düşüş anlamlı bulunmuştur.İki çalışma arasındaki yaklaşık 2 katlık farkın nedeni olarak bizim daha fazla hasta ile daha büyük bir popülasyonda çalışmamız gösterilebilir. Bu iki çalışma neticesinde, endometrioma tedavisinde, uygun hastalarda hem semptom sıklığında hem de kist çapında belirgin küçülme yapması nedeniyle dienogest öncelikle önerilmektedir.

Momoeda ve arkadaşları tarafından 2009'da 135 hasta ile yapılan bir çalışmada endometriozisin tedavisi için 52 haftalık dienogest uygulamasının etkinliğini araştırılmış ilk 24 haftada hastaların %72.5'inde,52 hafta sonunda ise hastaların % 90.6'sında semptomlarda belirgin veya orta derecede iyileşme olduğu tespit edilmiştir (97). Pelvik ağrı için VAS skorunda ilk 24 haftada %22,5 azalma,52

haftada %28,4 azalma tespit edilmiştir (97). Bizim çalışmamızda ise 6 aylık tedavi sonunda VAS skorundaki değişim dismenore için %31, disparoni için %15 bulunmuştur. Bu çalışma ile bizim çalışmamızın arasındaki en önemli fark hasta sayısının bizim iki katımız, tedavi süresinde yaklaşık iki katı bir süreci gözlemlemesidir; ancak VAS skorunda benzer sonuçlar elde etmemizin nedeni VAS skorunda belirgin azalmanın tedavi başlangıcından sonra ilk kontrolde ortaya çıkması olabilir.

Del Forno ve arkadaşları, 2019 yılında endometriomasi olan 69'u dienogest 2 mg ile ve 66 tanesi noretindron asetat 2.5 mg ile tedavi edilen 135 kadında iki tedavinin etkinliğini karşılaştırmışlar ve sonuç olarak endometriomaların ortalama çaplarında her iki grupta da anlamlı bir fark olmaksızın azalma olduğunu bulmuşlardır. Dienogest grubunda endometriomaların çapında 6 ay sonra 2.51 mm ve 12 ay sonra 6.54 mm azalma olduğunu göstermişlerdir (98). Bizim çalışmamızda ise endometrioma çapları ortalamasında 6. Ayda ortalama 9.4 mm azalma tespit edilmiştir. Del Forno ve arkadaşlarının bu çalışmasında bizim çalışmamız ile benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada VAS ağrı skoruna göre dismenore ve disparonide her iki grupta da 6.ve 12. Aylarda anlamlı azalma izlenmiştir (98). Dismenorede dienogest grubunda başlangıçta ortalama 4,8 puan olan VAS skoru 6. Ayda 2,2 puana inmiş %54 azalmıştır. Disparonide ise başlangıçta ortalama 4 puan olan VAS skoru 2,6 puana gerilemiş %40 azalmıştır. Bizim çalışmamızda da başlangıca göre 6. Ayda dismenorede VAS skoru ortalama 6,9 'dan 3,8 puana gerilemiş %31 azalmış, disparonide ise 5,2'den 3,7 puana gerilemiş %15 azalmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza göre VAS skorunda daha büyük azalmalar tespit edilmiştir. Bunun nedeni hasta grubunun sosyokültürel düzeyin farklı olmasına bağlı olabilir.

Lang ve arkadaşlarının 2017'de 255 Çinli kadın ile başlanan çalışmasında, 24 hafta boyunca kullanılan 2 mg/gün dienogest tedavisinin hastaların ağrı ve diğer semptomlarını azaltmada plasebodan üstün olduğu ve iyi tolare edilebildiği iyileşme ve hasta memnuniyet oranlarının yüksek olduğu izlenmiştir (99). Bu çalışmada endometriozise bağlı pelvik ağrıda VAS üzerindeki ortalama değer 57.6 mm'den 24. haftada 18.9 mm'ye düşerek -38.7mm'lik mutlak bir değişikliğe karşılık gelmektedir (99). Başlangıçtan 24. haftaya kadar tedavi kolları arasındaki ortalama fark dienogest lehine -24.54 mm olmuştur (99). Bu da klinik olarak önemli bir farkı temsil



etmektedir (99). VAS skorunda dienogest kolunda en büyük azalma ilk 12 haftada meydana gelmiştir ve ikinci 12 haftalık dönemde ağrı rahatlama devam etmiştir (99). Bizim çalışmamızda da ilk 3 ayda dismenore VAS skoru ortalama 6,9'dan 4,3'e 6. Ayda 3,8'e gerilemiş, dispareni ise 5,2'den 3. Ayda 4'e 6. ayda 3,7'ye gerilemiştir. Lang ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da VAS skorunda 3. Ve 6. Aylar arasında azalma olsa da bu azalma anlamlı değildir. Asıl anlamlı azalma her iki çalışmada da ilk 3 ayda meydana gelmiştir. Bu da iki çalışmanın en önemli benzer sonucudur.

Çalışmamızın eksik kalan yönlerinden biri tedavi sürecinin 6 ay sürmesidir. 12 aylık çalışmayla 24 ay literatüre daha uzun süreli tedavi ile daha fazla hasta ile daha etkin bir çalışma sunulabilir. Bir plasebo kontrol grubu oluşturulup dienogest ile klinik veriler karşılaştırılabilir, yan etki profili çıkarılıp hastaların tedaviyi bırakma nedenleri üzerine çıkarımlar yapılabilir.

### 13.SONUÇ

Bu çalışmamız 6. ayın sonunda yeni nesil bir progestin olan dienogest, endometriozis tedavisinde etkili bir ajan olduğu, endometriozise bağlı dismenore ve dispareni semptomlarını azalttığı, endometrioma boyutlarını küçülttüğü sonucuna varılmıştır.

Endometriozisin medikal tedavisi ile yüz güldürücü sonuçlar elde edilebileceği ortaya konulmuştur. Özellikle over rezervinin korunması önem arz eden cerrahiden kaçındığımız, fertilité isteği olan hastalarda, endometriozise bağlı ağrının tedavisinde dienogest ilk seçeneklerden biri olmalıdır.

## 14.KAYNAKLAR

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20(10):2698-704.
2. Kocakoc E, Bhatt S, Dogra VS. Endometriosis. *Ultrasound Clin* 2008;3:399-414.
3. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L; WERF EndoCost Consortium, Simoens S. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Hum Reprod* 2013;28(10):2677-85.
4. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril* 2005;84(5):1366-74.
5. Webb EM, Green EG, Scoutt LM. Adnexal mass with pelvic pain. *Radiol Clin North Am* 2004;42(2):329-48.
6. Köse MF, Karadağ B, Endometriyozis ve Genital Kanser. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2016;9(2):66-9
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S260-9.
8. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008;73:222–31.
9. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD002122.
10. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology* 1999;210(3):739-45.
11. Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2009;92(1):68-74.
12. Adamson GD, Kennedy S, Hummelshoj L. Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation. *J Endometriosis* 2010;2(1):3-6.
13. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril* 2005;84(5):1366-74.
14. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, et al. Reproductive history and endometriosis among
15. Sampson JA: Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 14:442, 1927.
16. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:859–862.
17. Halme J, Becker S, Hammond MG, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984;64:151–154.
18. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, et al: Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 96:21, 2001.
19. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, et al: Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 47(Suppl 1):18, 1999.
20. Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;165:201-9.

21. Mitchell AO, Hoffman AP, Swartz SE, et al. An unusual occurrence of endometriosis in the right groin: a case report and review of the literature. *Mil Med* 1991;156:633-4.
22. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65(2):299-304.
23. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992;79(5(Pt 1)):767-9.
24. Atasever M, Gençdal S, Kelekçi S. Endometriosis Semptomdan Tanıya Genel Bakış. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2016;9(2)
25. Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Bréart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod* 2005;20(2):507-13.
26. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(9):1018-21.
27. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, Fritel X, Tardif D, Roseau G, et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13(8):2266-70.
28. 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* 1996;174(2):620-3.
29. Oral E, ve ark. Türkiye Endometriosis Tanı ve Yönetim Kılavuzu. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2016;9(2)
30. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC Jr, Scaetzel E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986;45(5):630-4.
31. May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16(6):651-74.
32. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, BongersMY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70(6):1101-8.
33. Webb EM, Green EG, Scoutt LM. Adnexal mass with pelvic pain. *Radiol Clin North Am* 2004;42(2):329-48.
34. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz- Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29(3):400-12.
35. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35(6):730-40.
36. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(6):630-4.
37. Pascual MA, Guerriero S, Hereter L, Barri-Soldevila P, Ajossa S, Graupera B, et al. Diagnosis of endometriosis of the rectovaginal septum using introital three dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 2010;94(7):2761-5.
38. Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37(3):257-63.
39. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92(6):1825-33.
40. Rousset P, Peyron N, Charlot M, Chateau F, Golfier F, Raudrant D, et al. Bowel endometriosis: preoperative diagnostic accuracy of 3.0-T MR enterography—initial results. *Radiology* 2014;273(1):117-24.

41. Minaglia S, Mishell DR Jr, Ballard CA. Incisional endometriomas after cesarean section: a case series. *J Reprod Med* 2007;52(7):630-4.
42. Togashi K, Nishimura K, Kimura I, Tsuda Y, Yamashita K, Shibata T, et al. Endometrial cysts: diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1991;180(1):73-8.
43. Bis KG, Vrachliotis TG, Agrawal R, Shetty AN, Maximovich A, Hricak H. Pelvic endometriosis: MR imaging spectrum with laparoscopic correlation and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 1997;17(3):639-55.
44. Kocakoc E, Bhatt S, Dogra VS. Endometriosis: sonographic spectrum. *Ultrasound Q* 2006;22(4):273-80.
45. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril* 96(2):360, 2011.
46. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 68:585, 1997.
47. Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. a review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18(2):349-71.
48. Somigliana E, Vigano' P, Parazzini F, Stoppelli S, Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925;10(1):1-72.
50. Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006;101(2):331-41.
51. Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2014;93(1):20-31.
52. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergqvist A. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(3):572-9.
53. Buis CC, van Leeuwen FE, Mooij TM, Burger CW; OMEGA Project Group. Increased risk for ovarian cancer and borderline ovarian tumours in subfertile women with endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28(12):3358-69.
54. Tüten A, Oral E. Endometriozisin Medikal Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2016;9(2)
55. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol* 2005;105(4):921-7.
56. ACOG Committee on Practice Bulletins-- Gynecology. ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. Number 11, December 1999 (replaces Technical Bulletin Number 184, September 1993). clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71(2): 183-96. 202-9.
57. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Painter R. Epidemiology of endometriosis in women attending family planning clinics. *BMJ* 1993;306(6871):182-4.
58. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991;6(10):1404-7.
59. Parazzini F, La Vecchia C, Franceschi S, Negri E, Cecchetti G. Risk factors for endometrioid, mucinous and serous benign ovarian cysts. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):108-12.
60. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo controlled, doubleblind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90(5): 1583-8.
61. Telimaa S, Puolakka J, Rönnerberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1(1):13-23.

62. Prentice A, Deary AJ, Bland E. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD002122.
63. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21(1):248-56.
64. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, Ruwe B, Lübben G, Förtig P, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2001;15(3): 202-9.
65. Köhler G, Faustmann TA, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108(1):21-5.
66. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28(6):1552-68.
67. Levine D, Kaufman L, Cuenca VG, Badawy SZ. Cell growth effects of leuprolide on cultured endometrioma cells. *J Reprod Med* 2007;52(7):581-4.
68. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004;82(5):1303-8.
69. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol* 1998;91(1):16-24.
70. Mitwally MF, Gotlieb L, Casper RF. Prevention of bone loss and hypoestrogenic symptoms by estrogen and interrupted progestogen add-back in long-term GnRH agonist downregulated patients with endometriosis and premenstrual syndrome. *Menopause* 2002;9(4): 236-41.
71. Bedaiwy MA, Casper RF. Treatment with leuprolide acetate and hormonal add back for up to 10 years in stage IV endometriosis patients with chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2006;86(1):220-2.
72. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 2006;85(5):1307-18.
73. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84(2):300-4.
74. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13(7):1952-6.
75. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88(4):789-94.
76. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, Winkel C, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr Rev* 2005;26(3):423-38.
77. Spitz IM. Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21(4):318-24.
78. Berker B, Seval M. Endometriosis Cerrahi Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2016;9(2)
79. Jones KD, Haines P, Sutton CJ. Long-term follow-up of a controlled trial of laser laparoscopy for pelvic pain. *JSLs* 2001;5(2):111-5.
80. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53(6):978-83.
81. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(2):106-12.

82. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Malartic C, Decuypere F, Foulot H. Surgical management of deeply infiltrating endometriosis: an update. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:326-37.
83. Daraï E, Bazot M, Rouzier R, Houry S, Dubernard G. Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(4):308-13.
84. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92(2):453-7.
85. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(2):CD004992.
86. Matsuzaki S, Houille C, Darcha C, Pouly JLL, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24(6):1402-6.
87. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS; SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(7 Suppl 2):S1-32.
88. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Cappiello F, et al. Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):5-10.
89. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Sena T, et al. Long-term effectiveness of presacral neurectomy for the treatment of severe dysmenorrhea due to endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(1):23-8.
90. Daniels J, Gray R, Hills RK, Latthe P, Buckley L, Gupta J, et al. Laparoscopic uterosacral nerve ablation for alleviating chronic pelvic pain: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;302(9):955-61.
91. Vignali M, Belloni GM, Pietropaolo G, Barbasetti Di Prun A, Barbera V, Angioni S, et al. Effect of Dienogest therapy on the size of the endometrioma. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(8):723-7.
92. Aizzi FJ. Recurrent Endometrioma; Outcome of Medical Management with Dienogest. *Eur Exp Biol.* 2017; Vol. 7 No. 6:39.
93. Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H, et al. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2015; 41(12):1921–1926
94. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, et al. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *Int J Womens Health.* 2015;7:393–401.
95. Xholli A, Filip G, Previtera F, Cagnacci A. Modification of endometrioma size during hormone therapy containing dienogest, *Gynecological Endocrinology.* 2019. DOI: 10.1080/09513590.2019.1703942
96. Angioni S, Pontis A, Malune ME, et al. Is dienogest the best medical treatment for ovarian endometriomas? Results of a multicentric case control study. *Gynecol Endocrinol.* 2019;36:1–3.
97. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol.* 2009; 35(6):1069–1076.
98. Del Forno S, Mabrouk M, Arena A, et al. Dienogest or Norethindrone acetate for the treatment of ovarian endometriomas: Can we avoid surgery?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 238:120–124.
99. Lang J, Yu Q, Zhang S, Li H, Gude K, von Ludwig C, et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *Journal of Women's Health* 2018;27:148-155.