



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİS HASTALIĞININ GEBELİK
SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. İlknur Kacav

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2024



T.C. SAğLIK BAKANLIğI
İSTANBUL
İL SAğLIK MÜDÜRLÜğÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİS HASTALIğININ GEBELİK
SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. İlknur Kacav

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Resul Karakuş

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle değerli başhekimimiz, tez hocam, bizi hem başarılı bir cerrah hem de merhametli bir hekim olarak yetiştirmedeki üstün gayreti ve kazandırdığı hekimlik vizyonu için Doç. Dr. Resul KARAKUŞ'a,

Asistanlık eğitimim süresince bize her daim destek olan, eğitim sorumluluğu yapan kıymetli hocalarımız Prof. Dr. Mustafa EROĞLU, Prof. Dr. Sadık ŞAHİN, Prof. Dr. Oya DEMİRCİ, Prof. Dr. Enis ÖZKAYA'ya

Asistanlık eğitimimde büyük katkısı olan, uzmanlıkta da kendisini öğrettiği bilgilerle yanımda hissedeceğim Doç. Dr. Çetin KILIÇCI'ya,

Tezimdeki tüm yardımları ve 4 yıl bizlere verdiği emekler için çok değerli hocam, eğitim sorumlumuz Prof. Dr. Pınar KUMRU'ya,

Sorduğum tüm soruları detaylı bir şekilde cevaplayan, tezimin oluşmasında büyük rol sahibi, endometriozis kraliçesi Op. Dr. Seren KARAKUŞ'a,

Eğitim sürecimizde her zaman yanımda olan, eğitimimde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan Doç. Dr. Belgin DEVRANOĞLU, Op. Dr. M. Banu YILMAZ, Doç. Dr. Erbil ÇAKAR, Doç. Dr. Habibe AYVACI TAŞAN, Op. Dr. Nazan TARHAN, Op.Dr. Reyhan GÖKCAN İŞCAN, Op. Dr. Mine GÜRAY UZUN, Op. Dr. Eralp BULUTLAR başta olmak üzere tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği hocalarıma, uzmanlarıma,

Asistanlık sürecinde birlikte yürüdüğümüz tüm zorlukları yine birlikte aştığımız, yanımda oldukları için kendimi her zaman şanslı hissettiğim canım eşkıdemlerim Op. Dr. Candan DİN ve Op. Dr. Aybüke DİRGİN YAKAR başta olmak üzere tüm eşkıdemlerime,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm meslektaşlarıma ve tüm ekip arkadaşlarıma,

Her zaman her koşulda arkamda olduklarından bir an bile şüphe etmediğim, başarımdaki en büyük pay sahipleri, verdikleri tavsiyeler ve yaptıkları fedakarlıklarla beni ben yapan canım annem Sema KACAV ve canım babam Mustafa KACAV'a,

Çokça derdimi dinleyip beni yönlendiren, desteğini hep hissettiğim arkadaşım, kız kardeşim Eylül Ezgi AKŞİT'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İlknur Kacav
İSTANBUL - 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ENDOMETRİOZİS.....	2
2.1.1. Endometriozis Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
2.1.2. Patofizyoloji	5
2.1.3. İnflamasyon	6
2.1.4. Tanı	7
2.1.5. Biyobelirteçler.....	8
2.1.6. Evreleme	9
2.1.7. Lezyon Fenotipleri	12
2.1.8. Tedavi.....	14
2.1.8.1. Analjezikler.....	14
2.1.8.2.Hormonal Tedavi	15
2.1.8.3.Cerrahi Tedavi	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	36
7. KAYNAKLAR	37

KISALTMALAR DİZİNİ

ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BMI	: Body Mass Index
COX 2	: Cyclooxygenase-2
DE	: Derin İnfiltratif Endometriozis
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FGR	: Fetal Growth Restriction
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon
ICAM – 1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
IL -8	: İnterlökin-8
IL-10	: İnterlökin-10
İVF	: İn Vitro Fertilizasyon
LH	: Luteinizan Hormon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NK	: Natural Killer
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PE	: Preeklampsi
RA	: Romatoid Artrit
RIA	: Rahim İçi Araç
RWC-TVS	: RWC: Rektal Water Contrast Transvajinal Sonografi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TNF - alfa	: Tümör Nekroz Faktör-alfa

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların demografik özellikleri....	22
Tablo 2: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların gebelik özellikleri	23
Tablo 3: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların komplikasyon özellikleri.....	25
Tablo 4: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların doğum şekli, sezaryen endikasyonu, doğum komplikasyonu, bebek cinsiyeti, doğum haftası ve kilosu ve anne taburculuk süresi özellikleri	26
Tablo 5: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların Yenidoğan yoğun bakım, cinsiyet, APGAR 1. ve 5. Dk, doğum haftası ve doğum kilosu özellikleri.....	27
Tablo 6: PE olan ve olmayan hastalarda bazı parametrelerin karşılaştırılması.....	28
Tablo 7: GDM olan ve olmayan hastalarda bazı parametrelerin karşılaştırılması	29
Tablo 8: Preterm olan ve olmayan hastalarda bazı parametrelerin karşılaştırılması.....	30
Tablo 9: PE durumunu ön gören parametreler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	31
Tablo 10: GDM durumunu ön gören parametreler için çok değişkenli lojistik regresyon analiz	31
Tablo 11: Preterm durumunu ön gören parametreler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi	31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: A: Karl Freiherr von Rokitansky B: ‘Uterus ve over sarkomlarında uterin gland neoplazileri’(Uterusdrüsen-Neubildungen in Uterus und Ovarial-Sarcomen) başlığı ile 1860 yılında yayınlanan makale	3
Şekil 2: Endometrioma TV USG görüntüsü.....	8
Şekil 3: Endometriozis Biyobelirteçler.....	9
Şekil 4: r-ASRM Endometriozis evrelemesi	10
Şekil 5: Enzian Sınıflaması	11
Şekil 6: Endometrioma ve oblitere olmuş coul de sac	14

ÖZET

Amaç: Endometriozis kronik inflamasyon ile ilerleyen ve en sık infertilite ve kronik pelvik ağrıya neden olan bir hastalıktır. Yapılan son çalışmalar; kronik inflamasyon süreci ve bunun neden olduğu adezyonların hastaların gebelik sürecini de etkilediği ve komplikasyonların daha sık görüldüğü yönündedir. Bu çalışmadaki amaç endometriozisi olan gebeler ile endometriozis hastalığı olmayan gebelerin gebelik sonuçlarını kıyaslayarak; endometriozisn gebelik sonuçlarına ve yenidoğan sonuçlarına etkisini araştırmaktır.

Materyal-Method: Olgu-kontrol olarak tasarlanan çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvurmuş gebelik öncesinde ultrason ve/veya histopatolojik yöntemle endometriozis tanısı alan ve tanı sonrasında spontan veya yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan hastalar vaka grubunu oluştururken; endometriozis öyküsü bulunmayan gebeler kontrol grubunu oluşturmuştur. 51 gebelik vaka, ve 102 gebelik kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Hastaların gebelik komplikasyonları ve yenidoğan sonuçları not edilmiştir. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Endometriozisi olan hastaların sigara kullanımı istatistiksel olarak daha yüksek; BMI ları ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Endometriozisi olan hastalar anlamlı şekilde daha yüksek IVF gebelik oranına ve sezaryen doğum oranına sahipti. Yaptığımız çalışma gösterdi ki endometriozisli hastaların gebeliklerinde abortus($p: 0.033$),preterm doğum ($p: 0.018$), preeklampsi ($p: 0.008$) ve GDM($p: 0.027$) komplikasyonlarının görülme ihtimali endometriozisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksektir. Yapılan lojistik regresyon analizinde ise IVF gebeliğin de preeklampsiyi arttırabileceği; fakat endometriozisin nullipar olma, IVF gebelik, yaş ve sigara kullanımdan bağımsız olarak preterm doğum ve GDM komplikasyonları için kendi başına bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.Ektopik gebelik, EDT (erken doğum tehtidi), kolestaz, FGR(fetal growth restriction- fetal gelişim geriliği), Oligohidroamnios, Polihidroamnios, Makrozomi, Plasenta accreta spektrumu,

Plasenta previa, Malprezentasyon ,çoğul gebelik ve yenidoğan komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>.05$).

Sonuç: Endometriozisi olan kadınlar gebeliklerinde abortus, GDM, preterm doğum ve sezaryen ile doğum açısından olmayanlara göre daha risklidir ve bu durum gebelikleri süresnce ek takip ve bakım gerektirebilir.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Endometriozis ve gebelik, endometriozis, gebelik komplikasyonları , yenidoğan komplikasyonları,

ABSTRACT

Objective: Endometriosis is a chronic inflammatory disease that progresses with chronic inflammation and most commonly leads to infertility and chronic pelvic pain. Recent studies suggest that the chronic inflammatory process and the adhesions it causes affect the pregnancy process of patients, with complications being more common. The aim of this study is to investigate the effects of endometriosis on pregnancy outcomes and neonatal outcomes by comparing the pregnancy outcomes with endometriosis to those without endometriosis.

Materials and Methods: Our study, designed as a case-control study, included patients who applied to the Women's Diseases and Obstetrics Clinic of the Health Sciences University Zeynep Kamil Women's and Children's Health Application and Research Center and were diagnosed with endometriosis before pregnancy by ultrasonography and/or histopathological methods, and then became pregnant spontaneously or with assisted reproductive techniques, forming the case group, while pregnant women without a history of endometriosis formed the control group. A total of 51 pregnancy cases and 102 pregnancy controls were evaluated. Pregnancy complications and neonatal outcomes of the patients were noted. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The smoking rate of patients with endometriosis was statistically higher; their BMIs were significantly lower. Patients with endometriosis had significantly higher rates of pregnancy with ART and cesarean delivery. Our study showed that patients with endometriosis have a significantly higher probability of developing complications such as miscarriage, preterm birth, preeclampsia, and GDM (gestational diabetes mellitus) during pregnancy compared to those without endometriosis. Logistic regression analysis showed that IVF pregnancy may increase the risk of preeclampsia, but endometriosis is an independent risk factor for preterm birth and GDM complications regardless of nulliparity, pregnancy with ART, age, and smoking. There was no significant relationship between ectopic pregnancy, threatened preterm labor, cholestasis, fetal growth restriction, oligohydramnios, polyhydramnios,

macrosomia, placenta accreta spectrum, placenta previa, malpresentation, multiple pregnancies, and neonatal complications ($p > 0.05$).

Conclusion: Women with endometriosis are at higher risk for miscarriage, GDM, preterm birth, and cesarean delivery during pregnancy compared to those without endometriosis, and this may require additional follow-up and care during their pregnancies.

Keywords: Endometriosis, Endometriosis and pregnancy, Pregnancy complications, Neonatal complications.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrium dokusunun uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanır.[1] Benign bir hastalık olmasına rağmen; progresif, kronik ve tekrarlayan bir hastalıktır. Bazı kabul gören görüşler olsa da patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Östrojen bağımlı bir hastalık olan endometriozis, asıl olarak üreme çağında ortaya çıkar ve teşhisi zordur. Prevalansı son yapılan çalışmalara göre üreme çağındaki kadınlar arasında %6 ile %10 arasında değişmektedir. Genelde pelvik bölge (overler, ligamentler ve periton dahil) tutulumu görülse de; bağırsak mesane ve hatta diyafram tutulumu bildirilmiştir. En sık semptom pelvik ağrı ve infertilitedir. Asemptomatik olgular da mevcuttur. Semptomlar, endometriozisin yarattığı inflamasyon ve buna bağlı olarak fibrozis ile ilişkilendirilmektedir. Hastalık yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler; günlük yaşam aktiviteleri, cinsel işlevler ve ilişkiler üzerinde olumsuz sonuçlar doğurur. Ek olarak depresyon ve yorgunlukla da ilişkilendirilmiştir.[2] Hastalığın tanısı; histopatolojik doğrulama, transvajinal ultrasonografi ve MRI yoluyla konulabilir. [3] [4]

Yapılan son çalışmalar endometriozisin sadece infertiliteye neden olmadığı gebelik sonuçlarını da etkilediğini ortaya koymuştur. Endokrin değişiklikler, inflamasyon, endometriotik implantlardaki kanama, defektif plasantasyon, moleküler ve fonksiyonel birçok faktörün gebelik sonuçlarını etkilediği düşünülmektedir. [5] 33 çalışmanın yer aldığı bir meta analizde endometriozisi olan kadınların olmayanlar ile kıyaslandığında; abortus, preterm doğum, plasenta previa ve sezaryen doğum oranlarının daha fazla olduğu bulunmuştur. [6] Fakat çalışmaların yetersiz sayıda olması nedeniyle endometriozisli hastalarda geleneksel gebelik takibinde herhangi bir değişiklik yapılmasının gerekli olup olmadığını değerlendirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmadaki amaç endometriozisi olan gebeler ile endometriozis hastalığı olmayan gebelerin gebelik sonuçlarını kıyaslayarak; endometriozisin gebelik sonuçlarına ve yenidoğan sonuçlarına etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİOZİS

Endometriozis, endometrium dokusunun uterus kavitesi dışında ektopik olarak bulunmasıdır. Endometriozis hastalığı ile ilgili ilk bilgiler; Daniel Shroen tarafından 1690 yılında organlar arasında adezyonlara neden olan mesane, barsak ve broad ligaman yüzeyindeki tipik “ülserler”den bahsedilmesiyle verilmiştir. [7] İlk ayrıntılı patolojik tanımlama Carl Freiherr von Rokitansky (1804–1878; Şekil 1A-B) tarafından yapılmıştır. Rokitansky’nin patolojiye farklı dallarda verdiği birçok tanımlama ile birlikte; jinekoloji bilgisine en önemli katkıyı ‘Uterus ve over sarkomlarında uterin gland neoplazileri’(Uterusdrüsen-Neubildungen in Uterus und Ovarial-Sarcomen) başlığı ile 1860 yılında yayınlanan makale ile yapmıştır. Rokitansky bu makalesinde "Uterustan kaynaklanan bazı fibröz tümörler, endometriyuma benzeyen yapılar içerir" ifadesine yer vermiştir. Ayrıca makalesinde myomlar ile adenomyomların farkını; ‘kapsüle sahip myomların aksine bu tümörler uterus kas tabakasından bulunur ve kapsülsüzdür. ‘ olarak tanımlamıştır. Ayrıca endometriomayı tanımlamak için; "uterin bez içeren sarkomlar" ifadesini kullanmıştır. [8]

1921 yılında Sampson tarafından yapılan çalışmalar ve yayınlanan makale neticesinde endometriozisin klinik tanımlaması yapılmış ve etyopatogenezi hala en çok kabul gören teori olan retrograd menstruasyon teorisi ile açıklanmıştır. Bu çalışmada Sampson rüptüre olan endometriomaların yüzeysel peritoneal endometriozise neden olduğunu savunmuştur. [7]

Son 20 yıla gelindiğinde endometriozise gösterilen ilgi giderek artmaktadır. Yapılan çalışmalar epigenetik arka plan ve çevresel faktörlere odaklanmış durumdadır.

Şu an bildiklerimiz tanımlanmış endometriozisi olmasa dahi kadınlarda periton üzerinde endometrium implantlarının görülebildiğidir. Bu durum retrograd menstruasyon teorisini desteklese de implant bulunan her kadında endometriozis hastalığının olmaması; endometrium implantasyonu sonrası endometriozis hastalığına dönüşümün belirsizliğini göstermektedir. Yine başka teoriler göz önüne alındığında aslında patogeneze endometrium implantasyonuna hiç bağımlı olmayabilir. Çölomik metaplazi, mezotel diferansiasyonu ya da persiste embriyolojik kalıntılar endometriozis nedeni olabilir. Tüm teoriler göz önüne alındığında hastalığın

patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır ve daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

FIGURE 1

(A) Karl Freiherr von Rokitansky (1804–1878), ordinary professor of pathologic anatomy of the Medical University of Vienna. (B) Title page of the article, “Uterusdrüsen-Neubildungen in Uterus und Ovarial-Sarcomen” (“On neoplasias of the uterine glands in uterine and ovarian sarcomas”), which represents the first detailed pathohistologic description of endometriosis, published in Vienna in 1860.



Hudelist. The migrating adenomyoma. Fertil Steril 2009.

Şekil 1 A: Karl Freiherr von Rokitansky **B:** ‘Uterus ve over sarkomlarında uterin gland neoplazileri’(Uterusdrüsen-Neubildungen in Uterus und Ovarial-Sarcomen) başlığı ile 1860 yılında yayınlanan makale

2.1.1. Tanım Ve Epidemiyoloji

Endometriozis; uterusun dışında, esas olarak pelvik organ ve dokularda endometriuma benzeyen dokunun varlığı ile karakterize, östrojen bağımlı yaygın kronik inflamatuvar süreç ile ilerleyen bir hastalıktır. İmplantlar en sık overler, fossa ovarika, sakrouterin ligament ve coul-de-sac’ta görülmektedir. Ayrıca uterusun musküler tabakası(adenomyozis),üreterler mesane ve hatta pelvis dışında da

görülebılır. [9] [10] Ektopik endometrium dokusu aynı ötopik dokuya benzer histolojik yapıdadır ve aynı özellikleri gösterir.

Hastaların büyük çoğunluğu reprodüktif dönemdeki kadınlar olmakla birlikte menopo2 sonrası ya da menarş öncesi vakalar da bildirilmiştir. Hastalığın pik yaptığı dönem 25 ile 45 yaş arasındır.

Reprodüktif çağındaki kadınların %10'unu etkiler (dünya çapında 176 milyon kadına karşılık gelir). Bu oran infertil ve/veya kronik ağrı grubunda %30 -%50 ye kadar yükselebilir. [10]

En sık karşılaşılan semptom ağrı ve infertilitedir. Bunun yanında ara kanama, disparoni, diskezi, disüri, yorgunluk, fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu, cinsel yaşamda sorun gibi çok sayıda belirtileri içeren sayısız bulgular demetidir. Ayrıca bu semptomlar, her zaman hastalığın şiddetini ve derecesini göstermeyebilir. Semptomlar ile pelvik ağrı arasındaki ilişki tutarsızdır. [11] Hastalık bulgularının oldukça değişken olması eşlik eden hastalık varlığı ayrıca hastaların hastalık bulgularını normalleştirmesi ya da hastaların görmezden gelinmesi ile tanı koymak zorlaşır ve tanı koymada gecikmeler yaşanabilir.[12]

Hastalığın infertiliteye neden olduğu net olarak bilinmekle birlikte bunun nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır.Endometriozis infertilite ile yakın ilişkilidir. Sağlıklı kadınlarda aylık fekundabilite oranı %15- 20 iken bu oran endometriozisli kadınlarda %2-10dur. [51] Endometriozisi olan hastaların %30- 50'sinde infertilite görülürken; infertil çiftlerin yaklaşık %25-40 ında neden endometriozistir. [13] Temel problemin oluşan kronik inflamasyonda oosit kalitesinin bozulması ve sayısının azalması olduğu düşünülmektedir.[14] Ayrıca inflamasyon embriyo gelişiminde etkilidir hatta sperm formasyonunda bozulmaya neden olabilmektedir.[15] Ek olarak endometriozis fallop tüplerinde adezyona neden olabilir bu durum da tüplerin işlevsiz hale gelmesi ve infertilite ile sonuçlanabilir.

Risk faktörlerine baktığımızda; erken menarş yaşı, kısa menstrüel döngü, uzun boy, fazla miktarda kafein ve alkol tüketimi yüksek risk faktörü iken; parite sayısının artması, mevcut oral kontraseptif kullanımı, düzenli olarak spor yapmak, yüksek vücut kitle indeksi (BMI) ve sigara içmek ise riskin azalması ile ilişkilidir. Ayrıca tartışmalı olsa da tubal ligasyonun da retrograd menstruasyonu engellediğı düşünülerek riski azalttığı değerlendirilmektedir. [16]

2.1.2. Patofizyoloji

Hastalığın patofizyolojisine bakıldığında, hastalığın ana nedeni hala gizemini korumaktadır. Bununla birlikte bazı teorilerle hastalığın patofizyolojisi anlaşılmaya çalışılmaktadır. Bunlar implantların uterus endometriyumundan kaynaklandığını öne sürenler ve implantların uterus dışındaki dokulardan kaynaklandığını öne sürenler olarak temelde ikiye ayrılır. Bu teoriler temelde; retrograd menstrüasyon teorisi, çölemik metaplazi ve lenfovasküler metastaz teorisini içermektedir

Bilimsel çevrelerce en çok kabul gören ve implantların uterustan kaynaklandığını öne süren teori ilk olarak 1920'lerde Sampson tarafından öne sürülmüştür. Bu teoride Sampson endometrium dokusunun menstrüasyon sırasında tubalardan peritona doğru atıldığını ve periton üzerinde implantlar oluşturduğunu savunmaktadır. Yapılan çalışmalar premenopozal dönemde başka nedenlerle yapılan cerrahi işlemlerde dahi kadınların %90'ında periton sıvısında menstrüel kanın görüldüğünü ortaya koymuştur. [17] Retrograd adet kanamasının tüpleri açık olan ve adet gören neredeyse her kadında görülen çok yaygın bir fizyolojik olay olduğunu göstermektedir. Ancak servikal stenozu olan kadınlar arasında yapılan bir çalışmaya göre kanamanın batin içerisine stenozu olmayan kadınlardan daha fazla olması endometriozis prevalansının daha yüksek olması ile ilişkilendirilmiştir. . [18] Yine endometriotik implantların lokasyonu retrograd menstrüasyon teorisini desteklese de çoğu kadında retrograd menstrüasyon görülürken her kadında endometriozis implantlarının oluşmaması; endometriotik implant gelişimi için başka faktörlerin de gereksinimini ortaya koymaktadır. Bu faktörler hala kanıtlanması için birçok çalışmaya da ihtiyaç olan immün sistemden kaçış, peritoneal epitelyuma bağlanma, epitelyum invazyonu, lokal nörovasküleritenin oluşmasıdır.

Çölemik metaplazi teorisi ise, normal peritoneal dokunun ektopik endometrial dokuya dönüşmesini savunur. Prepubertal endometriozis hastaları ve konjenital uterin agenezi olan hastalarda endometriozis görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. Bu teoride oksidatif stres ve diğer mediatörlerin de metaplaziye katkıda bulunduğu savunulmaktadır.

Lenfovasküler metastaz teorisinde ise, endometrial dokunun kan veya lenf yolu ile diğer dokulara yayıldığı savunulur. Bu teori pelvis dışı organlarda endometriozis görülebilmesini açıklamaktadır.

2.1.3. İnflamasyon

Endometriozisin inflamasyon süreci özellikle son yıllarda oldukça fazla sayıda çalışmanın konusunu oluşturmaktadır. Sağlıklı insanlarda periton sıvısı periton hücreleri tarafından absorbe edilirken; endometrioziste bu mekanizmanın düzensizliği artmış sıvı miktarı ile ilişkilendirilir. Bu durum sıvı içerisinde artmış fagositik makrofaj, natural killer-NK hücreler, sitotoksik T lenfositleri, B hücreleri ve enflamatuvar mediatörler ile sonuçlanır. Ayrıca sıvı içerisinde kompleman ve sitokinler de yine artmış düzeyde bulunur. [19] Bu durum implantasyona açık bir alan meydana getirir ve hastalığın ilerlemesine neden olur.

Ayrıca endometriozisli hastalarda NK hücreler ötopik endometrium parçalama konusunda hastalığı olmayanlara göre daha dirençlidir.[20] Bozulmuş NK aktivitesi hücreler arası adezyon molekülü olan ICAM-1 temizlenmesinde aksamaya neden olur. Temizlenemeyen moleküller endometriozisteki adezyonların sebebi olarak gösterilir. [21]

Adezyon önleyen mekanizmaların tam olarak çalışmaması da periton implantasyonuna neden olur. Fagositöz yeteneği azalmış aktive makrofaj sayısının periton boşluğunda artması; peritoneal makrofajlar tarafından üretilen TNF- α (tümör nekrozis faktör α) ve interlökinler (özellikle IL8 ve IL10) gibi proinflamatuvar sitokinlerin de artışına neden olur.[22]

Endometriozisli kadınlarda peritoneal makrofajlar, COX-2nin (siklooksijenaz-2)mRNA ekspresyonunu arttırır, bu da prostaglandin sekresyonunun artmasına neden olur. Proinflamatuvar sitokinlerin artan salınımı ve antiinflamatuvar faktörlerin üretimini azalması, endometriozisin başlatılmasına, gelişmesine ve ilerlemesine katkıda bulunur. [23]

Endometriozis benign bir hastalık olmasına rağmen yüzey tutulumu ve dokuyu invaze etme şekline bakıldığında aynı maligniteler gibi davrandığı görülür. İmplantasyonda en büyük etki peritoneal hücrelerden ziyade endometrial stromal hücrelerdir. [24] Endometrium dokusunun mezotelyum üzerinde zararlı bir etkisi vardır ve endometrial hücrelerin implantasyonunu teşvik eden lokal hasarı otolog olarak indükleyebilir.

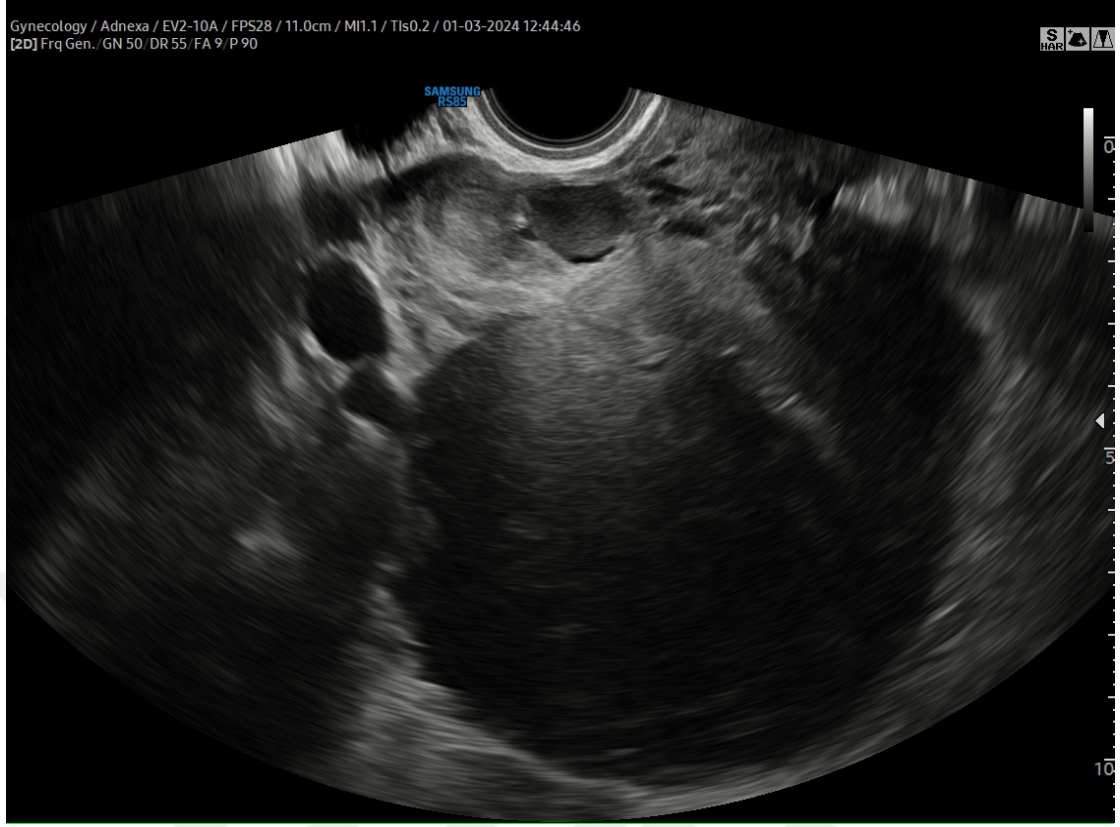
Endometriozisin immunoloji ile ilişkisi; endometriozisi olan kişilerde otoimmün hastalıkların daha fazla görülmesi ile de desteklenmiştir. SLE, RA, Sjögren

sendromu, otoimmün tiroidit ve ayrıca atopik hastalıklar endometriozisli hastalarda daha sık görülmektedir. [25]

2.1.4. Tanı

Tüm güncel yaklaşımlara rağmen endometriozis tanısı semptomların başlamasından ortalama olarak 6.7 yıl sonra konulabilmektedir.[26] Tanıdaki gecikmeler hastaların yaşamlarını olumsuz yönde etkiler. Hastalığın bu süre zarfında ne kadar ilerlediği ya da evresinin değişimi hakkındaki belirsizlik ise hala devam etmektedir. Standardize edilmemiş klinik ölçüm ve sonuçlar bu konudaki yapılan çalışmaları yetersiz kılmaktadır. ESHRE(Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)(European Society of Human Reproduction and Embryology-ESHRE) 2022 yılında yayınladığı kılavuz öncesi tanı koymada altın standart yöntem olarak laparoskopiyi kabul etmekteydi. [27] Bu hem ameliyat için gerekli semptomları olmayan hastaların tanısını güçleştiriyor hem de hastalar ameliyat olana kadar geçen sürede gerekli tedavinin başlanmaması semptomların uzun süre devam etmesine neden oluyordu. Bu sorunlar nedeniyle ESHRE son guidelineda endometriozisin tanısının ultrason ya da MRi ile histopatolojik doğrulama olmadan konulabileceği belirtilmiştir. Bu değişiklik hem görüntüleme yöntemlerinin kullanılabilirliği ve işlevselliğinin zamanla artması hem de laparoskopik doğrulamanın mali sonuçları yanında hastalar için ameliyat riskinin yüksek olmasından da kaynaklanmıştır. Deneyimli bir doktor tarafından yapılan TV USGnin ve yorumlanan MRi görüntülemenin endometriomalar ve pelvisteki endometriozis lezyonlarının tanısının konulmasında altın standart olduğu kabul edilmiş olup; her iki görüntüleme tekniğinin birlikte kullanılmasının, tanının kesinliğini arttırdığı söylenmiştir. Bunun yanında görüntüleme yöntemlerinin tanıda kullanılmasının olası negatif sonuçta hastalığı dışlamada özellikle yüzeysel endometriozisi dışlamada yetersiz olduğu belirtilmiştir.

Ayrıca, gerekli durumlarda özellikle DIE barsak tutulumlarında Rektal Su Kontrastlı Transvajinal Ultrasonografi (RWC TVS) de yapılabilir. Su kontrastı bağırsak bölgesindeki odakları tespit etmemize ve ilerlemelerini değerlendirmemize olanak tanır.[28]

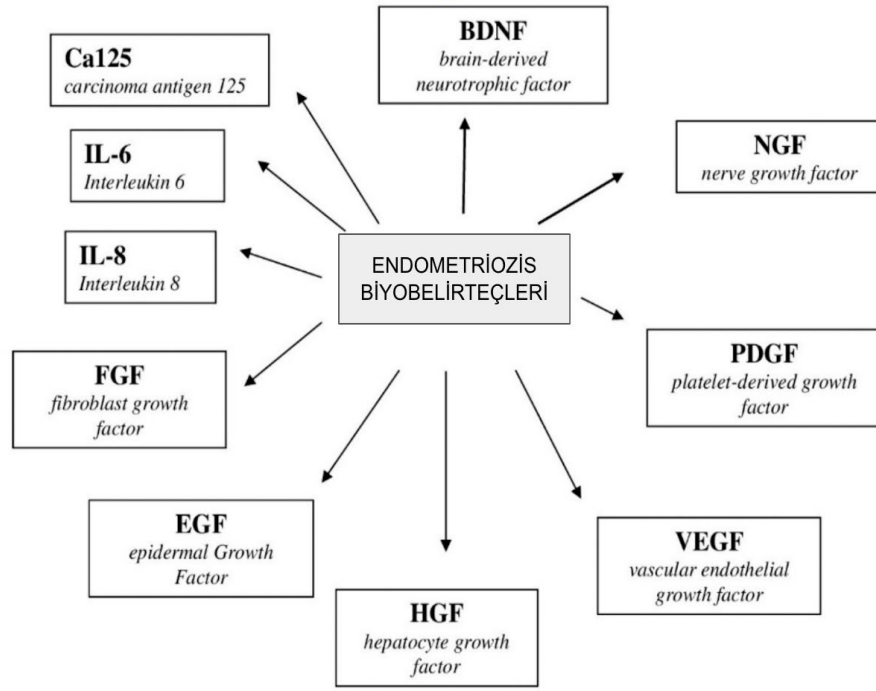


Şekil 2: Endometrioma TV USG görüntüsü (Dr.Seren Karakuş arşivinden alınmıştır.)

2.1.5. Biyobelirteçler

Endometrioziste biyobelirteç çalışmaları özellikle son yıllarda oldukça çok sayıda yapılmaktadır. Hem maliyet hem de hastalığın tanısındaki zorluklar nedeniyle bu çalışmalar oldukça önemli olmakla birlikte kanıtlanmış klinikte direkt kullanılabilecek biyobelirteç ne yazık ki henüz bulunamamıştır. [29] Bununla birlikte endometriozis ile ilişkili biyobelirteçler mevcuttur. (Şekil 2)

Bazı çalışmalara göre CA-125, semptom gösteren hastalar için tarama aracı olarak kullanılabilecek uygun maliyetli ve geniş ölçüde bulunabilen bir belirteç olarak kabul edilse de yapılan bir sistemik incelemede CA-125'in kullanımı değerlendirilmiştir. [30] 21 çalışmanın incelendiği bu inceleme sonucunda %93 özgüllüğe rağmen %52 duyarlılık hesaplanmıştır. Bu sonuca göre pozitif çıkması durumu hekimleri daha detaylı incelemeye götür fakat negatif sonuç bir şey ifade etmez.



Şekil 3: Endometriozis Biyobelirteçler [31]

2.1.6. Evreleme

Endometriozis yer aldığı organa ya da invazyon derecesine göre farklı isimlendirilmektedir.

Endometriozisin evrelemesinde farklı şikayetlere yönelik birçok sınıflama sistemi mevcuttur. Bu standardize edilemeyen evreleme sistemi hastalığa dair tanımlamalarda kargaşaya neden olmaktadır.

En yaygın kullanılan Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'ne ait olan ASRM (r-ASRM) sınıflamasıdır. Bu sınıflamada endometriozis 4 evreye ayrılır. Evre I minimal, Evre II hafif; evre III orta ve evre IV ileri hastalıktır. Bu sınıflama cerrahi (laparoskopi ya da laparotomi) evrelemeye göre geliştirilmiştir. [32] Bu sınıflamada periton, over, tuba uterina ve cul de sactaki lezyonların büyüklüğüne invazyon derinliğine ve adezyonlara göre puanlama yapılır. (ŞEKİL -3) Yaygın kullanımı olması, uygulama kolaylığı ve sadece 4 evreden bahsedilmesi bu sınıflandırmanın avantajları iken; infertilite ve ağrıyı belirlemede ve öngöründe oldukça zayıf kalmaktadır. Ayrıca üreter, barsak veya diğer ekstra pelvik tutulumlar da bu sınıflamaya dahil edilmemiştir.



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

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

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

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

Additional Endometriosis: _____ Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries

L R

To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries

L R

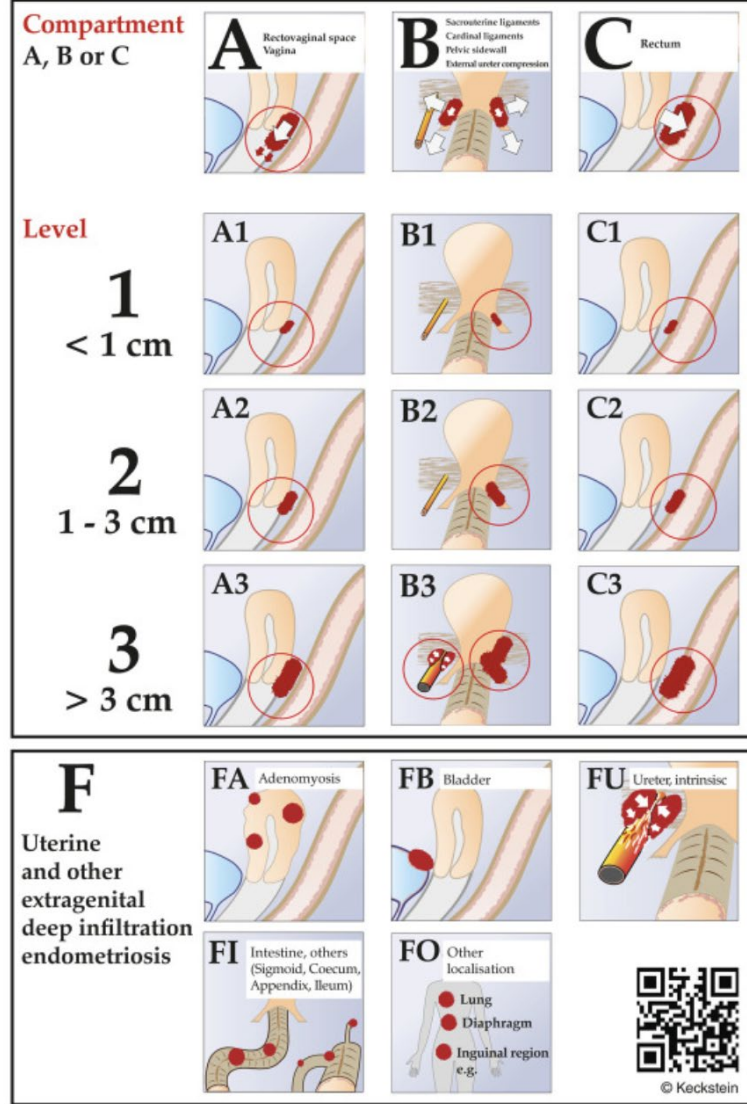
Şekil 4: r-ASRM Endometriozis evrelemesi

Endometriozisin daha kapsamlı bir şekilde sınıflayan ENZIAN (ŞEKİL 4) skorlamasında ise ; hem lezyonun varlığı hem de derinliği dikkate alınır. [33]

ENZIAN 2012



Classification of Deep Infiltrating Endometriosis (according to the Endometriosis Research Foundation, SEF)



ŞEKİL 5: Enzian Sınıflaması

ENZIAN sınıflandırmasında lezyonlar bulunduğu bölgelere göre kategorilere ayrılır.

Kategori A—vajina ve rektovajinal septumda yer alan odaklar

Kategori B—pelvik duvarlara kadar sakro-uterin ligamanlarda yer alan odaklar

Kategori C—sigmoid kolon ve rektumda bulunan odaklar.

Her harf 0 ile 3 arasında lezyon büyüklüğüne göre derecelendirilir.

Bu sınıflandırma ayrıca lezyonların oluşma yerleri de sınıflanmıştır.

FA – adenomyozis,

FB – mesane endometriozisi

FU – üreter endometriozisi

FI – sigmoid kolonun üzerindeki bağırsak duvarının endometriozisi

FO – mesanenin infiltrasyonu diğer anatomik yapılar, örneğin cilt altı.

2.1.7. LEZYON FENOTİPLERİ

Hastalık 3 ana varyantta karşımıza çıkar. Yüzeysel -peritoneal endometriozis, derin infiltratif endometriozis ve overlerde ortaya çıkan endometriozis kistleri (endometrioma).

Yüzeysel - Peritoneal Endometriozis

Peritoneal pelvik yüzeyin veya pelvik iç organların serozasının altında 5 mm'ye kadar uzanan fonksiyonel ektopik endometriyum benzeri dokunun bulunması, peritoneal endometriozisin olarak adlandırılır.

Laparoskopi sırasında, peritoneal endometriozisin yüzeysel lezyonları çok erken aşamalarda şeffaf kesecikler olarak belirebilir. Aktif lezyonlarda, bu kesecikler siyah-kahverengi veya açık kırmızı-turuncu renkli alanlara dönüşebilir. İnaktif lezyonlarda ise, 1-3 mm boyutunda beyaz fibrotik alanlar ortaya çıkabilir. [34]Peritoneal endometriozise histolojik olarak bakıldığında genelde sadece endometrioal stromanın olduğu, endometrial bezlerin nadiren görüldüğü bulunmuştur. Bu ektopik lezyonların sadece bazıları menstrual siklusla senkronizasyon gösterir. [35] Endometriozisin en yaygın türü olarak kabul edilir ve görülme oranı yaklaşık % 80 dir. Laparoskopik olarak endometriozis tanısı alanların %30 unda sadece yüzeysel tip bulunmaktadır. Semptomu olmayan hastalarda görülme oranı ise yaklaşık % 40tır. Semptomları dismenore disparoni yada infertilite olabilir. Medikal tedaviye dirençli pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan adolesan hastaların %64ünde endometriozis saptanmıştır. Bu hastaların yarısı superfisial endometriozistir. [36] [37] [38]

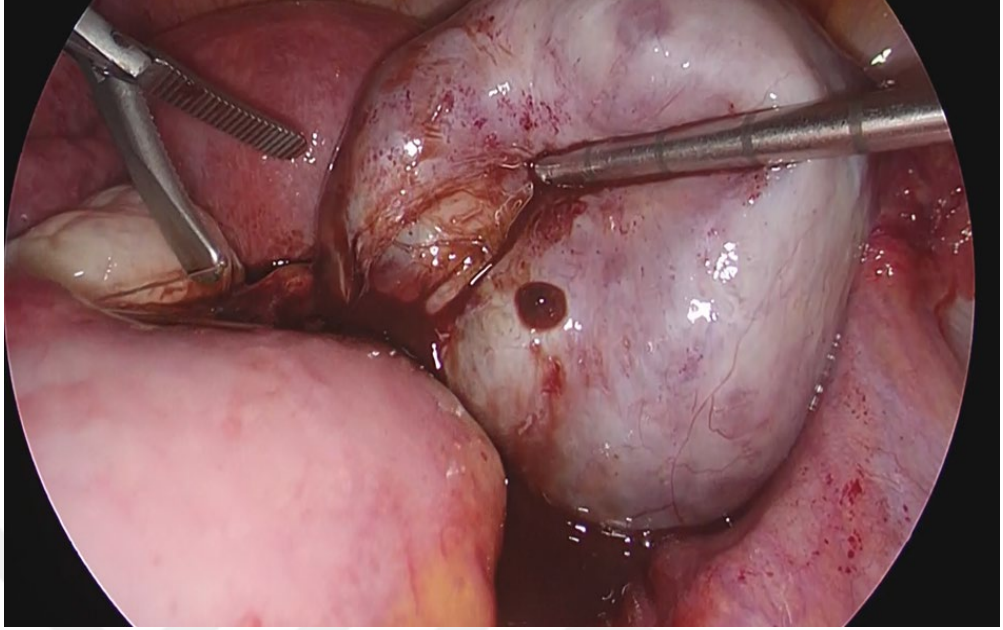
DIE (Derin İnfiltratif Endometriozis)

DIE, periton yüzeyinden 5 mm ve daha derin endometrial dokunun infiltrasyonu ile karakterizedir. Yapılan bir çalışmada, %55 oranında douglasta; % 34 ise uterosakral ligamentlerde gözlemlenmiş olup ; fossa overikada izlenmemiştir. [39] Lezyonlar en sık rektovajinal septum ,posterior vajinal cuff ve anterior rektal duvarın dahil olduğu posterior pelvik alanda adezyonlara ve distorsiyonlara neden olur.

Dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı, diskezi, dizüriyi içeren klasik semptomların yanında derin değişiklikler pelvik taban kaslarının da işlev bozukluğu ile ilişkilendirilir. [40] Pelvik ağrı semptomları ve süregelen inflamasyon da göz önüne alındığında gevşemeyen pelvik taban kasları ve bunun sonucunda da var olan lezyonlardan bağımsız kronik pelvik ağrı görülür. Pelvik taban kaslarının muayene sırasında palpasyon ile değerlendirilmesi ağrıya neden olur. Bu anlamda pelvik taban kaslarının transperineal ultrason ile değerlendirilmesi tanı koyma açısından noninvaziv ve güvenilir bir yöntemdir. [41] Ayrıca alt ekstremitte kaslarının da etkilendiği ve kronik ağrının bu bölgede de olabileceği yapılan çalışmalar tarafından gösterilmiştir.

ENDOMETRİOMA

Endometriozisin en sık görüldüğü yer overlerdir. Overde bulunan endometriozis odaklarının birleşip kistik bir yapı oluşturması endometrioma olarak adlandırılır. Tüm endometriozis hastalarının yaklaşık olarak %17-40 ını oluştururlar. Overdeki tüm kistler karşılaştırıldığında ise görülme oranı %35'tir. [42] Retrograd menstruasyon ile batına dökülen kanın ilk hücresel yayılımı over üzerine olmaktadır. Ayrıca overlerde bulunan foliküler sıvı da endometriotik hücre büyümesine katkıda bulunur. [43] Over üzerine yayılan endometriotik implantlardan salgılanan matrix metalloproteinazlar sağlıklı over dokusunu da etkiler bu da kısmen over dokusunun zarar görmesine neden olur. Ektopik endometrial doku ötopik dokudan moleküler düzeyde farklı özellik gösterir. Bu farklılık hücrelerde adezyona ve inflamasyona neden olur. Progesteron rezistansı ve östrojen reseptör aktivitesinin artması da yine bu değişikliğe bağlanmaktadır. [7]



Şekil 6: Endometrioma ve oblitere olmuş coul de sac (Dr. Seren Karakuş arşivinden alınmıştır.)

2.1.8. Tedavi

Endometrioziste karşılaşılan en büyük problem ağrı ve infertilitedir. Hastalığın kronik olması ve tedavisinin zorluğu da göz önüne alınarak büyük bir tıbbi sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalığın tedavisinde farmakolojik, cerrahi ve kombine tedavi kullanılmaktadır. Hastanın yaşına, fertilité isteğine, hastalıklarına ve endometriozisin şekline göre tedavi seçimi yapılır. Yaşam tarzı ve beslenme değişiklikleri de tedavide önemli bir yer tutar.

2.1.8.1. Analjezikler

Endometrioziste ağrı tedavisi genelde geçici bir tedavi olup genel olarak kullanılan ilacın bırakılması sonrası tekrar eder.

Ağrı ile karşılaşıldığında en çok kullanılan ilaçlar NSAİİ ve parasetamoldür. İnflamasyonu azaltmak ve böylelikle ağrının azalması temel hedeftir.[44] Fakat bu ilaçların endometriozis ağrısındaki etkinliği tek bir çalışmaya dayanmaktadır ve düşük kalitededir. [45] Ayrıca NSAID lerin siklus sırasında alınmasının ovulasyonu azalttığına dair çalışmalar vardır. [46]

Yine endometriozis ile ilişkili ağrıda umut vadeden nöromodülatörler kronik ağrının tedavisi için kullanılır. Periferik mediatörler yerine öncelikle merkezi sinir sistemindeki ağrı merkezine etki ederler. SSRI(seçici serotonin geri alım inhibitörü), trisiklik antidepresanlar ve antikonvülzanların bazıları analjezi için kullanılabilir. Bununla birlikte, kronik pelvik ağrının tedavisine yönelik randomize klinik çalışmalarda bunların plaseboya açıkça üstün olduğu kanıtlanmamıştır ve bazen ciddi, doz sınırlayıcı yan etkilerle ilişkilendirilmektedir .[47]

2.1.8.2. Hormonal Tedavi

Genellikle genç yeni tanı alan hastalarda cerrahi öncesi endometriozisten şüphelenildiğinde başlatılır ve gerek olursa cerrahi sonrası semptomların devam etmesi durumunda önerilir. Bu tedavide amaç; yumurtalık aktivitesini baskılamak ve lezyonlarda bulunan steroid reseptörleri üzerine doğrudan etki göstererek hormonal ortamı değiştirmektir.

Bu ilaçlar arasında progesteronlar, anti progesteronlar , kombine oral kontraseptifler, gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonistleri, GnRH antagonistleri, levonorgestrel intrauterin sistemi (LNG -IUS), danazol ve aromataz inhibitörleri (örn., letrozol) yer alır.

Bu tedavilerin ağrıyı azaltma açısından birbirlerine üstünlükleri anlamlı bulunamamıştır. Hastaya ve yan etki profiline göre ilaç bireyselleştirilerek verilebilir. Endometriozis ilişkili ağrıda hem hastalık üzerinde olumsuz etkisinin olmaması hem de yan etki açısından sınırlı olması nedeniyle endometriozis ilişkili ağrıda öncelikle hormon tedavisinin reçete edilmesi önerilir.

Kombine oral kontraseptifler; FSH seviyesini düşürür ve endometriyumunu stabilize ederler bu da ağrının azalmasına yol açar [48] İlacın döngüsel kullanımı yerine; kanda stabil bir hormon seviyesi oluşturmak ve amenore yaratmak, böylelikle endometriozis tedavi başarısını arttırmak için devamlı kullanılması önerilir. [49]

Progesteronlar; GnRH seviyesini ve dolayısıyla FSH, LH ve östrojen seviyelerini azaltırlar. Endometriozisin ağrı tedavisinde oldukça etkilidir.[50] Preparatların birbirlerine üstünlükleri yoktur. İlaçların yan etkileri tedavinin bırakılmasında en önemli nedendir. Özellikle yan etki profili düşük, etkinliği oral

ilaçlarla benzer olan Levonorgestrel salgılayan RIA ve etonogestrel salgılayan subdermal implantlar önerilebilir.

Danazol; sentetik etinil testosteron türevidir. Ciddi yan etkileri nedeniyle (akne, ödem, lekelenme, kilo alma, kas krampları, sesin kalınlaşması, yüzde kıllanmada artış), başka bir tedavi varlığında danazol kullanılması önerilmemektedir.

GnRH agonistleri; İlaç kullanım süresi ve doz ile ilgili yeterli sayıda kanıt olmamasına rağmen, ağrı tedavisinde önerilir. Yan etki profilleri nedeniyle 2. basamak tedavide (kombine oral kontraseptiflerin yetersiz geldiği durumlar) reçete edilmelidir. Ek olarak yarattıkları hipoöstrojenik ortam ve kemik yoğunluğunda azalma nedeniyle tedaviye kombine bir preparatın da eklenmesi önerilir. [49] [51]

GnRH antagonistleri(elagolix); İlaç ESHRE 2022 kılavuzunda tedavi şemasına dahil edilmiş olup doz ve ek tedavi gereksinimi hakkındaki bilgiler kısıtlıdır. Yine de endometriozis ağrı tedavisinde ağrıyı azalttığı görülmüştür. İkinci basamakta kullanılabilir. [52]

Aromataz inhibitörleri ; Overlerden bağımsız olarak endometriozis odakları östrojen üretirler.Bu endometriotik odaklarda artışa neden olur. Aromataz inhibitörleri hem bu odakların hem de overlerin östrojen üretimini bloke ederek östrojende azalmaya neden olur.

Yan etki profilinin yüksek olması nedeniyle aromataz inhibitörlerinin diğer tüm tedavi seçeneklerini denedikten sonra hastaya reçete edilmesi önerilir.

Yan etkilerinin oluşturduğu hipoöstrojenik ortamdan dolayı vajinal kuruluk, sıcak basması ve kemik yoğunluğunda azalmaya neden olurlar. Kardiyovasküler etkileri ile ilgili çalışmalar çelişkilidir.[53]

2.1.8.3. Cerrahi Tedavi

Koruyucu cerrahi ya da radikal cerrahi yapılabilir. Bu ayrım hastanın fertilitte isteğine göre yapılmalıdır. Hastanın fertilitte isteği yok ve ilaç tedavisine rağmen ağrıları devam ediyorsa radikal cerrahi yapılabilir. Radikal cerrahi histerektomi, salpenjektomi ve tüm implantların çıkarılmasını kapsar. Overler uygun görülürse bırakılabilir.

Cerrahinin temel amacı endometriozis implantlarının rezeksiyonu ve adezyolizistir.

Pelvik ağrı, infertilite, endometrioma ya da implantlara bağlı değişen semptomlar nedeniyle medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda cerrahi yapılabilir.

Laparoskopi hastalığın evresine bakılmaksızın önerilen cerrahi tekniktir. [54] Cerrahinin en büyük dezavantajı implantlar çıkartılırken barsak mesane ya da üreter yaralanması görülebilir. DIE ameliyatı sonrası komplikasyonlar arasında rektal fistül (%0,3-2), bağırsak stenozu (%2) ve mesane atonisi (%4-6) yer alır.[55]



3. GEREKÇE VE YÖNTEM

Bu araştırma; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, etik kurul heyeti onayı(24.01.2024 tarihi 03 nolu) sonrası yürütülmüştür.

Çalışmamız 1:2 olgu kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Araştırma Helsinki deklarasyonu, iyi klinik uygulama (GoodClinicalPractice) ilkelerine uygun olarak planlanmıştır.

Vaka: kontrol grubu 1:2 oranı ile alınmış olup bu sayede sonuçların istatistiksel olarak daha anlamlı olması amaçlanmıştır.

Araştırmada kullanılan hasta bilgileri; hastanemiz elektronik veri sisteminden, hastane arşivinden ve hastalar ile bire bir görüşülerek taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilen her hastadan bilgilendirilmiş onay formu alınmıştır.

Vaka grubu ; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Endometriozis Polikliniği'ne 01.01.2010-01.02.2024 tarihleri arasında başvurmuş gebelik öncesinde ultrason ile ve/veya adneksiyel kitle, over kisti, endometriozis, endometrioma, kronik pelvik ağrı, infertilite v.b nedenler ile yapılan laparoskopi sırasında histopatolojik yöntemle endometrioma , adenomyozis ve/veya derin infiltratif endometriozis tanısı alan ve tanı sonrasında spontan veya yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Bunun sonucunda 39 hasta ve 51 gebelik vaka grubu olarak seçilmiştir. Vakaların 27 tanesine (%52.9) operasyon sonrası histopatolojik yöntemle, 24 tanesine (%47.1) USG ile tanı konulmuştur. Hastalar kendi aralarında endometrioma, DIE, ve adenomyozis olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların operasyonları hastanemiz sisteminden ya da hastaların dış merkezde yapılan operasyon notları ve epikrizlerinden teyit edilmiştir. Hastaların USGleri Samsung WS80A Ultrasonografi cihazı ile EV2-10A intrakaviter prob kullanılarak tek doktor tarafından yapılmıştır. Hastalığının evresi r-ASRM sınıflamasına göre Evre 2 ya da üzeri olan hastalar alınmıştır.

Kontrol grubu; Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği gebe polikliniğine 01.01.2023-01.02.2023 tarihleri arasında başvurmuş 10.

gebelik haftasından küçük gebelikleri olan, gebelik takiplerini ve doğumunu hastanemizde yapmış hastalar arasından seçilmiş olup bunun sonucunda 102 hasta ve 102 gebelik kontrol grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubunun gebelik öncesi yapılan muayenelerinde herhangi bir jinekolojik hastalık gözlenmemiştir.

Endometriozis grubu kadınlardan endometriozis tanısı konulduktan sonraki hamilelikleri çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubundaki multipar kadınlardan birinci, ikinci ve üçüncü gebelikler dahil edilmiştir. Hastalar yapılan analizlerde spontan gebelik/ IVF gebelik farkı gözetilerek analiz edilmiş olup çalışmaya dahil etme kriterlerinde gebe kalma şekline göre ayrı bir seçim yapılmamıştır.

Çalışmaya; 19-40 yaşları arasındaki kadınlar, doğum öncesi rutin kontrollere giden ve düzenli takip edilen tıbbi ve doğum kayıtlarına erişilebilen kadınlar, araştırmaya katılmayı kabul eden gebeler, yeterli anamnez alınabilecek, mental sağlığı görüşme yapabilecek düzeyde olan, iletişim problemi olmayan, işitme ve/veya konuşma kusuru olmayan gebeler, kendisinde metabolik ve/veya genetik hastalığı olmayan kadınlar dahil edilmiştir.

18 yaş altı ve 40 yaş üzerindeki hastalar, beden kitle indeksi(BMI) 19 kg/m² bin altında ve 42 kg/m²bin üzerindeki hastalar, gebelik öncesinde bilinen maternal malignite öyküsü olanlar, diyabetes mellitus tanısı olanlar, kardiyovasküler hastalığı olanlar, renal hastalık öyküsü bulunanlar, uterin anomali tanısı almış olanlar, edinsel ya da kalıtsal trombofili hastalığı bulunanlar, genetik ve/veya metabolik hastalığı bulunanlar, önceki gebeliklerinde komplikasyon(preterm doğum öyküsü, PE, GDM, Kolestaz)öyküsü bulunan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Kadınların Sosyodemografik değerlendirmelerinde; özgeçmiş, soygeçmiş ve daha önceki gebeliklerine ait olan bilgiler, yaş, gravida, parite, abortus, boy, kilo, BMI,, sigara içme durumu, kronik hastalık varlığı,infertilite süresi ve gebeliklerinin elde ediliş şekli değerlendirilmiştir. Ayrıca vaka grubu için pelvik/DIE operasyon geçmişi ve tanı sonrası gebe kalma süresi de sorgulanmıştır.

Olguların antenatal dönem değerlendirmesinde; abortus, ektopik gebelik, spontan preterm doğum, preterm doğum tehdidi, gebelikteki hipertansif hastalık varlığı (kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi-eklampsi, superempoze preklampsi), fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) , gestasyonel diabetes mellitus(GDM), kolestaz, oligohidroamnios, polihidramnios,makrozomi (>4000 gr.)

,plasenta previa, plasental accreata spektrumu malprezentasyon çoğul gebelik ve intrapartum ölüm varlığı incelenmiştir.

Preterm doğum 37 haftanın altında doğumu ifade eder. PE,preeklampsı gebelik öncesinde normotansif olan bir hastanın 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının $\geq 140/90$ mmHg yükselmesi ve bununla birlikte proteinüri ya da end organ hasarı görülmesidir.Plasenta previa,plasentanın servikal osu kapatması olarak tanımlanır. Ablasyo plasenta, fetüs doğumundan önce plasentanın anormal bir şekilde kendiliğinden ayrılmasına neden olan desidual-plasental arayüzde kanamadır FGR, tahmini fetal ağırlığın 10. persantilin altında olmasıdır. SGA, doğum ağırlığının 10. percentilin altında olmasıdır.

İnapartum dönem değerlendirmesinde; doğum şekli (normal spontan vajinal doğum; sezaryen), sezaryen ile doğum yapmış ise nedeni (maternal/fetal),doğum komplikasyonu (servikal veya vaginal laserasyon varlığı) incelenmiştir.

Neonatal dönem bilgilerinden; doğumdaki gebelik haftası, cinsiyet, yenidoğan ağırlığı, 1 ve 5. Dk APGAR skoru varlığı, yeni doğan yoğun bakım gerekliliği incelenmiştir.

Postpartum dönem bilgilerinden; Anne taburculuk süresi, doğum sonrası komplikasyon (yara yeri enfeksiyonu, endometrit) incelenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenlerin tanımlanmasında ise frekans (n) ve yüzde (%) değerleri verilmiştir. Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir.

Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki kare/Fisher exact analizi ile incelenmiştir. Endometriozis hastalığını ön gören değişkenleri belirlemek için ise çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bütün analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.

Çalışmamızda 51 vaka ve 102 kontrol grubu hastanın sonuçları incelenmiştir.

Kontrol ve vaka grubuna dâhil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 29,5 yaş ; vaka grubunun yaş ortalaması 30,2 yaş olarak bulunmuştur. Bunlar <30 yaş, 31-34 yaş arası ve >35 yaş olarak ayrılmıştı. Kontrol grubunda yaşı ≥ 35 olan hastaların oranı (%17,6) vaka grubuna göre (%13,7) daha yüksek olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p > 0.05$)

Kontrol grubunda BMI değeri ≥ 25 olan hastaların oranı (%82.4) vaka grubuna göre (%58.8) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p = .002$).

Kontrol grubunda sigara kullanan hastaların oranı (%15.7) vaka grubuna göre (%31.4) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p = .025$).

Kontrol grubunda spontan(yardımcı üreme yöntemi tedavisi almadan) gebe kalan hastaların oranı (%91.2) vaka grubuna göre (%68.6) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p < .001$).

Grup türü ile yaş ve kronik hastalık arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > .05$).

Kontrol ve vaka grubundaki hastaların infertilite süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p > .05$).

Tablo 1: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların demografik özellikleri

	Vaka grubu (n=51)		Kontrol grubu (n=102)		Toplam (n=153)		p
	n	%	n	%	n	%	
Yaş*							.157
≤ 30	25	49.0	61	59.8	86	56.2	
31-34	19	37.3	23	22.5	42	27.5	
≥ 35	7	13.7	18	17.6	25	16.3	
BMI*							.002
< 25	21	41.2	18	17.6	39	25.5	
≥ 25	30	58.8	84	82.4	114	74.5	
Sigara*							.025
Hayır	35	68.6	86	84.3	121	79.1	
Evet	16	31.4	16	15.7	32	20.9	
Kronik hastalık*							.069
Yok	33	64.7	80	78.4	113	73.9	
Var	18	35.3	22	21.6	40	26.1	
Spontan / IVF*							<.001
Spontan	35	68.6	93	91.2	128	83.7	
IVF	16	31.4	9	8.8	25	16.3	
İnfertilite süresi**	3.54 ± 3.64		2.70 ± 2.10		3.18 ± 3.08		.774

*Ki kare testi; **Mann Whitney test

Tablo 2’de gösterildiği gibi, vaka grubuna dahil edilen toplam 51 hastanın 43’ünde (%84.3) Endometrioma, 33’ünde (%64.7) DİE(derin infiltratif endometriozis), 4’ünde (%7.8) Adenomyozis mevcuttu.

Vaka grubuna dahil edilen toplam 51 hastanın 25’inde (%49.0) Endometrioma + DİE, 3’ünde (%5.9) Endometrioma + Adenomyozis, 3’ünde (%5.9) DİE + Adenomyozis, 2’sinde (%3.9) Endometrioma + DİE + Adenomyozis mevcuttu

Vaka grubunda pelvik die operasyon geçmişi bulunan hastaların oranı %52.9’tu.

Kontrol grubunda nullipar olan hastaların oranı (%51.0) vaka grubuna göre (%72.5) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=.011).

Vaka grubundaki hastaların tanı sonrası gebe kalma süresi ortalaması 3.68 ± 3.11 yıl olarak bulundu.

Tablo 2: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların gebelik özellikleri

	Vaka grubu (n=51)		Kontrol grubu (n=102)		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
OMA							-
Hayır	8	15.7	-	-	8	15.7	
Evet	43	84.3	-	-	43	84.3	
DIE							-
Hayır	18	35.3	-	-	18	35.3	
Evet	33	64.7	-	-	33	64.7	
Adenomyozis							-
Hayır	47	92.2	-	-	47	92.2	
Evet	4	7.8	-	-	4	7.8	
OMA + DIE							-
Hayır	26	51.0	-	-	26	51.0	
Evet	25	49.0	-	-	25	49.0	
OMA + Adenomyozis							-
Hayır	48	94.1	-	-	48	94.1	
Evet	3	5.9	-	-	3	5.9	
DIE + Adenomyozis							-
Hayır	48	94.1	-	-	48	94.1	
Evet	3	5.9	-	-	3	5.9	
OMA + DIE + Adenomyozis							-
Hayır	49	96.1	-	-	49	96.1	
Evet	2	3.9	-	-	2	3.9	
Multipr / Nullipar*							.011
Nullipar	37	72.5	52	51.0	89	58.2	
Multipar	14	27.5	50	49.0	64	41.8	
Pelvik die operasyon geçmişi							-
Hayır	24	47.1	-	-	106	69.3	
Evet	27	52.9	-	-	47	30.7	
Tanı sonrası gebe kalma süresi	3.68 ± 3.11				3.68 ± 3.11		-

*Ki kare testi

Vaka grubuna alınan 51 gebeliğin; 38 tanesi doğum (>24 hafta), 1 tanesi ektopik gebelik; 12 tanesi abortus ile sonuçlanmıştır. Kontrol grubuna alınan 102 gebeliğin ; 91 tanesi doğum (>24 hafta) ; 11 tanesi abortus ile sonuçlanmıştır. Kontrol grubuna alınan gebeliklerden ektopik gebelik ile sonuçlanan olmamıştır.

Kontrol grubunda abortus yapan hastaların oranı (%10.8) vaka grubuna göre (%24.0) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=.033$).

Kontrol grubunda preterm doğum (<37 hafta) yapan hastaların oranı (%13.2) vaka grubuna göre (%30.8) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=.018$).

Kontrol grubunda gebeliklerinde PE (preeklampsi) geçiren hastaların oranı (%9.9) vaka grubuna göre (%28.2) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=.008$).

Kontrol grubunda GDM (gestasyonel diyabetes mellitus)hastaların oranı (%24.2) vaka grubuna göre (%43.6) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=.027$).

Grup türü ile ektopik gebelik, EDT (erken doğum tehtidi), kolestaz, FGR(fetal growth restriction- fetal gelişim geriliği), Oligohidroamnios, Polihidroamnios, Makrozomi, Plasenta accreata spektrumu, Plasenta previa, Malprezentasyon ve çoğul gebelik komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>.05$).

Tablo 3: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların komplikasyon özellikleri

	Vaka grubu (n=51)		Kontrol grubu (n=102)		Toplam (n=153)		p
	n	%	n	%	n	%	
Ektopik gebelik *							.333
Hayır	50	98.0	102	100.0	152	99.3	
Evet	1	2.0	0	0.0	1	0.7	
Abortus**							.033
Hayır	38	76.0	91	89.2	129	84.9	
Evet	12	24.0	11	10.8	23	15.1	
Erken doğum tehdidi**							.097
Hayır	26	66.7	73	80.2	99	76.2	
Evet	13	33.3	18	19.8	31	23.8	
Preterm doğum (<37 hafta)**							.018
Hayır	27	69.2	79	86.8	106	81.5	
Evet	12	30.8	12	13.2	24	18.5	
PE**							.008
Hayır	28	71.8	82	90.1	110	84.6	
Evet	11	28.2	9	9.9	20	15.4	
GDM**							.027
Hayır	22	56.4	69	75.8	91	70.0	
Evet	17	43.6	22	24.2	39	30.0	
Kolestaz*							.316
Hayır	39	100.0	87	95.6	126	96.9	
Evet	0	0.0	4	4.4	4	3.1	
FGR*							1.00
Hayır	36	92.3	83	91.2	119	91.5	
Evet	3	7.7	8	8.8	11	8.5	
Oligohidroamnios*							.178
Hayır	39	100.0	85	93.4	124	95.4	
Evet	0	0.0	6	6.6	6	4.6	
Polihidroamnios*							1.00
Hayır	35	89.7	82	90.1	117	90.0	
Evet	4	10.3	9	9.9	13	10.0	
Makrozomi*							.562
Hayır	33	84.6	81	89.0	114	87.7	
Evet	6	15.4	10	11.0	16	12.3	
Pl. accreata spektrumu*							.300
Hayır	38	97.4	91	100.0	129	99.2	
Evet	1	2.6	0	0.0	1	0.8	
Plasenta previa*							.080
Hayır	36	92.3	90	98.9	126	96.9	
Evet	3	7.7	1	1.1	4	3.1	
Malprezentasyon*							.335
Hayır	33	86.8	84	92.3	117	90.7	
Evet	5	13.2	7	7.7	12	9.3	
Çoğul gebelik*							.114
Hayır	49	96.1	99	100.0	148	98.7	
Evet	2	3.9	0	0.0	2	1.3	

*Fisher's Exact test;**Ki kare testi

Kontrol grubunda sezaryen ile doğum yapan hastaların oranı (%44.0) vaka grubuna göre (%73.7) anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (p=.002).

Kontrol ve vaka grubu arasında sezaryen endikasyonu (maternal ya da fetal), doğum komplikasyonu (post partum hemoraji), doğum sonrası komplikasyonu (yara yeri enfeksiyonu,anemi) ve anne taburculuk süresi arasında anlamlı bir ilişki veya farklılık bulunmamıştır (p>.05).

Tablo 4: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların doğum şekli, cs endikasyonu nedeni, doğum komplikasyonu, bebek cinsiyeti, doğum haftası ve kilosu ve anne taburculuk süresi özellikleri

	Vaka grubu		Kontrol grubu		Toplam		p
	n	%	n	%	n	%	
NSVD / CS*							.002
CS	28	73.7	40	44.0	68	52.7	
NSVD	10	26.3	51	56.0	61	47.3	
CS endikasyonu*							.874
Fetal	8	28.6	11	26.8	19	27.5	
Maternal	20	71.4	30	73.2	50	72.5	
Doğum komplikasyonu (post partum hemoraji)							.701
Hayır	30	81.1	71	78.0	101	78.9	
Evet	7	18.9	20	22.0	27	21.1	
Doğum sonrası komplikasyon *							.184
Hayır	31	88.6	68	78.2	99	81.1	
Evet	4	11.4	19	21.8	23	18.9	
Anne taburculuk süresi **	2.16 ± 1.39		1.88 ± .89		1.96 ± 1.06		.721

*Ki kare testi; **Mann Whitney test.

Tablo 5’de gösterildiği gibi, grup türü ile yenidoğan yoğun bakım ünitesine gitme ve cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır .($p>.05$).

Kontrol grubundaki yenidoğan yoğun bakım ünitesine giden hastaların oranı (%29.9) vaka grubuna göre (%35.9) daha düşük bulunsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>.05$).

Kontrol grubundaki hastaların doğum haftası ortalaması (38.03 ± 3.47) vaka grubuna göre (36.85 ± 4.18) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=.043$).

Kontrol ve vaka grubundaki hastaların APGAR 1. Dk skoru, APGAR 5. Dk skoru ve doğum kilosu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>.05$).

Tablo 5: Kontrol ve vaka grubuna dahil edilen hastaların doğum sonrası komplikasyon yara yeri, Yenidoğan yoğun bakım, APGAR 1. ve 5. Dk özellikleri

	Vaka grubu (n=51)		Kontrol grubu (n=102)		Toplam (n=153)		p
	n	%	n	%	n	%	
Yenidoğan yoğun bakım *							.594
Hayır	25	64.1	62	68.9	87	67.4	
Evet	14	35.9	28	31.1	42	32.6	
Cinsiyet ^a							.345
Kız	17	44.7	49	53.8	66	51.2	
Erkek	21	55.3	42	46.2	63	48.8	
APGAR 1.dk**	6.89 ± 1.50		$7.34 \pm .82$		7.21 ± 1.08		.109
APGAR 5.dk**	8.39 ± 1.00		$8.59 \pm .67$		$8.53 \pm .78$		.387
Doğum haftası**	36.85 ± 4.18		38.03 ± 3.47		37.68 ± 3.72		.043
Doğum kilosu**	3021.37 ± 757.21		3209.84 ± 521.78		3154.32 ± 603.83		.304

*Ki kare testi; **Mann Whitney test. ^aVaka grubunda iki hasta ikiz gebelik yapmıştır, her ikisi de kız cinsiyete sahiptir.

Tablo 6’da gösterildiği gibi, PE olan hastalarda spontan doğum oranı (%65.0), olmayan hastalara göre (%87.3) anlamlı olarak daha düşüktür (p=.021).

PE olan hastalarda endometriozis varlığı (%55.5), olmayan hastalara göre (%25.5) anlamlı olarak daha yüksektir (p=.008).

PE durumu ile yaş, Multipar / Nullipar, BMI ve sigara arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>.05).

Tablo 6: PE olan ve olmayan hastalarda bazı parametrelerin karşılaştırılması

	PE						p
	Yok (n=110)		Var (n=20)		Toplam (n=130)		
	n	%	n	%	n	%	
Yaş*							.237
≤ 30	63	57.3	9	45.0	72	55.4	
31-34	31	28.2	5	25.0	36	27.7	
≥ 35	16	14.5	6	30.0	22	16.9	
Multipar/ / Nullipar*							.133
Nullipar	57	51.8	14	70.0	71	54.6	
Multipar	53	48.2	6	30.0	59	45.4	
BMI**							.242
< 25	27	24.5	2	10.0	29	22.3	
≥ 25	83	75.5	18	90.0	101	77.7	
Sigara**							.218
Hayır	91	82.7	14	70.0	105	80.8	
Evet	19	17.3	6	30.0	25	19.2	
Spontan / IVF**							.021
Spontan	96	87.3	13	65.0	109	83.8	
IVF	14	12.7	7	35.0	21	16.2	
Endometriozis*							.008
Yok	82	74.5	9	45.0	91	70.0	
Var	28	25.5	11	55.0	39	30.0	

*Ki kare testi; **Fisher’s Exact test

Tablo 7’de gösterildiği gibi GDM olan hastalarda endometriozis varlığı (%43.6), olmayan hastalara göre (%24.2) anlamlı olarak daha yüksektir (p=.027).

GDM durumu ile yaş, Multipar / Nullipar, BMI, sigara ve Spontan / IVF arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>.05).

Tablo 7: GDM olan ve olmayan hastalarda bazı parametrelerin karşılaştırılması

	GDM						p
	Yok (n=91)		Var (n=39)		Toplam (n=130)		
	n	%	n	%	n	%	
Yaş*							.079
≤ 30	53	58.2	19	48.7	72	55.4	
31-34	27	29.7	9	23.1	36	27.7	
≥ 35	11	12.1	11	28.2	22	16.9	
Multipr / Nullipar*							.908
Nullipar	50	54.9	21	53.8	71	54.6	
Multipar	41	45.1	18	46.2	59	45.4	
BMI*							.434
< 25	22	24.2	7	17.9	29	22.3	
≥ 25	69	75.8	32	82.1	101	77.7	
Sigara*							.089
Hayır	77	84.6	28	71.8	105	80.8	
Evet	14	15.4	11	28.2	25	19.2	
Spontan / IVF*							.377
Spontan	78	85.7	31	79.5	109	83.8	
IVF	13	14.3	8	20.5	21	16.2	
Endometriozis*							.027
Yok	69	75.8	22	56.4	91	70.0	
Var	22	24.2	17	43.6	39	30.0	

*Ki kare testi; **Fisher’s Exact test

Tablo 8’de gösterildiği gibi Preterm doğum yapan hastalarda endometriozis varlığı (%50.0), olmayan hastalara göre (%25.5) anlamlı olarak daha yüksektir (p=.018).

Preterm doğum ile yaş, Multipar / Nullipar, BMI, sigara ve Spontan / IVF arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>.05).

Tablo 8: Preterm olan ve olmayan hastalarda bazı parametrelerin karşılaştırılması

	Preterm						p
	Yok		Var		Toplam		
	(n=106)		(n=24)		(n=130)		
	n	%	n	%	n	%	
Yaş*							.440
≤ 30	59	55.7	13	54.2	72	55.4	
31-34	31	29.2	5	20.8	36	27.7	
≥ 35	16	15.1	6	25.0	22	16.9	
Multipr / Nullipar*							.685
Nullipar	57	53.8	14	58.3	71	54.6	
Multipar	49	46.2	10	41.7	59	45.4	
BMI*							.726
< 25	23	21.7	6	25.0	29	22.3	
≥ 25	83	78.3	18	75.0	101	77.7	
Sigara**							.248
Hayır	88	83.0	17	70.8	105	80.8	
Evet	18	17.0	7	29.2	25	19.2	
Spontan / IVF**							.221
Spontan	91	85.8	18	75.0	109	83.8	
IVF	15	14.2	6	25.0	21	16.2	
Endometriozis**							.018
Yok	79	74.5	12	50.0	91	70.0	
Var	27	25.5	12	50.0	39	30.0	

*Ki kare testi; **Fisher’s Exact test

Tablo 9’da gösterildiği gibi spontan /IVF ve endometriozis hastalığının PE durumunu anlamlı bir şekilde ön görmediği bulunmuştur (p>.05).

Tablo 9: PE durumunu ön gören parametreler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	B	SE	Wald	Exp(B)	95% CI		p
					Lower	Upper	
Spontan / IVF ^a	.946	.586	2.611	2.576	.817	8.115	.106
Endometriozis ^b	1.035	.529	3.826	2.814	.998	7.936	.050

^a0 = Spontan 1= IVF; ^b0= Endometriozis yok 1= Endometriozis var.

Tablo 10’da gösterildiği gibi endometriozis hastalığına sahip olmak GDM için anlamlı olarak risk faktörü bulunmuştur (p=.029).

Tablo 10: GDM durumunu ön gören parametreler için çok değişkenli lojistik regresyon analiz

	B	SE	Wald	Exp(B)	95% CI		p
					Lower	Upper	
Endometriozis ^a	.885	.405	4.772	2.424	1.095	5.363	.029

^a0 = Endometriozis yok 1= Endometriozis var.

Tablo 11’de gösterildiği gibi endometriozis hastalığına sahip olmak preterm için anlamlı olarak risk faktörü bulunmuştur (p=.021).

Tablo 11: Preterm durumunu ön gören parametreler için çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	B	SE	Wald	Exp(B)	95% CI		p
					Lower	Upper	
Endometriozis ^a	1.074	.465	5.327	2.926	1.176	7.281	.021

^a0 = Endometriozis yok 1= Endometriozis var.

5. TARTIŞMA

Endometriozis infertilite ve kronik pelvik ağrı semptomları ile ilerleyen kronik bir hastalıktır. Hastalığın yarattığı inflamasyon infertiliteye neden olabileceği gibi gebelik ve yenidoğan sonuçlarını da etkiler. [56]

Danimarka'dan Berlac JF ve arkadaşlarının yayınladığı yaklaşık 37 yıl süren ve 19.331 hastanın alındığı kohort analizde; endometriozisi olan hastalarda preeklampsi, ablasyo plasenta, preterm doğum, yenidoğanda düşük doğum ağırlığı, konjenital malformasyon ve neonatal ölüm oranının daha fazla olduğu gösterilmiştir. [[57]

82.793 gebenin alındığı başka bir çalışmada IVF komplikasyonlarından bağımsız olarak endometriozisin preeklampsi, sezaryen olma oranı ve preterm doğumu arttırdığı ortaya konmuştur. [58]

Bizim çalışmamızda endometriozis tanısı almış gebe grubunda IVF oranı %31.4 iken kontrol grubunda % 8,8 dir. ($p < .001$). Endometriozis hastalığında yardımcı üreme tekniklerine gereksinimin arttığını gösteren bu sonuç geçmiş çalışmalarca da desteklenmiştir. Bir çalışmada endometriozis hastalarında hastalığı olmayan kadınlara göre IVF gereksiniminin 10 kat arttığı raporlanmıştır. [59] [60]. Healy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometriozisli hastaların yaklaşık %50 sinde infertilite görülmekte ve bu hastalar gebe kalmak için IVFe başvurmaktadır. [61]

Çalışmamızda endometriozis hasta grubunun sigara içme oranı endometriozisi olmayan kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. ($p = .025$). C Calhaz-Jorge [62] ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sigara kullanımı endometriozis olma riskini azaltsa da Francesca Bravi [63] ve arkadaşlarının yayınladığı meta analizde sigara içme ile endometriozis arasında herhangi anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda endometriozis hastalarının daha çok sigara kullanımı çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik farklılıklarına bağlanmıştır.

Çalışma grubundaki hastaların BMI ları vaka grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. ($p = .002$) Bu bulgu düşük BMI'nın endometriozis için risk faktörü olduğunu gösteren epidemiyolojik çalışmaları doğrulamaktadır. [16]

Çalışmamızda endometriozisi olan hastaların abortus oranı ($p=.033$), preterm doğum oranı ($p=.018$) , ve sezaryen olma oranı ($p=.002$), endometriozisi olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. .Bu veri literatür ile uyumludur. Fabio zullo ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde 24 çalışmayı değerlendirmiş ve endometriozis hastalığının abortus, preterm doğum ve sezaryen ile doğum oranını arttırdığını ortaya koymuştur. [6] Bu meta analizde plasenta previa oranının da endometriozis hastalarında arttığı bildirilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde plasenta previa, vaka grubunda oranı(%7.7) kontrol grubundan daha yüksek oranda olmakla birlikte (%1.1) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki örneklem küçüklüğü ile ilişkilendirilmiştir.

Zullo ve arkadaşlarının yaptığı[6], yaklaşık 2 milyon hastanın değerlendirildiği çalışmaları kapsayan meta analizde endometriozisin abortus riskini arttırdığı gösterilmiştir. (OR 1.75; 95% CI, 1.29–2.37) Biz de çalışmamızda endometriozisli hastaların(%24) endometriozisi olmayan hastalara(%10.8) göre abort oranının arttığını bulduk ve mevcut literatürü destekledik. ($p=.033$)

Çalışmamızda endometriozisli gebe grubunda preterm doğum oranı (%30.8)dur ve bu oran kontrol grubundan(%13.2) anlamlı yüksektir. ($p: 0,018$)Regresyon analizi yapıldığında preterm doğum oranındaki artışın diğer karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak endometriozis hastalığına bağlı bir risk artışı yarattığı sonucuna vardık Kanıtlanamamış olmakla birlikte preterm doğumun artmasındaki en önemli nedeninin inflamatuvar sitokinler olduğu düşünülmektedir. Serviksin anatomisinin bozulması, serviksin bu sitokinlerle erken uyarılması ve uterin kontraksiyonların başlaması preterm doğuma neden olmaktadır. [51] Fujii ve arkadaşlarının yaptığı sadece yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerin alındığı [64] çalışmada preterm doğum oranı, vaka: kontrol grubu arasında %16.5 : %8.5 $p: 0.032$ bulunmuştur. Lin ve arkadaşlarının yaptığı sadece spontan gebeliklerin alındığı çalışmada ise preterm doğum oranı, vaka: kontrol grubu arasında %20 : %9 $p: 0.038$ bulunmuştur. Her iki çalışma da gebe kalma şekillerinden bağımsız olarak preterm doğumun endometriozisli hastalarda daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur.

Preeklampsinin endometriozis hastalarında daha çok görülmesinin nedeni olarak öne sürülen teori junctional zone fonksiyon bozukluğudur. Endometriozisli hastalarda myometrium normal uterusu kıyasla daha kalındır. Bu durum da spiral

arterlerin yanlış şekillenmesi ve anormal plasentasyona neden olabilir. Fakat yapılan çalışmalarda preeklampsinin sonuçları tutarsızdır.[5] [60]. Yaptığımız çalışmada Yaş, nullipar olma, BMI, sigara kullanımı, IVF/spontan gebelik farkı gözetilerek yapılan çoklu lojistik regresyon analizi sonrası preeklampsinin bu karıştırıcı faktörlerden özellikle IVF gebelik ile de ilişkili olabileceği endometriozis hastalığının primer etkisinin olmayabileceği sonucu ortaya çıkmıştır. Berlanda ve arkadaşlarının sadece spontan yol ile gebe kalan endometriozisli hastaları dahil ettiği çalışmasında preeklampsinin için bir risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşmıştır. Bu bulgu çalışmamız ile benzerdir. . [65]

Çalışmamızda endometriozisin GDM riskini diğer karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak arttırdığını raporladık. Bu bulgu Lalani ve arkadaşlarının 2018 yılında 33 çalışma ile derledikleri meta analizde çıkan sonuçlar ile benzerdir. [66]

Çalışmamızda geçmiş literatürde yayınlanan çalışmaların aksine endometriozis hastaları ile kontrol grubu arasında postpartum hemoraji açısından anlamlı fark bulunmamıştır. ($p>.05$) [57] [58][68]. Az sayıda çalışma postpartum hemorajinin endometrioziste arttığını göstermiştir. Bu fark sınırlı vaka sayısı ile ilişkili olabileceği gibi obstetride postpartum hemorajiye dair kullanılan medikasyonların yaygınlaşması ile de ilişkili olabilir.

Çalışmamızda endometriozisi olan hastaların sezaryen olma oranı endometriozisi olmayan hastalara göre yüksek bulunmuştur. ($p=.002$). Endometriozisin pelvik anatomiye bozduğu ve fibrozis yaptığı bilinmektedir. Fibrozis ile ilişkili olduğu olguların büyük kısmında adenomyozis de eşlik eder. Bu durum uterin kontraksiyonları ve uterin kontraksiyonlar ile serviksin eşgüdümlü açılması ile ilerleyen eylemin olağan seyrinin endometriozisin yarattığı fibrozis ya da inflamasyon nedeniyle bozulabileceğini gösterir. Bu durum hastaların vajinal yol ile doğum yapmasına engel teşkil etmektedir. Ayrıca literatürde bildirilmiş endometrioziste primigravid hastalarda spontan uterin rüptür olgu sunumları mevcuttur. [69] Bu da hastaların rüptür endişesi ile daha sık sezaryen olmasını açıklar. Bizim çalışmamızda da primigravid bir hastamız vajinal doğum için takip edilirken taşisistoli ve sonrasında ağrısının azalması üzerine rüptür şüphesi ile sezaryene alınmış. sezaryen sırasında tam kat rüptür izlenmiştir. Ayrıca endometriozisin infertiliteye neden olduğu göz önüne alınarak bu hastaların gebeliklerinin yardımcı

üreme yöntemiyle zor elde edilmiş gebelikler olması sezaryen endikasyonunun verilmesini kolaylaştırmış olabilir.

Yenidoğan sonuçlarına baktığımızda endometriozisli hastaların bebeklerinin doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilme oranı (%29.9) endometriozisi olmayan hastalara (%35.9) göre daha fazla olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. ($p>.05$) Yenidoğanların APGAR 1. ve 5. dakika skorları ve doğum kiloları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.



6. SONUÇ

Çalışmamıza sadece laparoskopi ile tanı konulan hastaları değil; cerrahi geçirmemiş ultrason ile tanı almış hastaları da dahil etmiş olmamız vaka grubunu çeşitlendirmiştir ve sadece histolojik tanı alan hastaları dahil eden diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Bu hastaları dahil etmiş olmamız hasta seçimindeki yanlılığı ortadan kaldırdığı için daha geniş bir popülasyonda daha doğru sonuçlara varmamıza olanak sağlamıştır.

Çalışmamızdaki örneklem sayısının yetersizliği nedeniyle spontan gebelik / IVF gebelik subgroup analizi yapılamamıştır

Çalışmamızda abortus, GDM, preterm doğum ve preeklamsi oranının endometriozisli hastalarda endometriozisi olmayanlara göre daha sık görüldüğü, lojistik regresyon analizi sonrasında ise endometriozisin diğer karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak GDM ve preterm doğum için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak endometriozisli hastaların antenatal izlemlerinin daha sık yapılması, takiplerinde OGTT planlanması, preterm eylem açısından servikal kısalığın her muayenede kontrol edilmesi önerilebilir. Ayrıca doğumda postpartum hemoraji açısından profilaksi tedavisi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi gereksinimi için hazırlık yapılmalıdır.

Kılavuzlara bu önerilerin dahil edilmesi için ise daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKÇA

1. J. A. Sampson, "Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation", *Am. J. Pathol.*, c. 3, sy 2, ss. 93-110.43, Mar. 1927.
2. C. Chapron, L. Marcellin, B. Borghese, ve P. Santulli, "Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis", *Nat. Rev. Endocrinol.*, c. 15, sy 11, ss. 666-682, Kas. 2019, doi: 10.1038/s41574-019-0245-z.
3. K. T. Zondervan, C. M. Becker, K. Koga, S. A. Missmer, R. N. Taylor, ve P. Viganò, "Endometriosis", *Nat. Rev. Dis. Primer*, c. 4, sy 1, s. 9, Tem. 2018, doi: 10.1038/s41572-018-0008-5.
4. Y. Xiang, G. Wang, L. Zhou, Q. Wang, ve Q. Yang, "A systematic review and meta-analysis on transvaginal ultrasonography in the diagnosis of deep invasive endometriosis", *Ann. Palliat. Med.*, c. 11, sy 1, ss. 281-290, Oca. 2022, doi: 10.21037/apm-21-3761.
5. U. Leone Roberti Maggiore vd., "A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes", *Hum. Reprod. Update*, c. 22, sy 1, ss. 70-103, Oca. 2016, doi: 10.1093/humupd/dmv045.
6. F. Zullo vd., "Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis", *Fertil. Steril.*, c. 108, sy 4, ss. 667-672.e5, Eki. 2017, doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.07.019.
7. G. Benagiano ve I. Brosens, "The history of endometriosis: identifying the disease", 2018.
8. G. Hudelist, J. Keckstein, ve J. T. Wright, "The migrating adenomyoma: past views on the etiology of adenomyosis and endometriosis", *Fertil. Steril.*, c. 92, sy 5, ss. 1536-1543, Kas. 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.08.086.
9. C. Mehedintu, M. N. Plotogea, S. Ionescu, ve M. Antonovici, "Endometriosis still a challenge", *J. Med. Life*, c. 7, sy 3, ss. 349-357, Eyl. 2014.
10. P. A. W. Rogers vd., "Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop", *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif*, c. 16, sy 4, ss. 335-346, Nis. 2009, doi: 10.1177/1933719108330568.
11. P. Vercellini, L. Fedele, G. Aimi, G. Pietropaolo, D. Consonni, ve P. G. Crosignani, "Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients", *Hum. Reprod.*, c. 22, sy 1, ss. 266-271, Oca. 2007, doi: 10.1093/humrep/del339.
12. K. Ballard, K. Lowton, ve J. Wright, "What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis", *Fertil. Steril.*, c. 86, sy 5, ss. 1296-1301, Kas. 2006, doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.04.054.
13. R. M. Hodgson, H. L. Lee, R. Wang, B. W. Mol, ve N. Johnson, "Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis", *Fertil. Steril.*, c. 113, sy 2, ss. 374-382.e2, Şub. 2020, doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.09.031.

14. A. M. Sanchez vd., "Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature", *J. Ovarian Res.*, c. 10, sy 1, s. 43, Tem. 2017, doi: 10.1186/s13048-017-0341-4.
15. J. Koch, K. Rowan, L. Rombauts, A. Yazdani, M. Chapman, ve N. Johnson, "Endometriosis and infertility - a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence)", *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.*, c. 52, sy 6, ss. 513-522, Ara. 2012, doi: 10.1111/j.1479-828X.2012.01480.x.
16. P. Parasar, P. Ozcan, ve K. L. Terry, "Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management", *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.*, c. 6, sy 1, ss. 34-41, Mar. 2017, doi: 10.1007/s13669-017-0187-1.
17. J. Halme, M. G. Hammond, J. F. Hulka, S. G. Raj, ve L. M. Talbert, "Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis", *Obstet. Gynecol.*, c. 64, sy 2, ss. 151-154, Ağu. 1984.
18. R. L. Barbieri, "Stenosis of the external cervical os: an association with endometriosis in women with chronic pelvic pain", *Fertil. Steril.*, c. 70, sy 3, ss. 571-573, Eyl. 1998, doi: 10.1016/s0015-0282(98)00189-7.
19. A. W. Nap vd., "Tissue integrity is essential for ectopic implantation of human endometrium in the chicken chorioallantoic membrane", *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, c. 18, sy 1, ss. 30-34, Oca. 2003, doi: 10.1093/humrep/deg033.
20. D. J. Oosterlynck, F. J. Cornillie, M. Waer, M. Vandeputte, ve P. R. Koninckx, "Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium", *Fertil. Steril.*, c. 56, sy 1, ss. 45-51, Tem. 1991, doi: 10.1016/s0015-0282(16)54414-8.
21. E. Somigliana vd., "Modulation of NK cell lytic function by endometrial secretory factors: potential role in endometriosis", *Am. J. Reprod. Immunol. N. Y. N* 1989, c. 36, sy 5, ss. 295-300, Kas. 1996, doi: 10.1111/j.1600-0897.1996.tb00179.x.
22. N. Rana, D. P. Braun, R. House, H. Gebel, C. Rotman, ve W. P. Dmowski, "Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis", *Fertil. Steril.*, c. 65, sy 5, ss. 925-930, May. 1996.
23. R. O. Burney, "Biomarker development in endometriosis", *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, c. 74, sy sup244, ss. 75-81, Ağu. 2014, doi: 10.3109/00365513.2014.936692.
24. D. J. Oosterlynck, C. Meuleman, M. Waer, ve P. R. Koninckx, "Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis", *Obstet. Gynecol.*, c. 83, sy 2, ss. 287-292, Şub. 1994.
25. N. Sinaii, S. D. Cleary, M. L. Ballweg, L. K. Nieman, ve P. Stratton, "High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis", *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, c. 17, sy 10, ss. 2715-2724, Eki. 2002, doi: 10.1093/humrep/17.10.2715.
26. R. O. Burney ve L. C. Giudice, "Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis", *Fertil. Steril.*, c. 98, sy 3, ss. 511-519, Eyl. 2012, doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.029.

27. S. Kennedy *vd.*, “ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis”, *Hum. Reprod.*, c. 20, sy 10, ss. 2698-2704, Eki. 2005, doi: 10.1093/humrep/dei135.
28. “ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis - PubMed”. Erişim: 09 Mart 2024. [Çevrimiçi]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15980014/>
29. V. Nisenblatt, P. M. Bossuyt, C. Farquhar, N. Johnson, ve M. L. Hull, “Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis”, *Cochrane Database Syst. Rev.*, c. 2016, sy 2, Şub. 2016, doi: 10.1002/14651858.CD009591.pub2.
30. M. Hirsch, J. Duffy, C. Davis, M. Nieves Plana, K. Khan, ve on behalf of the International Collaboration to Harmonise Outcomes and Measures for Endometriosis, “Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis”, *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, c. 123, sy 11, ss. 1761-1768, Eki. 2016, doi: 10.1111/1471-0528.14055.
31. B. Smolarz, K. Szyłło, ve H. Romanowicz, “Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature)”, *Int. J. Mol. Sci.*, c. 22, sy 19, s. 10554, Eyl. 2021, doi: 10.3390/ijms221910554.
32. M. Damario ve J. Rock, “Classification of Endometriosis”, *Semin. Reprod. Med.*, c. 15, sy 03, ss. 235-244, Ağu. 1997, doi: 10.1055/s-2008-1068753.
33. F. Tuttles *vd.*, “ENZIAN-Score, eine Klassifikation der tief infiltrierenden Endometriose”, *Zentralblatt Für Gynäkol.*, c. 127, sy 05, ss. 275-281, Eyl. 2005, doi: 10.1055/s-2005-836904.
34. C. Tomassetti *vd.*, “An international terminology for endometriosis, 2021†,‡”, *Hum. Reprod. Open*, c. 2021, sy 4, s. hoab029, Eki. 2021, doi: 10.1093/hropen/hoab029.
35. E. M. Colgrave *vd.*, “Superficial peritoneal endometriotic lesions are histologically diverse and rarely demonstrate menstrual cycle synchronicity with matched eutopic endometrium”, *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, c. 35, sy 12, ss. 2701-2714, Ara. 2020, doi: 10.1093/humrep/deaa249.
36. M. Hirsch, R. Dhillon-Smith, A. S. Cutner, M. Yap, ve S. M. Creighton, “The Prevalence of Endometriosis in Adolescents with Pelvic Pain: A Systematic Review”, *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, c. 33, sy 6, ss. 623-630, Ara. 2020, doi: 10.1016/j.jpog.2020.07.011.
37. F. M. Reis, P. Santulli, L. Marcellin, B. Borghese, M.-C. Lafay-Pillet, ve C. Chapron, “Superficial Peritoneal Endometriosis: Clinical Characteristics of 203 Confirmed Cases and 1292 Endometriosis-Free Controls”, *Reprod. Sci. Thousand Oaks Calif*, c. 27, sy 1, ss. 309-315, Oca. 2020, doi: 10.1007/s43032-019-00028-1.
38. P. R. Koninckx *vd.*, “The epidemiology of endometriosis is poorly known as the pathophysiology and diagnosis are unclear”, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, c. 71, ss. 14-26, Mar. 2021, doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.08.005.
39. F. J. Cornillie, D. Oosterlynck, J. M. Lauweryns, ve P. R. Koninckx, “Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance”, *Fertil. Steril.*, c. 53, sy 6, ss. 978-983, Haz. 1990, doi: 10.1016/s0015-0282(16)53570-5.
40. D. Raimondo *vd.*, “Pelvic floor muscle dysfunction on 3D/4D transperineal ultrasound in patients with deep infiltrating endometriosis: a pilot study”, *Ultrasound Obstet. Gynecol. Off. J. Int. Soc. Ultrasound Obstet. Gynecol.*, c. 50, sy 4, ss. 527-532, Eki. 2017, doi: 10.1002/uog.17323.

41. H. P. Dietz, "Pelvic floor ultrasound: a review", *Am. J. Obstet. Gynecol.*, c. 202, sy 4, ss. 321-334, Nis. 2010, doi: 10.1016/j.ajog.2009.08.018.
42. S. Gordts, P. Koninckx, ve I. Brosens, "Pathogenesis of deep endometriosis", *Fertil. Steril.*, c. 108, sy 6, ss. 872-885.e1, Ara. 2017, doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.036.
43. K. N. Wright ve M. R. Laufer, "Endometriomas in adolescents", *Fertil. Steril.*, c. 94, sy 4, s. 1529.e7-1529.e9, Eyl. 2010, doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.018.
44. A. Horne, J. Daniels, L. Hummelshoj, E. Cox, ve K. Cooper, "Surgical removal of superficial peritoneal endometriosis for managing women with chronic pelvic pain: time for a rethink?", *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.*, c. 126, sy 12, ss. 1414-1416, Kas. 2019, doi: 10.1111/1471-0528.15894.
45. J. Brown, T. J. Crawford, C. Allen, S. Hopewell, ve A. Prentice, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis", *Cochrane Database Syst. Rev.*, c. 1, sy 1, s. CD004753, Oca. 2017, doi: 10.1002/14651858.CD004753.pub4.
46. R. J. Norman, "Reproductive consequences of COX-2 inhibition", *The Lancet*, c. 358, sy 9290, ss. 1287-1288, Eki. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06455-8.
47. A. W. Horne vd., "Gabapentin for chronic pelvic pain in women (GaPP2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial", *Lancet Lond. Engl.*, c. 396, sy 10255, ss. 909-917, Eyl. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31693-7.
48. G. Grandi vd., "Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review", *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*, c. 24, sy 1, ss. 61-70, Oca. 2019, doi: 10.1080/13625187.2018.1550576.
49. P. Vercellini, L. Trespidi, A. Colombo, N. Vendola, M. Marchini, ve P. G. Crosignani, "A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis", *Fertil. Steril.*, c. 60, sy 1, ss. 75-79, Tem. 1993.
50. J. Brown, S. Kives, ve M. Akhtar, "Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis", *Cochrane Database Syst. Rev.*, Mar. 2012, doi: 10.1002/14651858.CD002122.pub2.
51. D. Wu vd., "Clinical efficacy of add-back therapy in treatment of endometriosis: a meta-analysis", *Arch. Gynecol. Obstet.*, c. 290, sy 3, ss. 513-523, Eyl. 2014, doi: 10.1007/s00404-014-3230-8.
52. J. Donnez vd., "Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone-antagonist: a randomized clinical trial", *Fertil. Steril.*, c. 114, sy 1, ss. 44-55, Tem. 2020, doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.114.
53. S. Ferrero, D. J. Gillott, P. L. Venturini, ve V. Remorgida, "Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review", *Reprod. Biol. Endocrinol.*, c. 9, sy 1, s. 89, 2011, doi: 10.1186/1477-7827-9-89.
54. E. Schipper ve C. Nezhat, "Video-assisted laparoscopy for the detection and diagnosis of endometriosis: safety, reliability, and invasiveness", *Int. J. Womens Health*, c. 4, ss. 383-393, Tem. 2012, doi: 10.2147/IJWH.S24948.
55. M. M vd., "Surgical, Clinical, and Functional Outcomes in Patients with Rectosigmoid Endometriosis in the Gray Zone: 13-Year Long-Term Follow-up", *J. Minim. Invasive Gynecol.*, c.

- 26, sy 6, Eki. 2019, doi: 10.1016/j.jmig.2018.08.031.
56. F. Petraglia, F. Arcuri, D. De Ziegler, ve C. Chapron, "Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth", *Fertil. Steril.*, c. 98, sy 1, ss. 36-40, Tem. 2012, doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.04.051.
57. J. F. Berlac, D. Hartwell, C. W. Skovlund, J. Langhoff-Roos, ve Ø. Lidegaard, "Endometriosis increases the risk of obstetrical and neonatal complications", *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, c. 96, sy 6, ss. 751-760, Haz. 2017, doi: 10.1111/aogs.13111.
58. M. T. Glavind, A. Forman, L. H. Arendt, K. Nielsen, ve T. B. Henriksen, "Endometriosis and pregnancy complications: a Danish cohort study", *Fertil. Steril.*, c. 107, sy 1, ss. 160-166, Oca. 2017, doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.020.
59. O. Stephansson, H. Kieler, F. Granath, ve H. Falconer, "Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome", *Hum. Reprod.*, c. 24, sy 9, ss. 2341-2347, Eyl. 2009, doi: 10.1093/humrep/dep186.
60. H. Falconer, "Pregnancy Outcomes in Women with Endometriosis", *Semin. Reprod. Med.*, c. 31, sy 02, ss. 178-182, Şub. 2013, doi: 10.1055/s-0032-1333484.
61. D. L. Healy, A. O. Trounson, ve A. N. Andersen, "Female infertility: causes and treatment", *Lancet Lond. Engl.*, c. 343, sy 8912, ss. 1539-1544, Haz. 1994, doi: 10.1016/s0140-6736(94)92941-6.
62. C. Calhaz-Jorge, B. W. Mol, J. Nunes, ve A. P. Costa, "Clinical predictive factors for endometriosis in a Portuguese infertile population", *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, c. 19, sy 9, ss. 2126-2131, Eyl. 2004, doi: 10.1093/humrep/deh374.
63. F. Bravi vd., "Tobacco smoking and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis", *BMJ Open*, c. 4, sy 12, s. e006325, Ara. 2014, doi: 10.1136/bmjopen-2014-006325.
64. T. Fujii vd., "Assisted reproductive technology pregnancy complications are significantly associated with endometriosis severity before conception: a retrospective cohort study", *Reprod. Biol. Endocrinol.*, c. 14, sy 1, s. 73, Ara. 2016, doi: 10.1186/s12958-016-0209-2.
65. N. Berlanda vd., "Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study", *Arch. Gynecol. Obstet.*, c. 305, sy 1, ss. 149-157, Oca. 2022, doi: 10.1007/s00404-021-06243-z.
66. S. Lalani vd., "Endometriosis and adverse maternal, fetal and neonatal outcomes, a systematic review and meta-analysis", *Hum. Reprod.*, c. 33, sy 10, ss. 1854-1865, Eki. 2018, doi: 10.1093/humrep/dey269.
67. L. V. Farland vd., "Endometriosis and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes", *Obstet. Gynecol.*, c. 134, sy 3, ss. 527-536, Eyl. 2019, doi: 10.1097/AOG.0000000000003410.
68. H. Li vd., "Effects of Previous Laparoscopic Surgical Diagnosis of Endometriosis on Pregnancy Outcomes", *Chin. Med. J. (Engl.)*, c. 130, sy 4, ss. 428-433, Şub. 2017, doi: 10.4103/0366-6999.199840.
69. G. Villa vd., "Uterine rupture in a primigravida with adenomyosis recently subjected to laparoscopic resection of rectovaginal endometriosis: case report", *J. Minim. Invasive Gynecol.*, c. 15, sy 3, ss. 360-361, 2008, doi: 10.1016/j.jmig.2007.10.011.