



**T.C.**

**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SULEYMAN SAğLIK UYGULAMA VE  
ARAşTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİOZİS HASTALARINDA PREOPERATİF VE  
POSTOPERATİF DÖNEMDE DEPRESYON VE UYKU  
BOZUKLUKLARININ DEğERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mustafa GÖKSU**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kerem Doğa SEÇKİN**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İstanbul/2020**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimi bana kazandıran, mesleğimi öğreten, her konuda destek veren başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. İsmail Özdemir'e, Doç. Dr. İbrahim Polat'a, Doç. Dr. Alev Atış Aydın'a, Doç. Dr. Özgür Akbayır'a ve bütün hocalarıma teşekkür ederim.

Tez danışmanım, sadece tez sürecimde değil asistanlığımın ilk gününden itibaren desteğini esirgemeyen; cerrahi, bilimsel öğretilerinin yanında hayatın her alanında tavsiye veren Doç. Dr. Kerem Doğa Seçkin hocama çok teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca hem hayat görüşleriyle hem de akademik tavsiyeleriyle bana yol gösteren Doç. Dr. Burak Yücel, Doç. Dr. Nilüfer Çetinkaya Kocadal, Doç. Dr. Hale Göksever Çelik ve Doç. Dr. Mehmet Aytaç Yüksel hocalarıma teşekkür ederim.

Özellikle asistanlığımın son senesinde cerrahi yönden bana çok şey katan; jinekolojik, ürojinekolojik, laparoskopik vakalarda sahip olduğu tüm bilgi ve becerilerini sabırla aktaran ve akademik alanda tavsiyelerini esirgemeyen Doç. Dr. Berna Aslan Çetin'e teşekkürü borç bilirim.

Başasistanlarım Op. Dr. Aysu Akça ve Op. Dr. Nadiye Köroğlu'ya, asistanlığımın başından itibaren olan emeklerini unutamayacağım uzmanlarım Op. Dr. Kamil Mutluay'a, Op. Dr. Hacer Sadıkoğlu'ya, Op. Dr. Pınar Yalçın Bahat'a, Op. Dr. Hüseyin Kıyak'a çok teşekkür ederim.

Ortak yollardan geçtiğimiz asistan arkadaşlarıma, emektar hemşire ve ebe arkadaşlarıma ve tüm yardımcı sağlık personelimize teşekkür ederim.

Son olarak da her zaman güvenlerini hissettiğim, tüm hayatım boyunca olduğu gibi mesleğimin de her gününde yanımda olan annem, babam ve kardeşime bana hep inandıkları için çok teşekkür ederim.

Dr. Mustafa Göksu

# ÖZET

## Giriş

Endometriozisin semptomları kadının yaşam kalitesini ve iyilik halini önemli ölçüde etkilemektedir. Hastalar sürekli pelvik ağrı nedeni ile bozulan yaşam kalitesine maruz kalmaktadır. Bu çalışmanın amacı opere olan endometriozis hastalarının ameliyat öncesi ve sonrasındaki dönemlerde depresyon ve uyku bozukluklarının operasyon öncesi ve sonrası dönemde değişimini incelemektir.

## Materyal metod

Çalışmaya evre 4 endometriozis tanısı almış olan 42 kadın dahil edildi. Endometriozis hastalarının ameliyat öncesi ve sonrasında uyku kalitelerini ve duygu durumlarını karşılaştırarak Pittsburgh uyku kalitesi anketi ve Beck depresyon skalası hesaplandı .

Dahil etme kriterleri: 18-49 yaşları arasındaki bilinen bir psikiyatrik bozukluğu olmayan ve operasyon endikasyonu olan endometriozis hastalar. Hariç tutma kriterleri: Operasyon endikasyonu olmayıp yalnızca medikal tedavi alan hastalar, bilinen bir psikiyatrik hastalığı olanlar, başka bir sebepten uyku bozukluğu olan hastalar, 49 yaş üstü hastalar 18 yaş altı hastalar, malignitesi olan hastalar, gebelerdir

SPSS 22.0 programı (IBM SPSS Statistics 22, SPSS inc.) kullanılacaktır. İstatistiksel karşılaştırmalarda Pearson ki-kare, Fisher exact ki-kare, bağımsız iki örneklem t testi ve Mann Whitney-U kullanılacaktır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, ortalamalar ise ortalama ve standart sapma olarak verilecektir.

## Bulgular

Hastaların yaşları 20 ve 49 yaş arasında dağılıyordu yaş ortalaması  $33,8\pm 7,6$  idi. Hastaların VKI leri ortalama  $24,6\pm 4,1$  idi. Bu çalışmada evre 4 endometriozis tanısı ASRM kalsifikasyonuna göre konulmuş hastalarda yapılan laparoskopik endometriozis cerrahisi tedavisi sonrasında depresyon değerleri ve hastaların uyku kalitesinde anlamlı oranda iyileşme olduğu gösterildi. . Endometrioma çapı uyku kalitesi kötü olan hastalarda  $248,42\pm 95,7$  iken uyku kalitesi iyi olan hastalarda  $296,11\pm 271,53$  idi ve anlamlı olarak fark olduğu izlendi. Endometriomanın bilateral olması, douglasta nodül olması, sakrouterin

hassasiyet olması ve ortalama ASRM puanlarıyla uyku kalitesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi.

### **Sonuç**

Evre-4 endometriozis cerrahisi yapılan hastalarda uyku kalitesinde anlamlı artış depresyon şikayetinde anlamlı azalma olduğunu gösterdik. İnfertilite şikayeti olan hastalarda uyku kalitesinde kötü olma durumu ve ağır depresyon olma durumu anlamlı olarak fazla idi fakat bu hastalar da cerrahi tedaviden benzer şekilde fayda gördüler. ASRM skoru, endometriomanın bilateral olması, sakrouterin hassasiyet olması, douglasta nodül olması arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ; endometrioma çapı daha küçük olan hastalarda uyku kalitesinde kötü olma durumu arasında anlamlı ilişki olduğunu gözlemledik.



# ABSTRACT

## Introduction

Symptoms of endometriosis are significantly effecting women's quality of life and wellbeing. Because of the persistent pelvic pain, patients with endometriosis have a deteriorated quality of life. The aim of this study was to investigate the changes of depression and sleep disorders in preoperative and postoperative period in patients with endometriosis.

## Materials and Methods

Forty-two women with stage 4 endometriosis were included in the study. Pittsburgh sleep quality questionnaire and Beck depression scale were calculated by comparing preoperative and postoperative sleep quality and mood of endometriosis patients.

Inclusion criteria: Endometriosis patients between 18-49 years of age with no known psychiatric disorder and indications for operation.

Exclusion criteria: Patients receiving only medical treatment without indication for operation, patients with a known psychiatric disease, patients with sleep disturbance for another cause, patients above 49 years of age, patients under 18, patients with malignancy, pregnant women

SPSS 22.0 program (IBM SPSS Statistics 22, SPSS inc.) will be used for statistical calculations. Pearson chi-square, Fisher exact chi-square, two independent samples t test and Mann Whitney-U will be used in statistical comparisons. Categorical variables will be given as numbers and percentages, and averages as mean and standard deviation.

## Results

The ages of the patients were between 20 and 49 years and the mean age was  $33.8 \pm 7.6$  years. The mean BMI of the patients was  $24.6 \pm 4.1$ . In this study, it was shown that after laparoscopic endometriosis surgery in patients diagnosed with stage 4 endometriosis according to ASRM calcification, depression values and sleep quality of the patients improved significantly. . Endometrioma diameter was  $248.42 \pm 95.7$  in patients with poor sleep quality, and  $296.11 \pm 271.53$  in patients with good sleep quality and it was considered as a significant difference. Bilaterality of endometriomas, nodules in the douglas, sacrouterine tenderness, and mean ASRM scores were not related to sleep quality.

## **Conclusion**

We demonstrated a significant increase in sleep quality and a significant decrease in depression in patients undergoing stage-4 endometriosis surgery. Poor sleep quality and severe depression were significantly higher in patients suffering from infertility, but they also benefited from surgical treatment. It has been shown that there was no significant relationship between ASRM score, bilaterality of endometriomas, sacrouterine tenderness, nodules in douglas; we observed a significant relationship between poor sleep quality and smaller endometrioma diameter.



## SİMGE VE KISALTMALAR

**NSHII:** Nurses' Health Study II

**VKİ:** Vücut kütle indeksi

**TNF:** Tümör nekroz faktör

**IL:** İnterlökin

**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus

**AFS:** Amerikan Fertilite Topluluğu

**ASRM:** Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

**GnRH:** Gonadotropin salıcı hormon

**IVF:** İn vitro fertilizasyon

**AMH:** anti-Mülleryen hormon

**YÜT:** Yardımcı üreme teknikleri

**EFI:** Endometriozis Fertilite İndeksi

**SO/İU:** süperovülasyon/intrauterin inseminasyon

**ESHRE:** Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği

**KOK:** Kombine oral kontraseptif

**LNG-RİA:** Levonorgestrelli rahim içi araçlar

**FSH:** Folikül uyarıcı hormon

**LH:** Lüteinize edici hormon

**SİYK:** Sağlık ilişkili yaşam kalitesi

**SF-36:** 36 elemanlı Kısa Form Sağlık Anketi

**WPAI:** Çalışma Üretkenliği ve Aktivite İndeksi

**EHP:** Endometriozis Sağlık Profili

**KPA:** kronik pelvik ağrı

**PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksi

## TABLolar VE ŞEKİLLER

**Tablo 1:** Amerikan Üreme Tıbbı Derneğinin Endometriozis Sınıflaması

**Tablo 2:** Majör depresif epizot için DSM-5 tanı kriterleri.

**Tablo 3:** Evre 4 endometriozisli hastaların klinik özellikleri.

**Tablo 4:** Evre 4 endometriozisli hastaların preoperatif ve postoperatif Beck, Pitsburgh, Ca-125 değerlerinin karşılaştırılması.

**Tablo 5:** İnfertilite tanısı almış olan hastalarda Pitsburgh uyku kalitesi

**Tablo 6:** İnfertilite tanısı almış olan hastalarda Beck depresyon skalası

**Tablo 7:** Hastaların klinik özellikleri ile uyku kalitesinin iyi ve kötü olarak sınıflanmasına göre karşılaştırılması.

**Şekil 1:** Endometriozis evrelemesi.

**Şekil 2:** Pitsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin puanlaması.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
SİMGE VE KISALTMALAR.....	vi
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. ENDOMETRİOZİS.....	2
2.1.1. Tanım .....	2
2.1.2. Patogenez .....	2
2.1.3. Epidemiyoloji .....	3
2.1.4. Risk Faktörleri.....	4
2.1.5. İlişkili Komorbidite ve Uzun Dönem Hastalıklar .....	5
2.1.6. Evreleme.....	7
2.1.7. Endometriozis Kliniği .....	9
2.1.7.1. Belirti ve Bulgular .....	9
2.1.7.2. Tanı .....	11
2.1.8. Hasta Yönetimi ve Tedavi.....	13
2.1.9. Endometriozis Hastalarında Yaşam Kalitesi.....	19
2.2. ENDOMETRİOZİSTE DEPRESYON VE PSİKİYATRİK PROBLEMLER .....	20
2.2.1. Depresyon Tanım, Epidemiyoloji ve Kliniği .....	21
2.2.1.1. Tanım.....	21
2.2.1.2. Epidemiyoloji .....	22
2.2.1.3. Klinik Belirti ve Bulgular .....	22
2.2.2. Endometriozis Hastalarında Anksiyete ve Depresyon .....	23
2.2.3. Endometriozis ve Diğer Psikiyatrik Problemler.....	24
2.3. ENDOMETRİOZİS VE UYKU BOZUKLUKLARI .....	26
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>29</b>

<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>35</b>
<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>40</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>60</b>



# 1. GİRİŞ

Endometriozis; dismenore, infertilite ve pelvik ağrı gibi belirtileri olan ilerleyici bir hastalıktır. Endometriozisin semptomları kadının yaşam kalitesini ve iyilik halini önemli ölçüde etkilemektedir. Hastalar sürekli pelvik ağrı çektikleri için yaşam kaliteleri bozulmakta; günlük hayatı idame ettirmekte, cinsel hayatta, menstruasyon dönemlerinde sıkıntıya girebilmektedirler. Yine çocuk sahibi olmaları zorlaşabilmekte, bu da ciddi kaygı bozukluğu ve depresyon yapabilmektedir. Hastalığın tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemler kullanılarak semptomların rahatlatılması amaçlanmaktadır. Semptomların rahatlaması ile psikolojik durumları düzelmekte ve daha kaliteli uyku düzeni elde etmektedirler.

Yaptığımız çalışmada opere olan endometriozis hastalarının ameliyat öncesi ve sonrasındaki dönemlerde depresyon ve uyku bozukluklarını karşılaştırarak aradaki farkın saptanması amaçlanmıştır. Burada temel amaç endometriozisin getirdiği semptomlardan ötürü hastaların psikolojik durumlarının ve uyku düzenlerinin nasıl etkilendiği ve meydana gelen bu etkilerin nasıl düzeltilebileceği hakkında bir data ortaya çıkarmaktır. Bu şekilde hastaların psikolojik destek ihtiyaçlarının olup olmadığının ortaya çıkarılması ve endometriozis nedenli planlanan tedavilerinin erken süreçte verilmesi amaçlanmaktadır. Sekonder amaç olarak hastaların düzelen uyku ve psikolojik durumları ile takipte kalmalarını sağlamak, tedaviye uyumlarını ve hayat kalitelerini arttırmak planlanmaktadır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Endometriozis

#### 2.1.1. Tanım

Endometriozis kadınlarda sık görülen, genellikle kronik ve enflamatuvar bir durumdur ve endometrium dokusunun uterus dışında temel olarak overleri de içerecek şekilde pelvik bölgede, ligamanlar ve peritoneal yüzeylerde veya mesane ve barsak anslarında bulunmasıyla karakterizedir. Hastalık prezentasyonu heterojendir. Yüzeysel peritoneal ve serozal lezyonlardan overlerde endometriotik kistler (endometrioma) ve derinliği >5 mm nodüllere geniş bir yelpazede lezyonlar karşımıza çıkabilir ve fibrozis ile adhezyonlar eşlik edebilir. Endometriotik dokunun gelişimi östrojen bağımlıdır ve bu nedenle hastalık primer olarak menarş ile menopoz arası dönemde ortaya çıkmaktadır, ancak premenarş kızlarda da tanımlanmıştır ve menopoz sonrası tekrar edebilmektedir (1).

#### 2.1.2. Patogenez

Endometriozis patogenezini tek bir nedene bağlanmamakta, bu konuda değişik teoriler ileri sürülmektedir.

*Retrograd menstürasyon teorisi:* Menstürasyon sırasında endometrium dokusu adet kanamasıyla birlikte tubalar yoluyla pelvise gitmekte ve buradaki dokulara implante olmaktadır. Bunun tek başına hastalığı açıklaması mümkün değildir. Çünkü adet kanamasının %70-75 oranında tubalar yoluyla peritona geçtiği saptanmıştır. Öte yandan endometriozis görülme oranı %10 civarındadır. O halde endometriozis oluşumunu tek başına retrograd menstürasyonla izah edemeyiz. Ayrıca bu teori uzak organlarda görülen endometriozis oluşumuna da açıklama getirememektedir (2).

*Coelemic metaplazi teorisi:* Retrograd menstürasyon teorisi, primer amoneresi olan, fonksiyonel endometriumu bulunmayan Müllerian anomalilerde (Mayer-Rokitansky-Küster sendromu) görülen endometriozisi açıklayamaz. Bu olgularda endometriozis oluşumu coelemic hücrelerin çeşitli yollarla metaplaziye uğramasıyla izah edilmektedir. Coelemic epitelin devamlı irritasyonu metaplaziye başlatan faktör olabilir. Hormonal stimülasyon bir diğer tetikleyici faktör olabilir. Ayrıca genetik, endokrin, immünolojik ve mekanik faktörlerin de rolü olabileceği ifade edilmiştir (3; 4).

*Direkt transplantasyon teorisi:* Endometriozisin epizyotomi, sezaryen ve histerektomi insizyon yerlerinde görülmesi bu teori ile açıklanabilmektedir (5).

*Kan ve lenf yoluyla yayılım:* Pelvis dışındaki organlarda endometriozis görülmesi, endometrial hücrelerin kan ve lenf yoluyla bu organlara taşınabildiği teorisi ile izah edilmektedir (4; 6).

*Genetik faktör:* Endometriozisli hastaların birinci derece yakınlarında endometriozis görülme riski, akraba olmayanlara oranla 7 kat daha fazladır. Bir çok genetik polimorfizmin endometriozis ile ilişkisi olabileceği belirtilmektedir (4).

*Neonatal uterin kanama:* Daha güncel bir teoriye göre, endometriozisin doğumdan hemen sonra plasental steroid hormonların çekilmesi sonucu meydana gelen retrograd neonatal uterin kanama içerisinde potansiyel olarak bulunan kök hücrelerden köken aldığı iddia edilmektedir. Yenidoğan çocukların ~%5'inde neonatal uterin kanama varlığının gözlenmesi, premenarş kızlarda nadiren endometriozis meydana gelmesi ve adolesanlarda şiddetli endometriozis gelişmesi bu teoriyi destekler niteliktedir (7).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Kesin tanı cerrahi olarak lezyonun görülmesini gerektirdiğinden genel popülasyondaki endometriozis oranlarını sayıca belirlemek güçtür. Bu anlamda yapılan tahminler tamamı başvuru semptomları ile tıbbi bakıma erişimden etkilenen farklı popülasyon örnekleri ve tanı şekilleri arasında geniş farklılıklar göstermektedir. Bu kısıtlılığa rağmen, beş farklı kıtadaki on ayrı ülkede ilk kez laparoskopik girişimde bulunulan kadınlarda yapılan bir çalışmada semptomatik kadınlarda insidansın %35-100 arası değiştiği gösterilmiş ve endometriozis sık görülen global bir sorun olduğu kanıtlanmıştır (8). Güncel olarak, popülasyon tabanlı prevalansın farklı etnik gruplar arasında değişkenlik gösterdiğini doğrulayabilecek güçlü veriler bulunmamaktadır (9).

Semptomları cerrahi değerlendirmeyi gerektiren kadınlar ve adolesanlar arasında tahmin edilen prevalans genel popülasyondaki gerçek prevalanstan fazladır. Fertilité açısından araştırılan kadınlarda endometriozis prevalansı %5-50 arası geniş değişkenlikler göstermektedir. Örneğin, tubal sterilizasyon için laparotomi yapılan kadınlarda yapılan çalışmalarda %4'ünün endometriozisi olduğu tespit edilmiş (10), tarama yaptırmamış kadınlar üzerine yürütülen bir popülasyon kohort çalışmasında ise %11'i MRG ile endometriozis tanısı almıştır (11). Şiddetli dismenorezi (menstruasyon esnasında pelvik ağrı) olan adolesanları

inceleyen birkaç çalışmada %50-70 oranında endometriozis tanısı konmuştur (12). Genel popülasyondaki infertilite ve pelvik ağrı prevalansı temelinde, tüm endometriozis evrelerinin tahmini popülasyon prevalansı %5-10, orta ve şiddetli durumlarda (evre III ve IV) ise <%2 oranında tespit edilmiştir (13). Bu verilere göre dünya çapında endometriozisi olan kadın sayısı tahmini 176 milyon civarındadır (14). Eldeki veriler temel olarak vaka raporlarından elde edilmesine rağmen ve doğru prevalans tahminleri yapılamamış olsa da, endometriozis, özellikle hormon replasman tedavisi alanlarda, bilateral oofektomi sonrası veya postmenopozal kadınlarda da tekrarlayabilmektedir (15).

Genel popülasyondaki insidans verileri, doğru prevalans tahminini engelleyen aynı bilgi biaslarından etkilenmektedir. Rochester, Minnesotada klinik olarak tanısı konulmuş endometriozis insidansı 1987-1999 yılları arasında 100.000 kişide 187 düzeyinde tespit edilmişti (16). Benzer insidans verileri “Nurses’ Health Study II (NSHII)” çalışmasında da elde edilmiştir, buna göre laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozis 10 yıllık insidansı yıllık 100.000’de 298 kişi olarak tespit edilmiştir (17).

#### 2.1.4. Risk Faktörleri

Kesin tanı için cerrahi gerekliliği göz önünde bulundurulduğunda risk faktörlerinin belirlenmesi ve etiyolojik ilişkilerin tanımlanması süreci, verilerin ve biyolojik örneklerin alındığı popülasyondan etkilenecektir. Bu heterojenite ve komplike edici faktörlere rağmen endometriozis ile ilişkili risk faktörleri belirlenmiştir.

**Menstrüel ve reproduktif hikaye:** Erken menarş yaşı (<12 yaş) (18) ve kısa menstrüel sikluslar (<26 gün) endometriozisle tutarlı şekilde ilişkilendirilmiştir (19), bu durumun retrograd menstrasyon sıklığının fazla olması veya hormonal durum ile bağlantılı olabileceği düşünülmektedir. Vaka kontrol çalışmaları (20) ve bir kohort çalışmasında (NHSII) (19) doğum yapmış kadınlarda endometriozis riskinin daha az olduğu gösterilmiştir. Ancak, parite ve endometriozis arasındaki ilişkinin yorumlanması temporalite sorunsalları (örn. endometriozis gebelikten önce var olabilir veya endometriozis yalnızca hasta infertilite tanısı alındığında tanımlanabilir) göz önünde bulundurulduğunda özellikle karmaşıklaşmaktadır. Bu nedenle çocuk sahibi olmak tam anlamıyla bir “koruyuculuk” sağlamamaktadır (21).

**Antropometri:** Endometriozis ile erişkin vücut kütle indeksi (VKİ) arasında tutarlı biçimde ters bir ilişki gözlemlenmiştir (22). Erişkin çağda zayıf kişilerde endometriozis

riskinin daha yüksek olduğuna ilişkin veriler çocukluk çağında zayıf olma ile endometriozis riski arasındaki ilişkiyle de benzeşmektedir (23).

**Sigara kullanımı:** Endometriozis ile sigara kullanımı arasındaki ilişki net olarak kurulamamıştır ve infertilite durumu ile farklılık gösterebilmektedir (17). Bazı çalışmalarda ters bir ilişki kurulmuşken diğer çalışmalarda herhangi bir ilişki kurulamamıştır (24).

**Diyet:** NHSII çalışmasında uzun zincirli omega 3 yağ asidinden zengin beslenen kadınlarda fakir beslenenlere kıyasla endometriozis tanısı %22 daha az olası olarak tespit edilmiştir (25). Benzer veriler bir vaka kontrol çalışmasında da doğrulanmıştır (26). Yine aynı çalışmada trans-doymamış yağdan zengin beslenen kadınların endometriozis tanısı alma ihtimali %48 daha fazla olarak bulunmuştur (27). Omega 3 yağ asitlerinin antiinflamatuvar etkileri bulunsa da, trans-doymamış yağlar IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF) sistem aktivasyonuna neden olmaktadır (28). Bu sistemlerin endometriozis patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (29).

**Çevresel maruziyetler:** Poliklorlu bifenil ve dioksin gibi endokrin bozucu kimyasalların, dolaşımdaki hormon seviyelerinin bozulması ve / veya bağışıklık sisteminin düzensizliği yoluyla endometriozisi tetikleyebileceği düşünülmektedir (30). Ancak bu alanda elde edilen veriler henüz yeterli bulunmamaktadır (31).

### 2.1.5. İlişkili Komorbidite ve Uzun Dönem Hastalıklar

Endometriozisli kadınlar, kanser ve kardiovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli diğer kronik hastalıklar açısından yüksek risk altında olabilirler (32). Ancak, endometriozis ve kronik hastalıkları inceleyen pek çok çalışmada fenotipik detay, semptom tecrübesi veya tedavi süreci bilgilerinden yoksun hastaların kendi ifadelerine dayalı tanımlar kullanılmıştır. Bu nedenle, bu ilişkilerin anlaşılması için, hangilerinin nedensel ve/veya hangilerinin paylaşılan risk faktörleri olduğunu belirlemek amacıyla mekanizma (genetik de dahil) ve medyatör araştırmalarına ihtiyaç vardır (33).

**Adenomyozis:** Endometriozis semptomlarının büyük bir bölümü, özellikler de dismenore, adenomyozisinkilerle örtüşmektedir. Adenomyozis, endometriyumun myometriyum içerisine büyümesiyle karakterize bir hastalıktır ve radyolojik görüntüleme ile tanı konulabilmektedir. Orijinal olarak endometriozisin bir formu olarak bilirse de, iki kondüsyon güncel olarak ayrı kabul edilmektedir ancak, bazı ortak etiyolojik faktörleri paylaşmaktadırlar (34). İnfertilite tedavisi için başvuran 227 kadın üzerine yapılan bir araştırmada, cerrahi

olarak endometriozisi doğrulanmış kadınlarda MRG ile adenomyozis varlığı %79 olarak tespit edilmiş olup bu oran endometriozisi olmayanlarda %28 düzeyinde bulunmuştur (35). Ancak, adenomyozis prevalansına veya bu iki hastalık arasındaki komorbiditeye ilişkin kesin veriler henüz elde edilememiştir (34).

**Kanser:** Over kanser riski ile endometriozis ilişkisi üzerine yapılan araştırmalarda büyük oranda pozitif bir ilişki kurulmaktadır (32). Yapılma geniş çaplı uluslararası havuz analizlerinde genel riskin %50 daha fazla olduğu tespit edilmiş ve bulgular bir meta analiz çalışmasıyla da doğrulanmıştır (36; 37). Endometriozis ile ilişkili bu risk artışı primer olarak berrak hücreli ve endometrioid over kanserleriyle sınırlı bulunmaktadır.

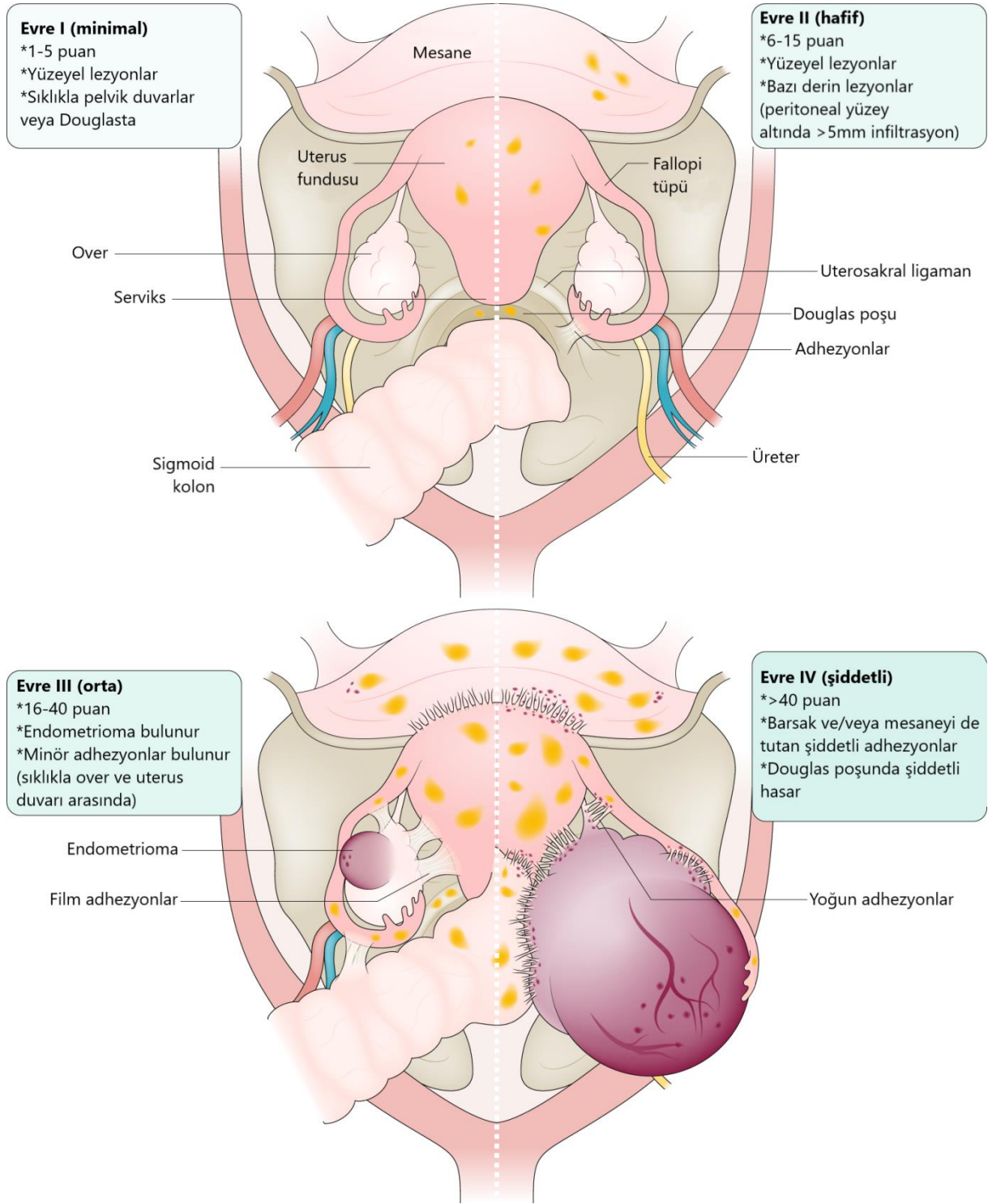
Jinekolojik olmayan kanserler arasında üzerinde en sık çalışma yapılan kutanöz melanom olmuştur. Bu alanda yapılan 13 çalışmanın 7'sinde endometriozis ile pozitif bir ilişki kurulmuşken (38), 5'inde melanom riskine dair net bir ilişki elde edilememiştir (32).

**Otoimmün hastalıklar:** ABD'de Endometriozis Derneğine üye hastalar arasında yürütülen kesitsel bir çalışmada, genel kadın popülasyonuna kıyasla otoimmün tanı prevalansının beklenenden yüksek olduğu bildirilmiştir (39). Danimarka'da >37.000 hastada yürütülmüş olan bir çalışmada sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu ve multiple skleroz riskinin belirgin artmış olduğu tespit edilmiştir (40); NHSII çalışmasında da endometriozisli kadınlarda SLE ve romatoid artrit oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (41). Endometriozisin otoimmün bir karakteristik göstermediği göz önünde bulundurulduğunda bu bulguların biyolojik olarak yorumlanması güç olup daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Kardiovasküler hastalıklar:** NHSII çalışmasında myokard enfarktı, anjiyografik olarak doğrulanmış anjina, koroner arter bypass greft cerrahisi, koroner anjioplasti veya stent yerleştirme ihtiyacı riskinin endometriozisli kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi diğer kardiovasküler hastalık risk faktörleri de endometriozis ile ilişkilendirilmiştir (42). Tüm bu kardiovasküler durumlarla en güçlü ilişkiler kırk yaş altı kadınlarda gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında endometriozisin bir multisistem proinflatuar durumu yarattığı veya bunun bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Koroner kalp hastalıklarını da içine alan CDKN2B-AS1 geninde kalıtsal polimorfizmler ile endometriozis arasındaki ilişki bu savı destekler niteliktedir (43).

### 2.1.6. Evreleme

Endometriozis tipik olarak Amerikan Fertilité Topluluğu (AFS) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından lezyon boyutu, konumu ve adhezyonların yaygınlığı kullanılarak hastalığın yayılımına göre “minimal”den “şiddetli”ye dört aşama şeklinde formüle edilmiş revize kriterlere göre sınıflandırılmaktadır (44) (Şekil 1). Ancak, evreleme sistemi ile semptomların şiddeti arasında bir korelasyon bulunmamaktadır (45). Endometriozisin temel tedavisi ektopik dokunun cerrahi olarak çıkarılması ve/veya ağrı semptomları ve enflamasyonu azaltmak için hormonal tedaviyi (örn. oral kontraseptifler, progestinler veya gonadotropin salıcı hormon (GnRH) analogları) içerir; ancak, bu tedaviler menopoz ilişkili semptomlar ve kontrasepsiyon gibi pek çok istenmeyen yan etkiyi beraberinde getirebilmektedir (33).



**Şekil 1:** Endometriozis evrelemesi (33). Endometrioziste revize Amerikan Fertilité Topluluğu ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği evreleme sistemi; konum, yayılım ve pelvik yapılarla ilişkili olarak hastalığın derinliğini dikkate alan bir puanlama sistemine dayalıdır (44). Uterus, fallop tüpleri ve overler gibi organlar ile ovaryan fossadaki yapılar, uterosakral ligamanlar, rektovajinal septum, Douglas poşu ve uterovezikal katlantı sıklıkla etkilenir. Lezyon boyutu milimetrik boyutlu punktat noktalardan birkaç santimetrelük nodüler yapılar

ve portakal büyüklüğündeki over kistlerine (endometrioma) kadar değişkenlik göstermektedir. Evre I (minimal, 1-5 puan) genellikle birkaç endometriotik odak veya adhezyonları içerir. Evre II (hafif, 6-15 puan) yalnızca birkaç derin peritoneal lezyon şeklinde veya yüzeysel lezyonlar ve film adhezyonlar ile kombinasyon halinde karşımıza çıkmaktadır. Evre III (orta, 16-40 puan) sıklıkla bir endometrioma izlenir, yüzeysel veya derin endometriozis odakları ve/veya dens adhezyonlar birlikte görülebilir. Evre IV (şiddetli, >40 puan) sıklıkla yukarıda sayılanların tamamı bulunur ve buna ek olarak bilateral ovaryan endometriom ve/veya minör veya gerçek pelvisin parsiyel veya komplet obliterasyonuna neden olan dens adhezyonlar görülmektedir. Önemli olarak, bu sisteme göre hastalığın şiddeti semptomların lokasyonu ve şiddeti ile korele değildir (33).

**Tablo 1:** Amerikan Üreme Tıbbı Derneğinin Endometriozis Sınıflaması

PERİTON	ENDOMETRİOZİS:	<1 cm	1-3 cm	>3 cm
		Yüzeysel	1 puan	2 puan
	Derin	2 puan	4 puan	6 puan
OVER	R – Yüzeysel	1 puan	2 puan	4 puan
	Derin	4 puan	16 puan	20 puan
	L – Yüzeysel	1 puan	2 puan	4 puan
	Derin	4 puan	16 puan	20 puan
	POSTERİOR CUL-DE-SAC OBLİTERASYONU	Parsiyel		Komplet
		4 puan		40 puan
OVER	ADHEZYONLAR:	<1/3	1/3-2/3	>2/3
		R – Hafif	2 puan	4 puan
		Yoğun	8 puan	16 puan
		L – Hafif	2 puan	4 puan
		Yoğun	8 puan	16 puan
TÜP	R – Hafif	1 puan	2 puan	4 puan
	Yoğun	4* puan	8* puan	16 puan
	L – Hafif	1 puan	2 puan	4 puan
	Yoğun	4* puan	8* puan	16 puan
*Tüplerin fimbrial ucu tamamen kapalı ise skor 16 kabul edilir.				

## 2.1.7. Endometriozis Kliniği

### 2.1.7.1. Belirti ve Bulgular

**Ağrı:** Endometriozis özgül semptomlar bulunmamaktadır; kadınlar asemptomatik olabilir veya bir çok farklı durumla ilişkilendirilebilecek değişken şiddette ağrı semptomları ile başvurabilmektedir. Endometriozis dismenore, sıklık veya sıklık olmayan abdominal ağrı ve cinsel ilişki esnasında veya sonrasında pelvik ağrı (derin disparoni) ile ilişkilidir. Ayrıca kadınlar sıklıkla barsak alışkanlıkları üzerinde kayda değer etkiler bildirmektedir. Bunlar arasında değişken konstipasyon ve ishal, barsak boşaltımında ağrı (disşezi) veya gaytada kan

(özellikle perimenstrüel dönem) sayılabilir. Bazı kadınlar rekürren ağrılı işemeden (dizüri) ve/veya idrarda siklik olarak kan görülmesinden (makrohematüri) şikayetçidir ve idrar yolları enfeksiyonuna dair doğrudan bir kanıt bulunmamasına rağmen bu kişilere birden fazla antibiyotik tedavi kürü uygulanabilmektedir. Bu tarz semptomlar endometriozis ile ilişkilendirilen interstisyel sistit/mesane ağrı sendromundan kaynaklanabilmektedir (46).

Diaframatik endometriozis göğüs ve omuz ağrısı ile ilişkilendirilirken, ileo-çekal veya periapendisyal bölgedeki endometriozisin ise karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve ishale yol açtığı bildirilmiştir (47; 48). Kesin mekanizması henüz anlaşılammış olsa da, endometrioziste sıklıkla görülen ancak çoğunlukla göz ardı edilen diğer bir semptom ise kronik yorgunluktur (43). Yapılan bir çalışmada endometriozis tanısı almış adolesan kadınların erişkin hastalara kıyasla ağrı semptomlarında bir farklılık olmadığı gösterilmiştir ancak, adolesanlarda ağrıyla birlikte mide bulantısının daha sık geliştiği bildirilmiştir (49). Ek olarak, çok sayıda çalışmada ağrı yoğunluğu ile endometriotik lezyonların yayılımı ve yerleşimi arasında bir korelasyon bulunmadığı tespit edilmiştir (45). Benzer şekilde, ağrının hissedildiği bölgeler ile cerrahi esnasında bulunan endometriozis alanları ve bunların yayılımı birbiriyle ilişkisiz bulunmuştur (50). Bu verilere uygun olarak, medikal ve cerrahi tedavi semptomların tamamen kesilmesini sağlamamaktadır (51), bu nedenle endometriozis ilişkili ağrı kompleks bir semptom olarak kabul edilmektedir.

Bu komplekslik bir adım ileri taşınacak olursa, ağrılı ve ağır periyotlar da dahil olmak üzere bazı 'endometriozis ilişkili' semptomlar eşlik eden adenomyozis kaynaklı olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda endometriozis ilişkili ağrıda peritoneal sıvıda bolca bulunan çeşitli kemokin ve sitokinler gibi periferik ağrı duyarlaştırıcıların bir kombinasyonunun rol oynuyor olabileceği bildirilmiştir, ek olarak santral duyarlaştırıcı mekanizmalar (beyinde yapısal ve hacimsel değişiklikler, otonom sinir sisteminde modifikasyonlar ve zararlı uyarımlara cevap olarak davranışsal ve santral cevapta değişiklikler) da muhtemel ilişkili bulunmaktadır (52; 53).

**Fertilite:** Endometriozisi olan kadınların, özellikle <35 yaştakilerin (genellikle over rezervi ve oosit kalitesi iyidir), yaklaşık %30-50'sinde fertilite sorunları bulunmaktadır (54). Buna karşılık olarak, infertil çiftlerde kadınların yaklaşık 1/3'ünde endometriozis tanımlanmaktadır. Bu bilgiler ışığında, endometriozis özellikle ağrı semptomları ile başvuran kadınlarda infertilitenin potansiyel bir sebebi olarak görülmelidir.

Endometriozis ilişkili yaygın adhezyonlar nedeniyle pelvik anatominin bozulması fertilizasyonu engelleyen mekanik bir engel oluşabileceği düşünülmektedir. Ek olarak, pelvisteki yapısal değişiklikler endometriozisli kadınlarda düşük ve obstetrik komplikasyon insidansındaki artışı açıklamada yetersizdir (55). Endometriozisin oosit kalitesi üzerine zararlı etkileri bulunduğu düşünülmektedir (56). Yapılan bir çalışmada endometriozis hikayesi olan donörlerden alınan oositlerin, tubal faktörlere, polikistik over sendromuna bağlı infertilite ve idiopatik infertilitesi olanlara kıyasla embriyo transferi başına gebelik oranı daha düşük bulunmuştur (57). İn vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan endometriozisli kadınların ovaryan stimülasyon esnasında elde edilen oosit sayısının az olduğu ve endometriozisi olmayanlara göre daha yüksek gonadotropin doz ihtiyaçları olduğu bildirilmiştir (58). Bu kadınlarda endometriozis over korteksine direkt olarak toksik bir etki yaratabilir veya overler endometrioma veya over kistlerinin cerrahi tedavisi gibi over cerrahisinin bir sonucu olarak hasar görebilir. Bu gibi cerrahi girişimlerin, folikül matürasyonunda rol alan postoperatif anti-Mülleryen hormon (AMH) düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (59).

#### **2.1.7.2. Tanı**

Klinisyenlerin büyük bölümü endometriotik lezyonların lokasyon, derinlik ve yayılımını tariflemeye AFS ve ASRM tarafından geliştirilen sınıflama sistemini kullanmaktadır. Bu sınıflama sonuçları evre I-IV arasında kategorize eden bir puanlama sisteminden ibarettir (Şekil 1). AFS/ASRM evreleme sistemine göre hastalık şiddeti semptomların şiddeti ve lokasyonu ile korelasyon göstermemektedir; buna göre, evre I (hafif) hastalığı olan kadınlarda şiddetli ağrı semptomları ve/veya infertilite gelişebilirken, evre IV (şiddetli) hastalığı olanlar asemptomatik seyredebilmektedir. Bu uyumsuzluk nedeniyle deneyimli klinisyenler bile endometriozisi tutarlı biçimde sınıflama ve raporlamada başarısız olabilmektedir (60). Ek olarak AFS/ASRM sınıflama sistemine herhangi bir ekstrapelvik endometriozis tutulumu dahil edilmemiştir. Bu nedenle diğer sınıflama sistemleri ileri sürülmektedir. Örnek olarak, ENZIAN sisteminde derin endometriozisin lokasyonu ve yayılımı tariflenmektedir (61). Ancak, bunların genel kullanımı muhtemelen kompleks olmaları nedeniyle güncel olarak her yerde kabul görmemiştir (62). Tanısal durumla ilişkili diğer bir zorluksa lezyonların küçük olması (birkaç milim) nedeniyle parietal periton ve pelvik organları tutan endometriotik dokuların baskın şekilde pelvik prezentasyonudur.

Pelvik endometriozis üç farklı kategoride karşımıza çıkabilmektedir: yüzeysel peritoneal endometriozis, endometrioma ('çikolata kisti') ve derin endometriozis (63). Bu kategorizasyon patogeneizde olası farklılıklar, anatomik dağılım ve morfolojik farklılıklar

(örn. glandüler epitelyal ve stromal hücrelerin dağılımında farklılık) gibi faktörlere dayanmaktadır. Böyle bir karakterizasyon her zaman basit değildir ve ektopik dokunun rengi, şekli ve derinliği arasında zayıf bir uyum vardır. Ancak, yeni moleküler verilerin ortaya çıkması ve derin fenotipleme, biyolojik örnek toplama ve işlemeye standardize bir yaklaşımın geliştirilmesiyle, daha iyi hedeflenmiş tedavi yaklaşımları sağlayacak şekilde, kanser veya otoimmün hastalıklardaki gibi endometriozisin fonksiyonel alt kategorizasyonu yapılabilmesi beklenilmektedir (33).

Endometiotik doku organların büyük bir kısmında yerleşim gösterebilmektedir. Nadir görülen abdominal bölgeler arasında skarlar (özellikle sezeryan sonrası), umbilikus ve subfrenik alan bulunmaktadır. Geniş kohort çalışmaları bulunmamasına rağmen, plevral endometriozis (torakal endometriozis sendromu) genellikle en sık görülen ekstra abdominal yerleşim olarak kabul görmektedir (64). Torakal endometriozis sendromuna ilişkin vaka raporları ve vaka serileri üzerine yapılan bir meta analizde kadınların bazen rekürren olabilen pnömotoraks (%72), hemotoraks (%14) ve akciğer kitlesi (%2) ile başvurduğu bildirilmiştir (65).

**Görüntüleme:** Endometriozis ilişkili semptomlara yönelik sıklıkla kullanılan görüntüleme yöntemleri ultrasonografi ve MRG'dir. Endometriomayı güvenilir bir şekilde tanımlayabilmesi veya dışlayabilmesi nedeniyle pelvik endometriozis değerlendirmesinde birincil yaklaşım olarak uygun olduğunda transvajinal ultrasonografi tercih edilmelidir (66). Bu tarz over kistleri içerisindeki kan ultrasonografi için fonksiyonellik sağlar ve genellikle 6-8 hafta içerisinde spontan geriler. Bu nedenle, ultrasonografik inceleme tekrarı genellikle önerilmektedir. Endometrioma, nadiren endometriozisin tek tezahürü olarak karşımıza çıkar ve sıklıkla daha yaygın ve derin endometriozisin ön belirteçidir (67). Ultrasonografi deneyimli bir operatör tarafından uygulandığında derin endometriozisin tespitinde ve dışlanmasında yüksek duyarlılık (%91) ve özgüllüğe sahiptir (%98) (68). Bir prospektif çalışmada laparoskopik cerrahi öncesi transvajinal ultrasonografi yapılan 198 kadın incelenmiş ve hem endometrioma hem de derin endometriozis açısından yüksek bir negatif prediktif değer elde edilmiştir (69). MRG derin endometriozis tespitinde eşit düzeyde başarılıdır (70) ancak maliyetli olması açısından ikinci basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmektedir (71).

Peritonyal endometriotik lezyonların tespitinde ultrasonografi, lezyon boyutlarının küçük olması nedeniyle büyük oranda başarısızdır. Transvajinal ultrasonografi esnasında

pelvik organların hareketsizliği (negatif ‘sliding’ bulgusu) gibi endometriozis ilişkili adhezyonların sekonder bulguları hastalık için bir ön belirteç olabilir ancak güvenilir değildir ve yalnızca deneyimli ellerde başarılı bulunmaktadır (72). Benzer şekilde 2003 yılında gerçekleştirilen prospektif bir çalışmada peritonyal hastalığın tanısında MRG duyarlılık ve özgüllüğü düşük bulunmuştur (73).

**Laparoskopi:** Laparoskopik cerrahi pelvik endometriozisin tanısında ve dışlanması için altın standart kabul edilmektedir (74). Ancak, görüntüleme yöntemlerine benzer şekilde, bu yaklaşım yüksek oranda operatör bağımlıdır (66). Abdomen ve pelvisin standart şekilde değerlendirilmesinde güncel klavuzlar uygulanmalıdır (75). Deneyimli bir cerrah tarafından uygulanan negatif bir laparoskopi yüksek düzeyde duyarlı bir yöntemdir ve genellikle hastada endometriotik lezyon bulunmadığını garantiler (76). Ancak, yapılan iki ayrı çalışmada negatif laparoskopisi olan kadınların %6’sında normal görünen peritondan alınan peritonyal biyopsi örneklerinde histolojik olarak endometriozis tespit edilmiştir (77). Bu lezyonların bir kısmını görünür kılmak için intraoperatif şartlarda intraperitonyal metilen mavisi kullanılabilir (78). Benzer yaklaşımla farklı dalga boylarında ışık kullanılan diğer yöntemler henüz test edilmektedir (79). Görsel olarak tanımlanmış endometriozis ideal olarak histoloji ile doğrulanmaktadır (66).

### **2.1.8. Hasta Yönetimi ve Tedavi**

Endometriozis tedavisinde güncel olarak kullanılan ilaçların tamamı hormonal kökenli olduğundan ve ovülasyonu engellediğinden, fertilitenin iyileştirilmesi birincil amaç olduğunda medikal tedavi önerilmemektedir. Aksine, birincil sorun olarak ağrı hedeflendiğinde, belli başlı hastalar için cerrahi endikasyonu olabilsen de medikal tedavi fayda sağlamaktadır. Endometriozis uzun süreli bir hastalıktır, doğal seyri tam olarak bilinmemektedir ve hastanın yaşı, semptom profili, fertilitate isteğine bağlı olarak uzun dönem tedavi gerektirebilir (80).

### **İnfertilite**

Mekanik olarak, yaygın pelvik endometriozis oositlerin fallopi tüplerine ulaşmasını potansiyel olarak engelleyebilen anatomik distorsiyonlara neden olabilmektedir. Biyokimyasal olarak, endometriozis, moleküler süreç net olmasa da, oosit kalitesi (56) veya endometrial reseptiflik (81) üzerine zararlı etkiler oluşturabilir.

Gebe kalmak isteyen kadınlar için tedavi seçenekleri arasında aktif gözlem, cerrahi veya yardımcı üreme teknikleri (YÜT) bulunmaktadır. Hormon tedavisi kullanımı endometriozis ilişkili ağrı tedavisinde temel yaklaşımlardan biri olmakla birlikte kontraseptif etkilerinden dolayı gebelik istemi olan kadınlarda kontraendikedir. Genel infertilite taramasının bir parçası olarak, over rezervi, ovülasyon, tubal fonksiyon ve partnere ait semen değerlendirilmelidir (33).

**Aktif Gözlem:** Kayda değer pelvik ağrısı bulunmayan ve ovaryan rezerv, ovülasyon, fallop tüp açıklığı, partnere ait semen gibi parametreleri normal sınırlarda olan infertil kadınlarda, özellikle de yalnızca kısa bir dönem infertilitesi olan genç hastalarda, aktif gözlem anlamsız bir yaklaşımdır. Yaşlı hastalarda, özellikle klinik muayenesi, görüntülemesi veya geçirilmiş cerrahi hikayesi anatomik bozulmayla sonlanmış daha yaygın bir hastalığı düşündüren kişilerde aktif gözlem süresini kısaltıp YÜT ve/veya cerrahiye yönelmek fayda sağlayabilmektedir (33).

**Cerrahi:** Cerrahi tedavide endometriotik dokunun ortadan kaldırılması, anatominin normalize edilmesi veya geliştirilmesi ve pelviste istenmeyen inflamatuvar bir ortam oluşumuna katkı sağlayan lezyonların temizlenerek fertilitenin potansiyel olarak artırılması amaçlanmaktadır. İdeal olarak, cerrahi özel merkezlerde bir infertilite uzmanı tarafından gerçekleştirilmelidir. Ancak cerrahi, anatomik bozulmayı ve biyokimyasal sorunları tamamen ortadan kaldırmayabilir ve over fonksiyonlarını bozarak (over rezervini azaltarak) veya daha ileri adhezyonlar yaratarak fertilitayı olumsuz yönde bile etkileyebilir. Cerrahi düşünüldüğünde, fayda ve zarar dengesi gözetilmeli, YÜT gibi alternatif tedavi seçenekleri açısından hasta bilgilendirilerek uygun bir seçim yapılması gerekmektedir (33).

AFS/ASRM evre II endometriozisi olan hastalarda, operatif laparoskopi, tanısal laparoskopiye kıyasla spontan gebelik oranlarını kayda değer düzeyde artırmaktadır (82). Ancak, 9-12 aylardaki kümülatif gebelik oranları yalnızca %18'den %26 düzeyine yükselebilmıştır (83). Bu açıdan, cerrahinin riskleri ve maliyeti düşünüldüğünde ve tek bir YÜT girişiminin genellikle benzer başarı oranları sağladığı göz önünde bulundurulduğunda bu düzeyde hafif bir artış makul bulunmayabilir (84). Cerrahinin hiç tedavi girişimi olmamasından daha iyi olduğuna ilişkin objektif kanıtlar bulunsa da, AFS/ASRM evre I/II endometriozis hastalarında cerrahi fertilitayı iyileştirmek için her zaman en iyi tercih olmayabilir. AFS/ASRM evre III/IV endometriozis hastalarında cerrahinin değerini araştırmış randomize bir deney bulunmamaktadır. Ancak, AFS/ASRM evre IV endometriozisi olan ve

tubal adhezyonları bulunanlarda evre II endometriozise kıyasla elde edilen fayda daha düşük bulunmuştur (85); bu nedenle, YÜT gibi alternatif tedaviler bu hasta grubunda şiddetli ağrı ve büyük bir endometrioma (rüptüre olabilir veya oosit geçişini engelleyebilir) veya malignite şüphesi olmadıkça tercih edilebilmektedir.

Endometriumlarda laparoskopik rezeksiyon, daha önce raporlanmış subfertilitesi olan kadınlarda ablasyona kıyasla hem kist hem de ağrı semptomlarında rekürrensi daha düşüktür ve müteakip spontan gebelik oranlarını artırmaktadır (86). Bu bulgular, tanımlanabilen diğer infertilite faktörleri bulunmayan endometriumlu kadınlarda cerrahinin spontan gebelik ihtimalini artırdığını düşündürmektedir ancak; over rezervinin olası bir istenmeyen sonuç olarak azalma ihtimali akılda bulundurulmalıdır (87). Derin endometrioziste (rektovajinal endometriozis, mesane ve/veya barsak endometriozisi gibi), infertilite için yapılan cerrahinin faydası tartışmalıdır (88) ancak güncel retrospektif gözlemsel çalışmalarda fayda sağladığı ortaya atılmaktadır (89).

Klinik bir araç olan Endometriozis Fertilite İndeksi (EFI) hastanın yaşı, infertilite süresi, gebelik hikayesi, ASF/ASRM skoruna göre endometriozis şiddeti ve tuba, fimbria ve overlerin görünümü temel alınarak geliştirilmiş ve farklı merkezlerde onaylanmıştır. Bu araç vasıtasıyla, cerrahi olarak raporlanmış endometriozisi olan kadınlarda spontan gebelik ihtimali tahmin edilebilmektedir (90).

**YÜT Dışı Tedaviler:** Elde edilen veriler endometriozisli kadınlarda süperovülasyon/intrauterin inseminasyonun (SO/IUI) etkili olabileceğini göstermektedir (91). Özellikle fertilite tedavisi arayışındaki AFS/ASRM evre I/II endometriozisli hastalarda hem ASRM (83) hem de Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) (66) YÜT dışı bir tedavi yöntemi olarak SO/IUI'yi önermektedir. Ancak, İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE), 2013 yılında yayınladığı klavuzda IUI tedavisini rutin olarak önermemektedir (92). Alternatif olarak, diğer kurumlar da, özellikle over rezervi azalmış endometriozisli hastalarda birinci basamak yaklaşım olarak SO/IUI yerine YÜT önermektedir (6). Endometriozisli kadınlarda SO/IUI tedavisinin faydalarının endometriozisi olmayanlara göre daha düşük bulunması bu yaklaşımın temel dayanağıdır (93). Dahası, SO/IUI'nin özellikle endometriozis ilişkili infertilitede maliyet etkin bir yaklaşım olmadığı kabul edilmektedir (94; 95).

**YÜT:** In vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme teknikleri (YÜT) üremede fallop tüplerine ait patolojileri bypass etmektedir ve güncel olarak endometriozis ilişkili

infertilitesi olanlara önerilebilecek en başarılı tedavi yöntemidir (66; 83). Daha önce belirtildiği üzere, endometriozisin YÜT sonuçlarını olumsuz yönde etkilediği öne sürülmektedir (96); ancak, YÜT dışı tedavilerle kıyaslandığında, YÜT özellikle pelvik anatomisi bozulmuş olan endometriozis hastalarında doğurganlığı daha fazla artırmaktadır. YÜT ayrıca konsepsiyon sağlama süresini en aza indirmektedir, bu nedenle over rezervleri oldukça azalmış kadınlarda önerilmektedir. YÜT öncesi GnRH agonistleri (97) veya kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı ile (98) uzamış hormonal downregülasyon formunda medikal tedavi YÜT sonuçlarını iyileştirmektedir ve ASRM ve ESHRE tarafından göz önünde bulundurulması önerilmiştir (66; 83). Ancak, bu alanda yürütülen küçük çaplı olmuştur ve medikal tedavinin YÜT başlangıcını geciktirdiği, bu nedenle özellikle reproduktif dönemin sonlarındaki hastalarda sonlanımı etkileyebileceği akılda bulundurulmalıdır. Güncel olarak embriyonel veya ovaryan dokunun kryoprezervasyonunun, ovaryan yetmezlik riski yüksek hastalarda alternatif bir yaklaşım olabileceği tartışılmaktadır (99).

**YÜT Öncesi Cerrahi:** YÜT öncesi endometriozisin cerrahi tedavisinin faydası tartışmalıdır. Endometrioma yönelik olarak, YÜT öncesi cerrahi çıkarımın gebelik oranlarını iyileştirdiğine dair bir kanıt bulunmamaktadır (97). Ek olarak, over cerrahisinin over rezervini azaltarak YÜT sonlanımlarını olumsuz hale getirebildiğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (100). Bu nedenle, YÜT öncesi cerrahi yapılmaması kuralı hem ASRM hem de ESHRE klavuzlarınca özellikle over rezervi azalmış hastalar için ileri sürülmüştür (66; 83; 6). Ancak, YÜT esnasında yerinde bırakılan endometrioma enfekte, rüptüre olabilmekte ve foliküllere erişimi kısıtlayabilmektedir; klinisyenler, konstervatif tedavi tercih ederken bu tarz durumlardan haberdar olmalıdır.

Derin endometrioziste, YÜT öncesi cerrahi tedavinin gebelik oranlarını iyileştirdiği ileri sürülmektedir (101), ancak bu anlamda kanıtlar çok kısıtlıdır. Cerrahi ile ayrıca ağrı azaltılabilir ve gizli maligniteler tespit edilebilir ancak operatif risklere göre bir denge gözetilmelidir (36). YÜT öncesi cerrahi tüm hastalar için garanti edilmez, ancak ağrısı ve büyük endometriomu olanlarda veya malignite güvenilir bir şekilde dışlanamadığında düşünülmelidir (6).

**Obstetrik Sonlanım:** Güncel literatür, endometriozis ile obstetrik ve neonatal sonlanım arasındaki ilişkiye odaklanmış ve plasenta previa, preterm doğum, gestasyonel yaşa göre küçük doğum, sezeryan ihtiyacı ile korelasyonlar bildirilmiştir (102). Gebelikte spontan hemoperitonyum, pelvik endometriozis ile de güçlü bir ilişkisi olan, gebeliğin nadir ancak

potansiyel olarak ölümcül bir komplikasyonudur (103). Bu gözlemlerden bazıları, endometriozisli kadınlarda eşlik eden adenomyozis sıklığının yüksek olmasıyla açıklanabilir (104). Enflamasyona bağlı değişiklikler endometrial ve sistemik düzeyde gerçekleşebileceğinden pro-enflamatuar çevre de zayıf obstetrik sonlanıma katkı sağlayabilir. Ek olarak, endometriozisli hastalarda kontrollere kıyasla uterin kontraksiyonların frekansı, amplitüdü ve bazal tonusu daha yüksek bulunmuş, iç myometrial tabaka özelliklerinin değiştiği tespit edilmiştir ve bu farklılıkların zayıf obstetrik sonlanıma katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (102).

### **Ağrı**

Endometriotik implantlar sıklıkla çevre yapılarda mekanik bozulmalara ve fibroze yol açar ve bu durum ağrıya neden olabilir (105). Endometriozis, lezyon içerisine doğru sinir liflerinin büyümesini de indükler. Bu durumun santral sinir sistemindeki nöron aktivitesini etkileyebileceği öne sürülmektedir (106). Ancak, persistan pelvik ağrısı olan kadınlarda minimal endometriozis gözlenmesi nedensellikten ziyade tasadüfi bir bulgu olabilir. Endometriozis ilişkili ağrı tedavisinde medikal ve/veya cerrahi yaklaşımlar bulunmaktadır.

**Medikal Tedavi:** Endometriozis östrojen bağımlı bir hastalık olduğundan, endometrioziste medikal tedaviler hipoöstrojenik veya hiperproöstrojenik bir durum yaratma üzerine odaklanmaktadır. Ancak, medikal tedavi hastalığı erdike etmemektedir ve tedaviye ara verilmesi halinde lezyon ve semptomlar sıklıkla yeniden gelişmektedir (107). Tedavi seçimi etkinlik, yan etkiler, uzun dönem güvenlik, maliyet ve erişilebilirliğe dayanarak yapılmalıdır (66).

Kombine oral kontraseptifler içerisinde östrojen ve progestin bulunur; KOK'lar gonadotropin sekresyonu üzerine santral inhibisyon oluşturur, ovülasyonu engeller ve overlerden östrojen sekresyonunu azaltır. KOK'lar hiper-proöstrojenik bir durum yaratabilir ve desidüalizasyonu indükler, böylelikle ektopik endometrium atrofik hale gelir (108). Ek olarak, östrojen bileşeni gonadotropin sekresyonunun santral inhibisyonuna neden olarak ovülasyonu engeller ve serum östrojen düzeylerini azaltır. KOK'ların siklik kullanımından ziyade devamlı kullanımı amenoreye yol açar, bu durum özellikle dismenoresi olan kadınlarda faydalıdır (66). Endometriozis ilişkili ağrıda KOK'ların etkinliğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (109) ve güncel olarak endometriozis uzun dönem tedavisinde birinci basamak olarak reçete edilmektedir (107).

KOK'lara benzer olarak, yalnız progesteron içeren preparatlar endometrial implantlarda atrofi yaratmaktadır (108). Medroksiprogesteron asetat, norethisteron asetat ve dienogest birinci basamak tedavide KOK kullanımını açısından kontraendikasyonları olan kadınlarda sıklıkla reçete edilmektedir (110; 111; 112). Levonorgestrelli rahim içi araçlar (LNG-RIA) da dismenore tedavisinde etkilidir (113).

Hipofiz fonksiyonunu baskılamak için sürekli olarak kullanılan GnRH agonistleri hipo-östrojenik bir durum yaratır ve ağrıya karşı oldukça etkilidir (114). Ancak, kemik mineral yoğunluk kaybı ve sıcak basması, gece terlemesi gibi vazomotor semptomları içeren yan etkileri bulunmaktadır (115). Bu nedenle bu ilaçların uzun dönem kullanımı kısıtlıdır. GnRH agonistlerinin bırakılması semptomların tekrarlamasına neden olduğundan, bu ilaçların kullanım sürelerini uzatmak için tedaviye düşük doz östrojen ve progestin eklenmesi önerilmektedir (116). Ancak, GnRH agonistlerine ek olarak böyle bir tedavi rejimi pahalı olmakla birlikte birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen veya obezite ve pulmoner hastalık gibi yüksek riskli cerrahi adayları kategorisine girecek durumları bulunan yalnızca seçili hastalarda önerilmektedir (107).

2017 yılında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, bir oral GnRH antagonisti olan elagolixsin endometriozis ilişkili ağrıda etkili olduğu gösterilmiştir (117). GnRH agonistlerine benzer şekilde, GnRH antagonistleri gonadotropin sekresyonunu inhibe eder ve hipo-östrojenik bir durum oluşturur, bununla birlikte östrojeni hızla düşürerek FSH ve LH hormon sekresyonunun ani yükselişine neden olmazlar (118). Hormon tedavisine ek olarak sıklıkla NSAII (non-steroidal anti inflamatuvar ilaçlar), parasetamol veya çeşitli opioidlerle direkt analjisi sağlanır. Güncel olarak incelenen ilaçlar arasında aromataz inhibitörler, selektif progesteron (veya östrojen) reseptör modülatörleri, immün modülatörler ve antianjiyojenik ajanlar bulunmaktadır (119).

**Cerrahi Tedavi:** Endometriozisin cerrahi tedavisinde tüm görünen hastalığın ortadan kaldırılması ve anatominin onarılması hedeflenmektedir; semptomlar cerrahi sonrası tekrarlayabilse de, ağrı üzerine etkisi genellikle tatmin edicidir (120). Cerrahi öncesinde sağlanabilecek fayda ile komplikasyon ve rekürrens riski arasında bir denge kurulmalıdır. Konservatif cerrahi (overler ve uterus korunarak lezyonların rezeksiyonu), endometriozisli kadınların büyük kısmında gebelik istemi olduğundan genellikle tercih edilen yöntemdir. Peritoneyal endometriozis ve endometriomlar güvenli bir şekilde çıkarılarak fertilitate açısından fayda sağlanabilir ve ağrı sağaltımı yapılabilir (66). Uterosakral ligaman, mesane veya vajen

yerleşimli derin endometriozis eksizyonu da etkilidir, ancak bu prosedürler karmaşıktır ve özellikle eş zamanlı barsak rezeksiyonu olan durumlarda komplikasyon riski yüksektir (104). Barsak veya üreteral obstrüksiyona neden olan derin endometriozis, irreversibl fibrozise bağlı olarak medikal tedavinin etkisiz kalması nedeniyle rezeksiyon ve/veya anastomoz gerektirebilmektedir (105); bu hastalarda, kolorektal ve ürolojik cerrahiyi de içeren multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir (105). Laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu pelvik ağrıda faydasız olup herhangi bir ek fayda da sağlamamaktadır (121). Presakral nörektomide uterusun sempatik inervasyonu kesintiye uğratılmaktadır ve bu operasyon dismenorenin azaltılmasında önerilmektedir ancak kanama ve postoperatif konstipasyon riski göz önünde bulundurulmalıdır (83).

Cerrahinin geçici olarak tatmin sağlayan etkilerine rağmen, hastalık ve semptomlar cerrahi sonrası tekrar edebilmektedir (122), bununla birlikte semptomların tekrar etmesi her zaman hastalık rekürrensini göstermez; bu durumda eşlik eden adenomyozis veya santral ağrı sensitizasyonu araştırılmalıdır. Konservatif cerrahiyi takiben medikal tedavi rekürrensi sınırlamada hayatidir (80; 123). Tercihen gebelik istemi olana kadar uzun dönem KOK veya progesterin kullanımı önerilmektedir (123).

### **2.1.9. Endometriozis Hastalarında Yaşam Kalitesi**

Endometriozis ilişkili semptomların endometriozisi olan kadınlar ve ailelerinin yaşamlarında önemli bir yük oluşturduğu bilinmektedir. 1999-2006 yılları arasında endometrioziste sağlık ilişkili yaşam kalitesini (SİYK) inceleyen 20 farklı çalışmanın bir sistematik derlemesinde, endometriozisin psikolojik ve sosyal fonksiyonlanımda önemli düzeyde bozulma ve ağrı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (124). Ancak, endometrioziste SİYK karakterizasyonu için hastalık spesifik araçlar çalışmaların çoğunda kullanılmamıştır ve az bir kısmında infertilitenin SİYK üzerine etkisi veya adolesanlar üzerinde endometriozisin etkisi değerlendirilmiştir (33).

2011 yılında, endometriozis veya tubal sterilizasyon düşündürülen ağrı veya infertilite semptomları için ilk kez laparoskopik girişimde bulunulan 1418 kadın üzerinde yürütülen çok merkezli bir çalışmada, endometriozisi olmayan veya tubal sterilizasyonu olan asemptomatik kadınlara kıyasla endometriozisli semptomatik kadınlarda fiziksel (fakat mental olmayan) SİYK skorlarının (36 elemanlı Kısa Form Sağlık Anketi (SF-36) ile ölçülen) belirgin düzeyde azaldığı rapor edilmiştir (8). Tanısal gecikme, bir takım semptomlar için iyileştirmeler yapıldıktan sonra bile, SİYK skorlarında anlamlı bir azalma ile ilişkili bulunmuştur.

Semptomların çalışmada ve çalışma dışındaki efektiflik üzerine etkilerini ve iş dışı diğer aktiviteleri sürdürme kabiliyetini değerlendiren bir araç olan Çalışma Üretkenliği ve Aktivite İndeksi (WPAI) kullanılarak yapılan ölçümlerde, endometriozisli her kadının temelde çalışırken efektifliğinin azalmasına bağlı olarak haftalık ortalama 11 iş saati kaybı yaşadığı belirlenmiştir (8). Sonuç olarak, endometriozisin birey ve toplum üzerinde önemli bir sosyo-ekonomik etkisi vardır. 2012 yılında yapılan bir çalışmada endometriozis ilişkili semptomları olan kadınlarda ortalama yıllık giderler ve SİYK ölçümleri yapılmış ve her kadın için yaklaşık 9,579 euroluk bir kaybın olduğu ve bunun üçte ikisinin yalnızca üretkenlik kaybı nedeniyle oluştuğu belirlenmiştir (125). Bu durum, endometriozisi ekonomik kayıp açısından tip 2 diabetes mellitus, Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi diğer kronik hastalıklarla aynı kategoriye yerleştirmektedir (125).

SF-36 gibi jenerik SİYK enstürmanları endometriozisli kadınlar için önemli açılardan tamamını yakalamakta yetersiz kalmaktadır. Endometriozise özgü bir yaşam kalitesi ölçeği olan Endometriozis Sağlık Profili (EHP)-30 geliştirilmiş ve daha kısa bir form olan EHP-5 onaylanmıştır (126; 127). EHP-30 hastalık ile uyumlu 30 anket aracı ve 5 skalada (ağrı, kontrol ve güçsüzlük, emosyonel iyilik hali, sosyal destek ve benlik imajı) endometriozis ilişkili yaşam durumunu ölçmektedir. Daha ileri 23 soruda (modüler anket) cinsel ilişki, çalışma, çocuklarla ilişki, tıp mesleğine karşı duygular, tedavi ve infertilite alanları incelenmektedir. EHP-30'un hasta sonlanımlarındaki değişikliklere duyarlı olduğu gösterilmiştir (128), bu da anketi endometriozise özgü klinik deneylerde kullanıma elverişli kılmaktadır.

Ek olarak, dismenore, menstürel olmayan pelvik ağrı ve dispareni ile ilişkili 5 çekirdek araç ve cinsel aktivite, günlük aktiviteler ve kurtarıcı ilaç kullanımına ilişkin 6 ek araçtan oluşan bir endometriozis ilişkili ağrı günlüğü (EPDDv3) geliştirilmiştir (129). Bu aracın güvenilirliği, yapısal geçerliliği ve değişimi tespit yeteneği henüz test aşamasındadır.

## **2.2. Endometrioziste Depresyon ve Psikiyatrik Problemler**

Endometriozis semptomları sıklıkla hastaların psikolojik ve sosyal fonksiyonlanımını etkilemektedir. Bu nedenle, endometriozis sosyal ilişkileri, cinselliği ve akıl sağlığını önemli düzeyde olumsuz etkileyen bir kondüsyon olarak görülmektedir. Semptomların şiddetini belirlemede psikolojik faktörlerin önemli bir rolü vardır ve endometriozisli kadınlar yüksek düzeyde anksiyete, depresyon ve diğer psikiyatrik bozukluklardan şikayetçidir. Ek olarak, endometriozis kronik pelvik ağrının en önemli nedenlerinden biridir; endometriozisli kadınlar

dismenore, disparoni, menstürel olmayan (kronik) pelvik ağrı, ovülasyon ağrısı, disşezi ve dizüri gibi geniş bir aralıktaki pelvik ağrılardan etkilenmektedir. Çeşitli çalışmalarda kronik pelvik ağrının endometriozisli kadınlarda yaşam kalitesi ve psikolojik iyilik hali üzerindeki etkileri incelenmiştir. Elde edilen verilere göre, pelvik ağrı deneyimi endometriozisin önemli bir bileşenidir ve etkilenen kadınlarda emosyonel fonksiyonlanımı kayda değer şekilde olumsuz etkileyebilmektedir. Yüksek düzeyde anksiyete ve depresyonun ağrının şiddetini artırabileceği gösterilmiştir. Ağrı algısı ve psikolojik faktörler arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (130).

## 2.2.1. Depresyon Tanım, Epidemiyoloji ve Kliniği

### 2.2.1.1. Tanım

Çökkünlük (depresyon), derin üzüntülü, bazen de hem üzüntülü hem bunaltılı bir duygudurumla birlikte düşünce, konuşma, devinim ve fizyolojik işlevlerde yavaşlama, durgunlaşma ve bunların yanı sıra değersizlik, küçüklük, güçsüzlük, isteksizlik, karamsarlık, duygu ve düşünceleri ile belirli bir sendromdur (131). Bu sendrom, bilişsel ve duygusal alanlarla ilgili olan birçok belirti kümesini kapsamaktadır. Depresyonu bir sendrom olarak ayıran, bu belirtilerin süreklilik göstermesi ve klinik olarak belirgin sıkıntıya yol açması veya toplumsal açıdan, işle ilgili alanlarda veya diğer önemli işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olmasıdır (132).

DSM 5'te depresif bozuklukların tanısında kullanılmak üzere tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2:** Majör depresif epizot için DSM-5 tanı kriterleri.

<b>A.</b> Aynı iki haftalık periyot esnasında aşağıdaki semptomlardan beş veya daha fazlasının varlığı ve daha önce var olan fonksiyonellikte bir değişim; semptomlardan en az biri (1) deprese duygudurum veya (2) ilgi – zevk kaybı olmalıdır. (NOT: Başka bir medikal kondüsyona net bir şekilde atfedilebilen semptomlar dahil edilmemelidir.)	
	1) Neredeyse her gün, günün büyük kısmında deprese duygudurumun ya sübjektif bildirimler (üzgün, boş, umutsuz hissetme gibi) ya da başkaları tarafından yapılan gözlemlere (ağlamaklı görünüm gibi) dayalı olarak ifade edilmesi. (NOT: Çocuk ve adolesanlarda asabi duygudurum olarak ifade edilebilir.)
	2) Neredeyse her gün, günün büyük kısmında aktivitelere karşı tamamen veya tama yakın zevk veya ilgi kaybı (sübjektif ifade veya gözlemlerle).
	3) Neredeyse her gün, diyet yapmadan ciddi kilo kaybı/kilo alımı veya iştahta azalma/artma (NOT: Çocuklarda beklenen kilo alımını sağlayamama olarak ifade edilebilir.)
	4) Neredeyse her gün, insomni veya hipersomni.
	5) Neredeyse her gün, psikomotor ajitasyon veya retardasyon (başkaları tarafından gözlemlenebilen düzeyde)
	6) Neredeyse her gün, yorgunluk veya enerji kaybı

	7) Neredeyse her gün, değersizlik ya da aşırı/uygunsuz suçluluk duygusu (sanrısız olabilir) (sadece kendini kınama ya da hasta olma konusunda suçluluk duyma değil)
	8) Neredeyse her gün, düşünme ya da konsantre olmada azalma ya da kararsızlık (sübjektif ifadeyle ya da başkaları tarafından gözlemlenerek)
	9) Tekrarlayan ölüm düşünceleri (sadece ölüm korkusu değil), belirli bir plan olmaksızın tekrarlayan intihar düşüncesi ya da intihar girişimi veya intihar için özel bir plan
<b>B.</b> Semptomların klinik, mesleki veya diğer önemli iş alanlarında klinik olarak önemli sıkıntılara veya bozulmalara neden olması	
<b>C.</b> Bu bölüm, bir maddenin veya başka bir tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine atfedilemez. (NOT: A'dan C'ye kadar olan kriterler, majör bir depresif atağı temsil eder.) (NOT: Önemli bir zarara verilen cevaplar arasında (örneğin, yasaklama, maddi harabiyet, doğal afet, ciddi bir tıbbi hastalık veya engellilikten kaynaklanan kayıplar) yoğun üzüntü duyguları, kayıplar hakkında ruminasyon, uykusuzluk, iştahsızlık ve kilo kaybı bulunabilir. Bu semptomlar anlaşılabilir olsa da ya da kayda değer bir şekilde uygun görünse de, önemli bir kaybın normal cevabına ek olarak majör bir depresif atak mevcudiyeti de dikkatle düşünülmelidir. Bu kararda kaçınılmaz olarak, bireyin tarihine ve zarar bağlamında sıkıntıların ifadesi için kültürel normlara dayanan klinik yargılamanın uygulanması gerekmektedir.)	
<b>D.</b> Majör depresif epizodun oluşumu şizoaffektif bozukluk, şizofreni, şizofreniform bozukluk, sanrılı bozukluk ya da diğer belirtilmiş ve belirtilmemiş şizofreni spektrumu ve diğer psikotik bozukluklarla daha iyi olarak açıklanamaması	
<b>E.</b> Bir hipomanik veya manik epizodun hiçbir zaman olmayışı	

### 2.2.1.2. *Epidemiyoloji*

Depresyon dünya çapında oldukça yaygın bir hastalıktır ve prevalansı gün geçtikçe artış göstermektedir (133). Araştırma yöntemleri ve popülasyonlardaki farklılığa bağlı, değişen oranlar olmasına rağmen depresif bozuklukların toplumdaki sıklık ve yaygınlığının yüksek olduğuna dair görüşler ortaktır. Her yaşta görülmekle birlikte, orta yaşlar ve özellikle de 25-44 arası yaşlarda daha fazla izlenmektedir (134). Yaşam boyunca depresyon, 18-29 yaşları arasında %12,02 oranında, 30-44 yaşları arasında %14,03 oranında, 45-64 yaşları arasında %15,91 oranında görülürken, 65 yaşından sonra azalmaya başlar ve 65 yaş ve üstü yaşlarda %8,19 oranında görülmektedir (135). Son yıllarda 5-12 yaşları arasında, hatta daha küçük çocuklarda da yetişkinlerdeki klinik görünüme uyan duygudurum bozukluklarının görüldüğü bilinmektedir (136).

### 2.2.1.3. *Klinik Belirti ve Bulgular*

Depresyonda ortaya çıkabilen belirtiler arasında şunlar bulunmaktadır (137);

- Depresif duygudurum
- İlgi ve zevk kaybı

- İştah ve kilo alımında değişiklikler
- Uyku bozuklukları
- Yorgunluk veya enerji kaybı
- Nörokognitif disfonksiyon
- Psikomotor ajitasyon veya retardasyon
- Değersizlik veya aşırı düzeyde suçluluk hissi
- İntihara yönelik düşünce ve davranışlar

Daha önce zevk alınan aktivitelerde ilgi veya zevk kaybı (anhedoni) da unipolar majör depresyonun kardinal bir semptomudur (132). Hastalar olayları, hobileri ve aktiviteleri daha az ilgi çekici veya eğlencesiz olarak tecrübe etmektedirler ve “artık umursamadıklarını” ifade edebilirler. Ek olarak hastalarda libido veya sekse olan ilgi de azalabilmektedir (137).

Uyku bozukluğu unipolar majör depresyonda sıklıkla meydana gelen bir durumdur ve kalıcı depresif bozukluk, premenstrual disforik bozuklukta da görülebilmektedir (132). Uyku ile ilişkili bozukluklar insomni veya hipersomni şeklinde kendini gösterebilir. Depresif hastaların pek çoğu uykularını tazeleyici olmayan şekilde tarifler ve sabahları yataktan kalkmakta zorlandıklarını ifade ederler (137).

### **2.2.2. Endometriozis Hastalarında Anksiyete ve Depresyon**

Endometriozis ile psikolojik hastalıklar arasında çeşitli çalışmalarda ilişki rapor edilmiştir. Pope ve ark. endometriozisin özellikle depresyon, anksiyete, psikososyal stres ve yaşam kalitesinin zayıflaması gibi geniş çaplı psikiyatrik semptomlarla ilişkili olduğunu belirtmiştir (138). Güncel literatüre göre, depresyon ve anksiyete endometriozis ile en sık ilişkili bozukluklardır (139; 140). Bu bağlamda, Low ve ark. Endometriozis ile ilişkili spesifik bir psikolojik profil ihtimalini araştırmıştır (141). Bu çalışmada 40’ında endometriozis ve 41’inde diğer jinekolojik problemler bulunan ve pelvik ağrısı olan toplam 81 kadın incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, endometriozis hastalarında diğer jinekolojik sorunları olan kadınlara göre psikotizm, içe dönüklük ve anksiyete skorları daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak, Laganà ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada endometriozisli 166 hastada yaşam kalitesi, öfke gibi negatif emosyonlar, anksiyete ve depresyon, ve olası psikopatolojik komorbiditeler araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, bu hastalarda somatizasyon, depresyon, hassaslık ve fobik anksiyete endometriozisi olmayanlara göre daha fazla görülmüştür (142). Dahası, aynı araştırmacılar endometriozisli kadınların anksiyete düzeylerinde yükseklik ve yaşam kalitesinde önemli derecede azalma ile karakterize olduğunu

tespit etmişlerdir. Chen ve ark. depresyon veya anksiyete bozukluğu tanısı almış endometriozisli kadınlar üzerinde yaptığı çalışmada endometriozisin depresyon ve anksiyete bozukluğu gelişiminde risk artışı ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (143; 144).

Bu verilerle tamamen uyumlu olarak, Sepulcri Rde ve do Amaral yaptığı çalışmada pelvik endometriozisi olan 104 kadında depresif semptomlar, anksiyete ve yaşam kalitesini incelemiş, %86.5'inin depresif semptomları olduğunu, %87.5'inin anksiyetesi olduğunu ve psikiyatrik semptomların endometriozis evresiyle ilişkili olmadığını tespit etmişlerdir (145). Bu çalışmada, depresif semptomlar ile yaş pozitif korelasyon göstermekteyken, anksiyete ve yaş arasında bir ilişki kurulamamıştır (138; 145). Bununla birlikte diğer araştırmacılar endometriozisli kadınların %29'unun orta-şiddetli düzeyde anksiyete semptomları gösterdiğini ve %14.5'inde depresyon bulunduğunu bildirmişlerdir (139).

Özet olarak, literatür endometriozisli kadınlarda anksiyete, depresyon ve psikopatolojik semptom insidansının önemli düzeyde olduğunu doğrulamaktadır. Bu komorbiditeler semptomların şiddetini ve etkilenen kadınlarda sağlık ilişkili yaşam kalitesini etkileyebilmektedir (130).

### **2.2.3. Endometriozis ve Diğer Psikiyatrik Problemler**

Endometriozis ile psikolojik bozuklukların ilişkisini değerlendirirken kronik pelvik ağrı (KPA) dikkate alınması gereken önemli bir değişkendir. KPA; pelvik bölgede, sürekli olan veya 6 aylık periyotlarla tekrarlayan, malignite dışı ağrı olarak tanımlanmaktadır (146). Endometriozis, KPA'nın en yaygın nedenlerinden biridir; endometriozisli kadınlar dismenore, disparoni, menstürel olmayan (kronik) pelvik ağrı, ovülasyon ağrısı, disşezi ve dizüri gibi geniş bir aralıktaki pelvik ağrılardan etkilenmektedir (147). Ağrının endometriozis evresinden bağımsız olduğu göz önünde bulundurulursa, hafif endometriozisli kadınlarda yoğun pelvik ağrı görülebilirken daha şiddetli endometriozisi olanlarda akut/kronik ağrılar daha az gelişebilir (148). Bu bulgular endometriozisli kadınlarda ağrı deneyimini etkileyebilecek psikolojik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir (149). Pelvik ağrının kadınların mental sağlık ve yaşam kalitesi üzerinde önemli negatif etkileri olduğu gösterilmiştir; özellikle, pelvik ağrıdan şikayetçi kadınların anksiyete ve depresyon düzeylerinin yüksek olduğu, çalışma kabiliyetinde kayıp yaşadığı, sosyal aktivitelerinin kısıtlandığı ve yaşam kalitelerinin düştüğü bildirilmektedir (130). Çeşitli çalışmalarda, endometriozis ile pelvik ağrı ve depresyon veya anksiyete bozuklukları arasındaki ilişki incelenmeye çalışılmıştır. Lorençatto ve ark. (150) endometriozis tanılı KPA'sı olan ve olmayan bir grup kadında depresyon

prevelansını karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre KPA'lı kadınlarda depresyon %86 oranında görülürken, ağrısı olmayanlarda bu oran %38 olarak tespit edilmiştir. Dahası, depresyonla ilişkili semptomların (somatik kaygılar, çalışma inhibisyonu, tatminsizlik ve üzünlük) ağrısı olan kadınlarda önemli düzeyde yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu verilere göre depresyonun endometriozisin kendinden ziyade pelvik ağrı deneyiminin bir sonucu olabileceği düşünülmektedir. Souza ve ark. yaptığı çalışmada KPA'nın yaşam kalitesinde azalma ve psikolojik bozukluklarda artış ile korelasyon gösterdiğini, bununla birlikte, KPA'ya ek olarak endometriozis varlığının yaşam kalitesinde ek bir etki yaratmadığını tespit etmesi bu hipotezi desteklemektedir (151). Bu bağlamda Roth ve arkadaşları, endometriozis ile ilişkili KPA'dan muzdarip olan kadınları, diğer tıbbi durumlardan dolayı KPA yaşayan kadınlarla karşılaştırmıştır (152). Bu çalışmada katılımcılar demografik durum, ağrı deneyimi ve ağrı ile ilgili diğer semptomlar, ağrı maluliyeti, depresif belirtilerin sıklığı, duygusal sıkıntı düzeyi, ağrı tedavisinden memnuniyet ve evlilik ilişkilerinden memnuniyeti değerlendiren doğrulanmış anketler doldurmuştur. İlginç bir şekilde, iki grup arasında depresif belirtilerin sıklığı ve affektif sıkıntı düzeyi açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bununla birlikte, büyük kohort analizleri, pelvik ağrısı olan endometriozisli kadınların, ağrı semptomları olmayan kadınlardan ve sağlıklı kadınlardan daha yüksek anksiyete ve depresyon ve daha düşük yaşam kalitesi bildirdiklerini tespit etmiştir (149). Her ne kadar mevcut veriler kesin sonuçlar çıkarmaya izin vermese de, kanıt birikimi psikopatolojik hastalıkların endometriotik hastalarda ağrı semptomlarını artırabileceğini ve bu şekilde kısır döngü oluşturmaya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (153).

KPA deneyimi endometriozisin önemli bir bileşeni olarak düşünülmelidir ve bu durum kadınların yaşam kalitesini ve psikolojik refahını önemli ölçüde etkileyebilir. Daha spesifik olarak, endometriozis ile ilişkili psikiyatrik komorbiditeler endometriozun kendisinden ziyade pelvik ağrı deneyiminin bir etkisi gibi görünmektedir (138; 152). Endometriozisli kadınlarda duygusal hastalıklar ve ağrı algısı arasındaki ilişki hala belirsizdir. Bu konuda yapılan çalışmalar tartışmalı sonuçlar elde etmiştir; depresyon, anksiyete ve duygusal sıkıntıların ağrı algısının artmasına mı yol açtığı veya ağrının psikolojik sıkıntıya ve psikopatolojik semptomlara mı neden olduğu henüz aydınlatılamamıştır (153; 145; 150). Bununla birlikte, anksiyete ve depresyon hem duygusal hem de bilişsel olarak ağrı algısını artırabilir (145). Sonuç olarak, bu yönleri araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

### 2.3. Endometriozis ve Uyku Bozuklukları

Uykunun bozulması klinisyenlerin en çok karşılaştığı şikayetlerden biridir (154). Genel popülasyondaki sıklığına bakıldığında batı dünyasındaki erişkinlerin yarısından fazlasının aralıklı uyku bozulmaları yaşadığı ve erişkinlerin %15-20 sinin kronik uyku problemleriyle başvurduğu rapor edilmiştir (154). Uyku disfonksiyonu günlük performansta ciddi düşümlere (155), motorlu taşıt kazalarına ve mesleki kazalara neden olabilir (156), tıbbi, nörolojik ve / veya psikiyatrik rahatsızlıkları artırarak (157), hayat kalitesini düşürebilir (158). Geçmişte, uyku şikayetleri daha ileri tanısal değerlendirme yapılmadan hipnotik ilaçlarla tedavi edilmekteydi (159). Bu konudaki araştırmaların son 3 dekadı, uyku bozukluğu anlayışını kompleks bir yapıya dönüştürdü (160), öyle ki nörofizyolojik, psikolojik ve davranışsal faktörlerle iç içe geçmiş bir dizi birincil uyku bozukluğu semptomu, hedeflenmiş tanı ve tedavi müdahaleleri gerektirmektedir.

Uyku kalitesiyle ilişkili olarak yaygın olarak kullanılmakta olan Pittsburgh Uyku Kalitesi indeksi (PUKİ) bu konuya yaklaşımda faydalı bulunmuştur (161). Bu indeks , Buysse ve ark. Tarafından 1989 yılında geliştirilmiş, uyku kalitesinin tanımlanması amacıyla niceliksel ölçümünü veren bir ölçektir (161). Toplam 24 soru içerir ve bu soruların 19'u kişinin kendini değerlendirmesine dairdir, 5'i bireyin eşi veya birlikte yaşadığı bir kişi tarafından yanıtlanır. Puan hesaplanırken bireyin kendisi dışındaki kişilerin yanıtladığı sorular hesaplamaya dahil edilmez. Kendini değerlendirme soruları, uyku kalitesi ile ilgili değişik meddeleri içerir. Bunlar uyku süresini, uyku latansını ve uyku ile ilgili özel problemlerin sıklık ve şiddetini saptamak içindir. Bu 18 adet puanlanan maddeler yedi bileşen puanı şeklinde gruplandırılmıştır. Bileşenlerin bazıları tek bir maddeden, bazıları ise birkaç maddenin gruplandırılması yoluyla oluşturulmuştur. Her madde 0-3 arasında puanla değerlendirilir. Bu bileşenler sırayla öznel uyku kalitesi, uyku latansı, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlev bozukluğu adı altında 7 adettir. Bu yedi bileşen puanının toplamı, toplam indeks puanını verir. Toplam puan 0-21 arasındadır. Toplam puanın yüksek oluşu uyku kalitesinin kötü olduğunu gösterir. İndeks, uyku bozukluğu olup olmadığını ya da uyku bozukluklarının yaygınlığını göstermez. Ancak PUKİ toplam puanının beş ve üzerinde olması kötü uyku kalitesini göstermektedir. Bu indeksin türkiyede güvenilirlik çalışması Ağargün ve ark. tarafından yapılmıştır (162).

Endometriozis ile ilişkili pek çok soru cevaplanmayı beklemektedir, bunlar arasında hastalığın santral sinir sistemini nasıl etkilediği, ağrı ve hastalık evresinin neden korelasyon göstermediği ve endometriozisin uyku kalitesini nasıl etkilediği sayılabilir (163).

Günümüze kadar, özellikle endometriozisli kadınlarda uyku kalitesi üzerine yeterli düzeyde çalışma yapılmamıştır. Yapılan bir çalışmada endometriozis hastalarının %40'ına yakınında uyku kalitesinin zayıf olduğu, dismenoresi ve disparonisi olan hastaların ortalama PUKİ skorlarının olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (164). Bu veriler ışığında endometriozisli kadınlarda klinik semptomların uyku kalitesini etkileyebileceği düşünülmektedir.

### Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin Puanlaması

<b>Bileşen 1:</b> Öznel Uyku Kalitesi, soru 6'nın puanlaması ile elde edilir.		<b>Bileşen 5:</b> Uyku Bozukluğu soru 5b-j'nin hesaplanması ile elde edilir. Soru 5b,c,d,e,f,g,h,i,j sorulara ait skor toplamı aşağıdaki gibi hesaplanır.																					
<b>Bileşen 2:</b> Uyku Latansı, soru 2 ve 5a'nın puanlaması ile elde edilir.		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Soru 5b-5j toplamı</th> <th>Bileşen 5 puanı</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1-9</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>10-18</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>19-21</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Soru 5b-5j toplamı	Bileşen 5 puanı	0	0	1-9	1	10-18	2	19-21	3										
Soru 5b-5j toplamı	Bileşen 5 puanı																						
0	0																						
1-9	1																						
10-18	2																						
19-21	3																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Soru 2 ve 5a'nın toplamı</th> <th>Bileşen puanı</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>5-6</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Soru 2 ve 5a'nın toplamı	Bileşen puanı	0	0	1-2	1	3-4	2	5-6	3	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Soru 5b-5j toplamı</th> <th>Bileşen 5 puanı</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1-9</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>10-18</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>19-21</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Soru 5b-5j toplamı	Bileşen 5 puanı	0	0	1-9	1	10-18	2	19-21	3
Soru 2 ve 5a'nın toplamı	Bileşen puanı																						
0	0																						
1-2	1																						
3-4	2																						
5-6	3																						
Soru 5b-5j toplamı	Bileşen 5 puanı																						
0	0																						
1-9	1																						
10-18	2																						
19-21	3																						
<b>Bileşen 3:</b> Uyku Süresi soru 4'ün puanlaması ile elde edilir.		Bu değerlendirme sonucu bileşen 5 puanı elde edilir.																					
<b>Bileşen 4:</b> Alışılmış Uyku Etkinliği soru 1, soru 3 ve soru 4 ile hesaplanır. Yatma saati (soru 1) ile kalkma saati (soru 3) arasındaki süre hesaplanarak yatakta geçirilen süre bulunur. Daha sonra soru 4 ile uyuma saatlerinin süresi saptanır ve aşağıdaki gibi alışılmış uyku etkinliği hesaplanır.		<b>Bileşen 6:</b> Uyku İlacı Kullanımı soru 7'nin puanlaması ile elde edilir.																					
$\text{Alışılmış Uyku Etkinliği (\%)} = \frac{\text{Uyuma saatlerinin süresi} \times 100}{\text{Yatakta geçen saatlerin süresi}}$		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Soru 8 ve 9 toplamı</th> <th>Bileşen 7 puanı</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>5-6</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Soru 8 ve 9 toplamı	Bileşen 7 puanı	0	0	1-2	1	3-4	2	5-6	3										
Soru 8 ve 9 toplamı	Bileşen 7 puanı																						
0	0																						
1-2	1																						
3-4	2																						
5-6	3																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Alışılmış Uyku Etkinliği</th> <th>Bileşen 4 puanı</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Uyku etkinliği <math>\geq</math> %85</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>%75 <math>\leq</math> Uyku etkinliği &lt; %84</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>%65 <math>\leq</math> Uyku etkinliği &lt; %74</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Uyku etkinliği &lt; %65</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Alışılmış Uyku Etkinliği	Bileşen 4 puanı	Uyku etkinliği $\geq$ %85	0	%75 $\leq$ Uyku etkinliği < %84	1	%65 $\leq$ Uyku etkinliği < %74	2	Uyku etkinliği < %65	3	Bu değerlendirme sonucunda bileşen 7 puanı elde edilir.											
Alışılmış Uyku Etkinliği	Bileşen 4 puanı																						
Uyku etkinliği $\geq$ %85	0																						
%75 $\leq$ Uyku etkinliği < %84	1																						
%65 $\leq$ Uyku etkinliği < %74	2																						
Uyku etkinliği < %65	3																						
Bu değerlendirme sonucunda bileşen 4 elde edilir.		<b>Tüm bu bileşenlerin puanları toplanarak PUKİ puanı elde edilir.</b>																					

Buyse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH (1989) Psychiatry Res. 1989 May;28(2):193-213

Şekil 2. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin puanlaması.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 2019-2020 yılları arasında 22.03.2019 tarihli 77 nolu etik kurul kararı onayı ile prospektif kohort olarak yapılmıştır.

Araştırmanın amacı: Opere olan endometriozis hastalarının ameliyat öncesi ve sonrasındaki dönemlerde depresyon ve uyku bozukluklarını karşılaştırarak aradaki farkın saptanması amaçlanmıştır. Burada temel amaç endometriozisin getirdiği semptomlardan ötürü hastaların psikolojik durumlarının ve uyku düzenlerinin nasıl etkilendiği ve meydana gelen bu etkilerin nasıl düzeltilebileceği hakkında bir data ortaya çıkarmaktır. Bu şekilde hastaların psikolojik destek ihtiyaçlarının olup olmadığının ortaya çıkarılması ve endometriozis nedenli planlanan tedavilerinin erken süreçte verilmesi amaçlanmaktadır. Sekonder amaç olarak hastaların düzelen uyku ve psikolojik durumları ile takipte kalmalarını sağlamak, tedaviye uyumlarını ve hayat kalitelerini arttırmak planlanmaktadır.

Araştırmaya dahil olacak hasta, gönüllü sayısı, bunların niteliği ve seçim gerekçesi bir psikiyatrik bozukluğu olmayan ve operasyon endikasyonu olan endometriozis hastaları, 18-49 yaş aralığındaki kadın hastalar

Bakılacak parametreler

- a. Jinekolojik ultrason bulguları
- b. Jinekolojik muayene bulguları
- c. MR görüntüleme bulguları
- d. Preoperatif rutin parametreler (tam kan sayımı, koagülasyon, seroloji v.b.)
- e. CA-125
- f. Beck Depresyon Ölçeği
- g. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

Dahil etme kriterleri: 18-49 yaşları arasındaki bilinen bir psikiyatrik bozukluğu olmayan ve operasyon endikasyonu olan endometriozis hastaları

Hariç tutma kriterleri: Operasyon endikasyonu olmayıp yalnızca medikal tedavi alan hastalar, bilinen bir psikiyatrik hastalığı olanlar, başka bir sebepten uyku bozukluğu olan hastalar, 49 yaş üstü hastalar 18 yaş altı hastalar, malignitesi olan hastalar, gebeler

Çekilme kriterleri: Hastanın tedaviyi ve tedavi yöntemlerini kabul etmemesi, tedaviyi sonlandırmak istemesi

SPSS 22.0 programı (IBM SPSS Statistics 22, SPSS inc.) kullanılacaktır. İstatistiksel karşılaştırmalarda Pearson ki-kare, Fisher exact ki-kare, bağımsız iki örneklem t testi ve Mann Whitney-U kullanılacaktır. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde, ortalamalar ise ortalama ve standart sapma olarak verilecektir.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya evre 4 endometriozis tanısı almış olan 42 kadın dahil edildi. Hastaların yaşları 20 ve 49 yaş arasında dağılıyordu, yaş ortalaması  $33,8\pm 7,6$  idi. Hastaların VKI leri ortalama  $24,6\pm 4,1$  idi.

Çalışmaya dahil edilen kadınların klinik özellikleri tablo 3 de gösterilmiştir. Hastaların ortalama ASRM puanları 49 ile 98 arasında ve ortalama değeri  $66,5\pm 13,1$  idi. Kadınların endometriozise ait patolojinin bilateral olma durumu 17 (%40.5) kadında mevcuttu. Douglasta nodül bulunan 8 (%19) kadın, sakrouterin hassasiyeti olan 11 (%26.2) kadın mevcuttu. Hastalarda saptanan endometrioma hacmi en az  $31\text{ cm}^3$ , en çok  $864\text{ cm}^3$  arasında bulunuyordu ve ortalama değeri  $174,2\pm 155,1$  idi. Kadınlarda başvuru sırasında primer veya sekonder infertilite şikayeti olan 17 (%40.5) kişi bulunuyordu.

**Tablo 3 : Evre 4 endometriozisli hastaların klinik özellikleri.**

Yaş	$33,8\pm 7,6$
VKI	$24,6\pm 4,1$
ASRM puan	$66,5\pm 13,1$
Endometrioma hacmi	$174,2\pm 155,1$
Bilateralite	17(%40.5)
Douglasta nodül	8(%19)
Sakrouterin hassasiyeti	11(%26.2)
İnfertilite	17(%40.5)

Çalışmamıza dahil edilen hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde hesaplanan Beck depresyon skalası, Pittsburgh uyku kalite skalası ve Ca-125 değerleri tablo-4 de gösterildiği gibi karşılaştırıldı. Preop dönemde Beck depresyon skalasına göre 2 (%4.8) hasta normal düzey , 1 (%2.4) hasta hafif düzey, 12(%28.6) hasta orta düzey, 27 (%64.3) hasta şiddetli düzeyde idi . Cerrahi sonrasında dönemde Beck depresyon skalasına göre 38 (%90,5) hasta normal düzey, 4 (%9.5) hasta hafif düzey depresyon bulgularına sahipti ve postoperatif dönemde orta ve şiddetli düzeyde depresyon bulgusu olan hastaya rastlanmadı. Hastaların preoperatif ve postoperatif Beck değerleri karşılaştırıldığında depresyon düzeyinde anlamlı düzeyde azalma izlendi ( $p < 0.05$ ).

Cerrahi öncesi dönemde Pittsburgh uyku kalite skalası değerleri karşılaştırıldığında iyi düzeyde uyku kalitesine sahip 4(%9.5) hasta kötü uyku kalitesine sahip 38 (%90,5) hasta vardı. Cerrahi sonrasında hesaplanan değerlere göre 29 (%69) iyi uyku kalitesine sahip iken 13 (%31) hasta kötü uyku kalitesine sahipti. Hastaların preoperatif ve postoperatif uykuları karşılaştırıldığında depresyon düzeyinde anlamlı düzeyde azalma izlendi ( $p < 0.05$ ).

Preoperatif ve postoperatif dönemde Ca-125 değerleri karşılaştırıldığında cerrahi öncesi  $116,4 \pm 96.7$  olan Ca-125 değeri cerrahi sonrası  $23,1 \pm 10.3$  değerlerine düşmüştü ve istatistiksel olarak bu azalmanın anlamlı olduğu gözlemlendi.

**Tablo 4 : Evre 4 endometrozisli hastaların preoperatif ve postoperatif Beck, Pitsburgh, Ca-125 değerlerinin karşılaştırılması.**

	Preoperatif değer (Mean $\pm$ SD)	Postoperatif değer (Mean $\pm$ SD)	P değeri
Beck depresyon skalası	n(%)	n(%)	^
Normal düzey	2 (%4.8)	38 (%90,5)	0.000
Hafif düzey	1 (%2.4)	4 (%9.5)	
Orta düzey	12 (%28.6)	0	
Şiddetli düzey	27 (%64.3)	0	
Pittsburgh	n(%)	n(%)	^
İyi kalite uyku düzeyi	4 (%9.5)	29 (%69)	0.000
Kötü kalite uyku düzeyi	38 (%90,5)	13 (%31)	
Ca-125	$116,4 \pm 96.7$	$23,1 \pm 10.3$	0.000^^

^^ Paired sample T test

^Ki kare test

$P < 0.05$

Tablo 5 ve 6 da infertilite tanısı almış olan hastalarda Pittsburgh uyku kalitesi ve Beck depresyon skalası karşılaştırılmıştır. İnfertil hastalarda uyku kalitesinin kötü olma durumu 16 (%94.1) iken olmayan hastalarda 17 (%68) idi ve anlamlı olarak infertilite hikayesi olan hastalarda uyku kalitesinin daha kötü olduğunu gözlemledik. İnfertil hastalarda Beck depresyon skalasını karşılaştırdığımızda ise özellikle evre 4 (şiddetli depresyon) depresyon olma durumunu infertilitesi olan hastalarda, 13 (%76.5) hastada gözlemlerken olmayan hastalarda bu sayıyı 14 (%56) olarak gözlemledik. Evre-3 için ise bu durum infertil olanlarda 3 (%17.6) olmayanlarda 9 (%36) hasta idi. Tüm evreler karşılaştırıldığında infertilite ile depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemledik.

Tablo 5: İnfertilite tanısı almış olan hastalarda Pittsburgh uyku kalitesi

	Uyku kalitesi Kötü	Uyku kalitesi iyi	P
İnfertilite			0.032
Var	16(%94.1)	1(%5.9)	
Yok	17(%68)	8(%32)	

Ki kare test  
P< 0.05

Tablo 6: İnfertilite tanısı almış olan hastalarda Beck depresyon skalası

	Preoperatif Beck depresyon skalası				P
	1	2	3	4	
İnfertilite var	1(%5.9)	0	3(%17.6)	13(%76.5)	0.026
İnfertilite yok	1(%4)	1(%4)	9(%36)	14(%56)	

Ki kare test  
P< 0.05

Tablo 7 de, Evre-4 endometriozisli hastaların klinik özellikleri ile uyku kalitesinin iyi ve kötü olarak sınıflanmasına göre karşılaştırılması gösterilmiştir. Endometrioma çapı uyku kalitesi kötü olan hastalarda 248.42±95.7 iken uyku kalitesi iyi olan hastalarda 296.11±271.53 idi ve anlamlı olarak fark olduğu izlendi. Endometriomanın bilateral olması, douglasta nodül olması, sakrouterin hassasiyet olması ve ortalama ASRM puanlarıyla uyku kalitesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi.

Tablo 7: Hastaların klinik özellikleri ile uyku kalitesinin iyi ve kötü olarak sınıflanmasına göre karşılaştırılması.

	Endometrioma çapı	Bilateral kitle	Douglasta nodul	Sakrouterin hassasiyet	ASRM evreleme
Uyku kalitesi kötü	248.42±95.7	14(%42.4)	3(%33.3)	8(%24.2)	67.1±23.2
Uyku kalitesi iyi	296.11±271.53	3(%33.3)	5(%15.2)	3(%33.3)	67.3±24.5
p	0.035	0.234	0.876	0.456	0.765

Ki kare test

P< 0.05

İndependent sample-t test

P< 0.05

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada evre 4 endometriozis tanısı ASRM klasifikasyonuna göre konulmuş hastalarda yapılan laparoskopik endometriozis cerrahisi tedavisi sonrasında depresyon değerleri ve hastaların uyku kalitesinde anlamlı oranda iyileşme olduğu gösterildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların Evre-4 endometriozis olmasından ve yapılan tedavinin cerrahi yöntemle gerçekleştirilmesinden dolayı bildiğimiz kadarı ile bugüne kadar literatürde yapılmış Evre-4 endometriozis tedavisi ile depresyon ve uyku kalitesi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır.

Endometriozis kesin tanısı cerrahi olarak konulabilen bir hastalıktır (165). Bir kadında endometriozis olsa dahi asemptomatik olabildiği için toplumda kesin sıklığın belirlenebilmesi için cerrahi tanıya gereksinim duyulmaktadır (166). Mahmood ve arkadaşları tubal sterilizasyon yaptıkları asemptomatik 598 hastada % 6 oranında endometriozis varlığının gözlemlendiğini bu oranın infertilite nedeni ile cerrahi yapılanlarda %21 kronik pelvik ağrı nedeni ile cerrahi yapılanlarda %25 olduğunu belirtmişlerdir. Ballard ve ark. 15-55 yaş arasında 5590 kadını inceledikleri çalışmalarında genel endometriozis sıklığını %1.5 olduğunu kronik pelvik ağrı, dismenore, menoraji olan olgularda bu oranın % 71 olduğunu göstermişlerdir (167).

Kadınlarda kronik pelvik ağrı alt abdominal bölge ve pelviste sürekli ya da aralıklı olan ve en az 6 ay süren, cinsel ilişki ve menstruasyonla ilgisi olmayan bir ağrıdır (168). Çalışmamızın üzerine odakladığı psikiyatrik semptomlar ile endometriozisin olası en önemli bağı kronik pelvik ağrının en önemli nedenlerinden biri olmasından kaynaklanmaktadır. Bu hipotezimizin olası en önemli sebebi tüm hastalarda ortak özellik olarak medikal tedaviye yanıtız kronik pelvik ağrılarının bulunması idi.

Endometriozise bağlı semptomların tedavisinde medikal ve cerrahi yöntem hastalara göre kişiselleştirilmelidir. Endometriozis tedavisinde cerrahi tedavinin medikal tedaviye göre tercih edildiği durumlar medikal tedaviye dirençli kronik ağrı şikayetleri, barsak ve üriner sistemindeki mekanik tıkanıklıklar ve ovarian kitlelerde malignensinin dışlanmasıdır (80).

Kronik ağrının major depresyon ile güçlü ilişki içinde olduğu ve bu hastalarda yaşam kalitesi değerlerinin kronik ağrısı olmayan depresyon hastalarına göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (169). Psikiyatrik hastalıkların tedavisinin medikal olsun ya da olmasın başarı ile sonuçlanmasının depresyon kaynağı olan nedenin retrospektif tanıya da olanak verdiği

bilinmektedir (170). Endometriozisli hastalarda diğer semptomatik şikayetlere ek olarak infertilite varlığının depresif bozukluk ve uyku kalitesinde bozulma ile birliktelik gösterdiği gösterilmiştir (171). Tanahatoe ve ark. ileri evre endometriozisli olgularda infertilite sıklığının %30-%50 arasında değiştiğini belirtmişlerdir biz de çalışmamızda kadınların %40.5 inde infertilite şikayeti olduğunu gözlemledik (172). Bulgularda da gösterildiği gibi endometriozisli hastalarda infertil olma durumunda uyku kalitesinde anlamlı olarak bozulma görülmüş olsa da hastalarımızın postoperatif dönemde kontrol edilen uyku kalitesi değerleri infertilite tedavisinden bağımsız olmuştur. İnfertilite ve depresyon arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (173). Çalışmamızda infertil olan hasta grubunda orta ve ağır depresyon bulgularının daha çok oranda gözlemlendiğini gösterdik. Hastalarımızda yapılan cerrahi tedavi sonrası başlayacak olan infertilite tedavisi öncesinde postoperatif depresyon skalası yapmış olmamızdan dolayı infertilite varlığının depresyon ve uyku kalitesi üzerine olan kofaktör etkisini ortadan kaldırmaya çalıştık. Bu nedenle infertil olsun veya olmasın evre 4 endometriozisli hastalarda depresyon ve uyku kalitesi ölçekleri ile esas ilişkinin cerrahi sonrası kronik pelvik ağrı ile ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Endometriozis varlığında en önemli morbiditelerden bir olan ve hasta yaşam kalitesini ve cinsel sağlığını doğrudan etkileyen kronik pelvik ağrı infertilite hariç tutulacak olursa endometriozis medikal ve cerrahi tedavilerinin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir (174). Ağrılı bir yaşamın getireceği psikososyal kısıtlanmalar ve yaşam kalitesindeki azalmanın ağrı tedavisi ile düzeleceği tabii ki beklenebilir. Ayrıca organik bir patolojiye sahip olmayan bireylerde de depresyonun kronik ağrıya yol açtığı veya ağrı eşliğinde anlamlı bir düşüşe neden olduğu gösterilmiştir.

Hastalarımızda var olan endometrial odakların neden olduğu ağrı ile ilişkisini gösterdiğimiz orta ve ağır depresif durumun var olan ağrı algısını arttırmış olabilir. Her ne kadar depresyon için uygulanabilecek tedaviler organik tedavi yapılmamış olsa bile olası ağrı ve depresyon arasındaki kısır döngünün ortadan kaldırılması depresyon için kullanılması gereken medikal tedavilere gereksinimi azaltacaktır (143). Çalışmamızda preoperatif dönemde hastalarımızın %92.9 u orta ve ağır depresyon bulgularına sahip iken postoperatif dönemde hiçbir hastamızın orta ve ağır şiddette depresyon şikayetinin olmadığını gösterdik. Sepulcri, ve arkadaşları endometriozis tanısı almış olan 104 kadında depresif semptomların % 87.6 düzeyinde görüldüğünü ve hastaların evreleri ile depresyon oranı arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (145). Lorençatto ve ark endometriozis olmayan fakat ağrı şikayeti olup olmama durumuna göre gruplandırdıkları hastalarda depresyon şikayetinin ağrı ile ilişkili

olduğunu göstermişlerdir (150). Çalışmamızda hastalarımızın çok az kısmında depresyon şikayeti preoperatif dönemde olmadığı için istatistiksel analiz yapamadık. Fakat hastalarımızda endometriomanın bilateral olması, sakrouterin hassasiyet olması, douglasta nodül olması ile depresyon şikayetinde azalma arasında ilişki olmadığını düşünüyoruz çünkü tedavi sonrasında hastalarımızın hiçbirinde orta veya ağır şiddette depresyon şikayeti bulunmamaktaydı.

Uyku kalitesi ile ilgili çalışmaların çokluğu şaşırtıcı olmayacak şekilde artmaktadır. İnsan yaşamının yaklaşık üçte birlik kısmının uyku ile geçtiği ve gün içinde yapılan hem mesleki hem sosyal aktivitelerin uyku kalitesinden etkilendiği bilinmektedir (175). Uyku bozukluğu ile depresyon arasında var olan kısır döngü nedeni ile her iki rahatsızlığın tedavisi diğerinde iyileşmeye neden olmaktadır (176). Çalışmamızda postoperatif dönemde hastaların uyku kalitesinde anlamlı düzeyde iyileşme izledik. Hastaların klinik durumları ile uyku kalitesinin Pittsburgh uyku skalasında 5 puanın üzerinde ve altında olmak üzere sınıfladığımızda uyku kalitesinde kötü olup olmama durumu ile ASRM skoru, endometriomanın bilateral olması, sakrouterin hassasiyet olması, douglasta nodül olması arasında anlamlı bir ilişki olmadığını fakat şaşırtıcı şekilde endometrioma çapı daha küçük olan hastalarda uyku kalitesinde kötü olma durumu arasında anlamlı ilişki olduğunu gözlemledik. Endometrioma çapı dışındaki durumların depresyonu olan hastalarda da mantıksal ilişkisinin olmaması klinik bulgumuzu desteklerken, endometrioma çapı ile hastaların klinik şikayetleri arasında ilişki olmayabileceğini gösteren çalışmaları değerlendirdiğimizde uyku kalitesi ile bu ilişki olası gözükmemektedir (177). Endometriozis tanısı alan hastaları değerlendirdiğimizde derin endometriozis odakları olan hastalarda milimetrik düzeyde lezyonlarda dahi ağrı olmakta fakat büyük çaplı ovaryen endometrioması olan hastalarda ağrı olmayabilmektedir (178). Cosar ve ark kronik pelvik ağrısı olan ve olmayan hastalarda uyku kalitesini araştırdıkları çalışmalarında %80 oranında kronik pelvik ağrı uyku kalitesi bozukluğu izlemişlerdir (179). Çalışmamızda preoperatif dönemde %90.5 olan kötü uyku kalitesi varlığının postoperatif dönemde %31 oranına gerilediğini gözlemledik. Maggiore ve arkadaşları posterior cul-de-sac bölgesinde olan endometriozis vakalarında uyku kalitesinde anlamlı düzeyde bozukluk olduğunu ve bu durumun sağlıklı kontrol grubuna göre 4 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir (180).

Endometriozis hastalarında Evre 3-4 olan hastaların Evre 1-2 olan hastalara göre daha yoğun ağrı duydukları aynı zamanda ağrı eşiklerinde anlamlı düzeyde düşme olduğu gösterilmiştir. Nunes ve ark. bu çalışmalarında uyku kalitesinde azalma ve ağrı düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (163). Lagana ve ark'ları endometriozis ile

depresyon arasında ilişki olduğunu fakat tedavi sonrası var olan iyileşmenin depresyon üzerinde etkisinin net olarak ortaya konabilmesi için daha homojen gruplarda çalışma yapılması gerektiğini belirtmişlerdir (130). Endometriozise eşlik eden en önemli morbiditelerden biri olan infertilite ile depresyon ve uyku kalitesi arasında anlamlı ilişki olduğunu gösterdik. Fakat tedavi sonrası tüm hastalarda olan uyku kalitesi ve depresif durumdaki iyileşmenin infertilite olup olmamasından bağımsız olduğu gözükmektedir. Bu hipotezimizin en önemli gözlem kaynağı olarak cerrahi sonrası infertilite olsun veya olmasın hiçbir hastada orta ve ağır şiddette depresyon şikayeti olmadığını gözlemledik.

Çalışmamız toplumda çok az sayıda görülen Evre-4 endometriozis vakalarında yapılmış olması ve tüm hastalara laparoskopik cerrahi ile kitle rezeksiyonu uygulanmış olması nedeni ile bilebildiğimiz kadarı ile depresyon ve uyku kalitesi ilişkisini inceleyen ilk çalışmadır. Tedavi ile kronik pelvik ağrı şikayetinde var olan düzelmenin hastanın psikolojik sağlığında ve uyku kalitesinde düzelmeye sağlaması bekleniyor olsa da bulgularımızın sağladığı ek kazançlar şöyle sıralanabilir. Cerrahi öncesi hasta bilgilendirilip hasta onamı alınırken hastaların sorabileceği sorular da hasta sayısı kadar farklı olabilmektedir. Her iki yumurtalığında kist olması, derin lezyonlarının olması, kitlesinin büyük olması, gibi farklı klinik durumlarda hastalara cerrahi sonrası hangi oranda iyileşeceklerinin bilgisi verilirken bulgularımıza dayanarak bu konularda aydınlatıcı olabileceğimizi düşünüyoruz. Çalışmamızın güçlü yönleri aynı grup hastalarda aynı tedavi yöntemi ile aynı ekip tarafından yapılmış olması, preoperatif ve postoperatif dönemde karşılaştırma yapılmış olması, depresyon ile ilişkili olabilecek uyku kalitesinin birlikte araştırılmış olması, prospektif olarak dizayn edilmesidir. Ayrıca bu hastalarda hem depresyon hem de uyku sorgulama testlerinin yapılıp bu iki açıdan da değerlendirilmiş olması da yine güçlü yönleri arasında sayılabilir. Çalışmamızın zayıf yönü iste hastaların 6. ay postoperatif dönemlerinin incelenmiş olması ve daha uzun dönemde takiplerinin henüz yapılmamış olmasıdır.

Özetle çalışmamızda Evre-4 endometriozis cerrahisi yapılan hastalarda uyku kalitesinde anlamlı artış depresyon şikayetinde anlamlı azalma olduğunu gösterdik. İnfertilite şikayeti olan hastalarda uyku kalitesinde kötü olma durumu ve ağır depresyon olma durumu anlamlı olarak fazla idi fakat bu hastalar da cerrahi tedaviden benzer şekilde fayda gördüler. ASRM skoru, endometriomanın bilateral olması, sakrouterin hassasiyet olması, douglasta nodül olması arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ; endometrioma çapı daha küçük olan hastalarda uyku kalitesinde kötü olma durumu arasında anlamlı ilişki olduğunu gözlemledik.

Yapılacak daha geniş çalışmalar ışığında hastaların endometriozis hastalığı ve tedavisi ile hayat kalitesinin arttırılmasına yönelik bilgi ve tecrübeler artarak devam edecektir.



## KAYNAKÇA

1. Marsh, E. E., & Laufer, M. R. (2005). *Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. Fertility and sterility*, 83(3), 758-760.
2. Leyendecker, G., Herbertz, M., Kunz, G., & Mall, G. (2002). *Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. Human reproduction*, 17(10), 2725-2736.
3. Fujii, S. (1991). *Secondary Müllerian system and endometriosis. American journal of obstetrics and gynecology*, 165(1), 219-225.
4. Viganò, P., Parazzini, F., Somigliana, E., & Vercellini, P. (2004). *Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 18(2), 177-200.
5. Minaglia, S., Mishell, J. D., & Ballard, C. A. (2007). *Incisional endometriomas after Cesarean section: a case series. The Journal of reproductive medicine*, 52(7), 630-634.
6. De Ziegler, D., Borghese, B., & Chapron, C. (2010). *Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. The Lancet*, 376(9742), 730-738.
7. Gargett, C. E., Schwab, K. E., Brosens, J. J., Puttemans, P., Benagiano, G., & Brosens, I. (2014). *Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. Molecular human reproduction*, 20(7), 591-598.
8. Nnoaham, K. E., Hummelshoj, L., Webster, P., d'Hooghe, T., de Cicco Nardone, F., de Cicco Nardone, C., ... & Study, W. E. R. F. G. (2011). *Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. . s.l. : Fertility and sterility*, 96(2), 366-373.
9. Peres, L. C., Risch, H., Terry, K. L., Webb, P. M., Goodman, M. T., Wu, A. H., ... & Cote, M. L. (2017). *Racial/ethnic differences in the epidemiology of ovarian cancer: a pooled analysis of 12 case-control studies. . s.l. : International journal of epidemiology*, 47(2), 460-472.

10. Eskenazi, B., & Warner, M. L. (1997). *Epidemiology of endometriosis. Obstetrics and gynecology clinics of North America*, 24(2), 235-258.
11. Louis, G. M. B., Hediger, M. L., Peterson, C. M., Croughan, M., Sundaram, R., Stanford, J., ... & Giudice, L. C. (2011). *Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. Fertility and sterility*, 96(2), 360-365.
12. Janssen, E. B., Rijkers, A. C. M., Hoppenbrouwers, K., Meuleman, C., & d'Hooghe, T. M. (2013). *Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. s.l. : Human reproduction update*, 19(5), 570-582.
13. Zondervan, K. T., Cardon, L. R., & Kennedy, S. H. (2002). *What makes a good case-control study? Design issues for complex traits such as endometriosis. Human Reproduction*, 17(6), 1415-1423.
14. Adamson, G. D., Kennedy, S., & Hummelshoj, L. (2010). *Creating solutions in endometriosis: global collaboration through the World Endometriosis Research Foundation.*
15. Gemmell, L. C., Webster, K. E., Kirtley, S., Vincent, K., Zondervan, K. T., & Becker, C. M. (2017). *The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. Human reproduction update*, 23(4), 481-500.
16. Leibson, C. L., Good, A. E., Hass, S. L., Ransom, J., Yawn, B. P., O'Fallon, W. M., & Melton, L. J. (2004). *Incidence and characterization of diagnosed endometriosis in a geographically defined population. Fertility and sterility*, 82(2), 314-321.
17. Missmer, S. A., Hankinson, S. E., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Marshall, L. M., & Hunter, D. J. (2004). *Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. . s.l. : American journal of epidemiology*, 160(8), 784-796.
18. Nnoaham, K. E., Webster, P., Kumbang, J., Kennedy, S. H., & Zondervan, K. T. (2012). *Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. Fertility and sterility*, 98(3), 702-712.

19. Missmer, S. A., Hankinson, S. E., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Malspeis, S., Willett, W. C., & Hunter, D. J. (2004). Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstetrics & Gynecology*, 104(5), 965-974.
20. Peterson, C. M., Johnstone, E. B., Hammoud, A. O., Stanford, J. B., Varner, M. W., Kennedy, A., ... & Louis, G. M. B. (2013). Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Journal of Obstetrics and Gynecology*, 208(6), 451-e1.
21. Leeners, B., Damaso, F., Ochskenbein-Kölbl, N., & Farquhar, C. (2018). The effect of pregnancy on endometriosis—facts or fiction?. *Human reproduction update*, 24(3), 290-299.
22. Shah, D. K., Correia, K. F., Vitonis, A. F., & Missmer, S. A. (2013). Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Human Reproduction*, 28(7), 1783-1792.
23. Farland, L. V., Missmer, S. A., Bijon, A., Gusto, G., Gelot, A., Clavel-Chapelon, F., ... & Kvaskoff, M. (2017). Associations among body size across the life course, adult height and endometriosis. *Human Reproduction*, 32(8), 1732-1742.
24. Cramer, D. W., Wilson, E., Stillman, R. J., Berger, M. J., Belisle, S., Schiff, I., ... & Schoenbaum, S. C. (1986). The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *Jama*, 255(14), 1904-1908.
25. Missmer, S. A., Chavarro, J. E., Malspeis, S., Bertone-Johnson, E. R., Hornstein, M. D., Spiegelman, D., ... & Hankinson, S. E. (2010). A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Human Reproduction*, 25(6), 1528-1535.
26. Savaris, A. L., & do Amaral, V. F. (2011). Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 158(2), 314-318.
27. Trabert, B., Peters, U., De Roos, A. J., Scholes, D., & Holt, V. L. (2011). Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *British journal of nutrition*, 105(3), 459-467.

28. Mozaffarian, D., Pischon, T., Hankinson, S. E., Rifai, N., Joshipura, K., Willett, W. C., & Rimm, E. B. (2004). Dietary intake of trans fatty acids and systemic inflammation in women. *The American journal of clinical nutrition*, 79(4), 606-612.
29. Lebovic, D. I., Mueller, M. D., & Taylor, R. N. (2001). Immunobiology of endometriosis. *Fertility and sterility*, 75(1), 1-10.
30. Rier, S. E., Martin, D. C., Bowman, R. E., Dmowski, W. P., & Becker, J. L. (1993). Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundamental and applied toxicology*, 21(4), 433-441.
31. Smarr, M. M., Kannan, K., & Louis, G. M. B. (2016). Endocrine disrupting chemicals and endometriosis. *Fertility and sterility*, 106(4), 959-966.
32. Kvaskoff, M., Mu, F., Terry, K. L., Harris, H. R., Poole, E. M., Farland, L., & Missmer, S. A. (2015). Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases?. *Human reproduction update*, 21(4), 500-516.
33. Zondervan, K. T., Becker, C. M., Koga, K., Missmer, S. A., Taylor, R. N., & Viganò, P. (2018). Endometriosis (Primer). *Nature Reviews: Disease Primers*.
34. Benagiano, G., Brosens, I., & Habiba, M. (2013). Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Human reproduction update*, 20(3), 386-402.
35. Kunz, G., Beil, D., Huppert, P., Noe, M., Kissler, S., & Leyendecker, G. (2005). Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Human Reproduction*, 20(8), 2309-2316.
36. Pearce, C. L., Templeman, C., Rossing, M. A., Lee, A., Near, A. M., Webb, P. M., ... & Chang-Claude, J. (2012). Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The lancet oncology*, 13(4), 385-394.
37. Kim, H. S., Kim, T. H., Chung, H. H., & Song, Y. S. (2014). Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *British journal of cancer*, 110(7), 1878.

38. Farland, L. V., Lorrain, S., Missmer, S. A., Dartois, L., Cervenka, I., Savoye, I., ... & Kvaskoff, M. (2017). *Endometriosis and the risk of skin cancer: a prospective cohort study*. *Cancer Causes & Control*, 28(10), 1011-1019.
39. Sinaii, N., Cleary, S. D., Ballweg, M. L., Nieman, L. K., & Stratton, P. (2002). *High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis*. . s.l. : Human reproduction, 17(10), 2715-2724.
40. Nielsen, N. M., Jørgensen, K. T., Pedersen, B. V., Rostgaard, K., & Frisch, M. (2011). *The co-occurrence of endometriosis with multiple sclerosis, systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome*. *Human reproduction*, 26(6), 1555-1559.
41. Harris, H. R., Costenbader, K. H., Mu, F., Kvaskoff, M., Malspeis, S., Karlson, E. W., & Missmer, S. A. (2016). *Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II*. s.l. : Annals of the rheumatic diseases, 75(7), 1279-1284.
42. Mu, F., Rich-Edwards, J., Rimm, E. B., Spiegelman, D., Forman, J. P., & Missmer, S. A. (2017). *Association between endometriosis and hypercholesterolemia or hypertension*. *Hypertension*, 70(1), 59-65.
43. Nyholt, D. R., Low, S. K., Anderson, C. A., Painter, J. N., Uno, S., Morris, A. P., ... & Attia, J. (2012). *Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci*. *Nature genetics*, 44(12), 1355.
44. Canis, M., Donnez, J. G., Guzick, D. S., Halme, J. K., Rock, J. A., Schenken, R. S., & Vernon, M. W. (1997). *Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996*. *Fertility and Sterility*, 67(5), 817-821.
45. Vercellini, P., Fedele, L., Aimi, G., Pietropaolo, G., Consonni, D., & Crosignani, P. G. (2006). *Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000* . s.l. : patients. *Human reproduction*, 2006, 22.1: 266-271.
46. Chung, M. K., Chung, R. P., Gordon, D., & Jennings, C. (2002). *The evil twins of chronic pelvic pain syndrome: endometriosis and interstitial cystitis*. *JSL: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 6(4), 311.

47. Redwine, D. B. (2002). *Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment. Fertility and sterility, 77(2), 288-296.*
48. Fedele, L., Berlanda, N., Corsi, C., Gazzano, G., Morini, M., & Vercellini, P. (2014). *Ileocecal endometriosis: clinical and pathogenetic implications of an underdiagnosed condition. Fertility and sterility, 101(3), 750-753.*
49. DiVasta, A. D., Vitonis, A. F., Laufer, M. R., & Missmer, S. A. (2018). *Spectrum of symptoms in women diagnosed with endometriosis during adolescence vs adulthood. American journal of obstetrics and gynecology, 218(3), 324-e1.*
50. Ballard, K., Lane, H., Hudelist, G., Banerjee, S., & Wright, J. (2010). *Can specific pain symptoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. Fertility and sterility, 94(1), 20-27.*
51. Becker, C. M., Gattrell, W. T., Gude, K., & Singh, S. S. (2017). *Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. Fertility and sterility, 108(1), 125-136.*
52. Brawn, J., Morotti, M., Zondervan, K. T., Becker, C. M., & Vincent, K. (2014). *Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. Human reproduction update, 20(5), 737-747.*
53. Morotti, M., Vincent, K., Brawn, J., Zondervan, K. T., & Becker, C. M. (2014). *Peripheral changes in endometriosis-associated pain. Human reproduction update, 20(5), 717-736.*
54. Prescott, J., Farland, L. V., Tobias, D. K., Gaskins, A. J., Spiegelman, D., Chavarro, J. E., ... & Missmer, S. A. (2016). *A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. Human reproduction, 31(7), 1475-1482.*
55. Saraswat, L., Ayansina, D. T., Cooper, K. G., Bhattacharya, S., Miligkos, D., Horne, A. W., & Bhattacharya, S. (2017). *Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. . s.l. : BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 124(3), 444-452.*

56. Sanchez, A. M., Vanni, V. S., Bartiromo, L., Papaleo, E., Zilberberg, E., Candiani, M., ... & Viganò, P. (2017). *Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. Journal of ovarian research, 10(1), 43.*
57. Simon, C., Gutiérrez, A., Vidal, A., de los Santos, M. J., Tarín, J. J., Remohí, J., & Pellicer, A. (1994). *Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. . s.l. : Human reproduction, 9(4), 725-729.*
58. Senapati, S., Sammel, M. D., Morse, C., & Barnhart, K. T. (2016). *Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. Fertility and sterility, 106(1), 164-171.*
59. Taniguchi, F., Sakamoto, Y., Yabuta, Y., Azuma, Y., Hirakawa, E., Nagira, K., ... & Harada, T. (2016). *Analysis of pregnancy outcome and decline of anti-Müllerian hormone after laparoscopic cystectomy for ovarian endometriomas. . s.l. : Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2016, 42.11: 1534-1540.*
60. Weijnenborg, P. T., ter Kuile, M. M., & Jansen, F. W. (2007). *Intraobserver and interobserver reliability of videotaped laparoscopy evaluations for endometriosis and adhesions. Fertility and sterility, 87(2), 373-380.*
61. Tuttlies, F., Keckstein, J., Ulrich, U., Possover, M., Schweppe, K. W., Wustlich, M., ... & Masetti, W. (2005). *ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis. Zentralblatt fur Gynakologie, 127(5), 275-281.*
62. Johnson, N. P., Hummelshoj, L., Adamson, G. D., Keckstein, J., Taylor, H. S., Abrao, M. S., ... & Rombauts, L. (2017). *World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. Human Reproduction, 32(2), 315-324.*
63. Nisolle, M., & Donnez, J. (1997). *Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertility and sterility, 68(4), 585-596.*
64. Fukuda, S., Hirata, T., Neriishi, K., Nakazawa, A., Takamura, M., Izumi, G., ... & Fujii, T. (2018). *Thoracic endometriosis syndrome: Comparison between catamenial pneumothorax or endometriosis-related pneumothorax and catamenial hemoptysis. s.l. : European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 225, 118-123.*

65. Rousset-Jablonski, C., Alifano, M., Plu-Bureau, G., Camilleri-Broet, S., Rousset, P., Regnard, J. F., & Gompel, A. (2011). *Catamenial pneumothorax and endometriosis-related pneumothorax: clinical features and risk factors*. s.l. : Human reproduction, 26(9), 2322-2329.

66. Dunselman, G. A. J., Vermeulen, N., Becker, C., Calhaz-Jorge, C., D'Hooghe, T., De Bie, B., ... & Prentice, A. (2014). *ESHRE guideline: management of women with endometriosis*. Human reproduction, 29(3), 400-412.

67. Redwine, D. B. (1999). *Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease*. Fertility and sterility, 72(2), 310-315.

68. Hudelist, G., English, J., Thomas, A. E., Tinelli, A., Singer, C. F., & Keckstein, J. (2011). *Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis*. . s.l. : Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 37(3), 257-263.

69. Holland, T. K., Cutner, A., Saridogan, E., Mavrelos, D., Pateman, K., & Jurkovic, D. (2013). *Ultrasound mapping of pelvic endometriosis: does the location and number of lesions affect the diagnostic accuracy? A multicentre diagnostic accuracy study*. s.l. : BMC women's health, 13(1), 43.

70. Noventa, M., Saccardi, C., Litta, P., Vitagliano, A., D'Antona, D., Abdulrahim, B., ... & Gizzo, S. (2015). *Ultrasound techniques in the diagnosis of deep pelvic endometriosis: algorithm based on a systematic review and meta-analysis*. . s.l. : Fertility and sterility, 104(2), 366-383.

71. Bazot, M., Bharwani, N., Huchon, C., Kinkel, K., Cunha, T. M., Guerra, A., ... & Thomassin-Naggara, I. (2017). *European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis*. European radiology, 27(7), 2765-2775.

72. Exacoustos, C., Manganaro, L., & Zupi, E. (2014). *Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 28(5), 655-681.

73. Stratton, P., Winkel, C., Premkumar, A., Chow, C., Wilson, J., Hearn-Stokes, R., ... & Nieman, L. K. (2003). *Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance*

*imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis.* s.l. : Fertility and sterility, 79(5), 1078-1085.

74. Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Greb, R., ... & Saridogan, E. (2005). *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis.* *Human reproduction*, 20(10), 2698-2704.

75. Becker, C. M., Laufer, M. R., Stratton, P., Hummelshoj, L., Missmer, S. A., Zondervan, K. T., ... & Becker, C. M. (2014). *World endometriosis research foundation endometriosis phenome and biobanking harmonisation project: I.* s.l. : Surgical phenotype data collection in endometriosis research. *Fertility and sterility*, 2014, 102.5: 1213-1222.

76. Wykes, C. B., Clark, T. J., & Khan, K. S. (2004). *Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review.* *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111(11), 1204-1212.

77. Balasch, J., Creus, M., Fabregues, F., Carmona, F., Ordi, J., Martinez-Roman, S., & Vanrell, J. A. (1996). *Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study.* s.l. : *Human reproduction*, 11(2), 387-391.

78. Lessey, B. A., Higdon III, H. L., Miller, S. E., & Price, T. A. (2012). *Intraoperative detection of subtle endometriosis: a novel paradigm for detection and treatment of pelvic pain associated with the loss of peritoneal integrity.* s.l. : *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (70), e4313.

79. Lue, J. R., Pyrzak, A., & Allen, J. (2016). *Improving accuracy of intraoperative diagnosis of endometriosis: Role of firefly in minimal access robotic surgery.* *Journal of minimal access surgery*, 12(2), 186.

80. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.* (2008). *Treatment of pelvic pain associated with endometriosis.* *Fertility and sterility*, 90(5), S260-S269.

81. Lessey, B. A., & Kim, J. J. (2017). *Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why.* *Fertility and sterility*, 108(1), 19-27.

82. Duffy, J. M., Arambage, K., Correa, F. J., Olive, D., Farquhar, C., Garry, R., ... & Jacobson, T. Z. (2014). *Laparoscopic surgery for endometriosis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

83. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. (2012). *Endometriosis and infertility: a committee opinion*. *Fertility and sterility*, 98(3), 591-598.

84. Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017). *Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options*. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659-667.

85. Osuga, Y., Koga, K., Tsutsumi, O., Yano, T., Maruyama, M., Kugu, K., ... & Taketani, Y. (2002). *Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis-associated infertility*. *Gynecologic and obstetric investigation*, 53(Suppl. 1), 33-39.

86. Hart, R. J., Hickey, M., Maouris, P., & Buckett, W. (2008). *Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata*. *Cochrane database of systematic reviews*, (2).

87. Benaglia, L., Somigliana, E., Vighi, V., Ragni, G., Vercellini, P., & Fedele, L. (2010). *Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas*. *Human reproduction*, 25(3), 678-682.

88. Vercellini, P., Barbara, G., Buggio, L., Frattaruolo, M. P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2012). *Effect of patient selection on estimate of reproductive success after surgery for rectovaginal endometriosis: literature review*. . s.l. : Reproductive biomedicine online, 24(4), 389-395.

89. Timoh, K. N., Ballester, M., Bendifallah, S., Fauconnier, A., & Darai, E. (2018). *Fertility outcomes after laparoscopic partial bladder resection for deep endometriosis: Retrospective analysis from two expert centres and review of the literature*. . s.l. : European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 220, 12-17.

90. Adamson, G. D., & Pasta, D. J. (2010). *Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system*. *Fertility and sterility*, 94(5), 1609-1615.

91. Werbrouck, E., Spiessens, C., Meuleman, C., & D'Hooghe, T. (2006). *No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with*

*surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after. s.l. : controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. Fertility and sterility, 86(3), 566-571.*

92. *National Institute for Health and Care Excellence (2013). Fertility problems: assessment and treatment. NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/chapter/Recommendations#intrauterine-insemination>.*

93. *Steures, P., Van Der Steeg, J. W., Mol, B. W., Eijkemans, M. J., Van Der Veen, F., Habbema, J. D. F., ... & Van Dop, P. A. (2004). Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. Fertility and sterility, 82(1), 45-51.*

94. *Reindollar, R. H., Regan, M. M., Neumann, P. J., Levine, B. S., Thornton, K. L., Alper, M. M., & Goldman, M. B. (2010). A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: s.l. : the fast track and standard treatment (FASTT) trial. Fertility and sterility, 2010, 94.3: 888-899.*

95. *Eijkemans, M. J. C., Kersten, F. A. M., Lintsen, A. M. E., Hunault, C. C., Bouwmans, C. A. M., Roijen, L., ... & Braat, D. D. M. (2017). Cost-effectiveness of 'immediate IVF' versus 'delayed IVF': a prospective study. Human Reproduction, 32(5), 999-1008.*

96. *Hamdan, M., Omar, S. Z., Dunselman, G., & Cheong, Y. (2015). Influence of endometriosis on assisted reproductive technology outcomes: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology, 125(1), 79-88.*

97. *Benschop, L., Farquhar, C., van der Poel, N., & Heineman, M. J. (2010). Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. Cochrane Database of Systematic Reviews, (11).*

98. *de Ziegler, D., Gayet, V., Aubriot, F. X., Fauque, P., Streuli, I., Wolf, J. P., ... & Chapron, C. (2010). Use of oral contraceptives in women with endometriosis before assisted reproduction treatment improves outcomes. s.l. : Fertility and sterility, 94(7), 2796-2799.*

99. *Donnez, J., García-Solares, J., & Dolmans, M. M. (2018). Ovarian endometriosis and fertility preservation: a challenge in 2018. Minerva ginecologica, 70(4), 408-414.*

100. Somigliana, E., Berlanda, N., Benaglia, L., Viganò, P., Vercellini, P., & Fedele, L. (2012). *Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications*. s.l. : *Fertility and sterility*, 98(6), 1531-1538.
101. Bianchi, P. H., Pereira, R. M., Zanatta, A., Alegretti, J. R., Motta, E. L., & Serafini, P. C. (2009). *Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates*. s.l. : *Journal of minimally invasive gynecology*, 16(2), 174-180.
102. Zullo, F., Spagnolo, E., Saccone, G., Acunzo, M., Xodo, S., Ceccaroni, M., & Berghella, V. (2017). *Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis*. *Fertility and sterility*, 108(4), 667-672.
103. Viganò, P., Corti, L., & Berlanda, N. (2015). *Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis*. *Fertility and sterility*, 104(4), 802-812.
104. Donnez, J., & Squifflet, J. (2010). *Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules*. *Human reproduction*, 25(8), 1949-1958.
105. Zanelotti, A., & Decherney, A. H. (2017). *Surgery and Endometriosis*. *Clinical obstetrics and gynecology*, 60(3), 477-484.
106. Berkley, K. J., Rapkin, A. J., & Papka, R. E. (2005). *The pains of endometriosis*. *Science*, 308(5728), 1587-1589.
107. Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2014). *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(5), 261.
108. Olive, D. L. (2003). *Medical therapy of endometriosis*. In *Seminars in reproductive medicine* (Vol. 21, No. 02, pp. 209-222). Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
109. Harada, T., Momoeda, M., Taketani, Y., Hoshiai, H., & Terakawa, N. (2008). *Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial*. *Fertility and sterility*, 90(5), 1583-1588.

110. Vercellini, P., Pietropaolo, G., De Giorgi, O., Pasin, R., Chiodini, A., & Crosignani, P. G. (2005). *Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen–progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate*. *s.l. : Fertility and sterility*, 84(5), 1375-1387.
111. Harada, T., Momoeda, M., Taketani, Y., Aso, T., Fukunaga, M., Hagino, H., & Terakawa, N. (2009). *Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, . s.l. : controlled trial*. *Fertility and sterility*, 91(3), 675-681.
112. Casper, R. F. (2017). *Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills*. *Fertility and sterility*, 107(3), 533-536.
113. Abou-Setta, A. M., Houston, B., Al-Inany, H. G., & Farquhar, C. (2013). *Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
114. Brown, J., Pan, A., & Hart, R. J. (2010). *Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
115. Farmer, J. E., Prentice, A., Breeze, A., Ahmad, G., Duffy, J. M., Watson, A., & Pick, A. (2003). *Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).
116. Bedaiwy, M. A., Allaire, C., & Alfaraj, S. (2017). *Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone agonist and add-back hormone therapy*. *Fertility and sterility*, 107(3), 537-548.
117. Taylor, H. S., Giudice, L. C., Lessey, B. A., Abrao, M. S., Kotarski, J., Archer, D. F., ... & Gallagher, J. C. (2017). *Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist*. *New England Journal of Medicine*, 377(1), 28-40.
118. Hornstein, M. D. (2017). *An oral GnRH antagonist for endometriosis—a new drug for an old disease*. *N. Engl. J. Med.* 377, 81–83.

119. Bedaiwy, M. A., Alfaraj, S., Yong, P., & Casper, R. (2017). *New developments in the medical treatment of endometriosis. Fertility and sterility, 107(3), 555-565.*
120. Shakiba, K., Bena, J. F., McGill, K. M., Minger, J., & Falcone, T. (2008). *Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstetrics & Gynecology, 111(6), 1285-1292.*
121. Vercellini, P., Aimi, G., Busacca, M., Apolone, G., Uglietti, A., & Crosignani, P. G. (2003). *Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. s.l. : Fertility and sterility, 80(2), 310-319.*
122. Meuleman, C., Tomassetti, C., D'Hoore, A., Van Cleynenbreugel, B., Penninckx, F., Vergote, I., & D'Hooghe, T. (2011). *Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. Human Reproduction Update, 17(3), 311-326.*
123. Koga, K., Takamura, M., Fujii, T., & Osuga, Y. (2015). *Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. Fertility and sterility, 104(4), 793-801.*
124. Gao, X., Yeh, Y. C., Outley, J., Simon, J., Botteman, M., & Spalding, J. (2006). *Health-related quality of life burden of women with endometriosis: a literature review. Current medical research and opinion, 22(9), 1787-1797.*
125. Simoens, S., Dunselman, G., Dirksen, C., Hummelshoj, L., Bokor, A., Brandes, I., ... & Falcone, T. (2012). *The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. s.l. : Human Reproduction, 27(5), 1292-1299.*
126. Jones, G., Kennedy, S., Barnard, A., Wong, J., & Jenkinson, C. (2001). *Development of an endometriosis quality-of-life instrument: The Endometriosis Health Profile-30. Obstetrics & Gynecology, 98(2), 258-264.*
127. Jones, G., Jenkinson, C., & Kennedy, S. (2004). *Development of the short form endometriosis health profile questionnaire: the EHP-5. Quality of Life Research, 13(3), 695-704.*

128. Jones, G., Jenkinson, C., & Kennedy, S. (2004). Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. *Quality of Life Research*, 13(3), 705-713.
129. van Nooten, F. E., Cline, J., Elash, C. A., Paty, J., & Reaney, M. (2018). Development and content validation of a patient-reported endometriosis pain daily diary. *Health and quality of life outcomes*, 16(1), 3.
130. Laganà, A. S., La Rosa, V. L., Rapisarda, A. M. C., Valenti, G., Sapia, F., Chiofalo, B., ... & Vitale, S. G. (2017). Anxiety and depression in patients with endometriosis: impact and management challenges. *International journal of women's health*, 9, 323.
131. Öztürk, M. O., & Uluşahin, A. (2014). Ruh sağlığı ve bozuklukları. *Nobel Tıp Kitabevleri*.
132. American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. American Psychiatric Association, Arlington.
133. Andrade, L., Caraveo-Anduaga, J. J., Berglund, P., Bijl, R. V., Graaf, R. D., Vollebergh, W., ... & Kawakami, N. (2003). The epidemiology of major depressive episodes: results from the International Consortium of Psychiatric Epidemiology (ICPE) Surveys. s.l. : International journal of methods in psychiatric research, 12(1), 3-21.
134. Çelik, F. H., & Hoccoğlu, Ç. (2016). Major Depresif Bozukluk Tanımı, Etiyolojisi ve Epidemiyolojisi: Bir Gözden Geçirme. *Journal of Contemporary Medicine*, 6(1), 51-66.
135. Hasin, D. S., Goodwin, R. D., Stinson, F. S., & Grant, B. F. (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Archives of general psychiatry*, 62(10), 1097-1106.
136. Özgür, Ö. N. E. R., & KILIÇ, E. Z. Differential diagnosis of hyperactivity and bipolar affective disorder in children and adolescents.
137. Lyness, J. M. (2017). Unipolar depression in adults: Clinical features. *UpToDate*. URL: [<https://www.uptodate.com/contents/unipolar-depression-in-adults-clinical-features>], Erişim Tarihi: 29.08.2018.

138. Pope, C. J., Sharma, V., Sharma, S., & Mazmanian, D. (2015). A systematic review of the association between psychiatric disturbances and endometriosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 37(11), 1006-1015.
139. Friedl, F., Riedl, D., Fessler, S., Wildt, L., Walter, M., Richter, R., ... & Böttcher, B. (2015). Impact of endometriosis on quality of life, anxiety, and depression: an Austrian perspective. *Archives of gynecology and obstetrics*, 292(6), 1393-1399.
140. Vitale, S. G., La Rosa, V. L., Rapisarda, A. M. C., & Laganà, A. S. (2017). Impact of endometriosis on quality of life and psychological well-being. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 38(4), 317-319.
141. Low, W. Y., Edelmann, R. J., & Sutton, C. (1993). A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. *Journal of psychosomatic research*, 37(2), 111-116.
142. Laganà, A. S., Condemi, I., Retto, G., Muscatello, M. R. A., Bruno, A., Zoccali, R. A., ... & Cedro, C. (2015). Analysis of psychopathological comorbidity behind the common symptoms and signs of endometriosis. . s.l. : *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 194, 30-33.
143. Chen, L. C., Hsu, J. W., Huang, K. L., Bai, Y. M., Su, T. P., Li, C. T., ... & Chen, M. H. (2016). Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: A longitudinal follow-up study. s.l. : *Journal of affective disorders*, 190, 282-285.
144. Laganà, A. S., La Rosa, V., Petrosino, B., & Vitale, S. G. (2017). Comment on "Risk of developing major depression and anxiety disorders among women with endometriosis: a longitudinal follow-up study". *J Affect Disord*, 208, 672-673.
145. Sepulcri, R. D. P., & do Amaral, V. F. (2009). Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 142(1), 53-56.
146. Fall, M., Baranowski, A. P., Elneil, S., Engeler, D., Hughes, J., Messelink, E. J., ... & Williams, A. C. D. C. (2010). EAU guidelines on chronic pelvic pain. *European urology*, 57(1), 35-48.

147. Porpora, M. G., Koninckx, P. R., Piazzze, J., Natili, M., Colagrande, S., & Cosmi, E. V. (1999). *Correlation between endometriosis and pelvic pain. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*, 6(4), 429-434.
148. Eriksen, H. L. F., Gunnarsen, K. F., Sørensen, J. A., Munk, T., Nielsen, T., & Knudsen, U. B. (2008). *Psychological aspects of endometriosis: differences between patients with or without pain on four psychological variables. . s.l. : European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 139(1), 100-105.
149. Facchin, F., Barbara, G., Saita, E., Mosconi, P., Roberto, A., Fedele, L., & Vercellini, P. (2015). *Impact of endometriosis on quality of life and mental health: pelvic pain makes the difference. . s.l. : Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, 36(4), 135-141.
150. Lorencatto, C., Petta, C. A., José Navarro, M., Bahamondes, L., & Matos, A. (2006). *Depression in women with endometriosis with and without chronic pelvic pain. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 85(1), 88-92.
151. Souza, C. A., Oliveira, L. M., Scheffel, C., Genro, V. K., Rosa, V., Chaves, M. F., & Cunha Filho, J. S. (2011). *Quality of life associated to chronic pelvic pain is independent of endometriosis diagnosis-a cross-sectional survey. . s.l. : Health and quality of life outcomes*, 9(1), 41.
152. Roth, R. S., Punch, M., & Bachman, J. E. (2011). *Psychological factors in chronic pelvic pain due to endometriosis: a comparative study. Gynecologic and obstetric investigation*, 72(1), 15-19.
153. Cavaggioni, G., Lia, C., Resta, S., Antonielli, T., Benedetti Panici, P., Megiorni, F., & Porpora, M. G. (2014). *Are mood and anxiety disorders and alexithymia associated with endometriosis? A preliminary study. BioMed research international*, 2014.
154. Mollayeva, T., Thurairajah, P., Burton, K., Mollayeva, S., Shapiro, C. M., & Colantonio, A. (2016). *The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: a systematic review and meta-analysis. . s.l. : Sleep medicine reviews*, 25, 52-73.

155. Fortier-Brochu, É., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H., & Morin, C. M. (2012). *Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis*. *Sleep medicine reviews*, 16(1), 83-94.
156. Leger, D., Bayon, V., Ohayon, M. M., Philip, P., Ement, P., Metlaine, A., ... & Faraut, B. (2014). *Insomnia and accidents: cross-sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from 10 countries*. . s.l. : *Journal of sleep research*, 23(2), 143-152.
157. Barthlen, G. M.(2002) *Sleep disorders*. *Geriatrics*, 57(11).
158. Guallar-Castillón, P., Bayán-Bravo, A., León-Muñoz, L. M., Balboa-Castillo, T., López-García, E., Gutierrez-Fisac, J. L., & Rodríguez-Artalejo, F. (2014). *The association of major patterns of physical activity, sedentary behavior and sleep with . s.l. : health-related quality of life: a cohort study*. *Preventive medicine*, 67, 248-254.
159. *An American Academy of Sleep Medicine report*. (2006). *Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update*. *Sleep*, 29(11), 1415-1419.
160. Bassetti, C., Dijk, D. J., Dogas, Z., Levy, P., Nobili, L., Peigneux, P., ... & Knobl, B. (2012). *The future of sleep research and sleep medicine in Europe: a need for academic multidisciplinary sleep Centres*. *European Sleep Research Society (1972–2012)*. . s.l. : 40th Anniversary of the ESRS, 7-8.
161. Buysse, D. J., Reynolds III, C. F., Monk, T. H., Berman, S. R., & Kupfer, D. J. (1989). *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. *Psychiatry research*, 28(2), 193-213.
162. Agargun, M. Y., Kara, H., & Anlar, O. (1996). *The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index*. *Turk Psikiyatri Derg*, 7(2), 107-115.
163. Nunes, F. R., Ferreira, J. M., & Bahamondes, L. (2015). *Pain threshold and sleep quality in women with endometriosis*. *European Journal of Pain*, 19(1), 15-20.
164. Davari-Tanha, F., Askari, F., Akrami, M., Mohseni, M., & Ghajarzadeh, M. (2014). *Sleep Quality in Women with Endometriosis*. *Academic Journal of Surgery*, 1(3-4), 57-59.

165. Parasar, P., Ozcan, P., & Terry, K. L. (2017). *Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management*. *Current obstetrics and gynecology reports*, 6(1), 34-41.
166. Brown, J., & Farquhar, C. (2015). *An overview of treatments for endometriosis*. *JAMA*, 313(3), 296-297.
167. Ballard, K. D., Seaman, H. E., De Vries, C. S., & Wright, J. T. (2008). *Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1*. s.l. : *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 115(11), 1382-1391.
168. Yosef, A., Ahmed, A. G., Al-Hussaini, T., Abdellah, M. S., Cua, G., & Bedaiwy, M. A. (2016). *Chronic pelvic pain: Pathogenesis and validated assessment*. *Middle East Fertility Society Journal*, 21(4), 205-221.
169. Elliott, T. E., Renier, C. M., & Palcher, J. A. (2003). *Chronic pain, depression, and quality of life: correlations and predictive value of the SF-36*. *Pain medicine*, 4(4), 331-339.
170. Baghai, T. C., Moller, H. J., & Rupprecht, R. (2006). *Recent progress in pharmacological and non-pharmacological treatment options of major depression*. *Current pharmaceutical design*, 12(4), 503-515.
171. Barton, D. L., & Ganz, P. A. (2015). *Symptoms: menopause, infertility, and sexual health*. In *Improving Outcomes for Breast Cancer Survivors* (pp. 115-141). Springer, Cham.
172. Tanahatoc, S. J., Hompes, P. G., & Lambalk, C. B. (2003). *Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination?*. s.l. : *Human Reproduction*, 18(1), 8-11.
173. Massarotti, C., Gentile, G., Ferreccio, C., Scaruffi, P., Remorgida, V., & Anserini, P. (2019). *Impact of infertility and infertility treatments on quality of life and levels of anxiety and depression in women undergoing in vitro fertilization*. . s.l. : *Gynecological Endocrinology*, 35(6), 485-489.

174. As-Sanie, S., Kim, J., Schmidt-Wilcke, T., Sundgren, P. C., Clauw, D. J., Napadow, V., & Harris, R. E. (2016). *Functional connectivity is associated with altered brain chemistry in women with endometriosis-associated chronic pelvic pain.* . s.l. : The Journal of Pain, 17(1), 1-13.

175. Carpenter, J. S., & Andrykowski, M. A. (1998). *Psychometric evaluation of the Pittsburgh sleep quality index.* *Journal of psychosomatic research*, 45(1), 5-13.

176. Tsuno, N., Besset, A., & Ritchie, K. (2005). *Sleep and depression.* *The Journal of clinical psychiatry.*

177. Koninckx, P. R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A., & Donnez, J. (2012). *Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment.* *Fertility and sterility*, 98(3), 564-571.

178. Vercellini, P., Carmignani, L., Rubino, T., Barbara, G., Abbiati, A., & Fedele, L. (2009). *Surgery for deep endometriosis: a pathogenesis-oriented approach.* *Gynecologic and obstetric investigation*, 68(2), 88-103.

179. Cosar, E., Güngör, A. Ç., Gencer, M., Uysal, A., Hacivelioglu, S. O., Özkan, A., & Şen, H. M. (2014). *Sleep disturbance among women with chronic pelvic pain.* *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 126(3), 232-234.

180. Maggiore, U. L. R., Bizzarri, N., Scala, C., Tafì, E., Siesto, G., Alessandri, F., & Ferrero, S. (2017). *Symptomatic endometriosis of the posterior cul-de-sac is associated with impaired sleep quality, excessive daytime sleepiness and insomnia: a case-control study.* *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 209, 39-43.

# ÖZGEÇMİŞ

**Adı-Soyadı:** Mustafa Göksu

**Doğum yeri ve tarihi:** İstanbul, 26.04.1991

**Uyruğu:** Türk

**Medeni durumu:** Bekar

**İletişim adresi:** Kanuni Sultan Süleyman EAH. Atakent Mah. Turgut Özal Bulvarı No:1  
Küçükçekmece İstanbul

**E-mail:** mstfgks@gmail.com

**Yabancı dil:** İngilizce, Fransızca

**Uzmanlık eğitimi:**

- S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul  
Bölüm: Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
Bitirme tarihi: 23.03.2020

**Eğitim:**

- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul  
Mezuniyet tarihi: Haziran 2015
- Galatasaray Lisesi, İstanbul  
Mezuniyet tarihi: Haziran 2009