

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU

**ENDOMETRİOZİS CERRAHİSİNE IVF EKLEMEK
TOTAL GEBELİK ORANLARINI
ARTTIRIR MI?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gürhan GÜNEY

**Danışman
Prof. Dr. Sertaç BATIOĞLU**

ANKARA-2010

TEŞEKKÜR

Eğitimimiz süresince bilgi ve hoşgörüsü ile bizi destekleyen, hekimliğini daima örnek aldığımız değerli başhekimimiz Op. Dr. Leyla Mollamahmutoğlu'na,

Öğrenciliğim ve ihtisasım süresince her zaman bilgi ve becerisini bizlere aktaran ve tezimin hazırlanması sırasında da sonsuz destek olan, her zaman örnek aldığım tez danışman hocam Prof. Dr.Sertaç Batıoğlu'na

Uzmanlık eğitimim süresince bana bu sanatı ve ilmi öğrenmemde her zaman bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren tüm klinik şeflerimize ve şef muavinlerimize,

Asistanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım tüm başasistan ve uzman doktorlarımıza, tüm asistan arkadaşlarıma ve diğer bütün sağlık personelimize,

Hayatım boyunca verdikleri emek ve sevgi ile bana her konuda destek olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme, özellikle kız kardeşim Işıl Güney'e ve araştırmam sırasında bana yardımcı olan Dr.Esra İşçi'ye en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Gürhan GÜNEY

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ENDOMETRİOZİS	3
2.1.1. Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.1.1. Retrograd Akım Teorisi.....	3
2.1.1.2. Çöломik Metaplazi Teorisi	5
2.1.1.3. İndüksiyon Teorisi	6
2.1.1.4. Hematojen ve Lenfojen Yayılım.....	6
2.1.1.5. Genetik Faktörler	6
2.1.1.6. İmmunolojik Faktörler ve İnflamasyon	7
2.1.1.7. Çevresel Faktörler	10
2.1.1.2. Epidemiyoloji	11
2.1.1.3. Klinik Bulgular	13
2.1.1.3.1. Ağrı	13
2.1.1.3.2. İnfertilite	14
2.1.1.3.3. Endokrinolojik Anormallikler	15
2.1.1.3.4. Ekstrapelvik Endometriozis	16
2.1.1.4. Tanı	16

2.1.1.4.1. Klinik Tanı	17
2.1.1.4.2. Labaratuar Tanısı	18
2.1.1.4.3. Görüntüleme Yöntemleri	19
2.1.1.4.4. Cerrahi Tanı.....	20
2.1.1.4.5. Histolojik Bulgular	22
2.1.1.4.6. Mikroskopik Endometriozis	23
2.1.1.4.7. Klasifikasyon Sistemi	24
2.1.1.4.8. Spontan Evolusyon	28
2.1.1.5. Tedavi	29
2.1.1.5.1. Medikal Tedavi	29
2. 1.1.5.2. Cerrahi Tedavi.....	37
3. MATERYAL VE METOD.....	41
3.1. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	48
6. ÖZET	51
ABSTRACT	52
7. KAYNAKLAR.....	53

KISALTMALAR

AFS	: Amerikan fertilite cemiyeti
MRI	: Magnetik rezonans görüntüleme
ICAM-1	: İntercellüler adezyon molekülü
TNF	: Tümör nekrozis faktör
EGF	: Epidermal growth faktör
MDGF	: Makrofaj kökenli büyüme faktörü
E2	: Östradiol
PGE2	: Prostaglandin E2
CRP	: C-reaktif protein
SAA	: Serum amiloid assosiye protein
RR	: Rölatif oran
CI	: Güvenlik aralığı
OK	: Oral kontraseptif
MFR	: Aylık fekundite oranı
IUI	: İnteruterin inseminasyon
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NSAID	: Non steroid antiinflamatuvar
GNRH	: Gonadotropin releasing hormon
İM	: İnter muskuler
SC	: Subkütan
PG	: Progesteron
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
IVP	: İnter venöz pyelografi

TABLolar VE ŐEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Endometriozisin Sınıflandırılması.....	25
Tablo 4.1.	Demografik Özellikler	43
Tablo 4.2.	Evrelere ve Tüm Olgulara Göre Gebelik Hızları.....	47
Şekil 2.1.	Endometriozis patogenezinde etkileşimler	
Şekil 4.1.	Tüm Olgulara Ait Kümülatif Gebelik Hızını Gösteren Kaplan- Meier Eğrisi	44
Şekil 4.2.	Evrelere Göre Kümülatif Gebelik Hızını Gösteren Kaplan-Meier Eğrileri	45
Şekil 4.3.	Yaş Gruplarına Göre Kümülatif Gebelik Hızını Gösteren Kaplan- Meier Eğrileri	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klinik olarak progresif bir hastalık olan endometriozis, endometrial glandüler doku ve stromanın uterus dışında yerleştiği kompleks bir hastalıktır. Ektopik endometrial doku overlerde, pelvik peritonda, rektovajinal septumda ve ayrıca diğer pelvik bölgelerde de bulunabilir. (fallop tüpleri, vajina, serviks ve uterosakral ligamentler gibi). Çok nadiren ekstra pelvik bölgelerde de bulunabilir. (plevra ve beyin gibi). Premenopozal kadınların % 10'unu etkileyen çoğunlukla reproduktif dönemde tanı alan, pelvik ağrı ve/veya infertilitenin önemli bir sebebidir. Popülasyondaki kesin prevalansı bilinmese de ağrı, infertilite veya her ikisine de sahip olan genel kadın popülasyonundaki prevalansının %6-10 arasında olduğu (1) ve sıklığının % 35-60 lara kadar çıkabildiği söylenmektedir. Bu hastalık ilk olarak avusturyalı patolog Von Rokitansky (1) tarafından bulunmuş ve tanımlanmıştır. Kadınlarda çok yaygın olmasına rağmen patogenezi hala net olarak açıklanamamakla birlikte diagnostik ve terapötik stratejiler de yetersizliğini korumaktadır.

Endometriozis teşhisi ve dolayısıyla tedavisi atlanan bir hastalık olmaya devam etmektedir. Son zamanlarda patogenezdaki gelişmelere rağmen ana teşhis yöntemi laparaskopi veya laparotomi gibi invazif yöntemler ile lezyonların direkt görüntülenmesi ve endometriotik dokunun histolojik olarak doğrulanmasıdır (2). AFS (Amerikan Fertilite Cemiyeti) endometriozisin şiddetini belirlemek üzere 4 evreli bir sınıflandırma sistemi önermiştir ve bu, günümüzde en yaygın kullanılan sistem olarak kabul edilmektedir.

Çok çeşitli mekanizmalar endometriozis ve infertilite arasındaki ilişkiyi açıklayabilmektedir. Şiddetli endometrioziste pelvik anatominin distorsiyonu ve pelvik adezyonlar infertiliteyi açıklasa da endometriozis ilişkili infertilitesi olan kadınların tümünde bu ölçüde lezyonlar gözlenmez. Minimal endometriozisi olan hastalarda peritoneal endometriotik lezyonlar, peritoneal hücre popülasyonunun ve peritoneal sıvının değişmesine sebep olarak infertiliteye neden olmaktadır (2). Bozulan folikülogenezis, ovülatuar disfonksiyon ile düşük kalitede oositlerin oluşumuna sebep olarak fertilizasyonu düşürmekte ve anormal embriyogeneze sebep olmaktadır.

İyi bilinmektedir ki ağrı için kullanılan medikal terapiler infertilite için kullanışlı değildir. Non randomize çalışmalar tamamen desteklemese de cerrahi, endometriozis sonucu oluşan infertiliteyi tedavi etmede en sık kullanılan yöntemdir. Bununla birlikte cerrahinin foliküller ile birlikte sağlıklı over korteksine de zarar vererek infertilite tedavisi sırasındaki ovaryen cevabı azaltabileceği düşünülmektedir. Fakat yinede cerrahi sonrası asiste reproduktif yöntemler ve IVF in faydalı olduğu belirtilmektedir (1).

Son zamanlarda yapılan iki büyük çalışmanın meta analizinde cerrahi, endometriozisli infertil hastalarda fekunditeyi arttırmaktadır. Minimal ve hafif derecedeki endometrioziste 2 tane prospektif randomize çalışma birbiri ile çelişen sonuçlar ortaya koymaktadır. Orta ve şiddetli endometrioziste bekle gör tedavisi kümülatif olarak düşük gebelik oranları ile sonuçlanmıştır. Tubo-ovarian anatominin restore edilmesi konsepsiyon oranlarını arttırabilir. Çok az çalışma cerrahi sonrası cerrahiye cevap alınamayan hastalardaki tedavi yöntemlerini araştırmış ve endometriozis ile ilişkili infertilitesi olan hastalarda cerrahiye IVF-ET'inin eklenmesinin gebelik oranı üzerinde nasıl bir etki yapacağını araştırmıştır (3).

Bu çalışmada hastanemizde laparoskopik endometriozis cerrahisi sonrası spontan olarak gebe kalamayan hastalarımızın tedavisine IVF-ET'inin eklenmesinin total gebelik oranının arttırıp arttırmadığını değerlendireceğiz. Çalışmamızın endometriozis cerrahisi sonrası gebelik oranları üzerine olumlu etkisinin olacağını düşünüyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİOZİS

2.1.1. Etiyoloji ve Patogenez

Araştırmacılar, Hollandalı ve Belçikalı kadınlarda, endometriozis olduğuna dair 1600'lü yıllara ait bazı orijinal patoloji raporları bulmuşlardır ve endometriozis sıklığının bu bölgede sık olduğunu ayrıca vurgulamışlardır. Meyer ve Von Rokitansky gibi ünlü iki Alman patoloğu 19. yüzyıl sonlarına doğru bu hastalık üzerine çok sayıda araştırma yazmışlardır. Dr John Sampson 25 yılı aşkın süren çalışmaları süresince endometrial lezyonların menstrüasyon sırasında fallop tüplerinden geri kaçan endometrial dokulardan kaynaklandığı hipotezini ortaya atmıştır. Sonrasında ise bu dokunun periton yüzeyine yapışarak burada rejenere olduğunu göstermiştir. Hematojen veya lenfatik vasküler yolla transport hipotezini de aynı dönemlerde Halban adında bir bilim adamı ortaya atmıştır. Bu teori peritoneal endometriozisi açıklamazken beyin gibi uzak organ metastazlarını açıklayabilmektedir.

2.1.1.2. Retrograd Akım Teorisi

Bilindiği gibi tüm endometriozis vakalarını açıklayabilecek tek bir mekanizma yoktur ancak eldeki fazla sayıda kanıt Sampson'un, canlı endometrial dokunun retrograd menstrüasyon ve implantasyonu ile ilgili olan teorisinin patogenezini açıklayabilecek primer bir mekanizma olabileceğini desteklemektedir. Bu teori günümüzde bile başlıca oluşum teorilerindedir.

Bu teori; geriye doğru menstrüel kan akışının ve ovülasyonun olduğu olgularda, canlı olan endometrial hücrelerin peritona doğru saçıldığının gösterilmesi ile doğrulanmıştır (4)

Menstrüasyon döneminde olan kadınlarda tüplerinin fimbrial uç kısımlarından peritona doğru kan akışı laparaskopi sırasında gözlenebilmektedir (5).

Mens kanından elde edilen endometrium hücreleri ve fragmanları doku kültürü ile abdominal deri altına enjekte etme yoluyla üretilebilirken menstrüasyon halindeki kadınların peritoneal sıvılarından da üretilebilir (5)

Genital sistemlerinde obstrüksiyonu olan olgularda görülme olasılığı artmıştır. Endometriozis rekürrensi ektopik endometrium dokularına ablasyon tedavisi uygulanan hastalarda kayda değer ölçüde azalmıştır (6).

Menstrüel siklusu kısa ve kanama süresi uzun olan kadınlarda endometriozis riski artmıştır.

Tek taraflı lezyonların yaklaşık olarak % 60 kadarı sol pelviste görülür. Bunun en olası sebebi ise retrograd akım ile gelen hücrelerin bu bölgedeki boşluklarda daha kolay birikmesi ve sigmoid kolon ve mezenteri arasında olan ilişkidir (7).

Dökülen endometrium hücrelerinin periton ve peritoneal alanlara adezyon yapabilmesi için ekstrasellüler moleküller ile bunların ko-reseptörlerinin karşılıklı etkileşimleri gerekmektedir. Fakat bazı araştırmacılar, endometrial hücrelerin peritona olan adezyonunun mikroskopik düzeyde gösterilememesinden ötürü bunun tartışmalı olduğunu belirtmişlerdir. Witz ve arkadaşları tarafından yapılan bazı in-vitro çalışmalarda ise endometrial hücre implantlarının subperitoneal yüzeye doğru olan implantasyonun çok hızlı olduğu ve yüzeyde tutunmuş olan endometrium hücrelerinin bu yüzden görülemeyebileceği belirtilmiştir. Bu hipotez bazı araştırmacılar tarafından in-vivo peritoneal lezyonların gelişimi açısından önemli bir yol olarak kabul edilmiştir (8,9,10).

Retrograd akım teorisi her ne kadar en çok kabul gören teori olsa da, beyin ve akciğerler gibi uzak bölgelerde oluşan endometriozis olgularına veya neden retrograd menstrüasyonu olan kadınların hepsinde endometriozis oluşmadığına yeterli derecede açıklık getiremez.

2.1.1.2. Çöloomik Metaplazi Teorisi

Çöloomik epitelin endometrial dokuya olan transformasyonu yani metaplazisi endometriozisin orijin mekanizması olarak öne sürülmüştür. Embriyolojik araştırmalara göre, pelvik periton, overin germinal epiteli ve müller kanallarının çöloomik epitelden köken aldığı saptanmıştır (11). Bu teoriyi ortaya ilk defa atan 20.yüzyılın başlarında Meyer adında bir bilim adamıdır. Bu teoriye göre endometriozis, çöloomik epitelden (periton ve plevrada lokalize) kaynaklanan mezotelyal hücrelerdeki spontan metaplastik değişiklikler sonucu oluşmaktadır (12,13). Meyer; enfeksiyonun, hormonların ve diğer bazı stimulusların metaplaziye ve bunun da sonuç olarak endometriozise neden olacağını belirtmiştir (14,15).

Fakat bu teori hem klinik hem de deneysel veriler tarafından desteklenmemekle birlikte yapılan iki farklı çalışmada biribiri ile çelişen sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bir çalışmada epoöforon ile rete ovarinin yapısal ve yüzeyel antijen ekspresyonu serozal metaplazi açısından değerlendirilmiş ve endometriozis ile over yüzey epiteli arasında belirgin bir ortak nokta bulunamamıştır (16).

Aksine farklı bir çalışmada ise farede onkojenik k-ras allelinin aktive edilmesi ile over yüzey epitelinin metaplastik diferansiyasyon prosesinin başlatıldığı ve bunun sonucu olarak da ovarian endometriotik lezyonların oluştuğu gösterilmiştir (17).

Müllerian anomalisi olmayan adolesanlarda menarşi takiben kısa bir süre içerisinde endometriozisin görülmesi (18), puberte öncesi kızlarda endometriozise rastlanması (19), hayatında hiç menstrüasyon görmemiş bayanlarda endometriozisin görülmesi (20) ve özellikle de prostat kanseri tedavisi için yüksek doz östrojen tedavisi alan erkeklerde endometriozisin görülmesi (21,22) çöloomik epitelin transformasyona uğraması ile açıklanmaktadır.

2.1.1.3. İndüksiyon Teorisi

•İndüksiyon teorisi prensip olarak çöloomik metaplazi teorisinin ekstansiyonudur. Endojen tanımlanmamış biyokimyasal bir faktörün farklılaşmamış peritoneal hücreleri indükleyerek onları endometrial hücrelere dönüştürdüğünü kabul eder. Bu teori tavşanlarda yapılan deneyler sonucunda desteklenmiş ancak kadınlarda ve primatlarda gösterilememiştir (23,24).

2.1.1.4. Hematojen ve Lenfojen Yayılım

Lenfatik yayılım teorisi ilk defa 1924 yılında Halban tarafından ortaya atılmıştır. Sampson ise vasküler yayılım teorisini öne sürmüştür. Bu teoriye göre endometrial hücreler ekstrauterin bölgelere kan damarları ve lenfatik damarlar yoluyla yada kontaminasyon ile (abdominal insizyonda ve epizyo skarında görülmesi) yayılmaktadır. Endometrial dokunun bu tür bölgelerde görülmesini açıklayabilecek en muhtemel mekanizma gibi görünmektedir (25,26).

2.1.1.5. Genetik Faktörler

Artan sayıda kanıt endometriozisin en azından genetik bir hastalık olabileceğini ortaya koymaktadır. ASRM klasifikasyonuna göre evre 3 ve evre 4 hastalığı olan kadınların 1.derece akrabalarında %15 prevelansda endometriozisi içeren MR görüntülerine rastlanılmıştır. (23)

Onkojenik K-Ras allelinin genetik aktivasyonu ile insandakine benzer endometriozisin indüklenmesi bu hastalığın genetik temelini daha da destekler (17).

İrksal yatkınlık endometriozis gelişimi içinde yoktur. Gebelik koruyucu bir önlem ya da tedavi olarak uzun süre endometriozise karşı olarak düşünülmüştür. Sosyal sebeplerle veya infertilite nedeniyle gebe kalınamaması menstrual siklusların düzenli bir şekilde devamına ve endometriozis gelişimine katkıda bulunur (27,28).

Günümüzde endometriozis ile ilişkili genler olduğu bulunmuştur, bu genlerdeki polimorfizm ve mutasyonların endometriozise yol açabileceği düşünülmektedir. Endometriozis oluşumunda payı olduğu düşünülen bu genlerin dökülen endometrial hücrelerin hayatta kalmasını, peritoneal yüzeylere tutunmasını, invazyonunu, neovaskülarizasyon ve proliferasyonunu ve sonunda oluşan inflamatuvar yanıtı kontrol etmekte olduğu düşünülmektedir.

. Bu genlerden bazılarının galaktoz metabolizması ile ilgili galaktoz-1 fosfat üridil transferaz, faz 1 detoksifikasyon genleri (Ah Reseptör, CYP1A1, N-asetil transferaz-1), faz-2 detoksifikasyon genleri (glutasyon-S transferaz, N-asetil transferaz-2), steroid ilişkili genler (östrojen reseptör, aromataz), hücre içi adezyon genleri (ICAM-1) olduğu düşünülmektedir.

Endometriozise yönelik etiyolojik faktörler göz önüne alındığında sözü geçen bütün bu faktörlerin hastalığın gelişimine katkısı olduğu ve kişiden kişiye bu katkı oranının değişebileceği düşünülmektedir. Endometrial hücreler mekanik olarak taşınabilir veya metaplazi ile oluşabilirler. Hastalık bireyin immün mekanizmalarına göre özellikle de lökosit ve sitokin cevaplarından etkilenerek farklı kişilerde farklı şekilde progresyonlar gösterebilir. Dmowski, endometriozisi olan maymunların kendi endometrial dokularına karşı hücrel bir immünite gösterdiklerini saptamıştır. Endometriozis ve insan lökosit antijenleri arasında olan ilişkiye benzer bir ilişki, endometriozis ile diğer otoimmün hastalıklar arasında da gösterilmiştir (29,30)

2.1.1.6. İmmunolojik Faktörler ve İnflamasyon

Retrograd menstrüasyon kadınlarda yaygın bir olay olsa da, retrograd menstrüasyon gözlenen kadınların hemen hepsinde endometriozis görülmemektedir. Endometriozisi olan kadınların immün sistemi değişmiş olabilir, hastalığın pelvik kavitedeki canlı endometrial hücrelerin immünolojik klirensinin azalması sonucu gelişebileceği hipotezi öne sürülmüştür (31,32). Endometriozisin sebebi, azalmış natural killer ya da azalmış makrofaj aktivitesi sonucu periton sıvısındaki endometrium hücrelerinin azalmış klirensi olabilir (33). Otolog endometrial hücrelere karşı azalmış hücre aracılı sitotoksikite endometriozis ile ilişkili olabilir. Endometriozisi olan hastalardaki NK hücre aktivitesinin endometriozisi

olmayanlardakinden az olup olmadığı tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda aktivitenin azaldığı (28,34) bazılarında ise orta ve şiddetli endometriozis olsa dahi NK aktivitesinde artışın gözlenmediği bildirilmiştir (35,36,37). Normal bireyler arasında NK hücre aktivitesini etkileyen çok sayıda değişken faktör vardır; sigara içmek, ilaç kullanmak ve egzersiz gibi. Ektopik endometrium dokusu da olsa sonuçta vücudun kendi dokusudur. Aksine endometriozis immün toleransın bir göstergesi olarak da kabul edilebilir (31). Periton sıvısındaki canlı endometrial hücrelerin neden NK hücrelerinin ya da makrofajların hedefi olduğu sorgulanmalıdır. Oysaki kan damarlarının, kasların, cilt grafterinin ve diğer dokuların ototransplantasyonu oldukça başarılıdır (38,39) ve hatta periton sıvısında bulunan makrofajların tam anlamıyla periton sıvısında bulunan endometrium hücrelerine saldırdığına dair in-vitro kanıt yoktur bile. Yüksek doz immünsüpresyon babunlarda spontan endometriozisin progresyonunu hafifçe arttırabilir (40). Endometriozis prevelansının immün süprese hastalarda arttığına dair klinik bir bulgu yoktur. Kronik immünsüpresyon altında olan böbrek nakli hastalarının artmış sıklıkta infertilite problemleri ile karşılaşmaması, yaygın endometriozis geliştirmediklerinin indirekt bir kanıtı olarak kabul edilebilir.

Kaydedeğer özellikteki kanıtlar endometriozisin artmış peritoneal sıvı volümü, artmış peritoneal sıvı lökosit sayısı (özellikle makrofajlar aktive formda iken) ve artmış inflamatuvar sitokinler, growth faktörler ve anjiogenetik faktörler ile birlikte subklinik bir peritoneal inflamasyon ile ilişkili olabileceğini belirtmektedir. Babunlarda yapılan araştırmalarda subklinik peritoneal inflamasyon menstrüasyon sırasında ve endometriumun intrapelvik enjeksiyonu sonrasında gözlenmiştir (34).

Endometriozisi olan kadınların peritoneal makrofajlarının yüksek bazal aktivite durumu fertilitayı; sperm motilitesini düşürerek, sperm fagositozusunu artırarak, muhtemelen TNF-alfa gibi sitokinlerin (41,42) sekresyonunun artırıp fertilizasyon ile etkileşime geçmesini sağlayarak azaltmaktadır (43,44). TNF-alfa ayrıca ektopik endometrium dokusunun pelvik implantasyonunu da kolaylaştırmaktadır (45,41). İn-vitro ortamda mesotelial hücrelerin önceden fizyolojik dozda TNF-alfa ile muamele edilmesi insan endometrial hücrelerinin mesotelial hücrelere yapışmasını arttırmıştır (46).

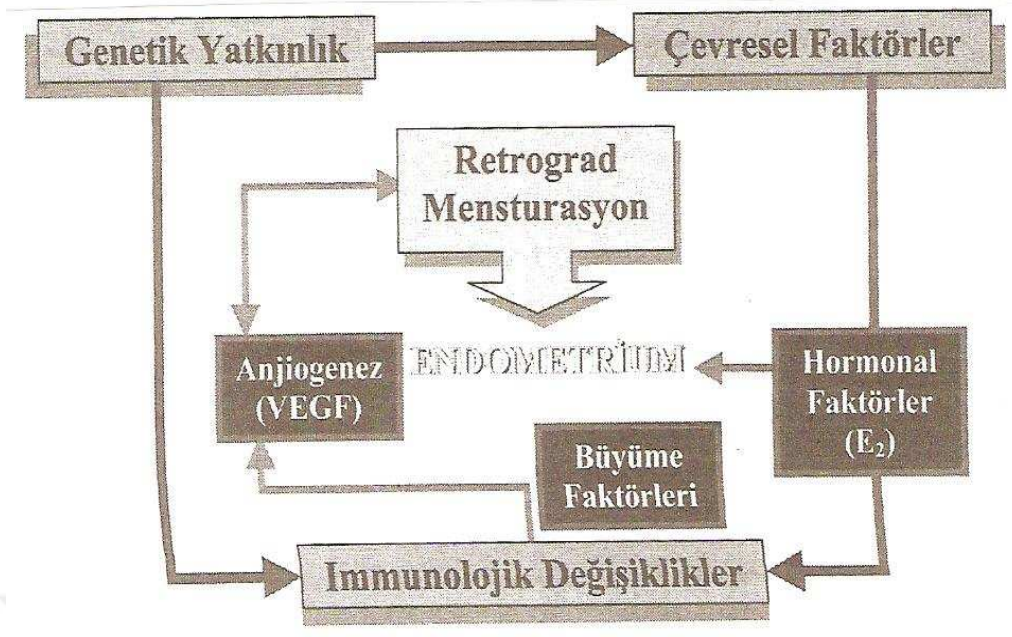
Makrofajlar ve diğer hücreler büyüme faktörleri ve anjiogenetik faktörler EGF,MDGF (makrofaj kökenli büyüme faktörü) (47) fibronektin (48) ve adezyon moleküllerinden integrinler (49) yoluyla endometrial hücrelerin büyümesine katkıda

bulunurlar (50,51,46) Endometrial hücrelerin peritona yapışmasından sonra, oluşacak olan invazyon ve büyüme, matris metalloproteinazları ve onların doku inhibitörleri tarafından regüle edilir gibi görünmektedir (52,53).

Lokal inflamasyon ve prostoglandinlerin sekresyonu endometriozisi olan ve olmayan kadınlar arasında endometrial aromatazın aktivitesine bağlı olduğu yönünde artmakta olan düzeyde kanıt vardır. Aromataz sitokrom P-450 proteini ve mRNA sının ekspresyonu insan endometriotik implantlarında mevcuttur fakat normal endometrium dokusunda yoktur. Bu da ektopik endometrium dokusunun östrojen reseptörleri ile etkileşime geçip doku büyümesine katkı yapan östrojeni ürettiğinin göstergesidir (54). Progesterona yanıt olarak ötopik endometriumdan normalde eksprese edilen 17 Beta Hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimi endometriotik dokularda bulunmadığından bu dokulardaki 17 beta östradiol inaktive edilemez (55).

Endometriozis lezyonlarındaki uygunsuz aromataz ekspresyonu PGE2 tarafından stimüle edilebilir. Bu reaksiyon E2'nin lokal üretimi ile sonuçlanır. Bu da PGE2 nin üretimini ayrıca stimüle eder. Sonuçta lokal inflamasyon ile ektopik endometriumun östrojen kaynaklı lokal büyümesi arasında pozitif bir feed back sistemi oluşmuş olur (56).

Endometriozis ile ilişkili subklinik pelvik inflamasyon durumu sistemik sirkülasyona da yansımıştır. CRP, SAA, TNF-alfa, membran kofaktör protein-1, IL-6, IL-8 ve kemokin (C-C motif) receptör 1 (CCR1)'in artmış konsantrasyonları endometriozisli hastaların periferik kan örneklerinde normal kişilerinkine göre artmış oranda izlenmiştir (57). Bu izlem noninvasif diagnostik testlerin temelini oluşturabilir.



Şekil 2.1. Endometriozis patogenezinde etkileşimler

2.1.1.7. Çevresel Faktörler

Üreme sağlığı, infertilite ve çevre kirliliği arasında potansiyel bir bağ olduğu giderek artan bir farkındalıktır. Dikkat direkt olarak endometriozis pathogenezinde potansiyel rolü olan dioxinlere yönlendirilmiştir fakat bu konu hala tartışmalıdır. Son zamanlarda yapılan bir metaanalizde şu an için endometriozisin dioxin maruziyeti sonucu oluştuğu ile ilgili eldeki kanıtların yetersiz olduğu belirtilmiştir (58).

Bazı çalışmalar da aşırı sigara içenlerde endometriozis görülme riskinin az olduğu belirtilmiştir. Bu bulgu sigaranın bilinen antiöstrojenik etkisiyle açıklanabilir ancak eldeki veriler sigara ve endometriozis riski arasındaki ilişkiyi açıklayacak kadar yeterli değildir ve sonuçlar hala tartışmalıdır (59).

Çeşitli çalışmalarda endometriozis riski ile alkol, kafein, sigara ve doymuş yağ asitlerinden zengin diyet arasındaki ilişki analiz edilse de, elde edilen sonuçlar tartışmalıdır. Orta derecede alkol alımı artmış östrojen seviyeleri ile ilişkili iken doymuş yağların aşırı alımı ise benign ve malign jinekolojik durumlar ile ilişkilidir. Ancak endometriozis riskini artıran diet ile ilişkili faktörleri tanımlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Düzenli fiziksel aktivite düşük östrojen düzeyleri ile ve dolayısıyla azalmış endometriozis riski ile ilişkilidir ancak bunu destekleyen veriler sınırlıdır (59).

Aşırı kilolu kadınlarda endometriozis açısından riskin azaldığı belirtilmektedir, çünkü vücut kitle indeksi artmış olan bayanlarda daha fazla düzensiz menstrüel siklus ile daha fazla anovuluar sikluslar ve dolayısı ile daha fazla infertilite problemleri görülmektedir. Bu durum endometriozis ile olan ilişkiyi kısmen de olsa açıklayabilmektedir (59).

2.1.1.2. Epidemiyoloji

Endometriozis prevalansı geniş bir dağılım gösterir. İnfertilite şikâyeti olan kadınların % 40'ında, reproduktif dönemde olan kadınların ise yaklaşık olarak % 5-15'inde endometriozis vardır. Özellikle 15-64 yaş arası grupta bulunan her 1000 kadından 4 tanesi endometriozis sebebiyle hastaneye yatırılmaktadır (60)

Endometriozis predominant olarak reproduktif yaştaki kadınlarda gözlenmekle birlikte adolesanlarda ve postmenapozal dönemde olup hormon replasman tedavisi alan kadınlarda da görülebilmektedir (61). Tüm etnik ve sosyal gruplardaki kadınlarda görülür. Pelvik ağrısı veya infertilitesi olanlardaki prevalansının yüksek olduğu rapor edilmiştir. (%20-%90) (62) Tubal ligasyon uygulanan asemptomatik kadınlarda (infertil olduğu kanıtlanmış olanlarda) endometriozisin prevalansı % 3'den %43 e kadarlık bir aralıkta değişkenlik gösterir (63,64). Bu kadar geniş bir aralıkta değişkenlik gösteren prevalans çeşitli faktörler tarafından açıklanabilir.

Birincisi, kullanılan teşhis yöntemine göre değişmesi; minimal ve hafif şiddetteki endometriozisin teşhisi için genellikle kabul gören, laparotomiye göre daha iyi bir teşhis yöntemi olan laparoskopidir. İkincisi, genel anestezi altında ve tubal sterilizasyon sırasında semptomatik minimal yada hafif şiddetteki endometriozisi olan hastanın yine genel anestezi altında asemptomatik olan aynı decedeki hastadan daha esaslı bir şekilde değerlendirilebilmesi, üçüncüsü ise cerrahın tecrübesidir. Çünkü hafif derecedeki endometriotik implantların, kistlerin ve adhezyonların görünümü geniş bir çeşitlilik gösterir. Endometriozisin prevalansını değerlendiren birçok çalışma histolojik doğrulamadan yoksundur. (63,65,64,66)

Genel olarak prevelansın tahmini değerlerini birbiri ile karşılaştırmak zordur çünkü yayınlanan çalışmalardaki kadınlar farklı koşullar altında, farklı merkezlerde, farklı diagnostik kriterler altında değerlendirilmişlerdir (59).

Beyaz kadınlar ile yüksek sosyoekonomik düzeyi olanlarda sıklığının fazla olması diagnostik bir bias olabilir çünkü bu grupta bulunanlar pelvik ağrı ve infertiliteye daha fazla dikkatlerini yöneltirler (59).

Yapılan az sayıdaki çalışmada farklı ırka sahip olanlar arasında endometriozisin prevelansı açısından kaydedeğer bir fark bulunamamıştır (59).

Erken menarş ile kısa ve fazla menstrüel sikluslar endometriozis için artmış riskle ilişkilidir. Bunun sebebi menstrüel endometrial materialın yaptığı pelvik kontaminasyondur (59).

Oral kontraseptif kullanımı ve endometriozis arasındaki ilişki çelişkilidir. Fakat yapılan geniş bir kohort çalışmasında (Oxford Aile Planlama Derneği alışması) yakın zamanda OK kullananlarda hiç kullanmayanlara göre endometriozis görülme riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. (RR:0,4 CI: 0,2-0,7) OK'i daha erken (> 2-4 yıl) bırakanlarda ise risk daha yüksektir. (RR:1,8) 95 % CI 1,0-3,1) Aynı şekilde İtalyada yapılan bir vaka kontrol çalışmasında ise geçmişte herhangi bir zamanda OK kullananlarda pelvik endometriozis görülme sıklığının arttığı ancak bu riskin yalnızca geçmiş kulanıcılar ile sınırlandığı belirtilmiştir (59).

OK kullanımı geçici bir süre için endometriozisi suprese etsede daha önce OK kullanmak hastalık riskini arttırmaktadır. OK ile tedavi vermek endometriozisde kr sağlamamakta, ektopik endometrial dokuların yaşamasını sağlamakta (atrofik formda bile)ve tedavi sonlandırıldığında reaktivasyon için hazır olarak beklemelerine neden olmaktadır (59).

Endometriozis riski parite ile ters orantılıdır, nulliplarlarda daha sık gözlenir (59).

2.1.1.3. Klinik Bulgular

2.1.1.3.1. Ağrı

Erişkin kadınlarda endometriozis ağrısız menstrüasyon periodlarından yıllar sonra, dismenore olarak ortaya çıkıyorsa anlamlıdır. Dismenore sıklıkla menstrüasyondan önce başlar ve menstrüel period boyunca devam eder. Adolesanlarda ağrısız menstrüel periodlar olmadan da ağrı, menarjdan sonra oluşabilir. Ağrının lokalizasyonu değişkendir fakat sıklıkla bilateraldir.

Lokal semptomlar rektal, üreter ve mesane tutulumuna ilişkin ortaya çıkabilir. Çoğu çalışma pelvik ağrının derecesi ile endometriozisin derecesi arasında korelasyon bulamamıştır (67). Yaygın hastalığı olanlarda hiç ağrı olmazken minimal hastalığı olanlar şiddetli ağrı duyabilirler. Şiddetli pelvik ağrı ve dispareni derin infiltratif subperitoneal endometriozis ile ilişkili olabilir (62,66,68). Pelvik ağrının karakteri derin infiltratif endometriotik lezyonların anatomik lokalizasyonu ile ilişkilidir (68)

Endometriozis hastalarında ağrıya sebep olan olası mekanizmalar lokal peritoneal inflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşmalar ve endometriotik implantlardan dökülen menstrüel kanın koleksiyonudur. Bu mekanizmaların hepsi sonuçta dokuların normal fizyolojik hareketi ile birlikte ağırlı traksiyona neden olur (66,69)

Rektovajinal endometriotik nodüllerde, sinirler ile endometriotik odak arasında ve sinirler ile nodülün fibrotik komponenti arasında yakın bir histolojik ilişki gözlenmiştir (70). Hastalığın rektum duvarına yakın kısmını ya da duvarının iç kısmını tuttuğu hastalarda defekasyon sırasında ağrı görülebilir. Derin infiltrate endometrioziste ağrının şiddeti, penetrasyonun derinliğine ya da sinirin direkt olarak invaze edilmesine bağlıdır (71). Derin infiltrate endometriozisi olan hastalardaki ağrıya nöral inflamasyon ve invazyon açıklama getirebilirken yüzeysel endometriozisi olan hastalarda bunu açıklayamaz. Hafif endometriozisi olan hastalarda ağrıya muhtemelen peritoneal çevrede makrofaj yada diğer immün sistem hücrelerinden salınan ve inflamasyonu tetikleyen sitokinler sebep olmaktadır (71). Endometriozisi olan bazı kadınlarda endometriotik dokulardan köken alan

devamlı nöral inputun ağırlı stimulusu ileten nosiseptif nöronların santral duyarlaşmasına sebep olarak hiperaljezik alanlarını oluşumuna sebep olduğu düşünülmektedir (72).

Endometriozis ile ilişkili ağrıda rol oynayabileceği düşünülen bir mekanizma da hormonal çevrenin mensten hemen önce ve mens sırasında algılama eşiğini düşük düzeylere düşürerek ağrının daha kolay algılamasına sebep olmasıdır (73).

2.1.1.3.2. İnfertilite

Endometriozis özellikle orta ve şiddetli derecede olup overleri de içine almışsa oluşacak olan adezyonlar tubo-ovarian motiliteyi bozarak oositin alınmasını bloke edip bu hastaların subfertil olmasına sebep olabilmektedir. Bu etki primatlarda da gösterilmiştir. Orta ve şiddetli endometrioziste hastaların infertil olmasını açıklayabilen bir çok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan bazıları; ovülasyon disfonksiyonu, luteal yetmezlik, luteinize yırtılmamış folikül sendromu, değişen immünite ve intra peritoneal inflamasyondur. Fakat minimal ve hafif düzeyde endometriozisin infertiliteye sebep olup olmadığı ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir (63-64).

Hafif endometriozisi olanlarda spontan aylık fekdite oranının düşük olduğu rapor edilmiştir. (% 5-% 11,%25 olan normal populasyon ile karşılaştırıldığında) (12).

Donör semeni ile artifisyel inseminasyon kullanan diğer çalışmalarda minimal ve hafif endometriozisi olan kadınlardaki MFR oranının düşük (% 4) ya da normal olabileceği (%20) belirtilmektedir (74,75). Fertilitte spontan minimal endometriozisi olan babunlarda azalmamıştır (76,77). Bir çalışmada, fekdite oranı (laparaskopiden sonraki ilk 36 haftada gebe kalabilme ve bu gebeliği 20 hafta ve sonrasına taşıyabilme olasılığı) minimal ve hafif endometriozisi olan hastalarda % 18 iken açıklanamayan infertilitesi olan olgularda % 23,7 (belirgin bir fark yok) olarak saptanmıştır. Bu hastaların hiç birisi diagnostik laparaskopi sırasında cerrahi olarak tedavi edilmemişti. Bununla birlikte her gruptan % 10 kadın IUI, IVF yada kistektomi–myomektomi prosedürleri ile tedavi edilmişti (78).

Hafif yüzeyel peritoneal endometriozis varlığının direkt olarak infertilite ile olan korelasyonu belirsizliğini sürdürmektedir.

Endometriozis ile spontan abortus arasında olan ilişki kontrolsüz ve retrospektif çalışmalarda öne sürülmüştür. Endometriozis ile spontan abortus arasındaki ilişkiyi değerlendiren bazı kontrollü çalışmalarda önemli eksiklikler mevcuttur. Vakalar ve kontroller arasında heterojenitenin olması, endometriozis teşhisinden önce abortus oranının analiz edilmesi, çalışma ve kontrol gruplarında seçilmiş bias olması (79,80) bunlardan bazılarıdır. Kontrollü prospektif çalışmalara dayanılarak endometriozisin rekürren gebelik kayıpları ile ilişkili olduğuna dair kanıt olmadığı gibi (81) endometriozisin medikal ya da cerrahi tedavisinin spontan abortus oranını azalttığına dair bir kanıt da yoktur (82,83). Minimal yada hafif endometriozisi olan kadınlar cerrahi tedavi sonrası cerrahi uygulanmayan kadınlara göre daha kolay gebe kalmaktadırlar. İVF hastaları üzerinde yapılan çeşitli çalışmalar hastalığın oosit kalitesi, embriyogenez ve endometrial reseptivite gibi fertilitenin önemli basamaklarını etkileyerek gebe kalmayı engellediğini göstermiştir (71).

Endometriozisi olan kadınlardaki İVF başarı oranları sadece tubal faktörü olup İVF'e giden hastalara göre daha düşüktür. İleri evre endometriozisi olanlarda östrojen pik düzeyi, oosit sayısı ve kalitesi ile implantasyon ve gebelik oranları erken evre endometriozisi olanlara göre daha düşüktür. Endometriozisi olan kadınların İVF başarılarının daha düşük olmasının sebebi oosit kalitesinin ve embriyogenezinin düşük olması ile endometrial reseptivitenin azalmış olması olabilir (84).

Sonuçta elde edilen artan sayıda kanıt hem hafif hemde ileri evre endometriozisin fertilité üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu göstermektedir. İleri evre endometriozisi olan hastaların reproduktif anatomilerinin bozulmuş olması önemlidir. Ancak halen tanımlanamamış bazı oosit gelişimi, endometrial ve embriyolojik anormalliklerin evreden bağımsız bir şekilde infertiliteye katkıda bulunduğu muhtemeldir ve araştırılması gerekmektedir.

2.1.1.3.3. Endokrinolojik Anormallikler

Endometriozis; anovülasyon, bozulmuş folikül büyümesi ile birlikte olan anormal folikül gelişimi, preovülatuar fazdaki azalmış E2 seviyeleri, bozulmuş LH salınım paternleri, premenstrüel lekelenme, rüptüre olmamış luteinize folikül sendromu, galaktore

ve hiperprolaktinemi ile ilişkilidir (85). Ancak endometriozisli kadınlardaki prolaktin düzeyi normal kadınlardakinden daha yüksek bulunmamıştır (86).

Rüptüre olmamış luteinize folikül sendromunun artmış insidans ve rekürrensi hafif endometriozisi olan babunlarda gösterilmişken minimal endometriozisi yada normal pelvisi olan primatlarda gösterilememiştir (87).

Luteal yetmezlik ve beraberindeki düşük E2 ve progesteron düzeyleri faz dışı alınan endometrial biyopsilerde ve aberran integrin ekspresyonlu endometriozisi olan kadınların endometriyumlarında, bazı araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (85,88). Fakat bu bulgular başka araştırmacılar tarafından doğrulanamamıştır. Bu bulgular ışığında endometriozisi olan kadınlarda endokrinolojik anormalliklerin arttığına dair tatmin edici bir bilgi şu an mevcut değildir.

2.1.1.3.4. Ekstrapelvik Endometriozis

Sıklıkla asemptomatik olsa da, ekstra pelvik endometriozisten, ağrı semptomları ya da palpabl kitlenin siklik bir paternde pelvis dışında hissedilmesiyle şüphelenilmelidir. Ekstra pelvik endometriozisin en yaygın olduğu yer intestinal traktüstür (özellikle kolon ve rektum) Abdominal ve arka ağrısı, abdominal distansiyon, siklik rektal kanama, konstipasyon ve obstrüksiyon yapabilir. Üreteral tutulum obstrüksiyona ve bunun sonucunda siklik ağrıya, dizüriye ve hematüriye sebep olabilir (89).

Pulmoner endometriozis kendisini pnömotoraks, hemotoraks yada menstrüasyon zamanlarında hemoptizi ile gösterebilir. Umbilikal endometriozisten özellikle hastada umbilikal bölgede ele gelen kitle ve siklik olarak oluşan ağrı varsa şüphelenilmelidir.

2.1.1.4. Tanı

Endometriozisin bilinen her zamanki tanısı ektopik endometrial glandların ve stromal dokunun gösterilmesine dayanır. Günümüzde endometriozis patogenezinde ve tanı

yöntemlerinde yeni gelişmeler olsa da hastalığın tanısı için henüz laparaskopiye alternatif olabilecek güvenilir ve de aynı zamanda non-invazif bir tanı yöntemi bulunamamıştır.

2.1.1.4.1. Klinik Tanı

Kronik pelvik ağrı semptomatik hastalarda en sık başvuru sebeplerinden birisidir. Endometriozis ile ilişkili dismenore genellikle menstrüasyondan önce başlar ve mens boyunca devam eder. Çok sık olmamakla birlikte mens sonrasında da devam edebilir. Bu ağrı sıklıkla diffüz olup pelviste derin yerleşimlidir. Sırt ve uyluğa yayılabilen sıkıştırıcı tarzda olup bulantı ve epizodik diare ile birlikte görülebilir. Endometriozis ile ilişkili olan disparoni hastalık ilk ortaya çıktığında genellikle başlar ve tipik olarak menstrüasyondan hemen önce derin penetrasyonda ağrı ile kendisini belli eder ve sıklıkla rektovajinal septumu tutan hastalık ile ilişkilidir.

Endometriozisi olan pek çok kadında klinik muayenede herhangi bir anormallik saptanmaz. Vulva, vagina ve serviks gibi bölgelerde görülmesi nadir de olsa (epizyotomi skarı) bu bölgeler endometriozisin işaretleri açısından incelenmelidir. Eksternal genital organların muayenesi tipik olarak normaldir. Fizik muayenin en yüksek tanısal sentiviteye ulaştığı zaman menstrüasyon zamanıdır. Spekulum ile yapılan fizik muayenede bazen genellikle posterior fornikte izlenen mavi renkli implantlar ile dokunma sonucu kanayan tipik proliferatif lezyonlar bulunabilir. Endometriozisin diğer olası bulguları uterosakral ya da kul de sak nodülaritesi, uterosakral skarlaşma sebebiyle oluşan lateral ya da servikal yer değiştirme (90), rektovajinal septumun ağırlı şişmesi ve unilateral ovarian kistlerdir. Ovarian kistler fikse adneksiyel kitle olarak ele gelebilir. Uterosakral ligamentlerde fokal duyarlılık ve nodülarite tek fizik muayene bulgusu olarak palpe edilebilir. Fizik muayenenin normal olması endometriozis olmadığını ekarte ettirmez. İlerlemiş hastalıkta uterus sıklıkla retrovert pozisyonda sabitlenmiştir ve overler ile fallop tüplerinin mobilizasyonu azalmıştır. Bazen Kul de sak obliterasyonu ile birlikte rektovajinal septumdaki derin infiltratif endometriozisten (periton altında 5 mm den fazla), ya da kistik ovarian endometriozisten, mens sırasında, uterosakral nodülaritenin klinik dokümantasyonu ile özellikle de CA-125 serum seviyeleri 35 IU/mL'nin üzerinde ise şüphelenilmelidir (91,92)

Endometriozisin şiddeti ile semptomlar arasında korelasyon bulunmayabilir. Şiddetli endometriozisi olan hastaların hiç şikayeti olmayabileceği gibi hafif endometriozisi olanların şiddetli ağrıları olabilir. Tanıda altın standart olan laparaskopi ile görülen yerden direkt biyopsi alıp histolojik olarak bunu doğrulamaktır. Fizik muayene ile kıyaslandığında laparoskopik biyopsinin tanı değeri çok üstündür.

2.1.1.4.2. Labaratuvar Tanısı

Bugüne kadar tarama ve tanı amaçlı fazla sayıda serum belirteci üzerinde çalışılmıştır. Fakat yeterli düzeyde sensitivite ve spesifiteye sahip bir belirteç bulunamamıştır. Bunlar arasında üzerinde en çok durulan CA-125 olmuştur. CA 125'in artmış düzeylerine sadece endometriozis de rastlanılmaz. Epitelyal over kanseri, peritonit, pankreatit, gebelik ve pelvik inflamatuvar hastalıkta da düzeyleri yükselir.

Şu an endometriozis tanısı için mevcut olan her hangi bir kan testi yoktur. CA-125 seviyeleri menstrüasyon sırasında endometriozisi olan ve olmayan kadınlarda yükselmektedir (93,94). Fakat diğer bazı çalışmalarda menstrüasyon sırasında arttığı gösterilememiştir. Laparaskopi ile kıyaslandığında serum CA-125 düzeyi ölçümünün tanı aracı olarak kullanılması anlamlı değildir (95).

CA-125 seviyelerinin orta ve şiddetli endometrioziste neden yükseldiği bilinmemektedir fakat endometriozis lezyonlarının normal endometriumdan daha fazla oranda CA-125 içerdiği ve oluşan inflamasyon sırasında CA 125 in saçıldığı hipotezi öne sürülmüştür.

CA 125'in düşük sensitivitesi endometriozis teşhisi için kullanımını sınırlamaktadır. Teorik olarak sensitivite menstrüasyon sırasında ve özellikle de endometriozis varlığında artmaktadır. Cutt-of düzeyi olarak 35 IU/mL yada 85 IU/mL kullanmanın sensitivitede belirgin bir artma sağlamadığı gözlenmiştir. % 66 düzeyinde bir sensitiviteye CA 125 düzeyi hem foliküler faz hemde menstrüel fazda bakıldığında ve de ayrıca menstrual fazın folüküler faza oranı 1.5 in üzerinde olduğu durumda, tek bir CA125 düzeyi yerine tercih edilirse ancak ulaşılabilir.

Son yayınlar CA 125'in endometriozis teşhisinde yerinin sınırlı olduğunu fakat özellikle midfoliküler fazda ölçülüyorsa orta ve şiddetli endometriozis için tanı değerinin yüksek olduğunu belirtmektedir (95,96).

Seri bir şekilde serum CA 125 düzeyini ölçmek tedavi sonrası rekürrens olup olmayacağını önceden tahmin etmemize yarar (97,98). CA 125 düzeyleri kombine medikal ve cerrahi tedavi sonrası yada danazol, GnRH analogları ve gestrinon gibi ajanlarla medikal tedavi sırasında düşerken MPA yada plasebo ile düşmez (99,100). CA 125 düzeylerinin tedavi öncesi düzeyine yükselmesi danazol, GnRH analogları ve gestrinonun bırakılmalarını takiben sırası ile 3,4 ve 6.aylarda gerçekleşir. Bununla birlikte diğer bazı çalışmalar tedavi sonrası CA 125 düzeyi ile hastalığın rekürrensi arasında bir ilişki saptayamamıştır (99,101,102).

2.1.1.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

Transvajinal Ultrasonografi: Transvajinal USG, hastalığın peritoneal bölgedeki yüzeysel odaklarını ve sebep olduğu pelvik adezyonları göstermez ancak endometriomaları görüntülemeye yardımcı olabilir. Endometriomaların kendilerine özgü tipik görüntüleri olsa da over neoplazileri ile karışabilirler (103).

Klasik endometriomada diffüz düşük amplitüdlü internal ekolar bulunur, bazen parlak refleksiyonlar ve artan ses transmisyonu ile beraber görülebilen uniform duvar diğer özellikleridir. Bu refleksiyonların eritrositlerin parçalanması sonucu oluşan ürünler olduğu düşünülmektedir. Duvarının düz olması ve düşük amplitüdlü internal ekolar ile birlikte hiperekoik duvar foküslerinin varlığı diğer adneksiyel kitlelere göre kitlenin endometrioma olma olasılığını 32 kat arttırır (103).

Aynı tür görüntüler akut hemorajik kistlerde de görülür fakat hemorajik kistler zamanla absorpsiyon sonucu kaybolurlar. Fakat endometriomalarda görüntü genelde sabittir ve hatta kist büyümeye devam eder. Renkli doppler ile yapılan akım paterni incelemeleri, endometriomayı kendisi ile karışabilecek olan benign kistik teratomlardan, hemorajik kistlerden ve diğer pelvik kitlelerden ayırmada az da olsa yardımcıdır. .

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI): Diğer yöntemler ile karşılaştırıldığında MRI endometriozisin teşhis edilmesinde üstün bir yöntemdir fakat küçük implantlar ile adezyonlar mevcutsa düşük sensitiviteye ve spesifiteye sahiptir. MRI özellikle ilaç tedavisi sonrası tedaviye yanıtı değerlendirmede önemlidir. MRI, peritoneal implantların tanınmasında transvajinal ultrasonografiye göre daha üstündür. Fakat laparaskopi sırasında görülebilen lezyonların ancak % 30-40'ını tanımlayabilmektedir. Histopatolojik olarak doğrulanmış hastalığın belirlenmesinde MRI'nın sensitivitesi %70, spesifitesi % 75'tir (104).

Endometriomalarda ultrasonda malignite ile karışmasını sağlayacak duvar kalınlaşması yada septasyonlar varsa MRI; kan ürünlerinin görünümüne bağlı oluşabilen bu yansımaları doğrulamak için kullanılır. İV kontrast madde enjeksiyonu (gadolinium) da ayrıca yardımcı olabilir.

Endometriomaların MRI'daki karakteristik görünümleri T1 ağırlıklı sekanslarda homojen olan hipertensif alanlar ile T2 ağırlıklı sekanslarda göreceli olarak hipotensif alanlar şeklindedir. Hücreler içindeki methemoglobin düzeyi sıyallerin yoğunluğundan sorumludur (105).

2.1.1.4.4. Cerrahi Tanı

Hastalık vajina ve başka bir yerde görülmedikçe kesin tanıyı koymada laparaskopi standart tekniktir (106). Diagnostik laparaskopi sırasında pelvik ve abdominal kaviteler endometriozis varlığı açısından sistematik olarak incelenmelidir. Saat yönünde ve saatin tersi yönünde kör bir prop ile barsaklar, mesane, uterus, tüpler, overler, kul de sak ve broad ligament incelenmelidir. Ameliyat notunda tüm lezyonların tipi, lokalizasyonu, yaygınlığı ve adezyonların varlığı belirtilmelidir. İdeal olarak bulgular videoya ya da DVD'ye kaydedilmelidir (106). Laparaskopinin menstrüel siklusun hangi zamanında yapılması gerektiği ile ilgili elde yetersiz kanıtlar olmasına rağmen eğer yapılacaksa tanıyı atlamamak için hormonal tedavi sırasında ya da aldıktan sonraki üç ay içinde yapmamak gerekir.

Endometriozisin tipik bulguları peritonun serozal yüzeylerinde göze çarpan barut yanığı şeklindeki lezyonlardır. Bu lezyonlar değişen decelerde fibrozis tarafından

çevrelenen eski kanama odakları içeren kistler ile siyah, koyu kahverengi ya da mavimsi nodüllerden oluşmaktadır.

Endometriozis hafif göze hemen çarpmayan lezyonlar şeklinde olabilir. Kırmızı implantlar (peteşiyal, vesiküler, polipoid, hemorajik, kırmızı alev şeklinde), seröz yada açık renkli, beyaz plaklar yada skar benzeri, peritonun sarı-kahverengi renk değişimi ve subovaryen adezyonlar şeklinde olabilir (107,108,109,110).

Endometrizis tanısı için laparaskopi, sadece hafif yüzeysel lezyonlar için değil aynı zamanda vakaların %24'ünde histolojik olarak negatif olan tipik lezyonlar için de gereklidir (111,112)

Ovarian endometrioma (> 3 cm çapında) ve derin infiltrate hastalık varlığında histolojik tanıya nadir malignite olgularını ekarte etmek ve endometriozis tanısını koymak için ihtiyaç vardır. Derin endometriozisin hafif formları sadece ya endometriotik lezyonun altında yada özellikle posterior kul de sakta normal görünümlü peritonun altında palpabl kitlenin saptanması ile anlaşılabilir (113).

Laparaskopi sırasında derin infiltrate endometriozis minimal hastalık görünümünde olabilir. Bu da hastalığın şiddetinin yanlış değerlendirilmesine yol açabilir (113). Derin endometriozise sahip bayanlarda azalmış douglas derinliği ve hacmi bu tür lezyonların intravajinal septumda değilde intraperitoneal olarak geliştiğini gösterir. Ön rektal duvardaki adezyonun gömülü olması yanlış bir boşluğun oluşmasına sebep olur. Bunun sonucunda da ekstraperitoneal orijinliymiş gibi görünmesine sebep olur. Ovarian endometriozisin teşhisi her iki overin tüm taraflarının dikkatli bir şekilde incelenmesiyle kolayca konulur. Ancak adezyonların olduğu hastalığın daha ileriki evrelerinde teşhis güçleşir.

Yüzeysel ovaryen endometrioziste lezyonlar hem tipik hem de belli belirsiz olabilir. Daha geniş ovaryen endometriotik kistler (endometriomalar) genellikle overin anterior yüzeyinde yerleşiktir ve posterior peritoneal bölgenin adezyonları, pigmentasyonu ve çekilmeleri ile ilişkilidir. Bu ovaryen endometriotik kistler çoğunlukla kökenini önceki intraovaryen hemorajiden alan hemosiderinden oluşan kalın, visköz, koyu kahverengi sıvıyı ("çikolata kisti") içerir. Ancak bu sıvı hemorajik korpus luteum kistleri yada neoplastik kistler gibi diğer bazı durumlarda da görülebildiği için biyopsi ve tercihan

histolojik doğrulama için overyen kistin çıkarılması ASRM'nin gözden geçirilmiş endometriozis klasifikasyonundaki teşhisi için gereklidir.

Eğer bu mümkün değilse ovaryen endometriotik kistin varlığı şu özelliklere bakılarak doğrulanmalıdır:<12 cm kist çapı, pelvik yan duvara yada broad ligamente adezyon, over yüzeyinde endometriozis ve katrana benzer kalın çikolata renkli sıvı içeriği (114).

Ovarian endometriozis daha yaygın bir pelvik yada intestinal hastalığın göstergesi olabilir. Sadece overyan tutulumun olduğu endometriozis, bu hastalığa sahip olanların sadece % 1'lik bir kesiminde görülür. Geriye kalan hastalarda ise çoğunlukla yaygın pelvik yada intestinal endometriozis görülür (115). Derin infiltrate endometriozis çoğunlukla retroperitonealdir, izoledir ve sıklıkla görülmez.

2.1.1.4.5. Histolojik Bulgular

Histolojik doğrulama endometriozis tanısı için gereklidir. Kronik pelvik ağrısı olan 44 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada endometriozis laparoskopik olarak sadece % 36 hastada teşhis edilmişken histolojik doğrulama sadece % 18'inde yapılmış. Bu tür bir yaklaşım spesivitenin sadece % 77 pozitif prediktif değerine ise sadece % 45 olduğu düşük bir diagnostik laparoskopik doğrulama ile sonuçlanmıştır (116). Mikroskopik olarak endometriotik implantlar hemosiderin yüklü makrofajları içeren veya içermeyen endometrial bezler ve stromadan oluşurlar. Bu kadar katı ve geçersiz olan bir histolojik kriteri kullanmanın bazı endometriozis tanılarının atlanmasına yol açacağı düşünülmektedir. Hatta biopsi almadaki problemler (küçük veziküller), doku işlemlerindeki değişkenlik (seri kesitler alma yerine step yada parsiyel kesit alma) sonuçların yalancı negatif çıkmasına sebep olabilir. Endometrial bezlere göre endometrioid stroma endometriozis açısından daha karakteristik olabilir (117).

Hemosiderin yüklü makrofajlar veya hemorajili endometrial stroma içeren stromal endometriozis, kadınlar (111,112) ile babunlarda (118) görülmüştür ve endometriozis patogenezinde çok erken bir olayı tanımlar.

Endometrial glandların yokluğunda bile immünohistokimyasal olarak vimentin ve östrojen reseptörleri pozitif olan izole endometrial stromal hücre nodülleri, kan yada lenfatik damarlar boyunca bulunabilirler (119).

Farklı tiplerde lezyonlar, farklı derecelerde proliferatif yada sekretuar glandüler aktiviteye sahip olabilirler (117). Vaskülarizasyon, mitotik aktivite ve endometriozis lezyonlarının üç boyutlu yapısı anahtar faktörlerdir (120,121). Derin endometriozis; eğer proliferen olan gland dizileri ve stroma karakteristik olarak dens fibröz doku ve düz kas dokusunun içinde yerleşmiş ise spesifik tip pelvik endometriozis olarak tanımlanır (66). Bununla birlikte düz kaslar ayrıca peritondaki, overdeki, rektovajinal septumdaki ve uterosakral ligamentteki endometriotik lezyonlarının sık görülen bir komponentidir (122).

2.1.1.4.6. Mikroskopik Endometriozis

Makroskopik olarak normal görünen pelvis peritonunda endometrial bezler ve stromanın varlığı mikroskopik endometriozis olarak tanımlanır. Pelvis peritonunda bu durumun varlığının endometriozisin histogenezi ile tedavi sonrası rekürrensini etkilemesi açısından önemli olduğu düşünölmektedir. Mikroskopik endometriozis uniform bir şekilde izlenmediği için klinikteki prevalansı tartışmalıdır. Normal peritonu neyin oluşturduğu konusunda tanımlanmamış kriterler kullanılarak orta ve şiddetli endometriozisi olan 20 hastadan laparotomi sırasında 1-3 cm'lik peritoneal biyopsiler alınmıştır (123).

Düşük güçlü scanning elektron mikroskopi (SEM) ile biopsilerin incelenmesi sonucu vakaların %25'inde ışık mikroskopisi ile gözden kaçan mikroskopik endometriozise rastlanmıştır. Peritoneal endometriotik odaklar belirgin hastalık belirtisi olmayan alanlarda ışık mikroskopisi ile gösterilmiştir. Normal peritonun laparoskopik biopsilerinin seri kesitlerinde yapılan incelemelerde hastaların % 13- 15'inde mikroskopik endometriozis gözlenmişken % 6'ında makroskopik hastalık olmadan endometriozise rastlanmıştır. Tersine diğer çalışmalarda normal görünümlü peritondan yapılan 2 mm'lik biopsilerde mikroskopik endometriozise rastlanılmamıştır (124,125,126). Normal görünen peritondan alınan daha büyük biyopsi örnekleri (5-15mm) incelendiğinde ise biyopsi alınan 55 hastadan sadece 1'inde mikroskopik endometriozis gözlenmiştir. Benzer şekilde

hastalığı olan ve olmayan babunların tümüyle normal görünen peritonundan alınan biyopsilerde mikroskopik endometriozis bulunamamıştır (127).

Sonuç olarak makroskopik olarak normal görünen peritonda mikroskopik endometriozis nadiren görülebilmektedir.

2.1.1.4.7. Klasifikasyon Sistemi

Endometriozis için günümüzdeki geçerli evreleme sistemi Amerikan Fertilité Topluluğunun (ASRM) önceki klasifikasyonun yenilenmiş şeklidir. Bu sistemde klasifikasyon implantların görünümü, boyutu, peritoneal ve ovarian implantların derinliği, adneksiyel adhezyonların varlığı, yaygınlığı ve tipi ile kul de sakdaki obliterasyonuna göre yapılmaktadır. Fakat yapılan bu revizyon major değişikliklerden yoksundur (128). Bu eksikliklerden bazıları; gebelik oranları ile zayıf bir korelasyon göstermesi, ekstra peritoneal ve uzak organ metastazlarının dahi edilmemesi, mikroskopik endometriozisin sayılmaması ile hastalığın aktif mi yoksa latent fazda mı olduğundan söz edilmemesidir.

Yeni klasifikasyon sisteminde ise peritoneal ve ovarian implantların morfolojisi kırmızı (kırmızı, kırmızı pembe, ve açık lezyonlar), beyaz (beyaz, sarı-kahverengi ve peritoneal defektler) ve siyah (siyah ve mavi lezyonlar) olarak kategorize edilebilmektedir.

Bu yeni klasifikasyon sistemi endometriotik hastalığın yaygınlığını yansıtmakla birlikte belirgin gözlemci ve gözlemciler arası farklılıkları da içinde bulundurmaktadır (129-130).

Bazı araştırmacılar endometriozis ile ağrı veya infertilite arasında herhangi bir ilişki bulamadıkları için bu klasifikasyon sistemini eleştirmektedirler. Yine de AFS'nin revize edilmiş endometriozis klasifikasyonu, spontan evölüsyonu değerlendirmek, terapötik yaklaşımları karşılaştırmak ve endometriozisin yaygınlığını objektif olarak tanımlamak için uluslararası olarak kabul edilmiş olan tek sınıflandırma sistemidir.

Tablo 2.1. Endometriozisin Sınıflandırılması

		Endometriozis	<1cm	1-3 cm	>3 cm
PERİTON		Yüzeyel	1	2	4
		Derin	2	4	6
OVER	Sağ	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	Sol	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
Posterior cul-de-sak obliterasyonu		Parsiyel		Komplet	
		4		40	
		Adezyonlar	<1/3	1/3-2/3	>2/3
OVER	Sağ	Filmi	1	2	4
		Dens	4	8	16
	Sol	Filmi	1	2	4
		Dens	4	8	16
TÜP	Sağ	Filmi	1	2	4
		Dens	4*	8*	16
	Sol	Filmi	1	2	4
		Dens	4*	8*	16

*Eğer fallop tüpünün fimbrial ucu adezyonlar nedeniyle tam olarak kapanmışsa, puanı 16 olarak değiştiriniz

Evre I (minimal) 1–5

Evre II (mild) 6–15

Evre III (moderate) 16–40

Evre IV (severe) > 40



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) - 16-40

Stage IV (Severe) - >40

Total _____ 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	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

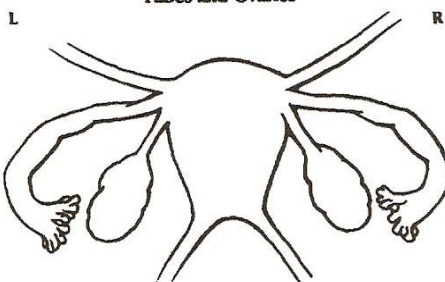
* If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

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%.

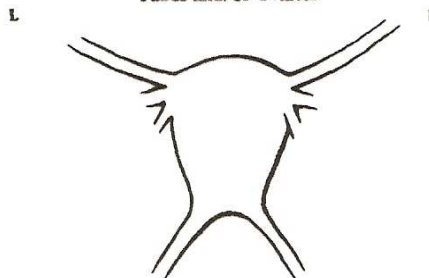
Additional Endometriosis: _____

Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal
Tubes and Ovaries

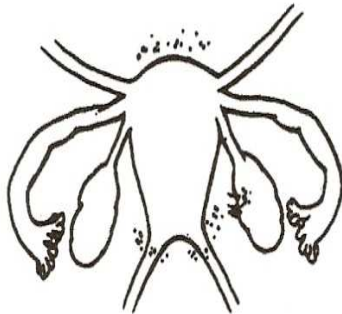


To Be Used with Abnormal
Tubes and/or Ovaries



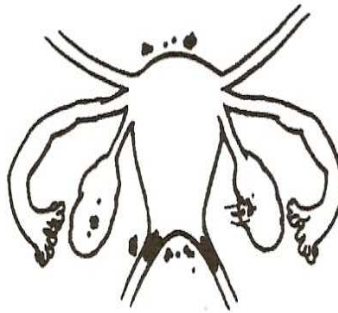
EXAMPLES & GUIDELINES

STAGE I (MINIMAL)



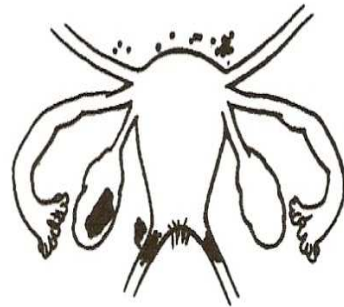
PERITONEUM		
Superficial Endo -	1-3cm	- 2
R. OVARY		
Superficial Endo -	< 1cm	- 1
Filmy Adhesions -	< 1/3	- 1
TOTAL POINTS		<u>4</u>

STAGE II (MILD)



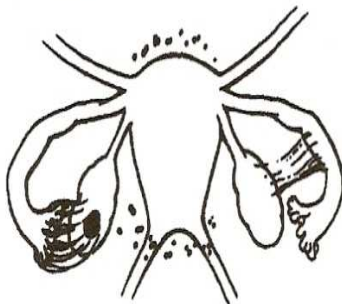
PERITONEUM		
Deep Endo -	> 3cm	- 6
R. OVARY		
Superficial Endo -	< 1cm	- 1
Filmy Adhesions -	< 1/3	- 1
L. OVARY		
Superficial Endo -	< 1cm	- 1
TOTAL POINTS		<u>9</u>

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM		
Deep Endo -	> 3cm	- 6
CULDESAC		
Partial Obliteration		- 4
L. OVARY		
Deep Endo -	1-3cm	- 16
TOTAL POINTS		<u>26</u>

STAGE III (MODERATE)



PERITONEUM		
Superficial Endo -	> 3cm	- 4
R. TUBE		
Filmy Adhesions -	< 1/3	- 1
R. OVARY		
Filmy Adhesions -	< 1/3	- 1
L. TUBE		
Dense Adhesions -	< 1/3	- 16*
L. OVARY		
Deep Endo -	< 1 cm	- 4
Dense Adhesions -	< 1/3	- 4
TOTAL POINTS		<u>30</u>

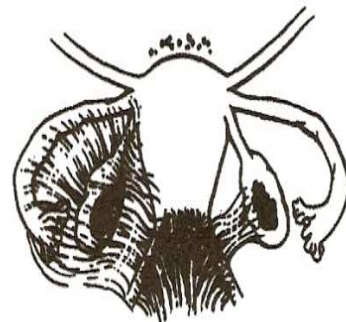
STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Superficial Endo -	> 3cm	- 4
L. OVARY		
Deep Endo -	1-3cm	- 32**
Dense Adhesions -	< 1/3	- 8**
L. TUBE		
Dense Adhesions -	< 1/3	- 8**
TOTAL POINTS		<u>52</u>

*Point assignment changed to 16
**Point assignment doubled

STAGE IV (SEVERE)



PERITONEUM		
Deep Endo -	> 3cm	- 6
CULDESAC		
Complete Obliteration		- 40
R. OVARY		
Deep Endo -	1-3cm	- 16
Dense Adhesions -	< 1/3	- 4
L. TUBE		
Dense Adhesions -	> 2/3	- 16
L. OVARY		
Deep Endo -	1-3cm	- 16
Dense Adhesions -	> 2/3	- 16
TOTAL POINTS		<u>114</u>

2.1.1.4.8. Spontan Evolusyon

Endometriozis hastalarının belirgin bir kısmında (%30-60) progresif bir hastalıkmiş gibi görünür. Seri gözlemler sırasında, altı aylık bir periyodun sonunda, kötüleşme (%47), iyileşme (%30) yada eliminasyon (% 23) gözlenebilmektedir. Başka bir çalışmada 12 aylık bir periyod boyunca % 64 hasta da endometriozisde progresyon, % 27 hastada iyileşme, %9 hastada ise değişme olmamıştır. (212 novak) 24 tane kadın üzerinde 12 aylık bir sürede yapılan üçüncü bir çalışmada %29'unda progresyon, %29'unda gerileme, % 42'inde ise herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. 24 aylık bir sürede spontan endometriozisi olan kadınlar ile babunlarda yapılan çalışmalarda endometriozisin progresyonu tüm babunlarda görülürken 7 tane kadının 6'ında bu durum gözlenebilmiştir (131,132). Çeşitli çalışmalar belli belirsiz lezyonlar ile tipik implantların sırası ile yeni ve eski endometriozis lezyonlarına işaret edeceğini belirtmiştir. Yapılan bir cross sectional çalışmada belli belirsiz olan lezyonların görülme insidansının yaş ile beraber azaldığı gösterilmiştir (133). Üç yıllık prospektif bir çalışmada insidans ile tutulan tüm pelvik alandaki belli belirsiz lezyonların hacminin yaş ile azaldığı gösterilirken, tipik lezyonlardaki bu parametrelerin ve infiltrasyonun derinliğinin yaş ile arttığı gösterilmiştir (62). Endometriozisin dinamik bir durum olduğuna işaret eden endometriotik lezyonların yeniden biçimlenmesi (remodeling) (tipik lezyonlar ile belli belirsiz lezyonlar arasındaki geçiş) kadınlarda ve babunlarda gözlenmiştir (134,135). Kadınlarda, Sinomolgus maymunları ve kemirgenlerde yapılan çeşitli çalışmalar endometriozisin gebelikten sonra düzeldiğini göstermiştir (135,136).

Gebelik boyunca endometriozisin karakteristik özellikleri değişkenlik gösterir ve lezyonlar 1.trimesterde büyüme eğiliminde iken sonrasında genellikle regrese olurlar (137). Babunlarda yapılan çalışmalar gebeliğin ilk iki trimesteri boyunca endometriotik lezyonların yüzey alanında ve sayısında herhangi bir değişiklik olmadığını ortaya koymuştur (138). Bu sonuçlar postpartum periodda veya üçüncü trimesterde yararlı bir etkisinin oluşabileceğini ekarte etmemiştir.

Eksojen olarak verilen östrojen ve progesteronlar ile yaratılan psödo-gebelik durumu, gebelik sırasında endometrial implantların desidüalizasyona uğrayarak iyileşeceği inancına dayanmaktadır. Bununla birlikte bu hipotezde desteklenememiştir.

2.1.1.5. Tedavi

2.1.1.5.1. Medikal Tedavi

Kesin bir tanının yokluğunda eğer hasta endometriozisi düşündüren ağrı semptomlarının tedavisini istiyorsa menstrüel kan akımını azaltan hormonal tedavi uygun bir terapötik yaklaşım olacaktır. Medikal tedavinin amacı siklik menstrüasyonu azaltarak ya da ortadan kaldırarak peritoneal ekilmeyi ve gelişebilecek olası yeni implantları azaltmak ve endometrium gelişim ve aktivitesini baskılamaktır.

Kesin bir tanının yokluğunda endometriozise sekonder ağrının ampirik tedavisinde analjezi, nutrisyonel terapi, progestinler veya kombine oral kontraseptifler kullanılabilir. Oral kontraseptiflerin ardışık mı sürekli mi yoksa trisiklik rejimde mi alınmaları konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. GnRH analogları da kullanılabilir ancak bu grup ilaçlar hem pahalı hemde daha fazla yan etki profiline sahiptirler. Ayrıca oral kontraseptifler ile kıyaslandıklarında kemik yoğunluğu ile ilgili endişeler daha fazladır.

Danazol: Danazol endometriozisi tedavi etmede diğer medikal tedavi ajanlarından daha üstün değildir. Danazol; GnRH yada gonadotropin sekresyonunu inhibe ederken, steroidogenezi direkt olarak inhibe eder. Östrojen ve progesteronun metabolik klirensini artırır, endometrial androjen ve progesteron reseptörleri ile direkt agonistik ve antagonistik etkileşime girer. İmmünolojik olarak reproduktif etkileri azaltır (139,140). Danazolün multipl etkileşimleri sonucu yüksek androjen ve düşük östrojenli bir ortam oluşturulmuş olur. Sonuçta bu da endometriozisin büyümesini önler. Oluşan amenore de yeni implantların peritoneal kaviteye saçılarak ekilmesini engellemiş olur.

Pratik yaklaşımda önerilen günde 400 mg (200 mg, günde iki kez) ile tedaviye başlamaktır. Eğer amenore ve semptomlarda azalma isteniyorsa doz yavaş yavaş artırılabilir. Kolesterol ve LDL seviyelerini attırırken HDL seviyelerini düşürür. Fakat kısa dönem bir tedavi için bu etki göz ardı edilebilir. Karaciğer hastalığı olanlarda kontrendikedir çünkü karaciğerde metabolize olur aksi takdirde hepatosellüler hasar yapabilir. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği ile bozulmuş renal fonksiyonu olanlarda da kontrendikedir. Gebelikte kontrendikedir çünkü androjenik etkiler fetüsü etkileyebilir.

Danazolün belirgin yan etkileri onun androjenik ve hipoöstrojenik etkilerine ikincildir. En sık görülen yan etkileri kilo alma, sıvı tulumu, akne, yağlı cilt, hirsutizm,

sıcak basması, atrofik vajinit, göğüslerde küçülme, azalmış libido, yorgunluk, bulantı, kas krampları ve emosyonel instabilitedir. Sesde görülen kalınlaşma irreversibl bir yan etkisidir.

Danazolün kullanımını kısıtlayan çeşitli yan etkileri olduğu için alternatif kullanım şekilleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Yapılan kontrolsüz bir pilot çalışmada 1500 mg lık danazol vajinal ring'in kullanımı derin infiltratif endometriozisteki ağrının giderilmesinde etkili bulunmuştur. Bu tedavi şeklinde danazol kullanımına bağlı oluşan klasik yan etkiler gözlenmemiştir. Danazol seviyeleri serumda saptanamamış ayrıca ovülasyona ve konsepsiyona engel olunmamıştır (141).

Progestinler: Progestinler antiendometriotik etkilerini, atrofının takip ettiği endometrial desidüalizasyon ile gösterirler. Endometriozis tedavisi için ilk tercih edilen ilaçlardır. Danazol ya da GnRH analogları kadar etkili olup onlardan daha ucuz ve daha az yan etki profiline sahiptirler (142).

Herhangi bir ajanın herhangi bir dozunun diğerine üstün olduğunu kanıtlayan elde bir bulgu yoktur. Çoğu çalışmada tedavinin etkinliği tedaviden, 3-6 ay sonra değerlendirilmiştir. MPA, üzerinde en çok çalışılmıştır. Doz olarak tedaviye sıçan uterus modelinde ve Rhesus maymununda günde 30 mg ile başlamak, klinik cevap ile kanama paternlerine bakarak dozu arttırmak ağrıyı azaltmada etkili bulunmuştur.

Medroxyprogesterone asetatı 150 mg dozunda her üç aylık sürelerde intramusküler olarak vermek ağrının tedavisi için etkilidir fakat infertil kadınlarda derin amenore ve anovülasyon yaptığı için endike değildir. Ayrıca bıraktıktan sonra ovülasyonun tekrar geri gelmesi için uzun zaman gereklidir.

Megestrol asetat günde 40 mg dozunda kullanılabilir. Sonuçları iyidir (143). Diğer tedavi stratejileri ise dydrogesterone (20-30 mg günde, ya sürekli ya da 5-25. günler arası) ve lynestrenol'u (10 mg günde) içerir. Doğal progesteronun etkisi henüz değerlendirilmemiştir.

Progestinlerin yan etkileri; bulantı, kilo alma, sıvı retansiyonu ile hipoöstrojeneminin sebep olduğu kırılma kanamasıdır. Kırılma kanaması sık görülse de genellikle tedaviye (7 gün) östrojen eklenmesi ile düzelir. Bu tedaviyi alan kadınların yaklaşık % 1'inde depresyon ve diğer ruhsal bozuklar gözlenir.

Levonorgestrel içeren intrauterin sistemin 12 aylık bir sürede kullanımı ile lokal progesteron salınımına bağlı dismenore, pelvik ağrı ve dispareni şikayetlerinde belirgin bir azalma gözlenmiştir. Rektovajinal endometriotik nodüllerin hacmi kaydadeğer bir şekilde azalmış hasta memnuniyeti yüksek seviyelere ulaşmıştır.

Bu umut veren sonuçlar diğer çalışmalarda da doğrulanmıştır. (3 yıllık bir tedavinin sonucunda bile) (144). Bu çeşit bir lokal tedavi endometriozisin uzun dönem medikal supresyonu için bir opsiyon olarak kullanılabilir.

Prostoglandin Sentetaz inhibitörleri: Genellikle dismenore şikâyeti olan kadınlar analjezikler ile tedavi edilirler ve pek çok kadın kendisini reçetesiz satılan bu oral analjezikler ile tedavi eder. Primer dismenore şikâyeti için NSAİD'ların kullanımını değerlendiren son yapılan sistematik bir Cochrane derlemesinde (145), primer dismenore altta yatan organik bir patoloji olmaksızın oluşan menstrüel ağrı olarak tanımlanmıştır.

Primer dismenoresi olduğu söylenen bu kadınların bazılarında endometriozis olabileceği öne sürülebilir. Niflumik asit dışında kalan NSAİD'ların ağrının azaltılmasında plasebodan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (145). Ancak herhangi bir NSAİD'ın diğerinden daha üstün olduğuna dair elde yeterli veri yoktur. Başka bir derlemede selektif COX-2 inhibitörleri olan Rofecoxib ve Valdecoxib'in primer dismenore tedavisinde Naproxen kadar etkili ve plasebodan ise daha etkili olduğu bulunmuştur (146). Ancak bu ilaçların güvenilirliği ile ilgili bazı kaygılar ortaya çıkmış ve üreticiler Rofecoxib'i son zamanlarda piyasadan çekmişlerdir.

Endometriozisin kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünüldüğünde anti inflamatuvar ilaçların tedavi için etkili olduğu gözükmektedir. NSAİD'lar endometriozis ile ilişkili ağrının azaltılmasında etkili olabilirler. NSAİD'ların yaygın olarak kullanılmasına ve endometriozis ile ilişkili ağrının azaltılmasında ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen NSAİD'ların analjezik etkisi yaygın bir şekilde araştırılmamıştır.

Endometriozis ile ilişkili ağrının azaltılmasında NSAİD'ların etkinliği hem lokal antinosiseptif etki ile hem de antiinflamatuvar etkiye ek olarak azalmış santral sensitizasyon ile açıklanabilir. Ancak NSAİD'ların gastrik ülserasyon ve olası ovülasyon inhibisyonunu da içeren önemli yan etkileri vardır. Prostoglandinler de ayrıca ovülasyon sırasında folikül

rüptür mekanizmasına dâhil olurlar ve bu yüzden gebe kalmak isteyen kadınların ovülasyon döneminde NSAİD'ları almaması gerekir (147).

Oral Kontraseptifler: Endojen hormonal dengenin manipülasyonu endometriozisin medikal tedavisinin temelini oluşturur. Sürekli (kontinue) monofazik düşük dozlu kombine kontraseptiflerin (günde 1 tablet) 6-12 aylık kullanımı endometrial dokuda desidüalizasyon ve amenore yaparak yalancı gebelik durumunun oluşumuna katkıda bulunur (148). Kombine oral kontraseptiflerin bu şekilde yalancı bir gebelik durumu oluşturmak üzere kullanımı dismenore ve pelvik ağrıyı azaltmada etkili bulunmuştur. Oluşturdukları amenore potansiyel olarak retrograd menstrüasyonu azalttığı için hastalığın ilerlemesini de azaltmış olur.

Maalesef oral kontraseptifler ile yapılan tedavinin kesin bir tedavi yöntemi olduğu ile ilgili tatmin edici sonuçlar elimizde olmamakla birlikte endometriotik implantlar bu tedavi ile atrofiden kurtulabilmekte ve tedaviyi sonlandırdıktan sonra tekrar aktive olabilmektedirler.

Endometriozisin tedavisinde 30-35 mikrogram etinil östradiol içeren herhangi düşük doz bir kombine oral kontraseptif kullanmak etkili olabilmektedir. Tedavide amaç 6-12 ay sürecek olan amenoreyi oluşturmaktır.

Oral kontraseptifler diğer tedavi ajanlarından daha ucuzdur. Bazı kadınlarda potansiyel uzun dönem yararlarının yanı sıra endometriozisin kısa süreli tedavisi için faydalıdır.

Oral kontraseptiflerin siklik kullanımı sonucu endometriozisin hem gelişimini hemde rekürrensini önlenilebileceği ile ilgili elde ikna edici sonuçlar yoktur.

GnRH (Gonadotropin Salıverici Hormon) Agonistleri: Pitüiter GnRH reseptörlerine bağlanan GnRH, LH ve FSH sentezini ve salınımını stimüle ederler. Ancak agonistler endojen GnRH (3,5 dakika)'dan çok daha uzun (3-8 saat) bir biyolojik yarılanma ömrüne sahiptirler. Bu durum GnRH reseptörlerinin sürekli GnRH agonist aktiviteye maruz kalması ile sonuçlanır.

Bu maruziyet pitüiter reseptörlerinin kaybına ve GnRH aktivitesinin down regülasyonuna neden olur. Bu sonucunda düşük FSH ve LH seviyeleri ortaya çıkar. Sonuç

olarak ovaryen steroid üretimi baskılanır ve tıbbi olarak indüklenen, geri dönüşümü olan bir psödo-menapoz durumu yaratılmış olur.

Ayrıca GnRH agonistlerinin ektopik endometrium üzerine doğrudan etkisi de mümkündür. Çünkü GnRH reseptör geninin ekspresyonu ektopik endometriumda dokümente edilmiştir ve endometriozis hücrelerinin direkt inhibisyonu in-vitro olarak gösterilmiştir (149). Hatta cerrahi adezyon oluşumu ve endometriozisi çalışma amacıyla kullanılan sıçan modellerinde GnRH agonist tedavisi, plazminojen aktivatörlerinin ve MMPs'ının aktivitesini azaltmış, bunların inhibitörlerinin aktivitesini ise arttırmıştır. Bu durum adezyon oluşumunu azaltan, GnRH agonistleri aracılığıyla regüle edilen bazı mekanizmaların olabileceğini düşündürür (150).

Endometriozisin tedavi edilmesinde çok çeşitli GnRH agonistleri geliştirilip kullanılmaya başlanmıştır. Bu ajanlar Leuprolide, Buserelin, Nafarelin, Histrelin, Gostrelin, Deslorelin ve Triptorelin'i içerir. Bu ilaçlar oral olarak alındığında inaktif olduğu için İM, SC yada intranasal absorpsiyon şeklinde uygulanmalıdır. En iyi terapötik etki genellikle 20-40 pg/ml östradiol düzeylerinde gözlenir. Depo formülasyonları olarak da bilinen bu grup ilaçlar az uygulanma sıklığı, nazal uygulamanın emilim oranlarındaki farklılıklar ve hasta uyumundan kaynaklanan komplike sorunlar sebebiyle caziptirler (151).

GnRH agonistleri ile elde edilen sonuçlar Danazol ve progestin tedavisi ile elde edilenlerle benzerdir. GnRH agonistleri ile 3 aylık bir tedavi ağrının 6 ay boyunca giderilmesinde etkindir (152).

GnRH agonistlerinin serum lipidleri ve lipoprotein düzeyleri üzerinde ters bir etkisi olmamasına rağmen yan etkileri hipoöstrojenizme ikincildir ve bu yan etkilerden bazıları: Sıcak basması, vajinal kuruluk, azalmış libido ve osteoporozdur (6 aylık tedavi sonucunda trabeküler kemik yoğunluğunda % 6-8'lik bir kayıp). Kemik kaybının geriye dönüp dönmeyeceği şüphelidir ve göz önünde bulundurulması gerekir (153,154), çünkü 6 aydan daha uzun süreli bir tedavi gerekebilmektedir. Amaç endometriozisi baskılamak ve serum östrojen düzeylerini 30-45 pg/ml düzeyinde tutmaktır.

Östrojenin daha uç bir düzeye kadar baskılanması kemik kaybını indükleyecektir (153). Günlük GnRH agonist dozajı östradiol düzeylerine bakılarak add-back rejimi ile

düşük düzey progestin yada östrojen-progesteron eklenmesi yada draw-back terapisi ile regüle edilebilir. Add-back terapisinin amacı GnRH analogları tarafından indüklenen hipoöstrojenik durum ile ilgili vazomotor semptomlar ile kemik kaybını önleyerek endometriozisi ve endometriozisin sebep olduğu ağrıyı etkin bir şekilde tedavi etmektir. Add-back terapi 1.2 mg norethisterone, 5 mg norethindrone asetat içeren progesteron uygulanması ile gerçekleştirilir. Ancak kemik kaybı günde 10 mg medrogestone ile önlenemez (155, 156). Add-back terapi ayrıca günde 2.5 mg tibolone (155, 157) ile yada östrojen-progesteron kombinasyonu ile (örneğin 2.5 mg medroksi progesteron asetat yada 5 mg norethindrone asetat, 2 mg estradiol ve 1 mg norethisterone asetat ile kombine 0.625 mg konjuge östrojen) elde edilebilir. Ancak GnRH analoglarının kemik kaybı üzerindeki uzun süreli etkileri ile ilgili bazı kaygılar vardır. Bir araştırmada uzun süreli GnRH agonist kullanımı süresince kemik mineral yoğunluğunda azalma izlenmiştir ve 6 yıllık tedavinin ardından tamamen bir düzelme gözlenememiştir (158). Add-back terapi (2 mg estradiol ve 1 mg norethisterone asetat) kullanımı bu süreci etkilememiştir (158). Sonuç olarak GnRH agonistleri maksimum kemik yoğunluğuna ulaşmamış kızlara reçete edilmemelidir.

Gestrinon: Androjenik, antiprogestojenik, antiöstrojenik ve antigonadotropik etkileri olan 19-nor testosteron türevi bir steroiddir. Etkilerini santralde ve periferde serbest testesteronu arttırıp SHBG düzeyini düşürerek yapar. Serum östradiol düzeylerini erken foliküler faz düzeylerine kadar düşürür, ortalama LH seviyesini de düşürüp LH ve FSH salınımını bloke eder.

Endometriotik implantların hücrel inaktivasyonunu ve dejenerasyonunu sağlar. Bu implantların kaybolmasını sağlamaz. Amenore doz bağımlıdır ve hastaların % 50 ve % 100'ünde görülür. Önerilen tedavi şekli minimal ve orta derecedeki endometrioziste haftada iki kez 24 hafta boyunca günde 2.5 mg'dır. Yan etkileri doza bağımlıdır ve danazolünkine benzer olup ondan daha azdır.

Çok merkezli, randomize çift kör bir çalışmada gestrinonun endometriozise bağlı pelvik ağrıyı tedavi etmede GnRH analogları kadar efektif olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte gestrinonun yan etkileri daha azdır ve haftada iki kez kullanma gibi bir avantajı vardır (159). Gebelikte kullanımı fetusta maskülinizasyon yapacağı için kontrendikedir.

Antiprogesterinler: Progesteron antagonistleri ve progesteron reseptör modölatörleri endometriozisi; GnRH tedavisi sırasında görülen hipoöstrojenizm ve kemik kaybı gibi yan etkiler olmaksızın endometrium üzerindeki antiproliferatif etkileri ile suprese ederler. Bu ilaçlar yakında piyasaya sürülecektir fakat klinik etkileri henüz kanıtlanmamıştır.

Mifepristone: Mifepristone (RU 486), insan endometrial hücreleri üzerinde ve yüksek dozlarda alındığında glukortikoid etki üzerinde doğrudan inhibitör etkisi olan potent bir antiprogestajendir. Endometriozis için önerilen doz günde 25 mg'dan 100 mg'a kadardır. Kontrollü çalışmalarda günde 50 mg'dan 100 mg'a kadar mifepriston, pelvik ağrıyı azaltmış ve önemli yan etkilere yol açmadan lezyonlarda %55 oranında regresyon sağlamıştır (160,161). Günde 5 mg. Mifepristonun verildiği kontrolsüz bir pilot çalışmada ağrının azaldığı gözlenmiştir. Ancak endometriyosiz lezyonlarında hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. Bu durum muhtemelen dozajın az olduğu fikrini akıllara getirmektedir (162).

Onapristone: Cerrahi olarak indüklenen endometriozisli sıçanların tedavisinde kullanılan progesteron antagonistleri onapristone (ZK98299) ve ZK136799 ile tedavi edilen hayvanlarda %40'dan %60'a kadar remisyon ile sonuçlanmıştır. Persiste endometriozisli hayvanlarda sırasıyla onapristone ve ZK136799 ile yapılan terapinin ardından endometriotik lezyonların %48- %85'inde büyümede inhibisyon elde edilmiştir (163).

Diğer Progesterone Antagonistleri: Oldukça potent bir progesterone antagonisti olan ZK230211'in kimyasal sentezi ve farmakolojik karakteristiğinin çok az ya da hiç endokrinolojik etkisinin olmadığı rapor edilmiştir. ZK230211 progesterone reseptörleri A ve B'nin her ikisi üzerinde etkilidir (164). Bu ilacın tüm etkili dozları primatlarda mensturasyonu ve ovulasyonu bloke ederken diğer bir progesteron antagonisti olan ZK 137316'nın ise ovülasyona izin verdiği ancak doza bağımlı bir şekilde menstrüasyonu bloke ettiği rapor edilmiştir.

Progesteron antagonisti ile tedavi edilen tüm hayvanlarda östradiolün normal foliküler faz konsantrasyonu sağlanmıştır. Ve bu hayvanların hepsi tedaviden sonraki 15-41.gün içerisinde normal menstrüel siklusuna kavuşmuştur. Her iki progesteron antagonistinin antiproliferatif etkisi sayesinde endometriozis üzerindeki karşılanmamış östrojen etkisi bloke edilmektedir.

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM): Hayvan modellerinde raloksifen tedavisi endometrioziste regresyona sebep olmuştur. Bu etki her ikisi de cerrahi olarak hazırlanmış, maruziyet öncesi spontan endometriozis teşhisi konulan sıçan uterus eksplantı ile Rhesus makaklarında gözlenmiştir. SERM'ler bazı dokularda östrojen agonisti, bazı dokularda ise antagonisti gibi hareket eden, nonsteroidal yapıda anti östrojen moleküllerdir (165). Raloksifen bu mekanizmadan hareketle endometriumdaki proliferasyonu inhibe eder. Bilinen en belirgin yan etkileri vazomotor semptomlardır.

Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM): Progesteron reseptörlerine bağlanarak hedef dokuda agonistik veya antagonistik etki gösterirler (166). Endometrial proliferasyonu suprese ederlerken, progesteronun sebep olabileceği sistemik yan etkiler (ödem, depresyon vb.) bunlarda görülmez. Bu ajanlar üzerinde klinik çalışmalar devam etmektedir.

Aromataz İnhibitörleri: Aromataz p450 enzimi androstenedion ve testestrondan östradiol ve östron sentezlenmesini sağlayan bir enzimdir. Normal endometrial dokuda aktivitesi bulunmazken ektopik endometrial dokuda PGE2'nin uyarması sonucu çok yüksek düzeylerde bulunabilmektedir. Bu da ektopik implantlardaki östrojen düzeyini arttırmaktadır (167)

Sıçanlarda indüklenmiş endometriozisin non steroidal bir aromataz inhibitörü olan fadrozole hidroklorid ya da YM511 ile tedavi edilmesi endometriozis transplantlarının hacminde doza bağlı bir azalma ile sonuçlanmıştır (168,169). Bir vaka örneğinde şiddetli bir postmenapozal endometriozisin dokuz ay boyunca günde 1,5 mg elementer kalsiyum, günde 1 mg aromataz inhibitörü olan anastrozol ile tedavisi iki ay sonunda hipoöstrojenizm ve ağrıda azalma ile dokuz ay sonunda 30 mm çapındaki kırmızı polipoid vajinal lezyonlarda 10 kat küçülme ile sonuçlanmıştır (170). Pilot bir çalışmada bu ilacın potansiyel olarak gelecekteki kullanımını öneren başlangıç niteliğindeki veriler oluşturulmuştur. Ancak bu verileri doğrulamak için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

TNF- α İnhibitörleri: TNF- α aktive olmuş makrofajlar tarafından salgılanan bir stokin olup, endometrial hücre siklusu, endometrial hücre adezyonları ve immün sistem modülasyonunda rol oynar. Makrofajların peritona olan geçişini hızlandıran ve endometrial

doku tarafından salgılanan bu sitokini inhibe etmenin tedavide faydalı olacağı düşünülmüştür (166).

Endometriotik implantlarda regresyon sağladığı gösterilen pentoksifilin aynı zamanda intrasellüler c-AMP'yi arttırarak TNF- α gibi sitokinlerin salınımında azalma sağladığı bulunmuştur (171).

2. 1.1.5.2. Cerrahi Tedavi

Endometriozisi olan çoğu kadında arzu edilen reproduktif fonksiyonun korunmasıdır. Bu sebeple en az invaziv, en ucuz ve en etkili yaklaşıma ihtiyaç vardır. Hastalığın şiddetine bağlı olarak hastanın preoperatif onamı alındıktan sonra, önce endometriozis teşhis edilmeli sonrasında ise ortadan kaldırılmalıdır (172,173,174). Cerrahinin asıl amacı görülebilen tüm endometriotik lezyonları ve adezyonları, peritoneal lezyonları, ovarian kistleri ve derin rektovajinal endometriotik odakları eksize edip normal anatomiye sağlamaktır. Çoğu kadında, laparaskopi kullanılır ve bu teknik maliyeti, morbiditeyi ve postoperatif adhezyon rekürrensini belirgin oranda azaltır. Laparotomi ise ileri evre hastalığı olup laparaskopiye gidemeyen ve aynı zamanda fertilitésinin korunmasına ihtiyacı olmayan hastalar için düşünülmelidir.

Peritoneal endometriozis: Endometriotik lezyonlar laparaskopi sırasında makas, bipolar koagülasyon ve lazer methodları (CO2 lazer, potasyum-titanyum-fosfat lazer yada argon lazer) kullanılarak cerrahi olarak eksize edilebilirler. Hangi yöntemin bir diğerine üstün olduğunu gösteren elde henüz bir kanıt yoktur.

Ovarian endometriosis: Yüzeysel ovarian lezyonlar vaporize edilebilir. Küçük ovarian endometrioma (< 3cm çaplı) aspire edilebilir, irrije edilebilir ve intrakistik lezyonlar açısından ovaryen sistoskopi ile incelenebilir. Bunların iç duvarları kistin mukozal sınırını yok etmek için vaporize edilebilir (175). Çapı 3 cm den büyük, geniş ovaryen endometrioma aspire edilmeli ve bunu takiben overyene korteksten kist duvarının kesilmesi ve çıkarılması gerekir. Nüksü önlemek için endometriomanın kist duvarı çıkarılmalı ve normal ovaryen doku korunmalıdır.

İşlevini ve doğurganlığını koruması açısından overin 1/10 luk kadar küçük bir kısmı yeterli olsa da ovaryen kistektomiye eşlik eden primordial foliküllerin çıkarılması yada hasar görmesinin ovaryen hacmi ve rezervi azaltıp fertilitiyi düşüreceği yönünde artan kaygılar vardır. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada kistektomi geçirmiş 35 yaşından genç kadınların, normal overlere sahip benzer yaştaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında doğal ve clomifen sitrat ile (gonadotropin ile stimüle edilmemiş sikluslarda) stimüle edilmiş sikluslarında azalmış foliküler cevap izlenmiştir.

Sonuçta son araştırma sonuçlarına dayanarak ovarian kistektomi seçilmesi gerekli tedavi yöntemidir.

Adezyolizis: Endometriozisin sebep olduğu yapışıklıkları açarken dikkatli olunmalıdır. Randomize kontrollü çalışmaların sonucuna dayanarak fertilitate cerrahisi sonrası postoperatif adezyonların oluşumunu engellemek adına bazı farmakolojik ve sıvı ajanlarının kullanımı tavsiye edilmemektedir (176).

Preoperatif Hormon Tedavisi: Şiddetli endometriozisi olan hastalarda vaskülarizasyonu azaltıp nodül büyüklüğünü küçültmek amacıyla ameliyat öncesi 3 aylık bir medikal tedavi önerilmektedir (113). Bununla birlikte yakın zamanda yapılan randomize bir çalışmada orta ve şiddetli endometriozisi olan 75 hastanın bir kısmına ameliyat öncesi 3 aylık bir GnRH tedavisi verilirken bir kısmına hiçbir tedavi verilmemiş. Sonuçta cerrahinin kolay yapılabilirliği açısından iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmemiştir (177).

Derin Rektovajinal ve Rektosigmoid Endometriozis: Derin rektovajinal ve rektosigmoid endometriozisin eksizyonu zordur ve barsak perforasyonu, peritonit gibi major komplikasyonlar (% 2-3) ile ilişkilidir.

Preoperatif olarak jinekolojik ultrason, IVP (üreteral endometriozisi ekarte etmek için) ve kolon kontrast radiografi (transmural rektosigmoid endometriozisi ekarte etmek için) gereklidir. MRI bazı spesifik durumlar için gereklidir. Preoperatif laksatifler, nişastadan fakir diyet ve tüm bağırsak hazırlığı olası bir barsak yaralanması için gereklidir. Rektovajinal endometriozisi tamamen eksize edebilmek için % 6 hastada barsak duvarını % 14 kadar bir hastada ise posterior vajinal forniksi kısmi olarak rezeke etmek

gerekebilmektedir. Segmental rektosigmoidin rezeksiyonu laparaskopiye göre laparotomi ile daha iyi yapılmaktadır (178).

Üreter bölgesindeki peritoneal endometriotik odakları eksize etmeden önce üretere stent yerleştirmek gerekebilir.

Ooferektomi ve Histerektomi: Ooferektomi yada histerektomi gibi radikal prosedürler çok nadir durumlarda tercih edilmelidir. Laparaskopi yada tercihan laparotomi yapılmaktadır. 30 yaşının altında olup endometriozise bağlı ağrı şikayeti olan hastalarda ameliyat sonrası rezidüel semptomların daha yaşlı hasta grubuna göre sık görüldüğü unutulmamalıdır. Eğer histerektomi yapılmışsa bilateral salpingo ooferektomi de aynı anda yapılmalı, görülebilen tüm endometriotik lezyonlar çıkarılabildiği kadar çıkarılmalıdır (179,180,181).

Postoperatif Hormon Tedavisi: Östrojen ile postop hormon terapisi bilateral ooferektomiden sonra gereklidir. Bu bakımdan düşünüldüğünde hormon tedavisi ile rezidüel endometriotik odakların tekrar büyüme riski göz ardı edilebilmektedir (182).

Bu riski azaltmak için hormon tedavisi cerrahi sonrası 3. aya kadar ertelenmelidir. Östrojen ve progesterondan oluşan kombine tedaviye başlamadan önce hormonal tedavinin beraberinde getirdiği meme kanseri ve kalp hastalığı riski iyi tartılmalıdır.

Karşılanmamış östrojen ile tedavi edilen endometriozis hastası kadınlarda bazı adenokarsinom vakalarının görüldüğü rapor edilmiştir (183).

Cerrahinin sonuçları: Cerrahi tedaviye belirgin bir plasebo yanıtı vardır. Endometriozisin tam olarak çıkartılmadığı diagnostik laparaskopi sonrası hastaların % 50'inde ağrıda azalma olmuştur (184,185).

Endometriozisin evresi ile ağrının şiddeti arasında ilişki olmadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (186,187). Fakat bazı son yayınlarda endometriozisin evresi ile endometriozis ilişkili dismenore ve kronik pelvik ağrı arasında pozitif bir korelasyon olduğu rapor edilmiştir (188,189).

Endometriozisin tüm evrelerinde laparaskopi ağrıyla tedavi etmede etkilidir. Minimal endometriozisi olan kadınlarda laser tedavisi hastalığın progresyonunu sınırlandırmaktadır.

Çapı 4 cm'den büyük olan ovarian endometriomaların laparoskopik kistektomisi drenaj ve koagülasyon ile karşılaştırıldığında fertilitiyi arttırmaktadır (190,191).

İnfertiliteyi düzeltmede cerrahi tedavinin başarısı endometriozisin şiddetine bağlıdır (192).

Postoperatif medikal tedavi randomize çalışmalara dayanılarak nadiren etkilidir. Çünkü gebeliği önler, cerrahi sonrası en yüksek gebelik oranları ameliyat sonrası ilk 6 ile 12 aylık zaman dilimindedir.

Yapılan kontrollü randomize bir çalışmada minimal ya da hafif endometriozisi olan infertil hastalarda laparoskopik cerrahi fekunditeyi arttırmaktadır (82).

3. MATERYAL VE METOD

Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilen bu retrospektif çalışmada laparoskopide endometriozis tanısı konulan primer infertil hastalar araştırıldı.

Ocak 2001 ve Aralık 2008 tarihleri arasında laparoskopik endometriozis cerrahisi geçiren 700 hastanın ameliyat ve dosya raporları tarandı. Hastalar ASRM'nin revize edilmiş kriterlerine göre evrelendi. En az bir yıllık primer infertilitesi olan 239 tane hasta bulundu. Bu 239 tane hastanın 52 tanesine ulaşılamazken 46 tanesi de ek infertilite faktörleri içerdiği için çalışmadan çıkartıldı. Sonuç olarak araştırma grubu sayısı 141 olarak belirlendi.

Bu 141 tane hastada sadece endometriozise bağlı infertilite vardı ve 8 yıllık bir süre boyunca izlendiler.

Operatif laparoskopiler genel anestezi altında, suprapubik görüntüleme yardımıyla 3 adet 5 mm'lik kanüllerin ve standart umbilikal pozisyonadaki laparoskopun yerleştirilmesi ile gerçekleştirildi. Ameliyatı 3 adet konusunda uzmanlaşmış cerrah yapmıştır. Pelvik endometriotik lezyonların komplet eksizyonu bipolar koagülasyon ve drenaj yolu ile yapılmıştır. Normal anatomiye restore etmek amacıyla tuboovarian adezyonlara keskin diseksiyonlar ile adezyolizis yapılmıştır. Ovarian endometriomaları ortadan kaldırmak için kistler drene edilip over korteksine zarar verilmemeye çalışılmıştır. Tüm hastalara metilen mavisi ile kromopertürbasyon uygulanmıştır.

Takip sırasında ilk önce endometriozis cerrahisi sonrası gebelik sonuçları değerlendirildi. Sonuçlar hastanın yaş ve endometriozis evresine göre analiz edildi. Sonrasında ise laparoskopik cerrahi sonrası gebe kalamayan ve IVF-ET'e giden hastaların gebelik sonuçları değerlendirildi.

IVF-ET için ovarian stimülasyon protokolü olarak uzun down regülasyon ile stimülasyon protokolü uygulanmıştır. Lucrin (löprolid asetat) 0.5 mg subkütan olarak adet 21.gününde uygulanmaya başlanmıştır. Down regülasyon olduğu (E2 düzeyi < 35 pg/ml, LH düzeyi < 5 mIU/mL'nin altında ise) gösterildikten sonra Lucrin (löprolid asetat)

dozu yarı oranında düşürülerek 0.25 mg olarak devam edilirken aynı zamanda rec FSH günlük 225-300 IU dozunda başlanmıştır. Kontrollü ovarian stimülasyon sırasında seri ultrason ile taramalar yapılmıştır. En az iki folikül maksimum çap olarak 17-18 mm'ye ulaşınca hCG (Pregnyl 5000 IU, iki ampül) 10.000 IU İM olarak yapılmıştır. Transvajinal ultrason yardımıyla oosit toplanması 35-36 saat sonra yapılmıştır. Toplanan tüm oositler IVF-ET'i için insemine edilmiştir ve fertilizasyon, sonraki gün embriyolog tarafından değerlendirilmiştir. Yumurta toplanmasından 2 gün sonra 35 yaşından küçük olan hastalara en fazla 2 tane, 35 yaşından büyük olan hastalara ise en fazla 3 tane embriyo transfer edilmiştir. Luteal faz desteği için oosit toplanılan günde crinone jel (% 8 progesterone) başlanmıştır. Gebelik oosit toplanmasından 14 gün sonra plasmada B-hCG bakılarak değerlendirilmiştir.

Klinik gebelikler transvajinal ultrasonda intrauterin gestasyonel kese ile birlikte fetal kalp atımının görülmesi ile doğrulanmıştır. Verilerin analiz edilmesi için laparoskopik cerrahinin yapıldığı gün, çalışmaya katılım günü olarak kabul edilmiştir. Hasta takibi anket şeklinde telefon ile görüşülerek yapılmıştır. Çalışmadan çıkış tarihi ise gebe kalınan tarih ile gebe kalamayanlar için en son görüşülen gün olarak kabul edilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma (minimum - maksimum) olarak nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi. Evre ve yaş gruplarına göre gebelik hızında anlamlı değişimin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir duruma ilişkin kaba gebelik, 6,12 ve 24 aylık gebelik hızları hesaplandı. Nominal değişkenler Ki-Kare testiyle incelendi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. .

4. BULGULAR

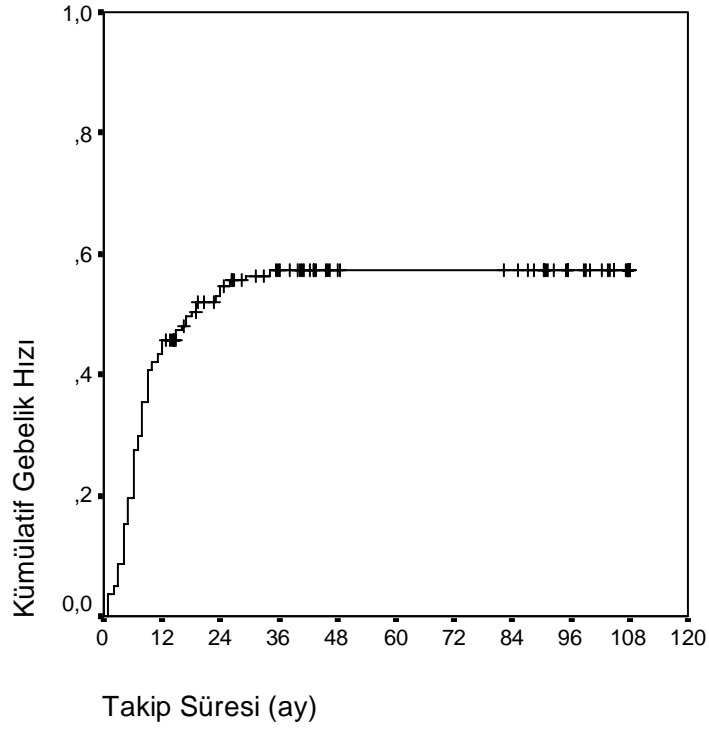
Hastaların cerrahi sırasındaki demografik özellikleri Tablo 4.1’de ifade edilmiştir.

Tablo 4.1. Demografik Özellikler

Değişkenler	Toplam (n=141)	Spontan (n=46)	IVF (n=95)
Yaş	29,6±4,9 (20-45)	27,4±3,6 (20-36)	30,7±5,0 (21-45)
İnfertilite Süresi	4 (1-18)	2,5 (1-9)	4 (1-18)
Evre			
<i>Evre I-II</i>	59 (%41,8)	29 (%63,0)	30 (%31,6)
<i>Evre III-IV</i>	82 (%58,2)	17 (%37,0)	65 (%68,4)

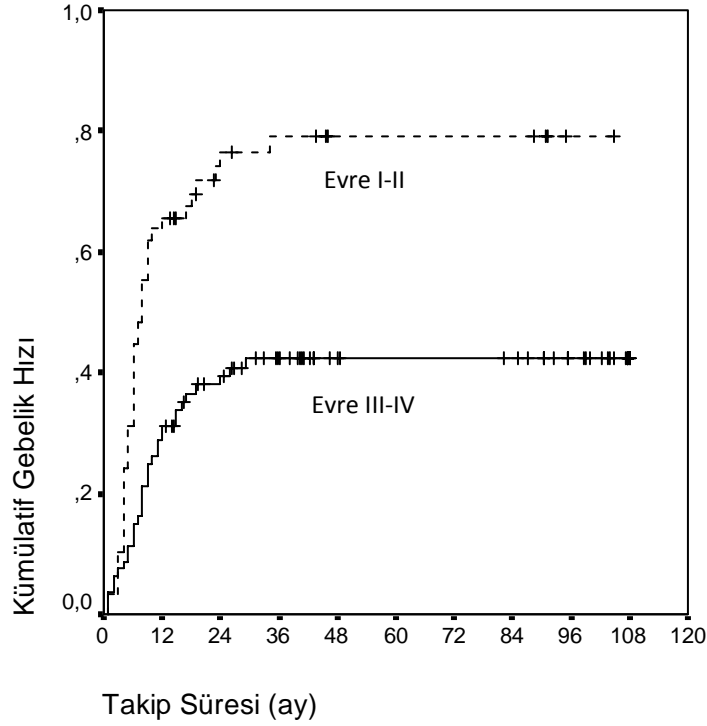
Hastaların tümü laparoskopik cerrahi sırasında infertildiler ve ortalama olarak 4.5 (1-9) yıl boyunca izlendiler. Evre 1 ve evre 2 endometriozisi olan hasta sayısı 59 (% 41.8) iken evre 3 ve evre 4 deki hasta sayısı 82 (% 58.2) idi. IVF-ET’ine giden hasta sayısı evre 1 ve 2’de 30 (%31.6) iken evre 3 ve 4 ise 65 (% 68.4) idi.

Laparoskopik cerrahiye giden 141 hastanın 46 tanesi (% 32,6) cerrahi sonrası kendiliğinden gebe kalmıştır. Spontan gebelik açısından incelediğimizde evre 1 ve 2’de kendiliğinden gebe kalan hasta sayısı 29 (% 49,2) iken evre 3 ve 4’de bu sayı 17 (%20,7) olarak hesaplanmıştır. Cerrahi sonrası gebe kalan tüm olguların kümülatif gebelik oranlarını içeren eğrileri şekil 4.1’de gösterilmektedir. Endometriozisin evresine ve hastaların yaşlarına göre analiz edilen kümülatif fekundite oranları sırası ile şekil 4.2 ve şekil 4.3’de gösterilmektedir. Yalnızca laparoskopik cerrahi sonrası ve IVF-ET sonrası gebelik oranları Tablo 4.2’de görülmektedir.



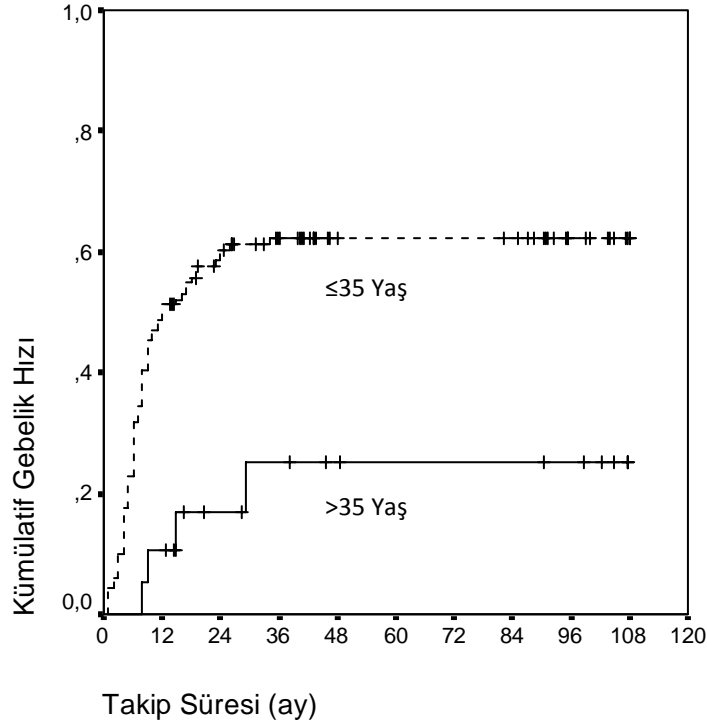
Şekil 4.1. Tüm Olgulara Ait Kümülatif Gebelik Hızını Gösteren Kaplan-Meier Eğrisi

Cerrahi sonrası gebe kalan tüm olguların kümülatif gebelik oranlarını içeren eğrileri şekil 4.1’de gösterilmektedir. Tüm olgularda 6.ay sonundaki gebelik hızı %27,5 iken 12.ay sonundaki gebelik hızı %45,7 24.ayın sonunda %54,6, 34.ayın sonunda ise %57,4 olup 34.aydan sonra gebelik hızı sabit seyretmiştir.



Şekil 4.2. Evrelere Göre Kümülatif Gebelik Hızını Gösteren Kaplan-Meier Eğrileri

Evre I-II olgularında 6.ay sonundaki gebelik hızı %44.8 iken 12.ay sonundaki gebelik hızı %65.5 olarak 24.ay sonundaki gebelik hızı ise %76.5 olarak bulundu. 34.ayın sonunda gebelik hızı % 79.1 olup 34.aydan itibaren gebelik hızı sabit seyretmiştir. Evre III-IV olgularında ise 6.ay sonundaki gebelik hızı % 15.0 iken 12.ay sonundaki gebelik hızı %31.2 olarak 24.ay sonundaki gebelik hızı ise %39.3 olarak bulundu. 29.ayın sonunda gebelik hızı % 42.3 olup 29.aydan itibaren gebelik hızı sabit seyretmiştir. Evre 1 ve evre 2 için kümülatif gebelik oranları (%79.1), evre 3 ve evre 4'ünkinden (%42.3) belirgin olarak yüksektir Evre I-II'ye göre Evre III-IV'te gebelik hızı anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,001$)



Şekil 4.3. Yaş Gruplarına Göre Kümülatif Gebelik Hızını Gösteren Kaplan-Meier Eğrileri

35 ve daha az yaşa sahip olan grupta 6.ay sonundaki gebelik hızı %31.9 iken 12.ay sonundaki gebelik hızı %51.3 olarak 24.ay sonundaki gebelik hızı ise %40.3 olarak bulundu. 34.ayın sonunda ise %62,4 olup 34.aydan sonra gebelik hızı sabit seyretmiştir. 35 yaş üstü grubunda ise 6.ay sonunda gebelik görülmezken 12.ay sonundaki gebelik hızı %10,5 olarak 24.ay sonundaki gebelik hızı ise %16,9 olarak bulundu. 29.ayın sonunda ise %25,3 olup 29.aydan sonra gebelik hızı sabit seyretmiştir. 35 yaş ve altı grubuna göre 35 yaş üstü grubunda gebelik hızı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,003$). (şekil 3)

Tablo 4.2. Evrelere ve Tüm Olgulara Göre Gebelik Hızları

	Evre I-II		Evre III-IV		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hasta Sayısı	59	41.8 (59/141)	82	58.2 (82/141)	141	100,0
Spontan Gebelik	29	49.2 (29/59) ^a	17	20.7 (17/82) ^a	46	32.6 (46/141) ^b
IVF'e Gönderilen	30	31.6 (30/95) ^a	65	68.4 (65/95) ^a	95	100
IVF Sonucu Gebelik	16	53.3 (16/30) ^a	18	27.7 (18/65) ^a	34	35.8 (34/95)
Tüm Gebelikler	45	76.3 (45/59) ^a	35	42.7 (35/82) ^a	80	56.7 (80/141) ^b

a Evre I-II ile Evre III-IV arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

b Spontan ile tüm gebelik hızı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Endometriozis ilişkili infertilite sebebiyle laparoskopik cerrahi uygulanan 141 hastanın 46 tanesi spontan olarak gebe kalmıştır. IVF-ET'ine giden 95 hastanın 34 tanesi gebe kalmıştır. (% 35.8). 95 tane hastanın 30 tanesi (%31.6) evre 1 ve evre 2 iken 65 (%68.4) tanesi evre 3 ve 4 hastalardan oluşuyordu. 34 tane gebe kalan hastanın 16 tanesi (%53.3) evre 1 ve 2'de iken 18 tanesi (%27.7) evre 3 ve 4'de idi.

Sonuç olarak baktığımızda cerrahi sonrasında, cerrahi tedaviye IVF-ET'i eklemek total gebelik oranlarını arttırmıştır. Spontan gebelik oranı çalışmanın tümünde %32.6 olarak bulunurken cerrahiye IVF-ET eklendikten sonraki total gebelik oranı % 56.7 olarak bulunmuştur. ($p<0,001$) Evre 1 ve evre 2'deki total gebelik oranları %76.3 iken, evre 3 ve 4'deki gebelik oranları %42.7 olarak bulunmuştur ($p<0,001$). Evre 1 ve evre 2 deki gebelik oranları, evre 3 ve 4 ten fazladır.

5. TARTIŞMA

Endometriozis ile ilişkili infertilitenin klinik yönetimi hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Çünkü az sayıda randomize kontrollü çalışma endoskopi ile asiste reproduktif tedavi yöntemlerini değerlendirmiştir.

Endometriozis ile ilişkili infertilitenin tedavisinde laparaskopi altın standarttır. Bizim endometriozis hastalarını uzun bir dönem boyunca takip etmemiz laparoskopik cerrahinin önemini bir kez daha doğrulamıştır. 141 hastamızdan laparoskopik cerrahi sonrası 46 tanesi (%32,6) spontan olarak gebe kalmıştır. Kümülatif gebelik eğrisine dikkatli bakıldığı zaman cerrahiden hemen sonrasındaki postoperatif dönemin konsepsiyon için özellikle elverişli olduğu görülecektir. Laparoskopik cerrahi sonrası ilk 6 aydaki fekundite oranları diğer 6 aylık periyotlardaki oranlardan belirgin biçimde yüksektir. Biz ayrıca orta ve şiddetli endometriozisi olan hastalarda farklı zaman sürelerinin spontan gebelik üzerine olan etkilerini de incelemeye çalıştık. Hastalığın şiddeti ile spontan gebelik oranı arasında belirgin bir negatif ilişki vardı. Evre 1 ve evre 2 endometriozisi olan kadınlarda cerrahiden sonraki ilk 1 yıl içinde fekundite oranı yüksek kalmaya devam etmiştir. Daha şiddetli endometriozisi olan hastalarda ilk 6 aydaki fekundite oranı (%15.0) takip eden diğer 6-12 aylık süredeki fekundite oranı ile hemen hemen aynıydı (%16.2). Fakat 12.ay sonundaki gebelik hızı %31.2 olarak 24.ay sonundaki gebelik hızı ise %39.3 olarak bulunmuştur. Dahası çalışmamızda 35 yaş üstündeki kadınlarda gebelik oranının daha genç yaşdaki kadınlar ile kıyaslandığında belirgin oranda düşük olduğunu saptadık (%10.5, %51.3, 12.ay sonundaki kümülatif gebelik oranları)

Endometriozisin progresif bir hastalık olduğunu düşündüğümüz zaman fekunditenin zamanla belirgin oranda düşmesini hastalığın fekundite üzerine olan hasar verici etkisi ile açıklayabiliriz. Bu etkiye dayanarak hastalara ameliyat sonrası hiç vakit kaybetmeden gebe kalmalarını önerilmelidir.

Biz çalışmamızda ayrıca laparoskopik cerrahi sonrası spontan olarak gebe kalamayıp IVF-ET'ine giden hasta grubunun da analiz ettik. Literatüre bakıldığında cerrahi sonrası

gebe kalamayan olguların yönetiminin nasıl yapılacağı ile ilgili çok az çalışma olduğu görülmüştür ve hiçbir randomize çalışmada cerrahiye ek olarak endometriozis ile ilişkili infertilitesi olan olgulara yapılan IVF-ET'nin gebelik sonuçları üzerine olan etkisi incelenmemiştir.

Endometriozis ile ilişkili infertilitesi olan ve özellikle başarısız cerrahi geçiren hastalarda IVF-ET'in yüksek gebelik oranları ile sonuçlandığı kanıtlanmıştır. IVF-ET tarafından düzeltilen ovulatuvar disfonksiyon, anormal sperm transport mekanizmaları ve peritoneal çevrenin negatif etkisi, endometriozis sonucu oluşan infertiliteyi açıklayabilir. Buna karşın yakın bir zamanda yapılan 22 çalışmanın meta analizinde endometriozisin reproduktif prosesin tüm markerlarını düşürdüğünü, bununda sadece tubal faktör sebebi ile IVF-ET'ine giden hastalara oranla endometriozis sebebiyle IVF-ET'i yapılan olguların gebelik oranlarının yarı yarıya daha az olmasına yol açtığı saptanmıştır (3).

Bizim kendi tecrübemiz, endometriozisi olan infertil hastalarımızda gebe kalma şansının laparoskopik cerrahi-IVF entegre yaklaşımı ile daha da arttığıdır. Bu şekilde bir yaklaşım sadece laparaskopi sonrası spontan gebelik oranlarına göre belirgin yüksek gebelik oranları ile sonuçlanmıştır. (% 56.7 ve % 32.6). Hastalığının şiddeti az olanlarda daha yüksek gebelik oranları görülmüştür. Sonuç olarak IVF-ET, eğer ikinci kez cerrahiye gerektirecek bir endikasyon yoksa (pelvik ağrı ve/veye 4 cm'den büyük endometrioma gibi) tedavi seçeneği olarak hastalara önerilmelidir.

Çalışmamızın gücünü retrospektif olması ve subgrup hastalarının laparoskopik cerrahi sonrası IVF'i seçmelerinin kişisel sebepler sebebiyle etkilenmesi sınırlamıştır. Çalışmamızı güçlü yapan ise hastalarımızı sekiz yıl kadar uzun bir süre izlememiz olmuştur. Bizim sonuçlarımız laparoskopik cerrahi sonrası gebelik oranlarını gerçekçi bir şekilde ortaya koymuş ve endometriotik odakların cerrahi eksizyonunun etkili olduğunu diğer çalışmalarda olduğu gibi doğrulamıştır (3).

Biz çalışmamızda diğer bazı çalışmaların aksine özellikle infertil hastaları seçtik bu da bias'tan özellikle uzak durduğumuzu göstermektedir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer sadece bir çalışma vardır fakat bizim hasta sayımız çok daha fazladır bu da sonuçların güvenilirliği açısından özellikle önemlidir.

Endometriozis ile ilişkili infertilitenin yönetimi biraz zordur çünkü endometriozis cerrahisi ile yardımcı üreme tekniklerini kıyaslayan çok sayıda randomize çalışma yoktur. Donnez ve arkadaşları cerrahi teknik ne olursa olsun endometriozisi olan olgularda cerrahinin ilk seçenek tedavi olması gerektiğini saptamışlardır. Literatürde görülen cerrahi sonrası gebelik oranının % 50 olması bilimsel bir kanıttır ve gebe kalmak isteyen hastalara ilk seçenek tedavi yöntemi olarak önerilmelidir. Aynı araştırmacılar iki IVF-ET siklusundan sonra gebelik oranlarının % 61 olduğunu ve dolayısı ile cerrahiden sonra IVF-ET'nin ikinci basamak tedavi yöntemi olması gerektiğini belirtmişlerdir.

Aboulghar ise evre 4 endometriozisi olan hastalarda infertiliteyi tedavi etme amacıyla ilk basamak tedavi olarak cerrahinin değil IVF-ET'inin olması gerektiğini belirtmiştir çünkü over cevabı ve sonrasında oluşacak gebelik oranı cerrahi ve sonrasındaki IVF-ET'ine göre ilk basamak olarak sadece IVF-ET'i yapılanlarda daha fazla olacaktır. Aynı yaş grubuna sahip ve tubal faktör nedeniyle IVF yapılan hastalar ile kıyaslandığında evre 4 endometriozisi olup da cerrahi sonrası IVF'e giden hastalardaki gebelik sonuçları belirgin bir biçimde düşük çıkmıştır. Bunun sebebi radikal cerrahi sırasında overlere zarar vermedir. Bu da over rezervinin azalmasına sebep olur.

Hastalara en iyi şekilde gebe kalma şansı verilmek isteniyorsa operatif tedavi ilk seçenek olmalıdır. IVF-ET'i ise ikinci basamak tedavi olmalıdır. Endometriozisi olan kadınlarda kombine yaklaşımla daha yüksek gebelik oranları ile sonuçlanmaktadır. Hastalar laparoskopiden hemen sonra doğal yollardan gebe kalmaya çalışmalıdır. Eğer 9-12 ay sonunda gebe kalınamıyorsa hastalar, IVF-ET'i programına yönlendirilmelidir.

6. ÖZET

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı laparoskopik cerrahi sonrası gebelik oranlarını saptamak ve laparoskopik cerrahiye IVF-ET'ini ekleyerek oluşturulan kombine yaklaşımın toplamda gebelik oranlarını artırıp artırmadığını saptamaktır.

Materyal ve Metod: Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yapılan bu retrospektif çalışmada 141 tane primer infertil hastaya laparoskopik endometriozis cerrahisi uygulanmıştır. Cerrahi sonrası bu hastalar 1-9 yıl arasında takip edildi ve ameliyat sonrası gebe kalamayan 95 hastaya IVF-ET'i yapıldı.

Bulgular: Entegre laparaskopi IVF-ET yönteminden sonraki gebelik oranımız % 56,7 iken sadece laparoskopik cerrahi sonrası spontan gebelik oranımız % 32,6 idi. Tüm olgularda laparaskopi sonrası ilk 6 aydaki gebe kalma oranı (% 27,5) diğer aylardan daha yüksek bulundu. ($p<0,001$) Ayrıca 35 yaş ve altı grubuna göre 35 yaş üstü grubunda gebelik hızı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,003$).

Sonuç: Endometriozis ile ilişkili infertilitesi bulunan hastalar cerrahi tedaviden fayda görmektedir. Cerrahi tedavi sonrası kendiliğinden gebe kalamayan hastalar vakit kaybetmeden özellikle ilk 12 ay içerisinde gebe kalamamışlarsa IVF-ET'ine yönlendirilmelidirler.

Anahtar Sözcükler: Endometriozis, infertilite, laparoskopik cerrahi, IVF-ET.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the pregnancy rates after laparoscopic surgery and investigate whether adding IVF-ET procedure to laparoscopic surgery could increase the overall pregnancy rate

Study Design: 141 primary infertile patients were performed laparoscopic endometriosis surgery in this retrospective study conducted at Dr. Zekai Tahir Burak Woman Health Training and Research Hospital. After surgery patients were followed for a period of 1 to 9 years and 95 patients who could not conceive postoperatively were treated with IVF-ET

Results: While the pregnancy rate after integrated laparoscopic and IVF-ET method was 56,7 %, the spontaneous pregnancy rate only after laparoscopic surgery was 32,6 %. The conception rate (27,5 %) in all patients within the first six months after laparoscopy was found to be higher than the other months ($p < 0,001$). Moreover, the fecundity rate in women older than 35 years old was statistically and significantly lower than women under the age of 35 ($p = 0,003$).

Conclusion: Surgical treatment was found to be effective for the patients with endometriosis associated infertility. IVF-ET could be suggested for patients who could not conceive spontaneously within first 12 months after the surgery.

Key Words: Endometriosis, laparoscopic surgery, IVF-ET, infertility

7. KAYNAKLAR

1. Baldi A, Campioni M, Signorile P. Endometriosis: Pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (Review). *Oncology Reports*. 2008;19:843-846
2. Dechaud H, Dechanet C, Brunet C, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B. Endometriosis and In Vitro Fertilisation: A Review. *Gynecological Endocrinology*. November 2009; 25 (11): 717-721.
3. Coccia M.E, Rizzello F, Cammilli F, Bracco G.L, Scarselli G. Endometriosis and Infertility Surgery and ART: An integrated approach for successful management. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*. 2008; 138: 54-59.
4. Kruitwagen R, Poels L, Willemsen W, et al. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991;55:297-303
5. Demirtaş E, Yaralı H. Endometriosis. Bektaş MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce K (Editörler). *Jinekoloji: Üreme Endokrinolojisi&Infertilite ve Jinekolojik Onkoloji*. Ankara: Medical Network. 2006: 589-601.
6. Bulletti C, DeZiegler D, Stefanatti M, et al. Endometriosis: Absence of recurrence in patients after endometrial ablation. *Hum Reprod* 2001;16:2676-2679
7. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, et al. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1018-1021
8. Redwine D. Was Sampson wrong? *Fertil Steril* 2002;78:686-693

9. Witz C, Thomas M, Montoya-Rodriguez I, et al. Short-term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneal mesothelium. *Fertil Steril* 2001;75:385-390
10. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-596
11. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942; 44: 470
12. Metzger DA, Haney AF. Etiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16:1
13. Gardner G, Greene RR, Ranney B. The histogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1953;1: 615
14. Meyer R. Über den stauung der frage der adenomyosites adenomyoma in allgemeinen und adenomyonitis sarcomastosa. *Zentrabl Gynakol.* 1919;36: 745
15. Meyer R. Über endometrium in der tube, sowie über die hierausen tstehenden wirklichen und vermantlichen folgen. *Zentrabl Gynakol.* 1927;51,1482
16. Russo L, Woolmough E, Heatley MK. Structural and cell surface antigen expression in the rete ovarii and epoophoron differs from that in the fallopian tube and in endometriosis. *Histopathology* 200;37.64-69
17. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, et al. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med* 2005;11.63-70
18. Schifrin BS, Erez S, Moore JG. Teen-age Endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1973; 116: 973-80.
19. Clark A. Endometriosis in a young girl. *JAMA* 1948;136-690.

20. El-Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:137-40.
21. Olikier AJ, Harris AE. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol.* 1971;106:858-9.
22. Stefansson H, Geirsson RT, Steinhorsdottir V. et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:555-9.
23. Kennedy SH. Genetics of endometriosis. In: Tulandi T, Redwine D, eds. *Endometriosis: advances and controversies.* New York, NY: Marcel Dekker Publishing, 2004: 55-68
24. Merrill JA. Endometrial induction of endometriosis across millipore filters. *Am J Obstet Gynecol* 1966; 94: 780-789
25. Scholefield HJ, Sajjad Y, Morgan PR. Cutaneous endometriosis and its association with caesarean section and gynecological procedures. *J Obstet Gynaecol* 2002;22:553.
26. Taff L, Jones S. Cesarean scar endometriosis. A report of two cases. *J Reprod Med* 2002;47:50.
27. Mathur S, Peress MR, Williamson HO, et al. Autoimmunity to endometrium and ovary in endometriosis. *Clin Exp Immunol* 1982;50:259-66.
28. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, et al. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1992;58:290-295
29. Grimes DA, LeBolt SA, Grimes KR, Wingo PA. Systemic lupus erythematosus and reproductive function: a case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:179-86

30. Simpson JL, Malinak LR, Elias S, Garson S, Radvany RA. HLA associations in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:395-97
31. D'Hooghe TM, Hill JA. Immunobiology of endometriosis. In: Bronston R, Anderson DJ, eds. *Immunobiology of reproduction*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific, 1996:322-356
32. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF. Defficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:377-383
33. Oosterlynck D, Cornillie FJ, Waer M, et al. Woman with endometriosis show a defect in natural killer cell activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991;56:45-51
34. D'Hooghe TM, Nugent N, Cuneo S, et al. Recombinant human TNF binding protein (r-hTBP-1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug-controlled study. *Biology of Reproduction* 2006;74:131-136
35. Vigano P, Vercillini P, Di Blasio AM, et al. Deficient endometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1991;56:894-899
36. D'Hooghe TM, Scheerlinck JP, Koninckx PR, et al. Anti endometrial lymphocytotoxicity and natural killer activityin baboons with endometriosis. *Hum Reprod* 1995;10:558-562
37. Hirata J, Kikuchi Y, Imaizumi E, et al. Endometriotic tissues produce immunosupressive factors. *Gynecol Obstet Invest* 1993;37:43-47
38. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1984;6:33-36

39. Melioli G, Semino C, Semino A, et al. Recombinant interleukin 2 corrects in vitro the immunological defect of endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1993;30:218-277
40. D'Hooghe TM, Bambra CS, De Jonge I, et al. A serial section study of visually normal posterior pelvic peritoneum from baboons with and without spontaneous endometriosis) *Fertil Steril* 1995;63:1322-1325.
41. Hill JA, Cohen J, Anderson DJ. The effects of lymphokines and monokines on human sperm fertilizing ability in the zona-free hamster egg penetration test. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1154-1159
42. Hill JA, Haimovici F, Politch JA, et al. Effects of soluble products of activated macrophages (lymphokines and monokines) on human sperm motion parameters. *Fertil Steril* 1987;47:460-465.
43. Zeller JM, Henig I, Radvtanska E, et al. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1987;13:78-82.
44. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:783-789.
45. Halme J. Release of tumor necrosis factor- α by human peritoneal macrophages in vivo and in vitro *Obstet Gynecol* 1989;161:1718-1725
46. Zhang R, Wild RA, Ojago JM. Effect of tumor necrosis factor- α on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system. *Fertil Steril* 1993;59:1196-1201
47. Halme J, White C, Kauma S, et al. Peritoneal macrophages from patients with endometriosis related growth factor activity in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:1044—1049.

48. Kauma S, Clark MR, White C, et al. Production of fibronectin by peritoneal macrophages and concentration of fibronectin in peritoneal fluid from patients with or without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988;72:13-18.
49. Van der Linden PJQ, de Goeij APFM, Dunselman GA, et al. Expression of integrins and E-cadherin in cells from menstrual effluent, endometrium, peritoneal fluid, peritoneum, and endometriosis. *Fertil Steril* 1994;61: 85-90.
50. Sillem M, Prifti S, Monga B, et al. Integrin-mediated adhesion of uterine endometrial cells in endometriosis patients to extracellular matrix proteins is enhanced by TNF α and IL-1. *Eur J Obstet Gynecol* 1999;87:123-127.
51. Sharpe KL, Zimmer RL, Khan RS, et al. Proliferative and morphogenic changes induced by the coculture of rat uterine and peritoneal cells: a cell culture model for endometriosis. *Fertil Steril* 1992;58: 1220-1229.
52. Sharpe-Timms KL, Keisler LW, McIntush EW, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 concentrations are attenuated in peritoneal fluid and sera of women with endometriosis and restored in sera by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 1998;69:1128-1134.
53. Kokorine I, Nisolle M, Donnez J, et al. Expression of interstitial collagenase (MMP-1) is related to the activity of human endometriotic lesions. *Fertil Steril* 1997;68:246-251.
54. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997;57:514-519.
55. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4474-4480
56. Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K, et al. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 2000;6:413-418.

57. Agic A, Xu H, Finas D, et al. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest* 2006;62:139-147.
58. Guo SW. The link between exposure to dioxin and endometriosis: a critical reappraisal of primate data. *Gynecol Obstet Invest* 2004;57:157-173.
59. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2004; 18:2:177-200
60. Sanfilippo JS. Endometriosis in adolescents, in Wilson EA editor. *Endometriosis*. Alan R. Liss Inc.. New York. 161-172, 1987.
61. Sanfilippo JS, Williams RS, Yussman MA, et al. Substance P in peritoneal fluid. *Am J Obstet Gynecol*.1992;166:155-159
62. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril*.1991;55:759-765
63. Moen MH. Endometriosis in women at interval sterilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987;66:451-454
64. Waller KG, Lindsay P, Curtis P, et al. The prevalence of endometriosis in women with infertile partners. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;48:135-139.
65. Kirshon B, Poindexter AN, Fast J. Endometriosis in multiparous women. *J Reprod Med* 1989;215-217
66. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, et al. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-983
67. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-549.

68. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, et al. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78(4):719-726.
69. Barlow DH, Glynn CJ. Endometriosis and pelvic pain. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993;7:775-790
70. Anaf V, Simon Ph, El Nakadi I, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovag: endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2000a;15:1744-1750
71. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7. Baskı Leon Speroff ve Marc A. Fritz. Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 2007.
72. Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain* 2003;4:372.
73. Riley JL, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain* 1999;81:225.
74. Jansen RPS. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. *Fertil Steril* 1986;46:141-143
75. Rodriguez-Escudero FJ, Negro JL, Corcosstegui B, et al. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988;50:522-524.
76. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, et al. A prospective controlled study over 2 years shows a normal monthly fertility rate (MFR) in baboons with stage I endometriosis and a decreased MFR in primates with stage II-IV disease. *Fertil Steril* 1994;5 (Suppl):1-113.
77. D'Hooghe TM, Bambra CS, Koninckx PR. Cycle fecundity in baboons of proven fertility with minimal endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 1994;37:63-65.

78. Berube S, Marcoux S, Langevin M, et al., and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility *Fertil Steril* 1998;69:1034-1041.
79. Metzger DA, Olive DL, Stohs GF, et al. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril* 1986;45:18-22.
80. Vercammen E, D'Hooghe TM, Hill JA. Endometriosis and recurrent miscarriage. *Semin Reprod Med* 2000;18:363-368.
81. Matorras R, Rodriguez F, Gutierrez de Teran G, et al. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:101-105.
82. Marcoux S, Maheux R, Berube S, and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217-222.
83. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999;14:1332-1334.
84. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of Endometriosis on In Vitro Fertilization. *Fertility and Sterility*. 2002; 77 (6): 1148-1155.
85. Cahill DJ, Hull MGR. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000;6:56-66.
86. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985;43:351-2.

87. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, et al. Increased incidence and recurrence of recent corpus luteum without ovulation stigma (luteinized unruptured follicle-syndrome?) in baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) with endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 1996;3:140—144
88. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643-649.
89. Rock JA, Markham SM. Extra pelvic endometriosis. in: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York, NY: AR Liss, 1987:185-206.
90. Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1998;70:568-570.
91. Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? *Fertil Steril* 1992;58:924-928.
92. Koninckx PR, Meulenian C, Oosterlynck D, et al. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA 125 concentration. *Fertil Steril* 1996;65:280-287.
93. Pittaway DE, Fayez JA. The use of .CA125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil Steril* 1986;46:790-795.
94. Franssen AMHW, van der Heijden PF'M, Thomas CMG, et al. On the origin and significance of serum CA125 concentrations in 97 patients with endometriosis before, during, and after buserelin acetate, nafarelin, or danazol. *Fertil Steril* 1992;57:974-979.
95. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-1108.

96. Hompes PGA, Koninckx PR, Kennedy S, et al. Serum CA-125 concentrations during midfollicular phase, a clinically useful and reproducible marker in diagnosis of advanced endometriosis. *Clin Chem* 1996;42:1871-1874.
97. Pittaway DE. CA125 in women with endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989;16:237-252.
98. Pittaway DE. The use of serial CA125 concentrations to monitor endometriosis in infertile women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1032-1037.
99. Kauppila A, Telimaa S, Ronnberg L, et al. Placebo-controlled study on serum concentrations of CA 125 before and after treatment with danazol or high-dose medroxyprogesterone acetate alone or after surgery. *Fertil Steril* 1988;49:37-41.
100. Bischof P, Galfetti MA, Seydoux J, et al. Peripheral CA125 levels in patients with uterine fibroids. *Reprod* 1992;7:35-38.
101. Ward BG, McGuckin MA, Ramm L, et al. Expression of tumour markers CA125, CASA and O minimal/mild endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:273-275.
102. Fedele L, Arcaini L, Vercellini P, et al. Serum CA125 measurements in the diagnosis of endome recurrence. *Obstet Gynecol* 1988;72:19-22.
103. Maitray D, Patel MD. Practical approach to the Adnexal Mass. In: Levine ed, *Ultrasound Clin 1*.2006;335-356
104. Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearn-Stokes R, Heo S, Merino M, Nieman LK. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003;79:1078.
105. Serra A, Hricak H. Gynecologic Imaging: Practical applications for magnetic resonance imaging. *Current Opin Obstet Gynecol Fertil* 1997;20:166-181

106. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. On behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-2704.
107. Stripling MC, Martin DC, Chatman DL, et al. Subtle appearance of pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1988;49:427-431.
108. D'Hooghe TM, Bambra CS, Cornillie FJ, et al. Prevalence and laparoscopic appearances of endometriosis in the baboon (*Papio cynocephalus*, *Papio anubis*). *Biol Reprod* 1991;45:411-416.
109. Vasquez G, Cornillie F, Brosens IA. Peritoneal endometriosis: scanning electron microscopy and histology of minimal pelvic endometriotic lesions. *Fertil Steril* 1984;42:696-703.
110. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdin A, et al. Histological study of peritoneal endometriosis in: women. *Fertil Steril* 1990;53:984-988.
111. Clement PB. Pathology of endometriosis. *Pathol Annu* 1990;25 Pt 1:245-295.
112. Moen MH, Halvorsen TB. Histologic confirmation of endometriosis in different peritoneal lesions. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:337-342
113. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, et al. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann N Y Acad Sci* 1994;734:333-341
114. Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L, et al. Reliability of the visual diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 1991;56:1198-2000.
115. Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 1999;72:310-315.

116. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, et al. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Ant J Obstet Gynecol* 2001;184:1407-1413.
117. Czernobilsky B. Endometriosis. In: Fox H, ed. *Obstetrical and gynecological pathology*. New York, Churchill Livingstone, 1987:763-777.
118. Cornillie FJ, D'Hooghe TM, Lauweryns JM, et al. Morphological characteristics of spontaneous pelvic endometriosis in the baboon (*Papio anubis* and *Papio cynocephalus*). *Gynecol Obstet Invest* 1992;34: 225-228.
119. Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, et al. Pathogenetic role of the stromal cells in endometriosis and myosis. *Histopathology* 1997;30:430-442.
120. Cornillie FJ, Vasquez G, Brosens IA. The response of human endometriotic implants to the anti-progesterone steroid R2323: a histologic and ultrastructural study. *Pathol Res Pract* 1990;180:647-655.
121. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, et al. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:681-684.
122. Anaf V, Simon PH, Fayt I, et al. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000;15:767-771.
123. Murphy AA, Green WR, Bobbie D, et al. Unsuspected endometriosis documented by scanning electron microscopy in visually normal peritoneum. *Fertil Steril* 1986;46:522-524
124. Jansen RPS, Russell P. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathologic definition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1160-1163.
125. Hayata T, Matsu T, Kavvano Y, et al. Scanning electron microscopy of endometriotic lesions in the peritoneum and the histogenesis of endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:311-319.

126. Redwine DB. Is "microscopic" peritoneal endometriosis invisible? *Fertil Steril* 1988;50:665-666.
127. Redwine DB, Yocom LB. A serial section study of visually normal pelvic peritoneum in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:648-651.
128. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine, classification of endometriosis. *Am Soc Reprod Med* 1997;5:817-821
129. Hornstein MD, Gleason RE, Orav J, et al. The reproducibility of the revised American Fertility: classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:1015-1021.
130. Lin SY, Lee RKK, Hwu YM, et al. Reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis during laparoscopy or laparotomy. *Int J Gynecol Obstet* 1998;60:265-269.
131. Sutton CJG, Pooley AS, Evven SP, et al. Follow-up report on a randomized controlled trial laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:1070-1074.
132. Hoshiai H, Ishikawa M, Yoshiharu S, et al. Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:714-719.
133. Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987;48: 1062-1063.
134. D'Hooghe TM, Bambra CS, Isahakia M, et al. Evolution of spontaneous endometriosis in the baboon (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) over a 12-month period. *Fertil Steril* 1992;58:409-412.
135. Wiegerinck MAHM, Van Dop PA, Brosens IA. The staging of peritoneal endometriosis by the type of active lesion in addition to the revised American Fertility Society classification. *Fertil Steril* 1993;60: 461-464.

136. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril* 1985;44:684-694.
137. Mc Arthur JW, Ulfelder H. The effect of pregnancy upon endometriosis. *Obstet Gynecol Surv.* 1965;20:709-733.
138. D'Hooghe TM, Bambra CS, De Jonge I, et al. Pregnancy does not affect endometriosis in baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*). *Arch Gynecol Obstet* 1997;261:15-19.
139. Barbieri RL, Ryan KJ. Danazol: endocrine pharmacology and therapeutic applications. *Am J Gynecol* 1981;141:453-463.
140. Hill JA, Barbieri RL, Anderson DJ. Immunosuppressive effects of danazol in vitro. *Fertil Steril* 1987;48:414-418.
141. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, et al. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1952-1956.
142. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-341.
143. Schlaff WD, Dugoff L, Daniewood MD, et al. Megestrol acetate for treatment of endometriosis. *Gynecol* 1990;75:646-648.
144. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progesterone (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20 (3):789-793.
145. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4):CD001751.

146. Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation and acupuncture for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2004.
147. Duffy DM, Stouffer RL. Follicular administration of a cyclooxygenase inhibitor can prevent oocyte release without alteration of normal luteal function in rhesus monkeys. *Hum Reprod* 2002;17:2825-2831
148. Kistner RW. The treatment of endometriosis by inducing pseudopregnancy with ovarian hormones: a report of fifty-eight cases. *Fertil Steril* 1959;10:539-556.
149. Borroni R, Di Blasio AM, Gaffuri B, et al. Expression of GnRH receptor gene in human endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate. *Mol Cell Endocrinol* 2000;159:37-43.
150. Sharpe-Tinims KL, Zimmer RL, Jolliff WJ, et al. GnRHa therapy alters activity of plasminogen activators, matrix metalloproteinases, and their inhibitors in rat models for adhesion formation and endometriosis: potential GnRHa regulated mechanisms reducing adhesion formation. *Fertil Steril*, 1998;68:916-923.
151. Wingfield M, Healy DL. Endometriosis: medical therapy. *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1993;7:813-838
152. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, et al. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:860-864.
153. Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:740-745.
154. Riis B, Christiansen C, Johansen JS, et al. Is it possible to prevent bone loss in young women treated with luteinizing hormone-releasing agonists? *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:920-924.

155. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, et al. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Obstet Gynecol* 1998;91:16-24
156. Franke HR, van de Weijere PHM, Pennings TMM, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective randomized placebo-controlled double-blind trial. *Fertil Steril* 2000;74:534-539.
157. Lindsay PC, Shaw RW, Bennink HJC, et al. The effect of add-back treatment with tibolone (Livial) on patients treated with the GnRHa triptoreling (Decapeptyl). *Fertil Steril* 1996;65:342-348
158. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000;74:964-968
159. Gestrinone Italian Study Group. Gestrinone versus a GnRHa for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Fertil Steril* 1996;66:911-919.
160. Koide SS. Mifepristone: auxiliary therapeutic use in cancer and related disorders. *J Reprod Med* 1998;43:551-560.
161. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al. Treatment of endometriosis with the antiprogestosterone RU486. *Fertil Steril* 1996;65:23-28
162. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU486). *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1151-1156.
163. Stoeckemann K, Hegele-Hartung C, Chwalisz K. Effects of the progesterone antagonists onapristone (ZK 98 299) and ZK 136 799 on surgically induced endometriosis in intact rats. *Hum Reprod* 1995;10:3264-3271.

164. Fuhrmann U, Hess Stumpp H, Cleve A, et al. Synthesis and biological activity of a novel, highly potent progesterone receptor antagonist. *J Med Chem* 2000;43:5010-5016.
165. Crosignani PG, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Human Reproduction Update*. November 2005.
166. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003 May; 21 (2):209-22. Review.
167. Bulun SE, Fang z, Imir G, Gurates B, et al. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2004 Feb;22 (1):45-50.Review
168. Yano S, Ikegami Y, Nakao K. Studies on the effect of the new non-steroidal aromatase inhibitor fadrozole hydrochloride in an endometriosis model in rats. *Arzneimittelforschung* 1996;46:192-195.
169. Kudoh M, Susaki Y, Ideyama Y, et al. Inhibitory effects of a novel aromatase inhibitor, YM511, in rats with experimental endometriosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;63:1-3.
170. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, et al. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998;69:709-713
171. Dodge ST, Pumphrey RS, Miyazavca K. Peritoneal endometriosis in women requesting reversal of stena ization. *Fertil Steril* 1986;45:774-777.
172. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, et al. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998;91:444-448.
173. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, et al. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18:1922-1927.

174. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001;76:358-365.
175. Brosens IA, Puttemans PJ. Double-optic laparoscopy: salpingoscopy, ovarian cystoscopy, and endoovarian surgery with the argon laser. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1989;3:595-608.
176. Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Liquid and fluid agents for preventing adhesions after surgery for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3:CD001298.
177. Audebert A, Descampes P, Marret H, et al. Pre or post operative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicentered study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:145-148.
178. Koninckx PR, Timmermans B, Meuleman C, et al. Complications of CO-2 laser endoscopic excision of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1996;] 1:2263-2268.
179. MacDonald SR, Klock SC, Milad MP. Long-term outcome of nonconservative surgery (hysterectomy) for endometriosis-associated pain in women <30 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1360-1363.
180. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril* 1995;64:898-902.
181. Lefebvre G, Allaire C, Jeffrey J, et al. SOGC clinical guidelines: hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:37-61.
182. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, et al. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002;77:303-308.
183. Heaps JM, Berek JS, Nieberg RK. Malignant neoplasms arising in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990;75:1023-1028.

184. Sutton CJG, Ewen SP, Whitelaw N, et al. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:696-700.
185. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, et al. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated minimal and mild endometriosis: a controlled study. *Fertil Steril* 1993;59:516-521
186. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, et al. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992;79:767-769.
187. Vercellini P, Cortesi I, Trespidi L, et al. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65:299-304.
188. Muzii L, Marano R, Pedulla S, et al. Correlation between endometriosis-associated dysmenorrhea and the presence of typical and atypical lesions. *Fertil Steril* 1997;68:19-22.
189. Stovall DW, Bowser LM, Archer DF, et al. Endometriosis-associated pain: evidence for an association between the stage of disease and a history of chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 1997;68:13-18.
190. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70 (6):1176-1180.
191. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, et al. Management of ovarian endometriomas. *Hum Reprod Update* 2002;8:6-7.
192. Guzick DS, Canis M, Silliman NP, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the ASRM revised classification for endometriosis. *Fertil Steril* 1917;67:822-836.