



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**CERRAHİ UYGULANMAYAN OLGULARDA OVARİAN
ENDOMETRİOMANIN OVER REZERVİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Arş. Gör. Dr. Tibet KASAPOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Özlem Dural

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**CERRAHİ UYGULANMAYAN OLGULARDA OVARİAN
ENDOMETRİOMANIN OVER REZERVİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Arş. Gör. Dr. Tibet KASAPOĞLU

Danışman: Prof. Dr. Özlem Dural

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2024

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| İÇİNDEKİLER | I |
| ÖNSÖZ | III |
| KISALTMALAR | IV |
| ŞEKİLLER ve TABLOLOAR DİZİN ŞEMASI | V |
| ÖZET | VI |
| GİRİŞ | 1 |
| I.Genel Bilgiler | 2 |
| I.A Tanım | 2 |
| I.B Tarihçe | 4 |
| II. Epidemiyoloji | 4 |
| III. Histoloji ve Lezyon Tipleri | 5 |
| IV. Patogenez | 6 |
| IV.A Endometriozis Gelişimi Teorileri | 7 |
| IV.A.1 Sampson'un Retrograd Menstrüasyon Teorisi | 7 |
| IV.A.2 Çöломik Metaplazi | 7 |
| IV.A.3 Vasküler veya Lenfatik Yayılım | 8 |
| IV.A.4 Doğrudan Transplantasyon | 8 |
| IV.B Endometriozisin İmmünobiyolojisi | 8 |
| IV.C Genetik | 13 |
| IV.D Epigenetik mekanizmalar | 13 |
| IV.E Kanser ile İlişki | 14 |
| IV.F Ağrı Mekanizması | 15 |
| V. İnfertilite ile Endometriozis İlişkisi | 16 |
| VI. Endometriozis Tanısı | 17 |
| VI.A Klinik Tanı | 17 |
| VI.B Görüntüleme | 19 |
| VI.C Tanıda miRNA | 20 |
| VI.D Tanıda CA-125 | 21 |
| VI.E Kesin Tanı Cerrahi | 21 |
| VII. Sınıflandırma | 22 |
| VIII. Anti Müllerian Hormon | 25 |
| IX. Endometrioma ile Over Rezervi İlişkisi | 27 |
| GEREÇ ve YÖNTEM | 30 |

| | |
|--|----|
| I. Çalışmanın Özellikleri | 30 |
| II. Araştırma Protokolü | 30 |
| III. Etik Kurul Onayı | 31 |
| IV. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri | 31 |
| İSTATİSTİKSEL YÖNTEM | 32 |
| BULGULAR | 32 |
| TARTIŞMA | 36 |
| SONUÇ | 39 |
| KAYNAKÇA | 40 |



ÖNSÖZ

Bu tezin planlamasında, organizasyonunda ve yürütülmesinde çok büyük desteği olan akıl hocam, tez danışmanım, üzerimdeki emeğini her zaman hissettiğim sayın Prof. Dr. Özlem Dural hocama ve kliniğimizdeki tüm saygıdeğer öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi, saygılarımı sunarım.

İstanbul Tıp Fakültesi'nde Kadın Hastalıkları ve Doğum ailesinde geçirdiğim süreçte, bana hem mesleki hem ahlaki olarak yaşamım boyu taşıyacağım çok değerli yetileri aktaran öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Funda Güngör Uğurlucan, Prof. Dr. Cenk Yaşa, Doç. Dr. Hamdullah Sözen, Doç. Dr. Burçin Balcı, Doç. Dr. Tuğba Saraç Sivriköz, Op. Dr. Yağmur Minareci, Op. Dr. İnci Sema Güzgün ve Op. Dr. İpek Merve Evrücke'ye; halihazırda jinekolojik onkoloji ve perinatoloji yandal eğitim sürecinde olan ve bu eğitimi tamamlamış olan Op. Dr. Harika Yumru'ya, Op. Dr. Merve Baktıroğlun'na, Op. Dr. Ramazan Murdan'a Op. Dr. Mustafa Albayrak'a, Op. Dr. Atahan Toyran'a, Op. Dr. Şule Birol İnce'ye Op. Dr. Eylem Eşsizoglun'a Op. Dr. Emircan Ertürk'e, Op. Dr. Aybike Kaya'ya ayrı ayrı teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan her zaman memnun olduğum, kimi zaman mutlu kimi zaman zorlu süreçlerden geçtiğimiz ve her gün kendilerinden bir şeyler öğrendiğim, tezimi yapmamda sınırsız desteklerini aldığım değerli ve sevgili yoldaşlarım, asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizde çalışan tüm ebe, hemşire, sekreter ve personele teşekkür ederim.

Dr. Tibet Kasapoğlu

İstanbul 2024

KISALTMALAR

| | |
|-----------------|--|
| AMH | : Anti Müllerian Hormon |
| FSH | : Foliküler Stimülan Hormon |
| TGF BETA | : Transforming growth faktör beta |
| TNF | : Tümör nekroz faktörü alfa |
| IL-1 | : İnterlökin-1 |
| Il-6 | : İnterlökin-6 |
| IL-8 | : İnterlökin-8 |
| RANTES | : Regulated And Normal T-Cell Expressed And Secreted |
| NK | : Natural Killer |
| IgG | : İmmünoglobulin G |
| HLA | : Human Lökosit Antijen |
| ICAM-1 | : İnterselüler Adezyon Molekülü-1 |
| VEGF | : Vasküler Endotelial Growth Faktör |
| miRNA | : Mikro Ribonükleik Asit |
| IVF | : In Vitro Fertilizasyon |
| MR | : Manyetik Rezonans |
| PCR | : Polymerase Chain Reaction |
| DNA | : Deoksiribo Nükleik Asit |

ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİN ŞEMASI

| | |
|--|----|
| Şekil-1 Endometriozis yayılım bölgeleri | 3 |
| Şekil-2 Periton endometriotik implantındaki endometrial glandüler epitel | 6 |
| Şekil-3 T hücrelerinin farklılaşmasını düzenleyen sitokin yolları | 11 |
| Şekil-4 Endometriomanın transvajinal ultrason görüntüsü | 20 |
| Şekil-5 ENZIAN sınıflama sisteminin şematik gösterimi | 24 |
| Şekil-6 Erkek ve dişi embriyosunda iç genitalya gelişimi | 26 |

| | |
|--|----|
| Tablo 1: Endometrioma grubunun dağılımı | 32 |
| Tablo 2: Gruplar arasında yaş ve süre karşılaştırması | 33 |
| Tablo 3: AMH değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçüm karşılaştırması | 34 |
| Tablo 4: Gruplar arasında başlangıca göre ikinci ölçümdeki değişimin karşılaştırması | 35 |

ÖZET

Giriş ve Amaç: Ovarian endometrioması olan endometriozis olgularında over rezervinin normal popülasyona oranla daha düşük olma eğilimi ve endometrioma nedeniyle uygulanan cerrahisinin over rezervinde azalmaya neden olduğu bilinmekle birlikte konservatif takip edilen endometriomaların over rezervinde normal popülasyona oranla daha hızlı bir düşüşe yol açıp açmadığı ile ilgili literatürdeki veriler kısıtlıdır. Biz bu çalışmada konservatif olarak takip edilen endometrioması olan olgularda anti müllerian hormon seviyelerindeki düşüşün adneksiyal bir patolojisi olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada, çalışma grubu ve kontrol grupları arasında AMH düzeyinin en az 6 ay en fazla 60 ay olacak şekilde takiplerindeki değişimin incelenmesi hedeflenmiştir. Çalışma gruplarında Temmuz 2019 – Temmuz 2024 arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvurmuş ovarian cerrahi geçirmemiş ve endometrioma tanısı almış 21-40 yaş arası kadınlar ve kadın doğum polikliniğine başvuran, adneksiyal patolojisi olmayan ve over cerrahisi geçirmemiş kontrol grubunun AMH kayıtları incelenmiştir.

Değerlendirmede endometrioma hastalarının AMH değerlerinin yansıma, kistin boyutu, endometriomanın bilateral veya unilateral oluşu, hormonal supresyon uygulanıp uygulanmadığı da kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 72 endometrioması bulunan ve 112 adneksiyal patolojisi olmayan toplan 184 hasta dahil edildi. AMH düzeyinin en az 6 ay en fazla 60 ay olacak şekilde takiplerindeki azalmanın iki grup arasında anlamlı olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte hormonal supresyon uygulanmayan endometrioma hastalarında AMH düşüşü sağlıklı popülasyona göre daha fazladır. Buna ek olarak endometrioması olan gruplar içinde kist boyutu 5 cm ve daha büyük ile 5 cm'den küçük grupların AMH düşüşü; tek taraflı ve bilateral endometrioması olan hastaların AMH düşüşleri

karşılaştırılmış olup bunlar arasında da anlamlı fark görülmemiştir. Ayrıca endometrioması olup hormonal supresyon uygulanan hastaların hem kontrol grubuna hem de hormonal supresyon uygulanmayan endometrioma hastalarında göre AMH düşüşünün daha az olduğu görülmüştür.

Sonuç: Daha önce AMH ile endometriomanın ilişkisini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen bu çalışma öncekilerden farklı olarak örneklem büyüklüğünün (n=72) daha geniş ve AMH takip süresini (60 ay) daha uzun tutan ilk çalışma olma özelliklerini barındırır. Önceki çalışmaların sonuçlarına ek bir yorum getirme özelliğini taşır. Cerrahi geçirmemiş endometrioma hastalarının over rezervinin zamanla düşüşünün sağlıklı popülasyonun düşüşü ile anlamlı bir farklılığı olmadığını ancak hormonal supresyon uygulanmayan endometrioma hastalarında over rezervi düşüşünün sağlıklı popülasyona göre anlamlı olduğunu gösterdik. Kist boyutu, bilateral veya tek taraflı endometrioması olan hastaların AMH düşüşleri arasında anlamlı farklılığın olmadığını göstermiş olduk. Hormonal süpresyon uygulanan hastalarda AMH düşüşü anlamlı olarak daha az saptanmıştır. Örneklem büyüklüğü daha da genişletilerek araştırılan ilişkiye dair daha açık sonuçlar elde edilebilir.

Anahtar sözcükler: Endometriozis, Endometrioma, AMH, Over rezervi, Hormonal supresyon

SUMMARY

Evaluation of ovarian reserve in unoperated ovarian endometrioma cases

Introduction and Aim: Although it is known that ovarian reserve tends to be lower in endometriosis cases with ovarian endometrioma compared to the healthy population and that surgery performed for endometrioma causes a decrease in ovarian reserve, there is limited data in the literature regarding whether conservatively followed endometriomas cause a faster decrease in ovarian reserve compared to the normal population. In this study, we aimed to compare the decrease in anti-mullerian hormone levels in conservatively followed endometrioma cases with a control group without adnexal pathology.

Materials and Methods: In this retrospectively designed study, it was aimed to examine the change in the AMH level of the patient groups during their follow-up for a minimum of 6 months and a maximum of 60 months. The study groups included women aged 21-40 who had not undergone ovarian surgery and were diagnosed with endometrioma and who had applied to Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine Gynecology and Obstetrics outpatient clinics between July 2019 and July 2024, and control group patients who applied to the gynecology clinic, did not have adnexal pathology and did not undergo ovarian surgery. AMH were examined. In the evaluation, in addition to the AMH values of endometrioma patients, the size of the cyst, whether the endometrioma was bilateral or unilateral, and whether they used hormonal suppressors were evaluated.

Results: A total of 184 patients, 72 with endometrioma and 112 control group were included in the study. It was observed that the decrease in AMH level during follow-up for a minimum of 6 months and a maximum of 60 months was not significant between the two groups. In addition, among the patients with endometrioma, AMH decrease was not significant between patients who have a cyst larger than 5 cm and

patients with a cyst smaller than 5 cm; AMH decrease in patients with unilateral and bilateral endometriomas were compared, and no significant difference was observed between them also. In addition, it was observed that the AMH decrease in patients with endometrioma who used hormonal suppressors was less than both the control group and the endometrioma patients who did not use suppressors.

Conclusion: Although there have been previous studies examining the relationship between AMH and endometrioma, this study is the first to have a larger sample size (n=72) and a longer AMH follow-up period (maximum: 60 months), unlike the previous ones. It has the feature of providing an additional interpretation to the contradictory results in previous studies. It showed that the decrease in ovarian reserve in unoperated endometrioma patients over time was not significantly different from the decrease in the healthy population, but the decrease in ovarian reserve in endometrioma patients who did not use hormonal suppressors was significantly lower compared to the healthy population. We have shown that cyst size and unilateral or bilateral endometrioma features do not affect the decrease in AMH levels. AMH decrease was found to be significantly less in the use of hormonal suppression. More clear results regarding the relationship between AMH levels and endometrioma can be obtained by further expanding the sample size.

Key words: Endometriosis, Endometrioma, AMH, Ovarian reserve, Hormonal Suppression

GİRİŞ

Endometriozis, uterus dışında endometriuma benzer doku ile karakterize, pelvik ağrı ve infertilite ile ilişkili kronik bir jinekolojik hastalıktır. Ektopik endometrial doku genellikle pelviste ortaya çıkar, bununla birlikte vücudun herhangi bir yerinde de ortaya çıkabilir. Endometriozisin ortaya çıktığı en yaygın bölgeler overler, anterior ve posterior cul-de-sac, uterosakral bağlar, fallop tüpleri, sigmoid kolon ve apendikstir[1].

Endometriozis hastalarını polikliniğe getiren semptomlara baktığımızda en fazla kronik pelvik ağrı, şiddetli dismenore, disparoni, yoğun adet kanaması ve infertilite bulunur. Pelvik ağrı tipik olarak kroniktir[2]. Endometriozisin ek semptomları arasında bağırsak ve mesane disfonksiyonu anormal uterin kanama, bel ağrısı ve kronik yorgunluk bulunur[3, 4]. Östrojene bağımlı bir hastalık olan ektopik lezyonlar, adet döngüsü ile eşzamanlı olarak büyüme ve kanama döngülerine maruz kalarak geniş bir klinik belirti ile semptomlar sergiler, buna ek olarak ilerlemeye ve tekrarlamaya eğilimlidir. Bazı endometriozisli bireyler asemptomatik olabilir. Bu tür bireylerde genellikle başka bir endikasyon için ameliyat sırasında endometriozis teşhis edilir[5]. Birinci basamakta tanı gözden kaçabilir ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olur[6].

AMH, inhibin ve aktivini içeren glikoprotein farklılaşma faktörlerinin dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesinin bir üyesidir. Fetal gelişim sırasında AMH, yalnızca fetal testis tarafından eksprese edildiğinden cinsiyet dimorfik bir model gösterir. AMH, testis farklılaşmasından hemen sonra Sertoli hücreleri tarafından sentezlenir ve müllerian kanalların yüzeyinde bulunan ilgili tip II reseptörlerine etki ederek 8 hafta boyunca ipsilateral gerilemelerine neden olur[7]. AMH'nin temel işlevi erkek embriyonik cinsel farklılaşması sırasında müllerian kanalın regresyonuna neden olmak olmasına rağmen, AMH erken embriyonik dönemde granüloza hücrelerinde tespit edilir ve primordial foliküllerde ve küçük antral foliküllerde en yüksek konsantrasyonlara ulaşır[8].

AMH'nin parakrin aktivitesinin varlığı FSH ile uyarılan folikül büyümesini inhibe ederek daha küçük foliküllerin büyümesini baskılar ve dominant folikülün ortaya çıkmasına izin verir. Bu aktivitelerden dolayı dolaşımdaki AMH seviyesi büyüyen foliküllerin sayısını yansıtır ve kandaki AMH konsantrasyonu over rezervini yansıtır ve aynı zamanda fertilité tedavisi sırasında prediktif over yanıtının prognostik bir belirteci olarak kullanılır[9].

AMH seviyeleri dolaşımdaki gonadotropinler veya seks steroidlerinden görece etkilenmediği için AMH ölçümü bireyin adet döngüsünün herhangi bir gününde güvenilirdir, ancak hormonal kontraseptif kullanımı gibi durumlarda yalancı olarak düşük çıkabilir[10, 11].

Overde endometriotik kistlerin olması (endometrioma) zaman içinde azalmış AMH seviyeleri ve daha fazla AMH düşüşü ile ilişkilendirilen çalışmalar bulunmaktadır[12, 13].

Endometriomayı çıkarmak için yapılan over cerrahisi AMH seviyeleri ile değerlendirildiği gibi azalmış over rezervi ile ilişkilidir, AMH'nin overde cerrahi travma veya normal over dokusu ve foliküllerinin çıkarılması nedeniyle düşüp düşmediği belirsizliğini korumaktadır[14].

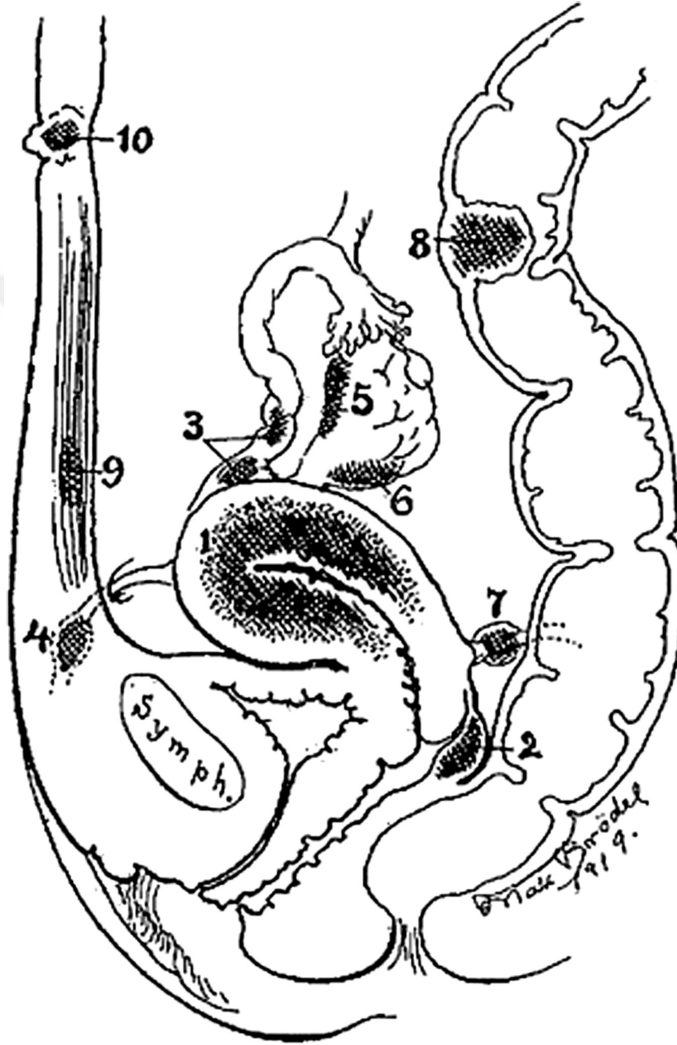
Bu bilgilere dayanarak, yapılan çalışmanın amacı cerrahi geçirmemiş endometrioması olan hastaların over rezervinin göstergesi olan AMH seviyelerinin sağlıklı popülasyon ile arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

I.Genel Bilgiler

I.A Tanım

Endometriozis, uterus dışında endometriuma benzer doku ile karakterize, pelvik ağrı ve infertilite ile ilişkili, östrojene bağımlı kronik bir jinekolojik hastalıktır. Lezyonlar adet döngüsü ile eş zamanlı olarak büyüme ve kanama döngülerine maruz kalır. Ektopik endometrial doku genellikle pelviste görülse de vücudun herhangi bir

yerinde de ortaya çıkabilir[1]. Genel olarak, en sık görülen endometriozis bölgeleri, azalan sıklıkta ovarian fossa, anterior ve posterior cul-de-sac, posterior broad ligamanı, uterosakral bağlar, Douglas poşu, mesane, uterus, fallop tüpleri, sigmoid kolon, round ligamanıdır. Vajina, serviks, rektovajinal septum, çekum, ileum, inguinal kanallar, perineal skarlar, üreterler ve umbilikusta da ortaya çıkabilmektedir[15-17].



Şekil-1 Endometriozis yayılım bölgeleri[18]

Bazen, ön karın duvarında, genellikle cerrahi bir insizyon veya umblikusun yakınında bir endometriozis ortaya çıkar, ancak bu lezyonlar ameliyat öyküsü veya endometriozis öyküsü olmayan bireylerde ortaya çıkabilir[19, 20]. Nadiren, meme, pankreas, karaciğer, safra kesesi, böbrek, üretra, ekstremiteler, omurlar, kemik, periferik sinirler, dalak, diyafram, merkezi sinir sistemi, hymen ve akciğerde endometriozis bildirilmiştir[21, 22].

Endometriozisin üç ana tipi peritoneal, derin infiltratif ve overian dır[5].

I.B Tarihçe

Alman Doktor Daniel Shroen'in 1690 yılına dayanan raporlarına baktığımızda endometriozisin karakteristik peritoneal görünümünü; periton boyunca dağılmış ülserlerin, ağırlıklı olarak mesanede, bağırsaklarda, broad ligamanında uterus ve serviksin dışında yer alan, iç organları birbirine bağlayan yapışıklıklar oluşturma eğiliminde olan iltihaplar olarak tanımlar. Dr. Karl Von Rokitansky, 1860 yılında endometriozisi 'mikroskopik keşfiyle' tanımlayan ilk kişilerden biriydi[23]. "Endometriozisin babası" olarak bilinen Dr. John Sampson, 20. yüzyıla kadar bir dizi perforan hemorajik over kisti tanımlayarak bunları "çikolata kistleri" olarak adlandırılmıştır. Bu bozukluğun patogenezi olarak retrograd menstrüasyonu önermiştir. Yüzyıllardır bilinmesine rağmen endometriozisin patogenezi hala tam olarak anlaşılammıştır ancak modern moleküler yöntemlerin kullanıldığı araştırmalar hastalığın mekanizmalarına yeni bakış açıları kazandırmakta ve tanı ve tedavisinde yeni yaklaşımlar önermektedir[23, 24].

II. Epidemiyoloji

Şu anda endometriozis tanısı için noninvaziv, güvenilir bir yöntem bulunmadığından endometriozisin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Cerrahi, teşhis için kesin yöntem olarak kabul ediliyor, ancak genellikle hastalığı güçlü bir şekilde düşündüren semptomları veya fiziksel bulguları olmayan kadınlara cerrahi uygulanmamaktadır[25]. Farklı popülasyonlar için bildirilen yaygınlık aralıklarına baktığımızda, asemptomatik bireylerde yüzde 1 – 7 benign endikasyonlar için histerektomi uygulanan bireylerde yüzde 15, genital sistem anomalileri olan ergenlerde yüzde 40, infertilite nedeniyle değerlendirilen kadınlarda yüzde 50, kronik pelvik ağrının değerlendirilmesi için başvuran ergen ve yetişkin kadınlarda yüzde 70'e kadar görülebilmektedir[26, 27]. Endometriozisin tanı alındığında hastaların ortalama yaşı 25 ile 35 arasında değişmektedir[28]. Endometriozis menarş öncesi kızlarda nadirdir ancak kronik pelvik ağrı şikayeti olan ergenlerin ve 20 yaşın altındaki genç kadınların %50-70'inde tespit edilebilir[29, 30]. Endometriozis nedeni ile cerrahi

geçiren kadınların %5'ten daha azı postmenopozal dönemdeki kadınlardır. Bu kadınların büyük bir kısmının hormonal bir tedavi aldığı bilinmektedir[31].

Endometriozis riski ile ilişkili faktörler arasında aile öyküsü, nulliparite, endojen östrojene uzun süre maruz kalma (erken menarş veya geç menopoz), 27 günden kısa adet döngüleri, ağır adet kanaması, servikal stenoz, müllerian anomaliler, aşırı alkol ve kafein tüketimi, inutero dietilstilbestrole maruz kalma, daha uzun boy ve daha düşük vücut kitle indeksi bulunur[2, 32-35].

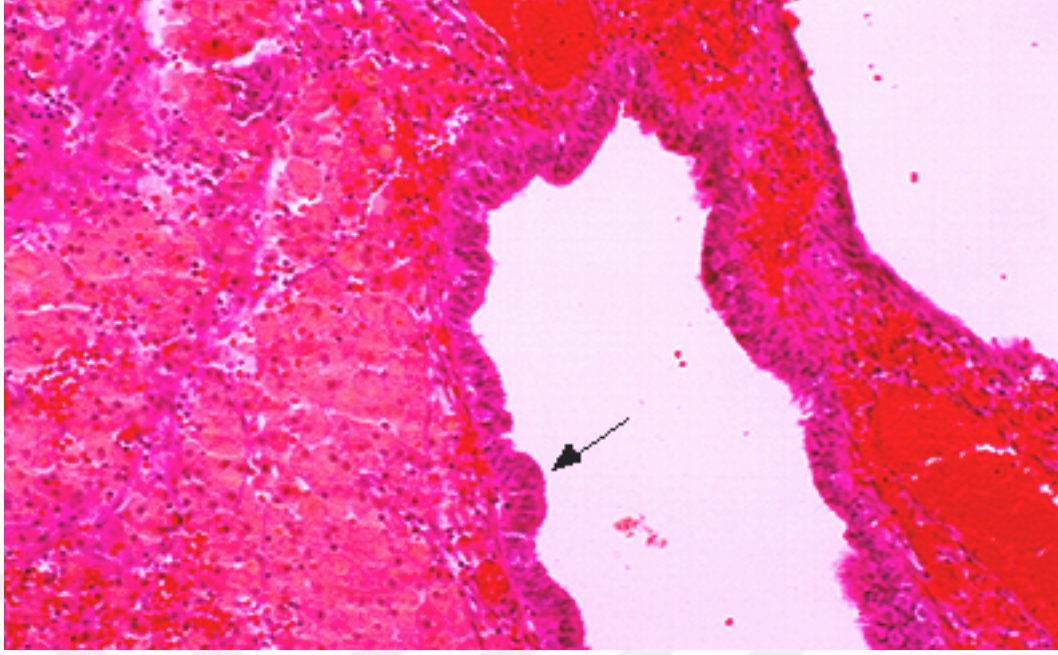
Endometriozis riskinin azalmasıyla ilişkili faktörler arasında uzun laktasyon aralıkları, multiparite, 14 yaşından sonra menarş bulunur. Ancak, endometriozis için bir "tedavi" olarak gebelik tavsiye edilmemelidir[36-39].

III. Histoloji ve Lezyon Tipleri

Endometriotik lezyonlar ötopik endometrial dokuya benzer şekilde, endometrial bezler ve stroma içerir; ötopik endometriumdan farklı olarak, endometriotik implantlar uterus endometrium ve myometriumun dışında bulunur ve genellikle fibröz doku, kan hücreleri ve kistler içerir. Eritrositlerin yıkımı, pigmentli histiyositlerin ve hemosiderin yüklü makrofajların oluşumuna neden olur; lezyon ne kadar eski olursa, pigmente olma olasılığı o kadar artar[40].

Pelvisteki endometriozis lezyonları yüzeysel periton, ovarian ve derin infiltran olarak kategorize edilebilir.

Yüzeysel periton lezyonları klasik olarak endometrial bezler ve stroma içerirken, glandüler veya stromal bileşenlerin değişiklikleri veya yokluğu olabilir. Hormonal, metaplazik değişiklikler veya hücrel atipi mevcut olmayabilir. Histiyosit infiltratları, fibröz veya diğer süreçler tarafından gizlenebilir. Endometriozis odakları içindeki veya bitişindeki inflamatuvar ve reaktif değişiklikler de histolojik bulguları karıştırabilir. Tüm bu bulgulardan dolayı histolojik tanı güç olabilmektedir[4, 40].



Şekil-2. Periton endometriotik implantındaki endometrial glandüler epitel [40]

Ovarian endometrioma, endometrium benzeri bir doku ovarian kist oluşturduğunda ortaya çıkar, ovarian kanamaları içindeki ektopik endometrial doku ve yinelenen over parankimi ile çevrili kalıntılarının toplanmasına neden olur. Vakaların üçte birinde bilateral tutulum yer almaktadır[41].

Derin endometriozis, peritonun altına uzanan endometrium benzeri bir dokudur. Periton tutulum derinliği 5 mm'den daha fazla olmalıdır[42]. Derin endometriozis genellikle retrovajinal septumda (rektoservikal septum olarak da adlandırılır), rektumda, rektosigmoid alanda, kolonda, mesanede, üreterde ve uterus bağları ve vajina gibi diğer pelvik fibromusküler yapılarda bulunur[43].

IV. Patogenez

Etiyolojiyi açıklamak için birçok teori önerilmiştir, tek bir teori tüm vakaları açıklayamamaktadır ve tüm teoriler hastalığın bazı yönlerini açıklamaya yardımcı olur. Önerilen mekanizmaların birçoğunun katkılarıyla endometriozisin nedeninin çok faktörlü olduğu ön planda düşünülmektedir. Endometriozis; ektopik endometrial hücreler implante olup inflamatuvar bir yanıt ortaya çıkardığında ortaya çıkar[34].

Endometriozis patogeneğinde uterusan ektopik endometrial dokunun periton boşluğuna taşınması, immünte farklılıkları, apoptoz mekanizması farklılıklarıyla dengesiz hücre proliferasyonu, anormal endokrin sinyalleri ve genetik faktörler dahil olmak üzere çok faktörlü gibi görünmektedir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları ve ekzon dizilimi de dahil olmak üzere genetik çalışmalar, endometriozis ile ilişkili *PIK3CA*, *KRAS*, *ARID1A* genomik bölgeleri ve anormallikleri tanımlamıştır[32, 44].

IV.A Endometriozis Gelişimi Teorileri

IV.A.1 Sampson'un Retrograd Menstrüasyon Teorisi

Endometriozisin patogeneğini tanımlamadaki en yaygın teoridir. Endometrial hücreler menstrüasyon sırasında fallop tüplerinden geçerek periton boşluğuna ulaşır[45]. Retrograd menstrüasyonu destekleyen kanıtlara bakacak olursak adetlerin vajinal yol ile drenajını engelleyen ve dolayısıyla tubal reflüyü artıran genital sistemde oklüzyonu olan kadınlarda endometriozis insidansının arttığı gözlemlenmektedir[46]. Bununla birlikte, kadınların yüzde 90'ına kadarı retrograd menstrüasyona sahiptir ve çoğunda endometriozis gelişmez, bu da ek faktörlerin dahil olduğunu bize gösterir[47].

Menstrüasyon öncesi kızlarda endometriozisin varlığı ve bu nedenle henüz retrograd menstrüasyona maruz kalınmaması, endometriozisin etiyojisine ilişkin retrograd menstrüasyon hipotezine karşı bir durumdur. Menarş öncesi endometriozis için olası açıklamalar arasında müllerian embriyonik kalıntı[48], bu lezyonların klasik endometriozis formunun önceden var olan öncülleri olduğu ve lezyonların maternal hormon maruziyetinin neden olduğu retrograd kanama da dahil olmak üzere neonatal uterin kanamanın sonucu olduğu yönündedir[49].

IV.A.2 Çöломik Metaplazi

Fergusson ve meslektaşları tarafından 1960'larda önerilen çöломik metaplazi teorisi aynı gözlemler için alternatif bir açıklama sunmaktadır. Çöломik metaplazi teorisi, endometriozisin, çöломik epitelden (periton ve plevrada yer alan) türeyen

mezotelyal hücrelerdeki spontan metaplastik değişimden kaynaklandığını savunur. İndüksiyon teorisi de aynı temanın bir varyasyonudur ve çöломik metaplazinin menstrüasyondaki endometrial yapılara veya diğer uyarılara maruz kalma yoluyla indüklendiğini öngörmektedir. Orijinal makalesinde Sampson, peritoneal endometriozis odaklarının aynı zamanda "hem yapı hem de fonksiyon açısından tipik endometrial doku gelişimi ile birlikte peritoneal endoteli bir metaplaziye doğru uyaran kist içeriğinde bulunan bazı spesifik irrite edici maddelerden kaynaklanabileceğini" kabul etmiştir. Bir dizi gözlem, endometriozisin, en azından bazı durumlarda, spontan veya indüklenmiş çöломik metaplaziden kaynaklandığını ileri sürmektedir[24, 50, 51].

Anatomik bir kusur olmadığında sağlam endometrial hücrelerin toraksa erişimi olmadığından, retrograd menstrüasyon/implantasyon teorisi plevral ve pulmoner endometriozis vakalarını açıklayamaz[52]. Her ne kadar çöломik metaplazi pelvis, toraks boşluğu, üriner sistem ve sindirim yollarındaki endometriozisi açıklayabilse de ekstrapelvik endometriozis vakalarını açıklamak için başka mekanizmalara da başvurulmaktadır[53-55].

IV.A.3 Vasküler veya Lenfatik Yayılım

Kanıtlar, endometrial hücrelerin vasküler veya lenfatik yayılımının da olduğunu göstermektedir. Menstrüel doku, lenfatik kanallar ve damarlar yoluyla endometrial boşluktan uzak bölgelere gidebilir[56-58].

IV.A.4 Doğrudan Transplantasyon

Sezaryen, diğer pelvik cerrahi veya epizyotomi onarımı sırasında endometrial dokunun doğrudan transplantasyonu, abdominal ve perineal endometriozisin en makul açıklaması gibi görünmektedir[59, 60].

IV.B Endometriozisin İmmünobiyolojisi

Spesifik olmasa da bilinen otoimmün hastalığı olan bireylerdeki varlığı göz önüne alındığında, endometriozis ile otoimmün hastalık arasında olası bir bağlantı vardır. Kesitsel bir araştırma, endometriozisli bireylerde hipotiroidizm, kronik

yorgunluk sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu ve multipl skleroz prevalansının, endometriozisi olmayan bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu bize göstermiştir[61].

Endometriozis baş ağrıları, artraljiler ve miyaljiler, alerjiler, egzama, hipotiroidizm, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu ve vajinal kandidiyazis duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir[62].

Endometriozisli kadınlarda antinükleer antikorların daha yüksek prevalansı rapor edilmiştir[63]. Tanımlanan en yaygın otoantikolar embryonik dokularda da bulunan transferrin ve laminin-1 dahil olmak üzere endometrial antijenlere karşı olduğu gözlenmiştir[64]. Bu tür immünolojik otreaktivite muhtemelen inflamasyondan kaynaklanır ve kronik lokal doku tahribatının bir sonucu olarak gelişir. Endometriozis, inflamatuvar bir çevre ile ilişkili olduğundan endometriozisli kadınlar pelvik implantlardan uzak bölgelerdeki inflamasyona karşı aşırı duyarlılık sergileyebilir[62].

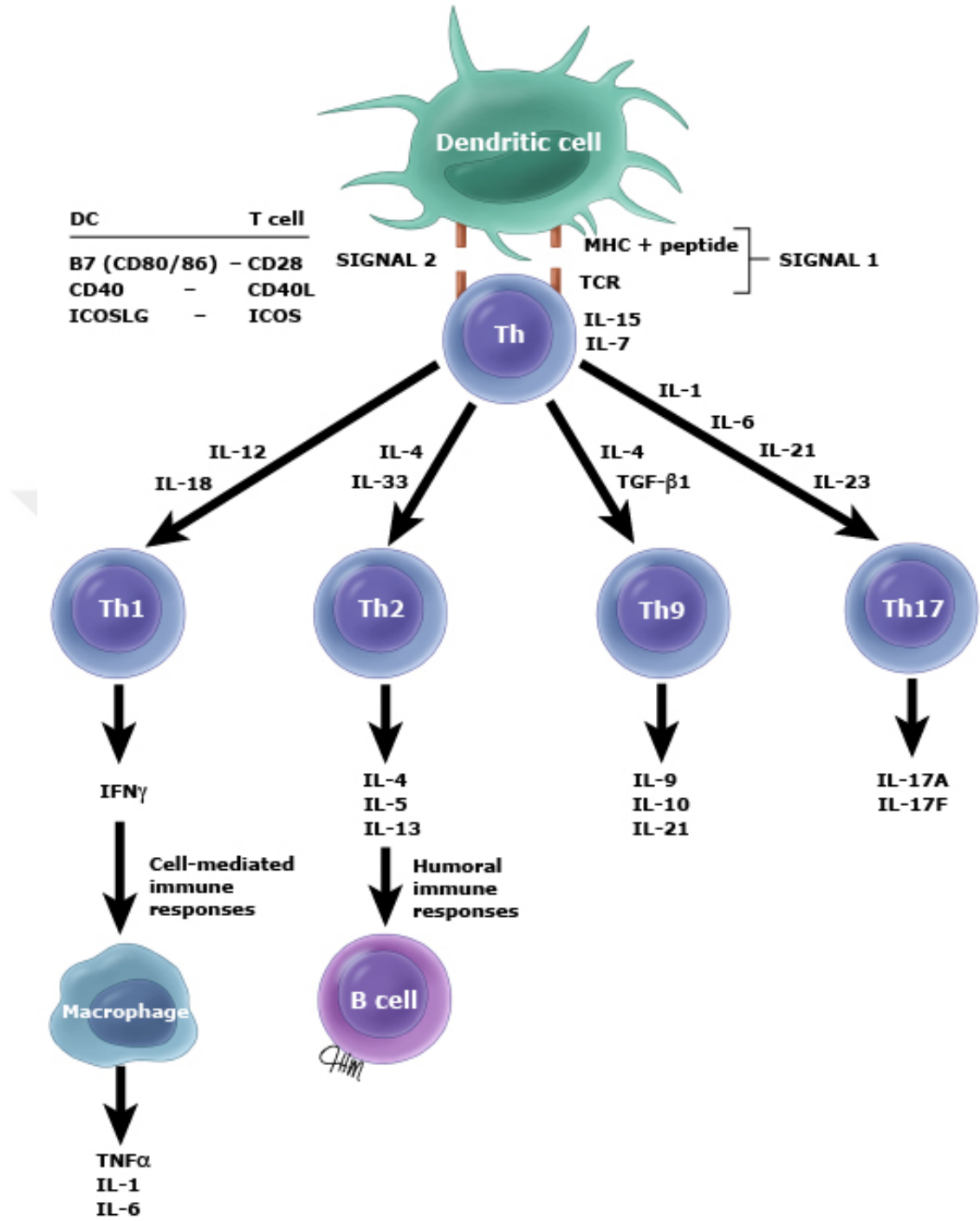
Endometriozisin etyolojisinde hem hücre sel hem de humoral bağışıklıktaki değişiklikler söz konusudur. Değişen immünite, bazı kadınların endometriozis geliştirmesine yatkın hale getirebilir veya etkilenen kadınlarda hastalığın ciddiyetini etkileyebilir. Endometriozisli kadınların periton sıvısı artan sayıda immünite ile ilgili hücre içerse de, kanıtlar bu hücrelerin hastalığı önlemekten ziyade teşvik ettiğini göstermektedir. Bu, kadınların %90'ında olan retrograd menstrüasyonun tamamında endometriozis gelişmediğini açıklayabilir. Çok sayıda immün aracılı mekanizma suçlanmıştır[65].

Makrofajlar, bağışıklık sisteminin antijene spesifik olmayan ve immünolojik hafızasını içermeyen kısmı olan immün yanıtın önemli bir unsurudur. Makrofajlar, yabancı mikroorganizmaları tanıyarak, fagositozla ve yok ederek konağı savunur ve aynı zamanda apoptotik hücrelerin ve hücre sel kalıntıların temizlenmesine yardımcı olan temizleyiciler olarak da görev yapar. Makrofajlar, diğer hücre türlerinin büyümesini ve çoğalmasını teşvik ederken kendi işlevlerine aracılık etmeye yardımcı olan çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, enzimler ve prostaglandinler salgılar. Makrofajlar periton sıvısının normalde bulunmakla birlikte ektopik endometrial implantlarında ve periton sıvısında sayıları ve aktiviteleri çok fazladır[66, 67].

Aktif makrofajlar ektojik endometrial hücreleri ortadan kaldırmak yerine, endometriozisli kadınlarda dolaşımdaki monositleri aktive ederek, büyüme faktörleri ve sitokinleri (IL-1, IL-6 ve IL-8, TNF) salgılayarak hastalığı ağırlaştırır. TNF, RANTES, VEGF ektojik endometriumun proliferasyonunu uyarır ve temizleyici (scavenger) fonksiyonlarını inhibe eder.[68, 69]

Doğal öldürücü (NK) hücreler, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir diğer önemli bileşenidir ve iki şekilde işlev görür. NK hücreleri IgG aracılığı ile antikora bağımlı hücresel sitotoksikite olarak bilinen bir süreçte sitotoksikiteyi sağlar. Diğer bir görevi de doğrudan enfekte hücreleri intihara sürüklemesidir[70, 71]. Endometriozisli kadınlarda peritoneal NK hücrelerinin sayısına ilişkin çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiş olsa da çalışmalarda tutarlı bir şekilde sitotoksik aktivitede azalma gözlemlenmiştir. Bu azalma hastalığın ileri evrelerindeki kadınlarda en belirgindir. Sorumlu mekanizmalardan biri endometriozisli kadınlarda hem periferik hem de peritoneal hücrelerde öldürücü inhibe edici reseptörlerin aşırı ekspresyonunu ve ektojik endometrial dokuda HLA sınıf I moleküllerinin aşırı ekspresyonunu ile NK hücre sitotoksikitesini azaltması olduğu düşünülmektedir[70-73].

Diğer bir immün hücre grubu olan lenfositler kazanılmış bağışıklık tepkisine aracılık eder. B ve T lenfositleri olarak sınıflandırılırlar. B lenfositleri kemik iliğinde olgunlaşır ve hücre dışı mikroorganizmalara karşı yönlendirilen antijene özgü antikorlar olan immünooglobulinleri salgılar. T lenfositleri ise B hücrelerinin antikor üretmesine yardımcı olur ve ayrıca makrofajları aktive ederek ve virüsle enfekte olmuş veya neoplastik-malign hücreleri öldürerek hücre içi patojenleri ortadan kaldırır. T hücrelerinin iki alt tipi vardır; hücresel bağışıklıkta rol oynayan sitotoksik/baskılayıcı T hücreleri ve humoral bağışıklıkta rol oynayan yardımcı T hücreleri[74-76]. Endometriozisli kadınların periton sıvısında ve ektojik endometriumun stromasında her iki T hücre tipinin sayısı da artar. Sayılarının artmasına rağmen, ektojik endometrium tarafından *Fas-FasL* yoluyla indüklenen apoptoz nedeniyle bu hücrelerin sitotoksikitesi azalır[69].



Şekil-3 T hücrelerinin farklılaşmasını düzenleyen sitokin yolları [77]

IL-1, inflamatuvar ve immün tepkilerde rol oynayan bir sitokindir. Aktive edilmiş monositler ve makrofajlar, T ve B lenfositleri ve NK hücreleri tarafından salgılanır. Endometriozis kaynaklı stromal hücrelerde ekspresyonu artar. IL-1, anjiyogenik

hücrelerin salınımını uyararak endometriozis gelişimini aktive edebilmektedir. Aynı zamanda VEGF, IL-6, IL-8 gibi sitokinleri ve endometriotik hücrelerden hücreler arası adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) çözünür bir formunun salınmasını indükleyerek periton boşluğuna giren endometrial hücrelerin immüiteden kaçmasına yardımcı olur[70, 78].

IL-8, mezotel hücreleri, makrofajlar, endometrial hücreler ve diğer hücreler tarafından üretilen güçlü bir anjiyogenik sitokindir. Endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıdaki IL-8 seviyeleri yükselir ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. IL-8, endometriotik implantlarda eksprese edilir ve IL-1 tarafından düzenlenir[79].

Monosit kemotaktik protein-1 ve RANTES, makrofajları periton boşluğuna toplayan iki kemo reaktan sitokindir. Her ikisi de lökositler ve mezotelyal ve endometrial hücreler tarafından salgılanır ve her ikisinin de üretimi ektopik endometriumda artar. Endometriozisli kadınlarda periton sıvısı konsantrasyonları artar ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir[80, 81].

TNF-alfa, aktive edilmiş lenfositler, makrofajlar ve NK hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. TNF-alfa, ötopik endometrial epitel hücrelerinde eksprese edilir ve IL-1 tarafından düzenlenir. IL-1 ve TNF-alfa aynı zamanda bir inflamatuvar yanıt başlatabilir ve endometriozisli kadınlarda TNF-alfa periton sıvısı konsantrasyonları artar[82].

VEGF, monositler ve makrofajlar tarafından üretilen lokal anjiyogenezin önemli bir aracısıdır. Büyüme faktörü, vasküler endotelial hücrelerin proliferasyonunu uyarır ve aynı zamanda monositler için bir kemo reaktan madde olarak da görev yapar ve endometriotik lezyonların vasküler hale gelmesinde önemli bir rol oynar. Aktif lezyonlarda miktarı daha fazladır[83].

IV.C Genetik

Hem insanlarda hem de diğer primatlarda endometriozis aile içinde daha fazla görülme eğilimindedir, bu da genetik faktörlerin endometriozis gelişimine yatkınlığı etkilediğini düşündürmektedir[84]. Hastalık sıklıkla monozigotik ve dizigotik ikizlerde görülür[85]ve etkilenen ikiz olmayan kız kardeşlerde benzer başlangıç yaşı gösterir. Endometriozis, etkilenen kadınların birinci derece akrabalarında genel popülasyona göre 6 ila 7 kat daha yaygındır[86]. Tüm bu gözlemler, endometriozisin genetik bir temele sahip olduğunu ve hastalığa yatkınlığın, fenotipin, duyarlılık genlerinin alellik varyantları ile çevresel faktörler arasındaki etkileşimleri yansıttığı karmaşık bir genetik özellik olarak kalıtsal olduğunu göstermektedir[87]. *WNT4*, *CDKN2BAS* ve *FNI*'in endometriozis için ortak lokus olduğu ile ilgili kanıtlar vardır[88].

Dirençli endometriozisli kadınlarda *K-ras* geninde bir polimorfizm rapor edilmiştir. *K-ras*, çeşitli kanserlerde mutasyona uğramış, hücre çoğalmasının, hayatta kalmasının ve göçünün artmasına yol açan bir sinyal iletim molekülüdür. Endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda *K-ras* ekspresyonunun arttığı bulunmuştur. Bu polimorfizmin muhtemelen kadınlarda daha agresif bir endometriozis formuyla ilişkilidir[89].

IV.D Epigenetik Mekanizmalar

DNA metilasyonunu, histon metilasyonunu/asetilasyonunu ve nükleus regülatörleri (aktivatörler, represörler, miRNA'lar) epigenetik değişiklikler ile endometrial farklılaşmada rol oynayan genlerin işlevini düzenleyerek progesteron direncine katkıda bulunmaktadır. *Homeobox A10*, endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda hipermetile edilerek inaktive edilir. *Homeobox A10*, progesteronun hedef genidir ve implantasyon için gereklidir. Aynı zamanda endometriozisli kadınlarda progesteron direnci ortaya çıkartmaktadır[90].

Değişen metilasyon/epigenetik değişikliklerin rolüne yönelik bir çalışma da insan ektopik endometriumunda DNA metiltransferazların (DNA metilasyonunu katalize eden) aşırı ekspresyonunu gösteren çalışmadan gelmektedir; bu, anormal metilasyon modellerinin endometriozis fenotipine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir[91].

Normal endometriumla karşılaştırıldığında endometriotik dokudaki 100 kattan daha yüksek *ER-β* seviyeleri, aynı zamanda *ER-β* geninin promoter bölgesindeki bir *CpG* adasının hipometilasyonu ile ilişkilidir ve bu da yüksek düzeyde ekspresyona neden olur. Endometriotik stromal hücrelerde *ER-β*, *ER-α* promotörüne bağlanarak aktivitesini baskılar. *ER-β* aynı zamanda *PR* ekspresyonunu aşağı regüle eden *PR* promotörüne de bağlanarak progesteron direncine yol açar[92].

MikroRNA (miRNA) ifadesindeki değişiklikler başka bir epigenetik düzenleme mekanizmasını temsil eder. Endometrioziste çeşitli miRNA'lar anormal şekilde eksprese edilir. Bu miRNA'lar makrofajlarda sitokin üretimini uyararak inflamasyonu artırır. Anti apoptotik bir proteini kodlayan bir geni hedeflediği tahmin edilen miRNA-9, endometriozisli kadınların ötopik endometriyumunda aşırı eksprese edilir. Benzer şekilde miRNA-135, endometriozisli kadınların endometriozisinde ve ötopik endometriumunda farklı şekilde eksprese edilir ve bu da endometrial reseptivitenin bozulmasına neden olur. miRNA'lar endometriozis patogenezinin temel düzenleyicileri olarak karşımıza çıkmaktadır[93, 94].

IV.E Kanser ile İlişki

Endometriozise bakıldığında ovarian endometriozisi olan bireylerde, özellikle endometrioid ve berrak hücre tipleri olmak üzere ovarian kanser riskinin arttığı görülmektedir, buna seröz over kanseri de eklenebilir ancak periton veya derin infiltran endometriozisli hastalar için bu söylenemez. Artmış over kanseri riskinin yüzeysel over endometriozis lezyonları, endometriomalar veya her ikisi için geçerli olup olmadığı belirsizdir. Bazı over endometriozis lezyonları, over kanseri lezyonlarında da bulunabilecek genetik değişiklikleri (*ARID1A*, *PTEN*, *HNF1B* ve *K-ras*'taki mutasyonlar) barındırır.

Endometriozisin over kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu biliyoruz. Endometriozisin malign dönüşüm riski premenopozal kadınlar için yüzde 1 ve postmenopoz kadınlar için yüzde 1 ila 2,5'dir[95].

Endometriozis ile ilişkili epitelyal over kanseri görece daha genç kadınlarda gelişir ve çoğu epitelyal over kanseri vakasından daha iyi bir prognoza sahiptir.[96]. Onkojenik olan *KRAS* ve *PI3K* yolaklarının aktivasyonu ve tümör supressör genlerden *PTEN* ve *ARIDIA'nın* inaktivasyonu, endometriozisin, özellikle over endometriomalarının maligniteye dönüşümü için mekanizmalar olarak görülmektedir. Endometriozis ve epitelyal over kanseri arasında bir ilişki olduğu görülse de endometriozis premalign bir lezyon olarak kabul edilmez. Endometriozis lezyonlarının profilaktik olarak çıkarılmasının epitelyal over kanseri riskini azalttığını gösteren yüksek kaliteli veri şu an için yoktur. Ancak oral kontraseptif kullanımı tüm kullanıcılar da over kanseri riskini azaltır [97].

IV.F Ağrı Mekanizması

Ağrı, endometriozis ile ilişkili en yaygın semptomlardan biridir. Var olan mekanizmaların belirlenmesi çeşitli nedenlerden dolayı zor olmaktadır çünkü ağrının kendisi öznel bir bulgudur, kronik olduğunda değerlendirilmesi daha da zorlaşır. Kronik pelvik ağrının tanımına baktığımızda umblikusun altında olan 6 aydan uzun süren ağrı olarak tanımlanır ve jinekolojik poliklinik başvurularının yüzde 10'unu oluşturan yaygın bir jinekolojik sorundur.

Endometrioziste pelvik ağrı çoğunlukla kroniktir ve vakaların yüzde 50 ila 90'ında dismenore ile ilişkilidir; disparoni, derin pelvik ağrı olmadan da yaygındır. Ağrı genellikle zamanla kötüleşir ve şekli değişebilir[34]. Üriner ve gastrointestinal semptomlar mevcut olduğunda bunlar genellikle döngüseldir. Endometriozis ile ilişkili ağrı üç ana mekanizmaya bağlanmıştır; endometriotik implantlardan kaynaklanan fokal kanamanın etkileri, periton boşluğundaki inflamatuvar sitokinlerin varlığı ve pelvisteki sinirlerin irritasyonu. Nöral inflamasyon veya invazyon, derin infiltran endometriozisi olan kadınların ağrısını açıklayabilirken, yüzeysel hastalığı olan kadınlarda ağrıyı üreten mekanizma olamaz[98]. Hafif hastalıkla ilişkili ağrı daha çok peritoneal sıvıdaki makrofaj ve diğer bağışıklık hücreleri tarafından salınan

inflamatuvar sitokinlerin etkilerinden kaynaklanan inflamasyonla ilgilidir. Ancak pelvik endometriozis ile ağrı semptomlarının sıklığı ve şiddeti ile endometriotik lezyonların lokasyonu, evresi ve morfolojik özellikleri arasında ilişki yoktur[99].

Endometriozis ile ilişkili ağrıya dahil olabilecek ek bir mekanizma, hormonal ortamın ağrı algısını etkilemesi ile ilişkilidir. Endometriotik lezyonlarda aromataz ekspresyonu, over tarafından üretilen östradiol seviyeleri düşük olduğunda bile tekrarlayan ağrıyı açıklayabilir[100].

V. İnfertilite ile Endometriozis İlişkisi

Endometriozis üreme çağındaki kadınların yüzde 10 ila 15'ini etkiler. Endometriozisli kadınların yüzde 30 ila 50'sinin infertiliteden muzdariptir[1]. Tersine infertilite şikayeti ile hastaneye başvuran kadınların yüzde 25 ila 50'sinin de endometriozis olduğu tahmin edilmektedir[101].

Endometriozis doğurganlığı bozmaktadır ve endometriozis ile ilişkili infertilite mekanizmaları belirsizdir. Bu muhtemelen kısmen hastalık aşamasına bağlıdır. Hastalık spektrumu, ektopik dokunun minimal varlığından (örneğin, pelvik periton üzerinde 1 ila 5 mm implantlar) ciddi anatomik bozulmaya örnek verebileceğimiz derin ovarian endometriomaları, pelvik organların obliterasyonu, majör pelvik adezyonlara kadar değişkenlik gösterir. Hafif hastalık inflamatuvar yolları teşvik ederken, ileri hastalık inflamatuvar yanıtı ek olarak anatomik bozulmaya neden olur[1].

Bozulmuş anatomi, ovulasyonu ve ovumun yakalanmasını engelleyebilir. Endometriozisin, pelvik anatominin büyük ölçüde bozulmasıyla sonuçlandığında doğurganlığı azalttığına dair oldukça iyi deneysel kanıtlar vardır. Peritoneal endometrium otogreftleri olan maymunlarda yapılan bir çalışmada kümülatif gebelik oranları, orta veya şiddetli endometriozis (%12) gelişen hayvanlarda, minimal veya hafif hastalığı olan diğer hayvanlara veya (%40) kıyasla önemli ölçüde daha düşük olarak görülmüştür[102].

Prostaglandinlerin, metaloproteinazların, sitokinlerin ve kemokinlerin aşırı üretimi, over, tuba veya endometrial fonksiyonu bozan, follikülogenez, fertilizasyon veya implantasyon bozukluklarına yol açan kronik inflamasyona neden olur. Endometriomaların varlığı sonucunda ortaya çıkan inflamasyon oosit üretimini ve ovulasyonu etkilerken, peritoneal inflamatuvar ortamın kendisi de oositlere ve spermelere zarar verebilir, tubal motilite azaltır ve embriyo üzerinde toksik etkilere sebebiyet verir[103].

İzole tubal faktör infertilitesi olan kadınlarla endometriozisli kadınları kıyaslırsak fertilizasyon ve implantasyon oranları da düşüktür. Endometriozisin fertilité üzerindeki olumsuz etkilerinin yalnızca anatomik faktörlerle ilişkili olmadığını ortaya konmuştur. Doğrudan karşılaştırıldığında, ciddi endometriozisi olan kadınların pik östradiol düzeyi, oosit verimi, gebelik oranı ve implantasyon oranı, hastalığı hafif olan kadınlara göre daha düşüktür[104].

VI. Endometriozis Tanısı

Genel olarak endometriozis tanısı, lezyonların cerrahi olarak vizualizasyonu, ektopik endometrial bezler ve stromanın histolojik kanıtını gerektirir. Endometriozis yaygın bir hastalık olmasına rağmen teşhis edilmesi hala zordur. Endometriozisin patogenezi anlamamızdaki önemli ilerlemelere rağmen, hastalığın tanısı için laparoskopinin güvenilir noninvaziv bir alternatifi henüz yoktur[6].

VI.A Klinik Tanı

Endometriozisin klinik semptomları arasında dismenore, menstrüasyon dışı pelvik ağrı, disparoni, diskezi, siklik bağırsak veya mesane semptomları, infertilite ve kronik yorgunluk yer almaktadır. Endometriozisin spesifik semptomları olsa da semptomlar hastalığı olmayan kadınlarda da sıkça görülebilmektedir. Aynı zamanda endometriozisin irritabl barsak sendromu veya pelvik inflamatuvar hastalık ile bulunabileceğini veya yanlış tanı konulabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir[2]. Yeni başlayan, ilerleyici veya şiddetli dismenore ve ağrı güçlü bir şekilde endometriozisi düşündürür. Endometriozis ile ilişkili dismenore sıklıkla menstrüasyondan önce başlar ve menstrüasyon boyunca, hatta bazen sonrasında da

devam eder. Ağrı genellikle yaygındır, pelvisin derinliklerinde lokalizedir, künttür, sırta ve uyluklara yayılabilir veya rektal basınç, bulantı ve epizodik ishal ile ilişkili olabilir. Ağrı daha yaygın, şiddetli olabilir ve dispareni ile ilişkili olabilir. Ağrısı olan endometriozisi olan kadınların yarısı ila üçte ikisine intermenstrüel ağrı eşlik etmektedir[105].

Kesin tanı için şu anda cerrahi gerekli olsa da siklik, giderek kötüleşen ağrı semptomları bildiren herhangi bir kadında endometriozisten şüphelenilmelidir. Ayrıca endometriozis için kuşku var ise cerrahi değerlendirme ve tedavi düşünülmeden önce, klinik olarak teşhis edilen endometriozisin tıbbi tedavisi uygulanmalıdır[106].

Endometriomasi olmayan, hafif ila orta derecede semptomları olan ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, asetaminofen ve hormonal kontraseptifler gibi düşük riskli ilaçların denenmesini isteyen bireyler için 'varsayımsal tanı' denen bir durum söz konusudur. Tedaviden tanıya gidiş ön planda uygulanmaktadır ancak bahsi geçen ampirik tedaviye yanıtın varlığı veya yokluğu, tanının kesin olarak doğrulanması veya dışlanması olarak yorumlanmamalıdır[107].

Endometriozisli kadınlarda fiziksel bulgular çok değişkendir ve hastalığın lokasyonu ve yaygınlığı ile ilişkili olabilir[108]. Dış genitalya tipik olarak normal olmakla birlikte spekulum muayenesi ile posterior fornikte karakteristik mavi renkli implantlar veya temas halinde kanayan kırmızı proliferatif lezyonları görülebilir. Rektovajinal bölgede bulunan derin infiltran endometriozis palpe edilebilir ancak sıklıkla görülemez ve belirgin belirtilere sahip değildir. Orta ila şiddetli hastalıkta uterus sıklıkla retroverttir ve mobilizasyonu kısıtlıdır, Douglas poşunda obliterasyon yaratabilir. Overde endometriomasi olan kadınlarda hassas, sabit, adneksiyal kitle fark edilebilir. Uterosakral ligamanların fokal hassasiyeti, kalınlaşması, sertleşmesi ve nodüleritesi hissedilebilir. Fizik muayene, en yüksek tanı duyarlılığını menstrüasyon sırasında yapıldığında gösterir. Muayenenin normal oluşu endometriozisi dışlamaz, muayenenin duyarlılığı, özgüllüğü ve öngörücü değeri göreceli olarak zayıftır ve endometriozisi dışlamak için bir araç olarak kullanılmamalıdır[109-111].

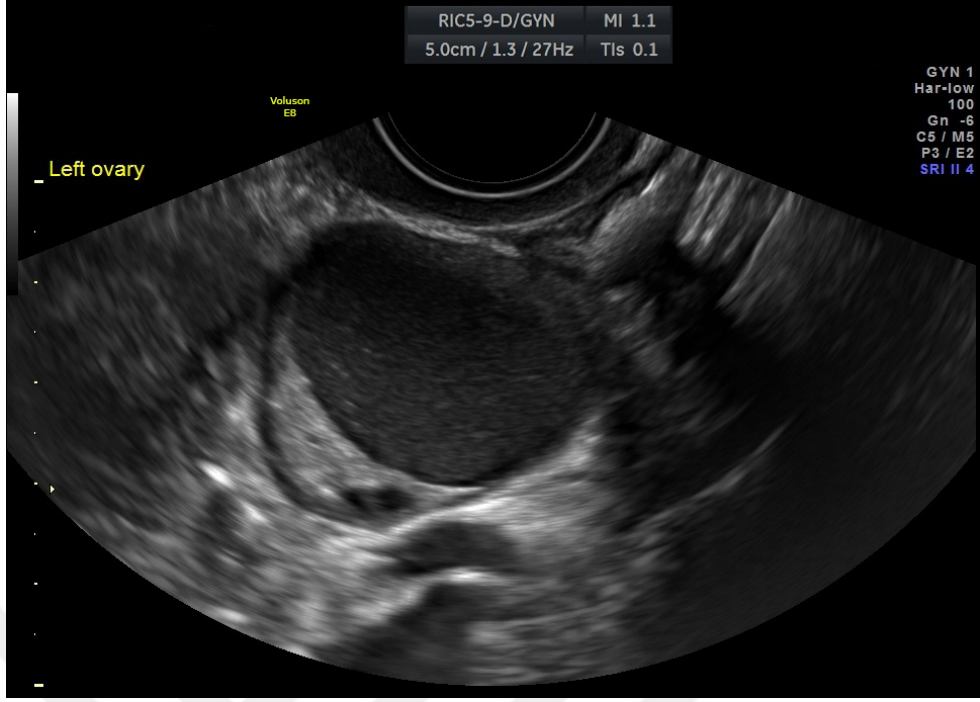
Semptomların, bulguların ve görüntüleme bulgularının kombinasyonu, endometriozisin varsayımsal yani cerrahi olmayan bir tanısını koymak için kullanılabilir. Fiziksel muayene, sonografi ve sistoskopisinde önemli ölçüde rol

oyunmaktadır. Cerrahi dışı bir tanının bileşenlerine baktığımızda ultrasonografik olarak overde endometrioma bulgusu, posterior vajinal fornixsin vizualizasyonu ve rektovajinal lezyonların örneklenmesi, sistoskopik değerlendirme ve duruma göre biyopsisini içermektedir[112, 113].

VI.B Görüntüleme

Görüntüleme histolojik tanının yerini almasa da tipik görüntüleme bulguları tanı konusunda oldukça yardımcıdır aynı zamanda cerrahi planlama için de yol göstericidir. Görüntüleme modalitelerine baktığımızda transvajinal ultrason, endometriozis şüphesi olan bireyleri değerlendirmek için yaygın olarak kullanılır. Uygunluk yoksa, diğer ultrason modaliteleri olan transabdominal veya transperineal yöntem veya manyetik rezonans görüntüleme yararlı olabilir. Duyarlılık ve özgüllük, özellikle rektovajinal endometriozis için benzer olmasına rağmen, MR ile karşılaştırıldığında daha kolay ve daha düşük maliyetli olduğu için transvajinal ultrason genellikle tercih edilir. Ultrasonun duyarlılığı ve özgüllüğü kısmen sonografa bağlıdır[114].

Pelvik endometriozis düşündüren görüntüleme bulguları arasında endometriomalar, rektovajinal septum nodülleri ve mesane nodülleri bulunur. Transvajinal sonografi, rektum veya rektovajinal septumun derin infiltrasyonu olan endometriozis lezyonlarının saptanması için tercih edilir[114]. Transvajinal sonografi ayrıca, yüzde 77 duyarlılık ve yüzde 99'lük özgüllük ile cul-de-sac ve uterosakral bağlar da dahil olmak üzere parametrial derin endometriozis lezyonlarını güvenilir bir şekilde tespit edebilir[115].



Şekil-4 Endometriomannın transvajinal ultrason görüntüsü[116]

VI.C Tanıda miRNA

Kanserlerde, kardiyovasküler bozukluklarda, inflamatuvar hastalıklarda ve jinekolojik hastalıklarda anormal miRNA ekspresyonuna dikkat çekilmiştir. Anormal ekspresyonun olması bize dolaşımında bulunan miRNA'ların hastalık biyobelirteçleri olarak kullanılma düşüncesini sunmuştur[117]. miRNA düzeylerini değiştiren mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır. Serum ve plazma düzeyleri anormal dokularındaki düzeylerle korelasyon göstermektedir. Ötopik dokularda ve ektopik endometriumda bu farklı şekilde eksprese edilir. Mikrodizi ekspresyon profili ayrıca endometriozisli kadınlarda sistemik serum miRNA konsantrasyonlarını da değiştirir. Laparoskopi sırasında endometriozis tanısı konulan ve endometriozisi olmayan kadınlardaki serum örneklerinin miRNA mikrodizisi ve PCR analizi yapılarak birçok miRNA bulunmuştur. Endometrioziste bu diziler anormal şekilde düzenlenmiştir. Bu miRNA'ların ölçümü, endometriozisin erken tespiti ve müdahalesi için yeni, invaziv olmayan bir tanı testini temsil edebilir ancak şu anda geliştirilme aşamasındadır[118].

VI.D Tanıda CA-125

CA-125, çölomik epitelin türevleri tarafından eksprese edilen bir hücre yüzeyi antijenidir. Epitelyal over kanseri olan kadınların izlenmesinde yararlı bir belirteç olarak iyi bilinmektedir. CA-125 seviyeleri sıklıkla endometrioziste yükselmesine karşın, erken gebelikte, normal menstrüasyon sırasında ve akut pelvik inflamatuvar hastalığında, leiomyomu olan kadınlarda da yüksek saptanmaktadır[110].

Genel olarak seviyeler menstrüel fazda en yüksek, siklusun midfoliküler ve periovulatuvar fazlarında ise en düşüktür. Tüm bunlardan dolayı genel olarak serum CA-125 konsantrasyonu, endometriozis tanısı için etkili bir tarama testi olmak için gerekli hassasiyete sahip değildir[119].

VI.E Kesin Tanı Cerrahi

Laparoskopiyle eksize edilen lezyonların histolojik incelemesi endometriozis tanısında altın standart kabul edilir. Endometriotik lezyonların çeşitli görünümüne ilişkin farkındalığın artması sistematik bir muayene ile yapıldığında laparoskopi ile endometriozis tanısı alma sıklığını artmıştır[120]. Klasik peritoneal implant, tipik olarak overlerde ve cul-de-sacda, uterosakral ligamanlardaki peritoneal yüzeylerde gözlenen, etrafında değişen miktarlarda fibrozis bulunan, mavi-siyah "barut yanığı" lezyonudur ve hemosiderin depozitlerini içermektedir[121]. Ancak implantların çoğunluğu atipiktir. Daha az olarak over adezyonlarında, periton defektlerinde veya apendikte lezyon bulunabilir[120]. Kırmızı renkli lezyonlar oldukça vasküler ve proliferatiftir ve hastalığın erken evresini temsil eder, pigmentli lezyonlar ise ilerlemiş hastalıkla koreledir. Her ikisi de metabolik olarak aktiftir ve yaygın olarak semptomlarla ilişkilidir. Beyaz lezyonlar ise az vasküler ve daha az aktiftir, bununla birlikte daha az sıklıkla semptomatiktir[122].

Histolojik kriterler, eksize edilen lezyonların yaklaşık yüzde 50 ila 65'inde endometriozisin cerrahi tanısını doğrulamaktadır[121]. Hemanjiyomlar, mezotelyal hiperplazi, enfeksiyöz nedenlerden kaynaklanan inflamatuvar değişiklikler endometriozis ile karıştırılabilecek lezyonlar arasındadır ve tanı şüpheli olduğunda, yanlış tanıyı önlemek için kuşkulu alanlardan biyopsi önerilir. Negatif bir laparoskopi

endometriozisi dışlamak için nispeten güvenilirdir, ancak mikroskobik hastalığı dışlayamaz[123]. Bu bilgiler ışığında laparoskopi bile endometriozis tanısında altın standart değildir.

Endometriomalara baktığımızda genellikle yüzeyi düz, koyu renkli kistler olarak görünür, tipik olarak adezyonlar ile ilişkilidir. Yoğun kahverengi çikolata benzeri bir sıvı kanama nedeni olan hemosiderinden kaynaklanır. Büyük endometriomalar sıklıkla multiloküledir. Overlerin dikkatli vizualizasyonu genellikle endometriomaların saptanmasında son derece güvenilirdir[124].

VII. Sınıflandırma

Endometriozis için hastalığın hem dağılımını hem de ciddiyetini göz önüne aldığımızda ortak olarak anlaşılacak tek tip bir sınıflandırma sisteminin faydalı olacağı sonucu ortaya çıkmaktadır. Geçerli bir tek tip sınıflandırma, farklı merkezlerde gerçekleştirilen tedavi denemelerinin sonuçlarının karşılaştırılması için de çok önemlidir.

Tarihçesini inceleyecek olursak 1979'da Amerikan Fertilite Derneği (şimdi Amerikan Üreme Tıbbı Derneği, ASRM), laparoskopi veya laparotomideki cerrahi bulgulara dayanan ve malign hastalıkları derecelendirmek için kullanılanlardan modellenen bir sınıflandırma sistemini tanıttı. Bu sistem, lezyonların ve ilgili adezyonların boyutuna, derinliğine ve konumuna göre bir puanlama yapmaktaydı[125]. Sınıflandırma sistemi, endometriozisin değişen morfolojisini ağrıyı ve infertiliteyi de dahil ederek prognostik değeri geliştirmek üzere 1985 ve 1996'da yenilenmiştir[126, 127].

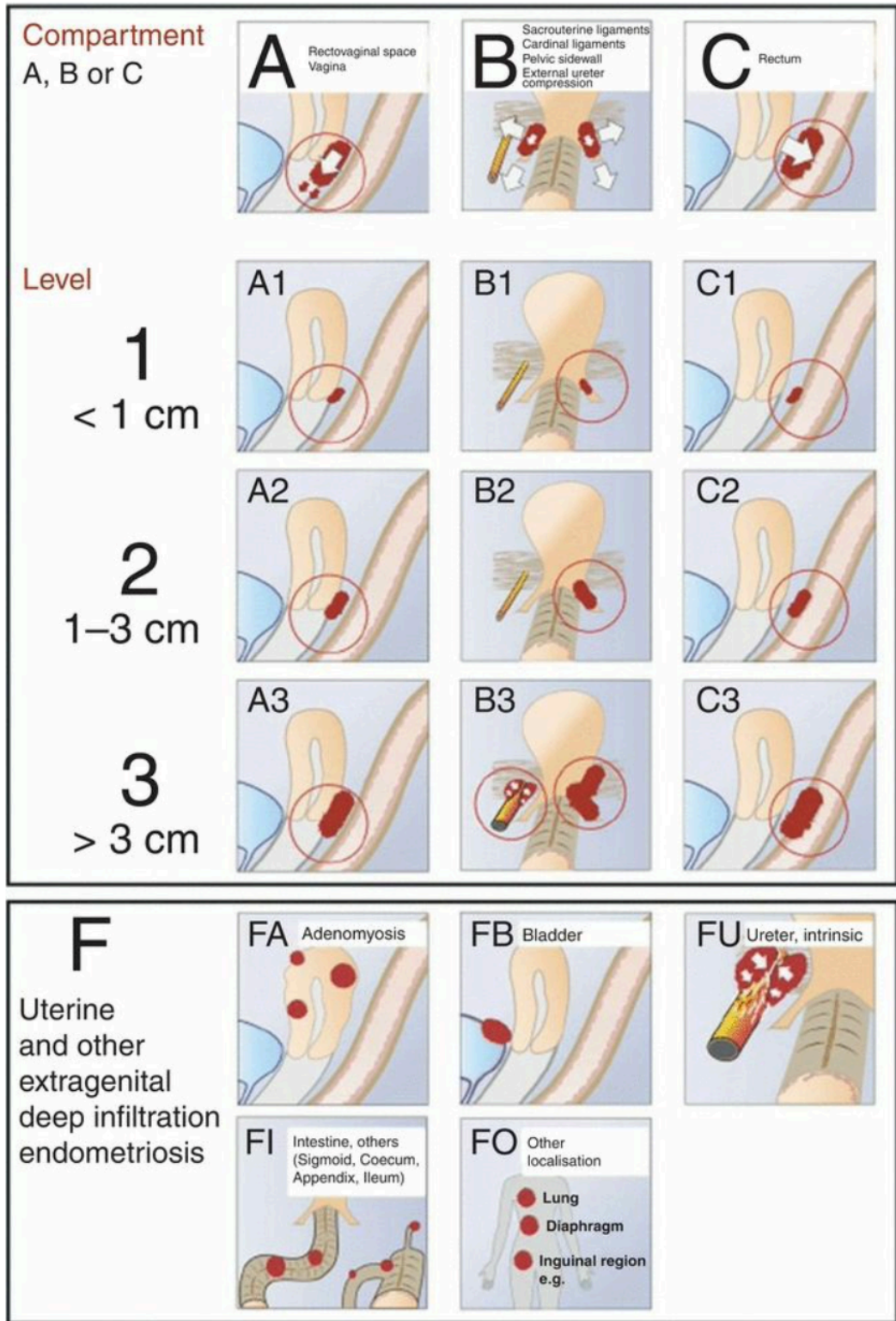
2005 yılında derin infiltran lezyonları daha iyi tanımlamak için Enzian sınıflandırma sistemi geliştirildi. ASRM sınıflandırması gibi, dört aşamadan oluşur.

Evre I: Minimal endometriozis – peritoneal yüzeyde önemli adezyonların eşlik etmediği izole yüzeysel hastalık

Evre II: Hafif endometriozis-peritoneal yüzey ve overlerde dağınık yüzeysel hastalık, toplamda 5 cm'den küçük, önemli bir ilişkili adezyon yok

Evre III: Orta dereceli endometriozis fallop tüplerini ve/veya overleri içeren yapışıklıklar ile ilişkili olabilen hem yüzeysel hem de invaziv (>1 cm endometriomalar dahil) multifokal hastalık

Evre IV: Şiddetli endometriozis çok odaklı hastalık, hem yüzeysel hem de invazif, büyük endometriomaları da içeren, genellikle fallop tüplerini, overleri ve cul-de-sac'ı içeren hem ince hem de yoğun adezyonlarla ilişkilidir[128].



Şekil-5 ENZIAN sınıflama sisteminin şematik gösterimi[128]

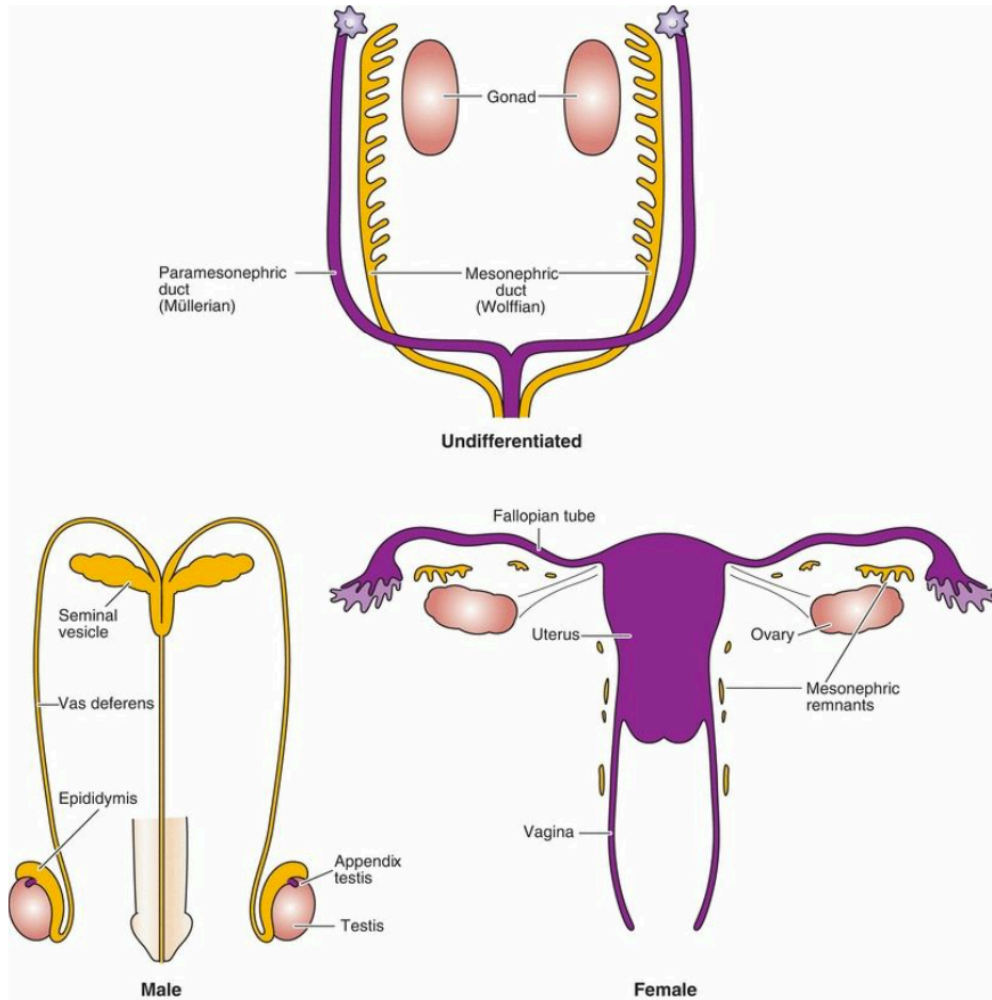
2009 yılında, endometriozisli 579 infertil hastadan toplanan klinik ve cerrahi verilerin analizinden sonra IVF olmaksızın gebeliği en iyi öngören faktörleri birleştirilerek endometriozis fertilité indeksi (EFI) adı verilen yeni bir evreleme sistemi önerildi. EFI skoru 0-10 arasında puanlama önerir ve 0 en kötü prognozu temsil ederken ve 10 en iyi prognozu temsil eder. 222 hastadan karşılaştırılabilir veriler toplanarak, her biri için skor hesaplanarak ve gerçek ile öngörülen gebelik oranları arasında iyi bir korelasyon gözlemlenerek doğrulandı. Yeni evreleme sisteminin eski sınıflandırma sistemlerinde bulunmayan temel nokta tubaların, fimbriyaların ve overlerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesine dayanan fonksiyonel anatominin nicel ölçümüdür. EFI skoru, ameliyattan sonraki 3 yıl boyunca kümülatif gebelik oranlarını öngörür ve bu oranlar yüzde 10'luk düşük bir değerden (EFI 0-3) yüzde 75'lik yüksek bir değere (EFI 9-10) kadar değişir. Sonuçta cerrahi olarak endometriozis tanısı konan infertil hastalarda tedavi planlarının geliştirilmesinde klinik bir araç olarak ortaya çıkmıştır[129].

2017 yılında Dünya Endometriozis Derneği endometriozisin sınıflandırılması konusunda fikir birliği bildirimleri geliştirdi. Bu yenilenmiş ASRM kriterlerini, Enzian ve EFI sınıflandırma sistemlerini içerir. Bu sınıflandırmanın amacı ameliyattan net bilgi elde edilmesini sağlamanın yanı sıra, hastaların teşhislerini anlamalarını geliştirmek için kullanılmaktadır[130].

VIII. Anti Müllerian Hormon

AMH; inhibin ve aktivini içeren glikoprotein farklılaşma faktörlerinin dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesinin bir üyesidir. Genital kanal farklılaşmasını regüle eder ve gelişiminin hormonal kontrolü Alfred Jost'un klasik deneyleriyle kurulmuştur. Onun dönüm noktası niteliğindeki çalışmaları, testis tarafından üretilen hormonların, erkekte hem iç hem de dış cinsel organdaki cinsel farklılaşmayı yönlendirdiğini göstermiştir[131]. Müllerian kanalların oluşumunu engelleyen anti-müllerian hormon, 7. haftadan başlayarak Sertoli hücre farklılaşması sırasında salgılanır. Müllerian kanalların yüzeyinde bulunan ilgili tip II reseptörlerine etki ederek 8 hafta boyunca ipsilateral gerilemelerine neden olur. Ekspresyonu yalnızca

19p13.3 kromozomu üzerinde yer alan AMH geni tarafından regüle edilir. 19p13.3 kromozomunda yer alan AMH genindeki mutasyonlar, fenotipik olarak normal erkeklerde uterus, fallop tüpleri ve vajinanın üst kısmının varlığıyla karakterize edilen kalıcı müllerian kanal sendromuna neden olur. İç genitalya dişiğe yönelme eğilimine sahiptir. Y kromozomunun ve fonksiyonel testisin yokluğunda, AMH eksikliği müllerian sistemin korunmasına ve fallop tüplerinin, uterusun ve üst vajinanın gelişmesine izin verir[132].



Şekil-6. Erkek ve dişi embriyosunda iç genitalya gelişimi[131]

Geç fetal yaşamında, dimorfik AMH ekspresyon paterni, over içindeki granüloza hücreleri tarafından AMH üretilmeye başlandığında kaybolur. Müllerian kanal farklılaşması bu noktada tamamlandıği için zamanlaması iyi koordine edilmiştir.

20. yüzyılın sonlarına kadar, AMH'nin fonksiyonunun uzun yıllar boyunca intrauterin fetal cinsel farklılaşmayla sınırlı olduğu düşünülüyordu. Daha sonra diğer keşifler, AMH'nin doğum sonrası over fizyolojisinde önemli bir rol oynadığını ortaya çıkardı[133].

AMH'nin temel işlevi erkek embriyonik cinsiyet farklılaşması sırasında müllerian kanalın gerilemesine neden olmak olsa da AMH erken primordial foliküllerin granüloza hücrelerinde tespit edilir ve küçük antral foliküllerde en yüksek konsantrasyonlara ulaşır[8]. AMH'nin parakrin aktivitesi, FSH ile uyarılan folikül büyümesini inhibe eder, böylece daha küçük foliküllerin büyümesini baskılar ve baskın folikülün ortaya çıkmasına izin verir. Bu aktivitelerden dolayı dolaşımdaki AMH seviyesi büyüyen foliküllerin sayısını yansıtır ve kandaki AMH konsantrasyonu over rezervinin ölçüsüdür. Prognostik bir belirteçtir[9].

AMH seviyeleri gonadotropinlerden veya seks steroidlerinden göreceli olarak etkilenmez ve aynı zamanda ölçümü bireyin adet döngüsünün herhangi bir gününde güvenilirdir, ancak hormonal kontraseptiflerin kullanımı gibi uzun süreli ovarian supresyon dolaşımdaki AMH seviyelerinin yalancı olarak daha düşük olmasına neden olabilir[10]. Yüksek FSH seviyelerin over rezervinin azalmasıyla ilişkili olduğunu bilmekteyiz ancak bunun aksine yüksek AMH seviyeleri güvenilirdir. Amenore durumundan saptanamayan AMH düzeyi, amenore mekanizması olarak over rezervinin düşüklüğü açısından oldukça anlamlıdır. Buna karşılık, amenore ile ilişkili olarak 5 ng/ml'nin üzerindeki değerler, amenore için polikistik overi düşündürür[11].

IX. Endometrioma ile Over Rezervi İlişkisi

Endometrioma, over içindeki ektopik endometrial dokudan kaynaklanan kistik bir kitledir. Endometriozis hastaları üzerine yapılan bir çalışmada adezyonların ve uterus pozisyonunun yerinin tespiti için laparoskopi kullanılmış ve ektopik

endometriyumun anatomik dağılımını yeniden değerlendirmiştir ve yüzde 50'ye varan tek taraflı veya bilateral endometrioma saptanmıştır[15].

Endometriomayı çıkarmak için over cerrahisi yapmak (kistektomi), AMH seviyeleri ile değerlendirildiği gibi azalmış over rezervi ile ilişkili olsa da sayılabilen antral folikül sayısını etkilememektedir. AMH'nin düşüşünün cerrahi olarak travma ile mi yoksa normal over dokusu ve foliküllerinin çıkarılması nedeniyle mi düşüp düşmediği hala soru işaretidir[14].

Cerrahinin mükerrer oluşu over rezervi kaybını dramatikleştirir. Tekrarlayan endometriomalar için ikinci cerrahi, sağlıklı over dokusuna ve over rezervine birinci ameliyattan daha çok zarar vermektedir[134].

Kistektomi veya endometriozis cerrahisi geçirmese bile endometrioması olan hastalardaki over rezervi düşüşünün sağlıklı popülasyonla karşılaştırılmasında çelişkili sonuçlar vardır. Endometriomanın kendisinin over rezervi üzerindeki etkisi hala net olarak anlaşılmış değildir[12, 13].Olasılıkları gözden geçirdiğimizde endometriomanın kendisinin çevredeki dokuda immünolojik sistemi harekete geçirmesi ile serbest oksijen radikalleri, proteolitik enzimler gibi overe zarar verebilecek maddelerin artması düşünülebilir. İmmun akışın değişmesiyle dengedeki antioksidan yapının azalması ve reaktif oksijen radikalleri gibi moleküllerin azalmaması buna katkıda bulunabilmektedir. Bu denge bozulduğunda ise protein oksidasyonu, DNA hasarı gibi patolojik durumlar ortaya çıkar. Endometrioma kist sıvısında dokudaki hasarı bize yansıtan laktat dehidrogenaz enzimi ve DNA hasar belirteci olan 8-hidroksideoksiguanozin miktarı, diğer over kistlerindeki sıvı ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur[135, 136].

AMH seviyesi doğal gebe kalma olasılığını tahmin etmezken IVF'den sonra canlı doğumu öngörür. Endometrioma, AMH seviyelerini ve overde eksojen folikül uyarıcı hormon stimülasyonu ile alınan folikül sayısını azaltabilse de, endometriomaların IVF'den sonra gebe kalma veya canlı doğum oranlarını olumsuz yönde etkilediği görülmemektedir[137].

Ovarian endometrioması olan endometriozis olgularında over rezervinin normal popülasyona oranla daha düşük olma eğilimi bilinmektedir. Karadağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometrioması olan hastaların yaşa göre over rezervinin sağlıklı popülasyonda kıyasla daha düşük olduğu belirlenmiştir[138]. Buna ek olarak endometrioma nedeniyle uygulanan over cerrahisinin over rezervinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Younis ve arkadaşlarının 2022’de yaptığı bir metaanaliz çalışmasıyla Goodman ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı bir prospektif kontrollü çalışmada endometriomaların cerrahi eksizyonunun over rezervi üzerindeki zararlı etkilerini gösterilmiştir. Muzii ve arkadaşlarının yaptığı prospektif kontrollü bir çalışmada ise bahsi geçen cerrahinin mükerrer olmasıyla over rezervindeki düşüşün çok daha dramatik olduğu ortaya konmuştur[14, 134, 139].

Konservatif takip edilen endometriomaların over rezervinde normal popülasyona oranla daha hızlı bir düşüşe yol açıp açmadığı ile ilgili literatürdeki veriler kısıtlıdır. Kasapoğlu ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı randomize kontrollü endometriomalı 40 hastadaki AMH seviyelerini kontrol grubu olan endometrioması olmayan 40 sağlıklı, yaşı uyumlu kontrol bireyi ile karşılaştıran bir çalışmada 6 aylık bir takipte daha büyük AMH düşüşü saptanmıştır (%26'ya karşı %7).

Biz de bu çalışmalar ve bilgiler ışığında çalışmamızda konservatif olarak takip edilen endometrioması olan olgularda anti müllerian hormon seviyelerindeki düşüşün adneksiyal bir patolojisi olmayan kontrol grubu ile karşılaştırılmasını amaçladık.

Özetleyecek olursak cerrahi geçirmemiş, tek taraflı veya bilateral endometrioması olan hastalar için sağlıklı popülasyona göre over rezervinin göstergesi olan AMH seviyesinin düşüşü ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda AMH seviyesinin takibi için daha kısa süreli zaman aralıkları (6 aylık) kullanılmıştır. Bu çalışmada diğerlerinden farklı olarak 60 aya kadar olan takipleri kullandık.

GEREÇ ve YÖNTEM

I. Çalışmanın Özellikleri

Bu retrospektif çalışmaya İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvurmuş iki grup dahil edilmiştir. İki grup da 21-40 yaş arasından (21 ve 40 dahil) seçilmiştir. Bu grupları tanımlayacak olursak ilk grup endometriomasi tarafımızca görüntüleme ile saptanmış olan hasta popülasyonunu içermektedir. İkinci grup ise kontrol grubu olarak çalışılmış gruptur ve tarafımızca görüntüleme yapılarak adneksiyal patolojisi olmayan sağlıklı popülasyonu içerir.

Çalışma retrospektif olduğu için hastalardan herhangi bir onam almaya gerek duyulmamıştır. Hastaların kişisel bilgileri ise kişisel verilerin korunması kapsamında anonimleştirilmiştir.

Endometrioma ve endometriozisin kesin tanısı patolojik verifikasyon gerektirmektedir. Bu nedenle çalışma grubu seçimin için tarafımızca yapılan görüntülemelerin herhangi bir kuşkuya yer bırakmayacak şekilde seçilmesine önem verilmiştir. Dışlama kriterleri, hasta bilgilerinin yeterliliği gibi hususlar göz önüne alınarak endometrioma grubuna 72 hasta seçilmiştir.

II. Araştırma Protokolü

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji Bilim Dalı tarafından tek merkezli olarak yapılmıştır. Çalışmada Haziran 2024 ve Haziran 2019 tarihleri arasında hastanemize başvurmuş ovarian bir nedenle cerrahi geçirmemiş endometriomasi olan ve kontrol grubu olarak adneksiyal patolojisi olmayan hastaların minimum 6 maksimum 60 ay olan AMH değerlerindeki değişimin karşılaştırılması yapılmıştır. Endometrioma hastalarında yaşa göre over rezervini öngörmek ve duruma göre bu öngörü ile düşük over rezervinin zararlarını minimize edecek önlemlerin alınması amaçlanmıştır. Çalışmada hastaların geçmişe dönük değerleri ve bilgileri kullanılmış ve çalışma retrospektif gözlemsel çalışma olarak devam etmiştir.

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine başvurmuş hastaların over rezervi göstergesi olan AMH değerleri kullanılmıştır.

III. Etik Kurul Onayı

Etik kurulun onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik Kurulunun 02.07.2024 tarihli 2627933 nolu toplantı kararı ile alınmıştır.

Çalışmadan kullanılan veriler sadece bilimsel araştırmaya yönelik olarak kullanılmış olup hastaların kimlik bilgileri, demografik özellikleri, laboratuvar sonuçları, muayeneleri İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı dışındaki herhangi bir kurum, tüzel veya gerçek kişi ile paylaşılmamıştır. Çalışmanın tüm aşamalarında etik ve deontoloji göz önünde bulundurulduğu için sekonder bir kazanç amacı güdülmemiştir. Yalnızca bilimsel kaygılarla hazırlanmıştır, herhangi bir bias olmamasına özen gösterilmiştir.

IV. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Çalışma grubu için dahil edilme kriterinde İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerimden herhangi birine başvurmuş olan, 21-40 yaş arası, ultrason ve başka bir görüntüleme yöntemi ile endometrioma varlığının saptanmış olması göz önünde bulundurulmuş, aynı şekilde kontrol grubu için de görüntüleme yöntemi ile adneksiyal patolojisi olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Dışlama Kriterleri:

1. 21 yaşından küçük kadınlar
2. 40 yaşından büyük kadınlar
3. Ovarian cerrahi geçmişi olan hastalar
4. Endometrioma dışında ovarian patolojisi olan kadınlar

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ve Q-Q plot grafiği ile değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılmamasından dolayı non-parametrik testler ile istatistiksel karşılaştırmalar yapılmış ve betimleyici istatistikler medyan (min:max) olarak verilmiştir. Gruplar içi karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Gruplar arasında karşılaştırmalar ise Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Gruplar arasında başlangıca göre değişimlerin karşılaştırması, başlangıca göre ikinci ölçümün yüzde değişim değerleri [$\text{yüzde değişim} = (\text{son-ilk})/\text{ilk}$] hesaplanarak yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde SPSS v25 paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $\alpha=0,05$ alınmıştır.

BULGULAR

Endometrioma grubunda kist sayısı, kist boyutu ve hormonal supresyon dağılımı Tablo-1 de verilmiştir.

Tablo 1: Endometrioma grubunun dağılımı

| | | n | % |
|------------------------------|-----------|----|------|
| Kist Sayısı | Tek | 42 | 58,3 |
| | Bilateral | 30 | 41,7 |
| Kist Boyutu | <5 | 36 | 50,0 |
| | ≥ 5 | 36 | 50,0 |
| Hormonal supresyon uygulanan | Yok | 47 | 65,3 |
| | Var | 25 | 34,7 |

Endometrioma grubu ile kontrol grubu arasında yaş bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Kontrol grubunun yaş medyan değeri kontrol grubunda endometrioma grubuna göre daha yüksektir. (Tablo 2)

Endometrioma grubu ile kontrol grubu arasında süre bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır. (Tablo 2)

Tablo 2: Gruplar arasında yaş ve süre karşılaştırması

| | Endometria (n=72) | Kontrol (n=112) | p |
|------|-------------------|-----------------|-------|
| | Medyan(Min:Max) | Medyan(Min:Max) | |
| Yaş | 29(21:39) | 31(21:39) | 0,002 |
| Süre | 17,5(6:57) | 13(6:57) | 0,143 |

Kontrol grubunda AMH1 ile AMH2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkinci ölçümde birinci ölçüme göre AMH değerlerinde azalma gözlenmiştir (Tablo-3).

Endometrioma grubunda AMH1 ile AMH2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkinci ölçümde birinci ölçüme göre AMH değerlerinde azalma gözlenmiştir (Tablo-3).

Kist sayısı tek olanlarda AMH1 ile AMH2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkinci ölçümde birinci ölçüme göre AMH değerlerinde azalma gözlenmiştir (Tablo-3).

Kist sayısı bilateral olanlarda AMH1 ile AMH2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkinci ölçümde birinci ölçüme göre AMH değerlerinde azalma gözlenmiştir (Tablo-3).

Kist boyutu <5 olanlarda AMH1 ile AMH2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkinci ölçümde birinci ölçüme göre AMH değerlerinde azalma gözlenmiştir (Tablo-3).

Kist boyutu ≥ 5 olanlarda AMH1 ile AMH2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. İkinci ölçümde birinci ölçüme göre AMH değerlerinde azalma gözlenmiştir (Tablo-3).

Tablo 3: AMH değerlerinin birinci ölçüm ve ikinci ölçüm karşılaştırması

| | | AMH1 | AMH2 | p |
|--------------------------------|---------------------|------------------|------------------|--------|
| Grup | Kontrol (n=112) | 2,58(0,02:15,00) | 2,24(0,06:11,11) | <0,001 |
| | Endometrioma (n=72) | 2,44(0,19:8,74) | 1,80(0,04:10,50) | <0,001 |
| Kist sayısı | Tek (n=42) | 2,40(0,19:8,74) | 1,62(0,04:10,50) | <0,001 |
| | Bilateral (n=30) | 2,61(0,45:7,64) | 1,91(0,58:5,90) | 0,007 |
| Kist boyutu | <5 (n=36) | 2,28(0,19:8,74) | 1,59(0,04:10,50) | 0,001 |
| | ≥ 5 (n=36) | 2,57(0,61:7,22) | 1,99(0,30:7,57) | 0,003 |
| Hormonal supresyon uygulanması | Yok (n=47) | 2,55(0,19:7,77) | 1,56(0,04:4,41) | <0,001 |
| | Var (n=25) | 2,25(0,23:8,74) | 2,01(0,56:10,50) | 0,798 |

AMH değerlerinde kontrol grubunda başlangıca göre ikinci ölçümde %18,07'lik bir azalma, endometrioma grubunda ise %22,62'lik azalma gözlenmiştir. İki grup arasında başlangıca göre ikinci ölçümdeki AMH değerlerinde yüzde değişim değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo-4).

AMH değerlerinde kist sayısı tek olanlarda başlangıca göre ikinci ölçümde %23,30'luk bir azalma, bilateral olanlarda ise %19,80 azalma gözlenmiştir. İki grup arasında başlangıca göre ikinci ölçümdeki AMH değerlerinde yüzde değişim değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. (Tablo-4).

AMH değerlerinde kist boyutu $5 >$ olanlarda başlangıca göre ikinci ölçümde %23,30'luk bir azalma, ≥ 5 olanlarda ise %22,44 azalma gözlenmiştir. İki grup arasında başlangıca göre ikinci ölçümdeki AMH değerlerinde yüzde değişim değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo-4).

AMH değerlerinde hormonal supresyon uygulanmayanlarda başlangıca göre ikinci ölçümde %38,92'lik bir azalma, uygulananlarda ise %3,01'lik bir azalma gözlenmiştir. Hormonal supresyon uygulanmayanlarda uygulananlara göre başlangıca göre AMH değerlerinde daha fazla azalma gözlenmiştir. İki grup arasında başlangıca göre ikinci ölçümdeki AMH değerlerinde yüzde değişim değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo-4).

AMH değerlerinde hormonal supresyon uygulanmayanlarda başlangıca göre ikinci ölçümde %38,92'lik bir azalma, kontrol grubunda ise %18,07'lik bir azalma

gözlenmiştir. Hormonal supresyon uygulanmayanlarda kontrol grubuna göre başlangıca göre AMH değerlerinde daha fazla azalma gözlenmiştir. İki grup arasında başlangıca göre ikinci ölçümdeki AMH değerlerinde yüzde değişim değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo-4).

AMH değerlerinde hormonal supresyon uygulananlarda başlangıca göre ikinci ölçümde %3,01 bir azalma, kontrol grubunda ise %18,07'lik bir azalma gözlenmiştir. Hormonal supresyon uygulananlarda kontrol grubuna göre başlangıca göre AMH değerlerinde daha az azalma gözlenmiştir. İki grup arasında başlangıca göre ikinci ölçümdeki AMH değerlerinde yüzde değişim değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (Tablo-4).

Tablo 4: Gruplar arasında başlangıca göre ikinci ölçümdeki değişimin karşılaştırması

| | | n | AMH değişim % | p |
|------------------------------|--|-----|-----------------------|--------|
| Grup | Kontrol | 112 | -18,07(-86,72:215,79) | 0,154 |
| | Endometrioma | 72 | -22,62(-82,22:143,48) | |
| Kist sayısı | Tek | 42 | -23,30(-82,22:143,48) | 0,411 |
| | Bilateral | 30 | -19,80(-73,82:128,57) | |
| Kist Boyutu | <5 | 36 | -23,30(-82,22:143,48) | 0,710 |
| | 5≥ | 36 | -22,44(-66,78:128,57) | |
| Hormonal supresyon uygulanan | Yok | 47 | -38,92(-82,22:76,67) | <0,001 |
| | Var | 25 | -3,01(-66,85:143,48) | |
| | Endometrioma hormonal supresyon uygulanmıyor | 47 | -38,92(-82,22:76,67) | 0,001 |
| | Kontrol | 112 | -18,07(-86,72:215,79) | |
| | Endometrioma hormonal supresyon uygulanıyor | 25 | -3,01(-66,85:143,48) | 0,021 |
| | Kontrol | 112 | -18,07(-86,72:215,79) | |

TARTIŞMA

Endometriozis, uterusun dışında endometriuma benzeri dokunun olmasıyla, pelvik ağrı ve infertilite ile ilişkili kronik bir jinekolojik hastalıktır. Ektopik endometrial doku genellikle pelviste ortaya çıkar. Over içindeki ektopik endometrial dokudan kaynaklanan kistik kitle varlığında bu endometrioma ismini alır[15, 140].

Endometrioma ile over rezervinin ilişkisi hala çelişkili sonuçlarla devamlılığını sürdürmektedir. Endometriomanın kendisinin çevredeki dokuda immünolojik sistemi harekete geçirmesi ile overdeki foliküllere zarar verebilecek maddelerin arttığı varsayılarak, dengedeki antioksidan yapının azalması ve reaktif oksijen radikalleri gibi moleküllerin artması ile hastanın herhangi bir şekilde overian cerrahi geçirmese bile sağlıklı popülasyona kıyasla over rezervinin daha hızlı düşeceği sonucu teorik olarak çıkarılabilir[135].

Bu bilgilerden faydalanarak biz de endometrioma tanısı konmuş hastaların over rezervlerindeki azalmanın; sağlıklı popülasyon ile karşılaştırılmasını tasarladık. Bunu için over rezervinin menstrüasyonun herhangi bir gününde bakılabilecek, anlamlı farklılık yaratmayacak olan AMH değerini kullandık.

Literatüre baktığımız zaman Kasapoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometriomalı 40 kadın ve 40 tane de yaşı uyumlu sağlıklı kontrol grubunu belirlenerek 6 ay arayla iki kez serum AMH bakılarak değerlendirme yapılmış serum AMH seviyesi, endometrioma grubunda 2,83 (0,70–4,96) ng/ml ve kontrol grubunda 4,42 (2,26–5,57) ng/ml idi. Serum AMH düzeyindeki medyan yüzde düşüş endometrioma grubunda %26,4 (%11,36-%55,41) ve kontrol gruplarında %7,4 (%11,98, %29,33) olmuştur. Endometriomalı kadınlar, sağlıklı kadınlarda olduğundan daha hızlı olan serum AMH düzeylerinde ilerleyici bir düşüş yaşarlar sonucuna varılmıştır[12]. Bu çalışmada periyot olarak yalnızca 6 ay gibi kısa bir zaman dilimi ve 40+40 gibi sınırlı bir hasta popülasyonu tercih edilmiştir. Başka bir yönünde de hasta tercihi yaparken hormonal supresyon uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bizim çalışmamızda hormonal supresyon uygulanan endometriomalı hastalar ile sağlıklı popülasyon karşılaştırıldığında sonuç bu çalışma ile paraleldir,

ancak tüm hastalar dahil edildiğinde zamanla AMH düşüşünün endometriomalı hastalar ile sağlıklı hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Bir endometrioma varlığında azalmış bir over rezervi hipotezini desteklemek için literatürde yetersiz kanıtlar mevcuttur. Endometriomaların cerrahi eksizyonundan önce ve sonra antral folikül sayısını over rezervinin bir belirteci olarak değerlendiren yakın tarihli bir meta-analiz, tek taraflı endometriomalı hastalarda, antral folikül sayısının, antralateral, sağlıklı overe kıyasla cerrahi geçirmemiş kist ile bölgede daha düşük olduğunu gösterse de kanıtlar yeterli değildir. Muzii ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir metaanaliz çalışmasında, endometriomalı grup ve sağlıklı grubun AMH düzeylerinin ortalama değerlendirilmesini amaçlamıştır. Ayrıntılı olarak değerlendirilen 39 çalışmadan 17'si, endometriomalı toplam 968 ve sağlıklı 1874 hasta için dahil edildi. AMH, cerrahi geçirmemiş endometriomalı olan hastalarda endometriomalı olmayan hastalara kıyasla anlamlı olarak daha düşüktü (ortalama fark $-0,84$, %95 güven aralığı [CI] $-1,16$ ila $-0,52$)[141]. Bizim çalışmamız da buna paraleldir. Ancak over rezervinin zaman içinde sağlıklı popülasyona daha hızlı azaldığını söylemek için bu yeterli değildir.

Maggiore ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da endometriotik over kistleri, etkilenen overde spontan yumurtlamayı olumsuz etkiler mi sorusu üzerinde durulmuştur. Bu çalışma, düzenli adet döngüsü ve 20 mm üzeri tek taraflı over endometriomalı olan üreme çağındaki 244 kadında 1199 döngüde ovulasyon izlendi. Hastaların %55'ünde sol, %44,7'sinde sağ endometrioma vardı ($p = 0,024$). Endometriomaların ortalama (\pm SD) çapı 5,3 cm ($\pm 1,7$ cm) idi. Sağlıklı overde 596 döngüde (%49,7; %95 CI, %46,8-52,6) ve etkilenen overde 603 döngüde (%50,3; %95 CI, 47,1-53,2; $p = 0,919$) meydana geldiği saptanmıştır. Endometriotik kistlerin, hacimleri ne olursa olsun, etkilenen overde spontan yumurtlama oranını etkilemediği sonucuna varılmıştır[13].

Karadağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometrioma büyüklüğü ve bilateralliğin over rezervi üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Tek taraflı endometrioması olan 50 hasta, bilateral 30 hasta ve overian patolojisi olmayan 60 kadın dahil edilmiştir. AMH düzeyleri ölçülüp antral folikül sayısı belirlenmiştir. Bilateral endometriomalı hastaların tek taraflı olanlara göre daha düşük AMH

düzeyleri saptanmıştır. Endometrioma boyutu ile AMH düzeyi arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır[138]. Bu çalışmada da AMH düzeyi takibi yapılmamış ve zamanla endometrioma hastalarının over rezervinin daha çok düşüp düşmeyeceği belirsiz kalmıştır.

Çalışmamızda birkaç limitasyon mevcuttur. Bunlardan birine örnek vermek gerekir ise örneklem büyüklüğüdür. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilmeye çalışılan tüm hastaların AMH değerlerinin olmaması, ek hastalıkları, operasyon geçmişi net olmamasıdır. Diğer çalışmalara kıyasla daha büyük örneklem büyüklüğü olsa da hasta sayısı sonraki çalışmalarda arttırılarak ideale daha yakın bir sonuç elde edilebilir. Bunların haricinde AMH takiplerinde süre homojen olsa da yaş az bir farkla heterojendi [endometrioma 29(21:39) kontrol (31(21:39) p:0,002]. Hastalara hormonal supresyon uygulanıp uygulanmadığı detaylı olarak kaydedildi. Kontrol grubundan hiçbirine hormonal supresyon uygulanmamakta, endometrioma grubunda ise 25 hastaya hormonal supresyon uygulanmaktaydı. Bu 25 hastaların yalnızca 2'sine ilk AMH bakıldığı sırada hormonal supresyon uygulanmaktaydı, 25 hastanın tamamında son bakılan AMH sırasında hormonal supresyon uygulanmaktaydı. Bu durum da sınırlama olarak görülebilir. Etnik köken farklılıkları gibi katılımcıların AMH düzeyini etkileyebilecek bağımsız faktörler bulunmaktadır.

Her ne kadar sınırlandırmalardan söz edilse de endometrioması olan hastalarda AMH takibini 60 aya kadar detaylandıran ilk çalışma olma özelliğini barındırmaktadır. Diğer çalışmalardan farklı olarak biz bu çalışmaya hormonal supresyon uyguladığımız hastaları da dahil etmemiz güçlü yönü olarak karşımıza çıkmaktadır. Sağlıklı popülasyonun seçilme kriterlerinde tesadüfi seçim kullanılmış ve hiçbir taraf tutmaya yer verilmemiştir. Aynı zamanda karşılaştırma için yaşa göre AMH persantil grafikleri kullanılmamış ve çalışmanın gücünü arttıracak toplumdaki değerlerin takibi kullanılmıştır. Çalışmada endometriomanın alt grupları detaylı olarak incelenmiş bilateral veya tek oluşu, kistin boyutunun 5 cm.den büyük eşit veya küçük olması gibi alt gruplar da kendi içlerinde karşılaştırılmıştır. Over rezervinin kaliteli göstergelerinden ve menstrüel dönemden etkilenmeyen nicel bir parametre olan AMH kullanılmıştır. Çalışmada minimum 6 ay maksimum 60 ay takipler planlanmış olup kontrol grubu ve endometrioma hastalarının sürelerinin homojen olması çalışmanın gücünü arttırmaktadır (p:0,143).

SONUÇ

Endometrioma hastaları ve kontrol grubunun ilk AMH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmese de endometrioma grubunun ilk AMH değeri düşük olarak görülmüştür. [endometrioma:2,43 kontrol:2,57 (p:0,492)] Sonuçta bizim çalışmamızda endometrioma varlığında over rezervinin zamanla azalmasının sağlıklı popülasyondan farklı olmadığını gösterse de alt gruplara baktığımızda hormonal supresyon uygulanmayan endometrioma hastalarının over rezervinin anlamlı olarak daha hızlı azaldığını söyleyebiliriz. Bilateral veya tek taraflı oluşu, kist boyutu istatistiksel olarak over rezervi düşüğünü anlamlı olarak etkilememektedir. Öne sürülen hipotezin kanıtı için daha büyük örneklem büyüklüğüne gereksinim vardır. Çalışmanın bir yan sonucu da hormonal supresyon uygulanan hastaların over rezervinin düşüğünün hem hormonal supresyon uygulanmayan sağlıklı bireylerden hem de endometrioma hastalarından daha az olduğu yönündedir. Bu da bizim karşımıza hormonal supresyon uygulanmasının over rezervi üzerinde koruyucu bir etkisinin olabileceği düşüncesini getirir. Çalışmadan çıkarılacak önemli sonuç hormonal supresyon uygulanmasının endometrioma hastalarında over rezervi üzerine koruyucu bir etkisinin olduğudur. Bu yan sonuç ile daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip popülasyon ile çalışma gerekmektedir ve yeni çalışmaların önünü açması açısından değerlidir. Hormonal supresyonun sağlıklı popülasyonda kullanılmasının over rezervini koruyabileceği hipotezi ile yeni çalışmalar yapılabilir.

KAYNAKÇA

1. Macer, M.L. and H.S. Taylor, *Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2012. **39**(4): p. 535-49.
2. Ballard, K.D., et al., *Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1*. *Bjog*, 2008. **115**(11): p. 1382-91.
3. Engemise, S., C. Gordon, and J.C. Konje, *Endometriosis*. *Bmj*, 2010. **340**: p. c2168.
4. Vercellini, P., et al., *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. *Nat Rev Endocrinol*, 2014. **10**(5): p. 261-75.
5. Bulun, S.E., *Endometriosis*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(3): p. 268-79.
6. Nnoaham, K.E., et al., *Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries*. *Fertil Steril*, 2011. **96**(2): p. 366-373.e8.
7. Josso, N., et al., *AMH and AMH receptor defects in persistent Müllerian duct syndrome*. *Hum Reprod Update*, 2005. **11**(4): p. 351-6.
8. Durlinger, A.L., et al., *Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary*. *Endocrinology*, 2002. **143**(3): p. 1076-84.
9. van Rooij, I.A., et al., *Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study*. *Fertil Steril*, 2005. **83**(4): p. 979-87.
10. Streuli, I., et al., *Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids*. *Fertil Steril*, 2008. **90**(2): p. 395-400.
11. Bentzen, J.G., et al., *Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception*. *Reprod Biomed Online*, 2012. **25**(6): p. 612-9.
12. Kasapoglu, I., et al., *Endometrioma-related reduction in ovarian reserve (ERROR): a prospective longitudinal study*. *Fertil Steril*, 2018. **110**(1): p. 122-127.
13. Leone Roberti Maggiore, U., et al., *Endometriotic ovarian cysts do not negatively affect the rate of spontaneous ovulation*. *Hum Reprod*, 2015. **30**(2): p. 299-307.
14. Younis, J.S., et al., *Endometrioma surgery-a systematic review and meta-analysis of the effect on antral follicle count and anti-Müllerian hormone*. *Am J Obstet Gynecol*, 2022. **226**(1): p. 33-51.e7.
15. Jenkins, S., D.L. Olive, and A.F. Haney, *Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution*. *Obstet Gynecol*, 1986. **67**(3): p. 335-8.

16. Victory, R., M.P. Diamond, and D.A. Johns, *Villar's nodule: a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus*. J Minim Invasive Gynecol, 2007. **14**(1): p. 23-32.
17. Lee, H.J., et al., *Various anatomic locations of surgically proven endometriosis: A single-center experience*. Obstet Gynecol Sci, 2015. **58**(1): p. 53-8.
18. Nezhat, C., F. Nezhat, and C. Nezhat, *Endometriosis: ancient disease, ancient treatments*. Fertil Steril, 2012. **98**(6 Suppl): p. S1-62.
19. Minaglia, S., D.R. Mishell, Jr., and C.A. Ballard, *Incisional endometriomas after Cesarean section: a case series*. J Reprod Med, 2007. **52**(7): p. 630-4.
20. Horton, J.D., et al., *Abdominal wall endometriosis: a surgeon's perspective and review of 445 cases*. Am J Surg, 2008. **196**(2): p. 207-12.
21. Canlorbe, G., et al., *Spontaneous hymeneal endometriosis: a rare cause of dyspareunia*. BMJ Case Rep, 2014. **2014**.
22. Redwine, D.B., *Diaphragmatic endometriosis: diagnosis, surgical management, and long-term results of treatment*. Fertil Steril, 2002. **77**(2): p. 288-96.
23. Knapp, V.J., *How old is endometriosis? Late 17th- and 18th-century European descriptions of the disease*. Fertil Steril, 1999. **72**(1): p. 10-4.
24. SAMPSON, J.A., *PERFORATING HEMORRHAGIC (CHOCOLATE) CYSTS OF THE OVARY: THEIR IMPORTANCE AND ESPECIALLY THEIR RELATION TO PELVIC ADENOMAS OF ENDOMETRIAL TYPE ("ADENOMYOMA" OF THE UTERUS, RECTOVAGINAL SEPTUM, SIGMOID, ETC.)*. Archives of Surgery, 1921. **3**(2): p. 245-323.
25. Hickey, M., K. Ballard, and C. Farquhar, *Endometriosis*. Bmj, 2014. **348**: p. g1752.
26. Soliman, A.M., et al., *Real-World Evaluation of Direct and Indirect Economic Burden Among Endometriosis Patients in the United States*. Adv Ther, 2018. **35**(3): p. 408-423.
27. Dovey, S. and J. Sanfilippo, *Endometriosis and the adolescent*. Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(2): p. 420-8.
28. Kuohung, W., et al., *Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom*. Fertil Steril, 2002. **78**(4): p. 767-72.
29. Chatman, D.L. and A.B. Ward, *Endometriosis in adolescents*. J Reprod Med, 1982. **27**(3): p. 156-60.
30. Janssen, E.B., et al., *Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review*. Hum Reprod Update, 2013. **19**(5): p. 570-82.
31. Tan, D.A. and M.J.G. Almaria, *Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture*. Climacteric, 2018. **21**(3): p. 249-255.
32. Rahmioglu, N., et al., *Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(5): p. 702-16.

33. Hediger, M.L., H.J. Hartnett, and G.M. Louis, *Association of endometriosis with body size and figure*. Fertil Steril, 2005. **84**(5): p. 1366-74.
34. Giudice, L.C., *Clinical practice. Endometriosis*. N Engl J Med, 2010. **362**(25): p. 2389-98.
35. Cramer, D.W. and S.A. Missmer, *The epidemiology of endometriosis*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **955**: p. 11-22; discussion 34-6, 396-406.
36. Farland, L.V., et al., *History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study*. Bmj, 2017. **358**: p. j3778.
37. Missmer, S.A., et al., *Reproductive history and endometriosis among premenopausal women*. Obstet Gynecol, 2004. **104**(5 Pt 1): p. 965-74.
38. Treloar, S.A., et al., *Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(6): p. 534.e1-6.
39. Sirohi, D., et al., *Patient experiences of being advised by a healthcare professional to get pregnant to manage or treat endometriosis: a cross-sectional study*. BMC Womens Health, 2023. **23**(1): p. 638.
40. Tomassetti, C., et al., *An International Terminology for Endometriosis, 2021*. J Minim Invasive Gynecol, 2021. **28**(11): p. 1849-1859.
41. Brosens, I.A., P.J. Puttemans, and J. Deprest, *The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst*. Fertil Steril, 1994. **61**(6): p. 1034-8.
42. De Cicco, C., et al., *Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review*. Bjog, 2011. **118**(3): p. 285-91.
43. Woodward, P.J., R. Sohaey, and T.P. Mezzetti, Jr., *Endometriosis: radiologic-pathologic correlation*. Radiographics, 2001. **21**(1): p. 193-216; questionnaire 288-94.
44. Anglesio, M.S., et al., *Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer*. N Engl J Med, 2017. **376**(19): p. 1835-1848.
45. Sampson, J.A., *Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1927. **14**(4): p. 422-469.
46. Olive, D.L. and D.Y. Henderson, *Endometriosis and mullerian anomalies*. Obstet Gynecol, 1987. **69**(3 Pt 1): p. 412-5.
47. Halme, J., et al., *Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis*. Obstet Gynecol, 1984. **64**(2): p. 151-4.
48. Marsh, E.E. and M.R. Laufer, *Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly*. Fertil Steril, 2005. **83**(3): p. 758-60.
49. Dekker, J., et al., *Neonatal Uterine Bleedings: An Ignored Sign but a Possible Cause of Early-Onset Endometriosis - A Systematic Review*. Biomed Hub, 2021. **6**(1): p. 6-16.
50. Ferguson, B.R., J.L. Bennington, and S.L. Haber, *Histochemistry of mucosubstances and histology of mixed müllerian pelvic lymph node*

- glandular inclusions. Evidence for histogenesis by müllerian metaplasia of coelomic epithelium.* *Obstet Gynecol*, 1969. **33**(5): p. 617-25.
51. Suginami, H., *A reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances.* *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **165**(1): p. 214-8.
 52. Foster, D.C., et al., *Pleural and parenchymal pulmonary endometriosis.* *Obstet Gynecol*, 1981. **58**(5): p. 552-6.
 53. Fujii, S., *Secondary müllerian system and endometriosis.* *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **165**(1): p. 219-25.
 54. Comiter, C.V., *Endometriosis of the urinary tract.* *Urol Clin North Am*, 2002. **29**(3): p. 625-35.
 55. Shah, M., D. Tager, and E. Feller, *Intestinal endometriosis masquerading as common digestive disorders.* *Arch Intern Med*, 1995. **155**(9): p. 977-80.
 56. Honoré, G.M., *Extrapelvic endometriosis.* *Clin Obstet Gynecol*, 1999. **42**(3): p. 699-711.
 57. Javert, C.T., *Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis, including five case reports of endometrial tissue in pelvic lymph nodes.* *Cancer*, 1949. **2**(3): p. 399-410.
 58. Ueki, M., *Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus.* *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **165**(1): p. 201-9.
 59. Taff, L. and S. Jones, *Cesarean scar endometriosis. A report of two cases.* *J Reprod Med*, 2002. **47**(1): p. 50-2.
 60. Scholefield, H.J., Y. Sajjad, and P.R. Morgan, *Cutaneous endometriosis and its association with caesarean section and gynaecological procedures.* *J Obstet Gynaecol*, 2002. **22**(5): p. 553-4.
 61. Sinaii, N., et al., *High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis.* *Hum Reprod*, 2002. **17**(10): p. 2715-24.
 62. Barrier, B.F., *Immunology of endometriosis.* *Clin Obstet Gynecol*, 2010. **53**(2): p. 397-402.
 63. Pasoto, S.G., et al., *Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a comparative evaluation of clinical manifestations and serological autoimmune phenomena.* *Am J Reprod Immunol*, 2005. **53**(2): p. 85-93.
 64. Mathur, S., et al., *Endometrial antigens involved in the autoimmunity of endometriosis.* *Fertil Steril*, 1988. **50**(6): p. 860-3.
 65. Herington, J.L., et al., *Immune interactions in endometriosis.* *Expert Rev Clin Immunol*, 2011. **7**(5): p. 611-26.
 66. Haney, A.F., J.J. Muscato, and J.B. Weinberg, *Peritoneal fluid cell populations in infertility patients.* *Fertil Steril*, 1981. **35**(6): p. 696-8.

67. Halme, J., et al., *Increased activation of pelvic macrophages in infertile women with mild endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1983. **145**(3): p. 333-7.
68. Lebovic, D.I., M.D. Mueller, and R.N. Taylor, *Immunobiology of endometriosis*. Fertil Steril, 2001. **75**(1): p. 1-10.
69. Bruner-Tran, K.L., et al., *Medical management of endometriosis: emerging evidence linking inflammation to disease pathophysiology*. Minerva Ginecol, 2013. **65**(2): p. 199-213.
70. Oosterlynck, D.J., et al., *Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium*. Fertil Steril, 1991. **56**(1): p. 45-51.
71. Oosterlynck, D.J., et al., *The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis*. Fertil Steril, 1992. **58**(2): p. 290-5.
72. Ho, H.N., et al., *Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis*. Hum Reprod, 1995. **10**(10): p. 2671-5.
73. Wu, M.Y., et al., *Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis*. Fertil Steril, 2000. **74**(6): p. 1187-91.
74. Hill, J.A., et al., *Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis*. Fertil Steril, 1988. **50**(2): p. 216-22.
75. Dmowski, W.P., H.M. Gebel, and D.P. Braun, *The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis*. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1994. **159**: p. 7-14.
76. Witz, C.A., et al., *Characterization of lymphocyte subpopulations and T cell activation in endometriosis*. Am J Reprod Immunol, 1994. **32**(3): p. 173-9.
77. Zhang, Y., et al., *Human T(H)9 differentiation is dependent on signal transducer and activator of transcription (STAT) 3 to restrain STAT1-mediated inhibition*. J Allergy Clin Immunol, 2019. **143**(3): p. 1108-1118.e4.
78. Viganò, P., et al., *Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture*. Mol Hum Reprod, 1998. **4**(12): p. 1150-6.
79. Ryan, I.P., et al., *Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis*. Fertil Steril, 1995. **63**(4): p. 929-32.
80. Khorram, O., et al., *Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1993. **169**(6): p. 1545-9.
81. Akoum, A., et al., *Secretion of monocyte chemotactic protein-1 by cytokine-stimulated endometrial cells of women with endometriosis. Le groupe d'investigation en gynécologie*. Fertil Steril, 1995. **63**(2): p. 322-8.

82. Debrock, S., et al., *Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 do not promote adhesion of human endometrial epithelial cells to mesothelial cells in a quantitative in vitro model*. Hum Reprod, 2006. **21**(3): p. 605-9.
83. Groothuis, P.G., et al., *Vascular development in endometriosis*. Angiogenesis, 2005. **8**(2): p. 147-56.
84. Zondervan, K., et al., *The genetic epidemiology of spontaneous endometriosis in the rhesus monkey*. Ann N Y Acad Sci, 2002. **955**: p. 233-8; discussion 293-5, 396-406.
85. Saha, R., et al., *Heritability of endometriosis*. Fertil Steril, 2015. **104**(4): p. 947-952.
86. Nouri, K., et al., *Family incidence of endometriosis in first-, second-, and third-degree relatives: case-control study*. Reprod Biol Endocrinol, 2010. **8**: p. 85.
87. Kennedy, S., *Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches*. Semin Reprod Med, 2003. **21**(2): p. 111-8.
88. Pagliardini, L., et al., *An Italian association study and meta-analysis with previous GWAS confirm WNT4, CDKN2BAS and FN1 as the first identified susceptibility loci for endometriosis*. J Med Genet, 2013. **50**(1): p. 43-6.
89. Yoo, J.Y., et al., *KRAS Activation and over-expression of SIRT1/BCL6 Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis and Progesterone Resistance*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 6765.
90. Lee, B., H. Du, and H.S. Taylor, *Experimental murine endometriosis induces DNA methylation and altered gene expression in eutopic endometrium*. Biol Reprod, 2009. **80**(1): p. 79-85.
91. Wu, Y., et al., *Aberrant expression of deoxyribonucleic acid methyltransferases DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in women with endometriosis*. Fertil Steril, 2007. **87**(1): p. 24-32.
92. Xue, Q., et al., *Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis*. Biol Reprod, 2007. **77**(4): p. 681-7.
93. Petracco, R., et al., *MicroRNA 135 regulates HOXA10 expression in endometriosis*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(12): p. E1925-33.
94. Ghazal, S., et al., *H19 lncRNA alters stromal cell growth via IGF signaling in the endometrium of women with endometriosis*. EMBO Mol Med, 2015. **7**(8): p. 996-1003.
95. Van Gorp, T., et al., *Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004. **18**(2): p. 349-71.
96. Erzen, M., et al., *Endometriosis-associated ovarian carcinoma (EAOC): an entity distinct from other ovarian carcinomas as suggested by a nested case-control study*. Gynecol Oncol, 2001. **83**(1): p. 100-8.
97. Grandi, G., et al., *The Association between Endometriomas and Ovarian Cancer: Preventive Effect of Inhibiting Ovulation and Menstruation during Reproductive Life*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 751571.

98. *Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion.* Fertil Steril, 2014. **101**(4): p. 927-35.
99. *Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain.* Hum Reprod, 2001. **16**(12): p. 2668-71.
100. Takayama, K., et al., *Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor.* Fertil Steril, 1998. **69**(4): p. 709-13.
101. Smith, S., S.M. Pfeifer, and J.A. Collins, *Diagnosis and management of female infertility.* Jama, 2003. **290**(13): p. 1767-70.
102. Schenken, R.S., et al., *Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions.* Fertil Steril, 1984. **41**(1): p. 122-30.
103. Holoch, K.J. and B.A. Lessey, *Endometriosis and infertility.* Clin Obstet Gynecol, 2010. **53**(2): p. 429-38.
104. Barnhart, K., R. Dunsmoor-Su, and C. Coutifaris, *Effect of endometriosis on in vitro fertilization.* Fertil Steril, 2002. **77**(6): p. 1148-55.
105. Mahmood, T.A., et al., *Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis.* Br J Obstet Gynaecol, 1991. **98**(6): p. 558-63.
106. *ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents.* Obstet Gynecol, 2005. **105**(4): p. 921-7.
107. Ling, F.W., *Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group.* Obstet Gynecol, 1999. **93**(1): p. 51-8.
108. Vercellini, P., et al., *Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization.* Fertil Steril, 1996. **65**(2): p. 299-304.
109. Fauconnier, A., et al., *Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis.* Fertil Steril, 2002. **78**(4): p. 719-26.
110. Spaczynski, R.Z. and A.J. Duleba, *Diagnosis of endometriosis.* Semin Reprod Med, 2003. **21**(2): p. 193-208.
111. Ripps, B.A. and D.C. Martin, *Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis.* J Reprod Med, 1992. **37**(7): p. 620-4.
112. Barcellos, M.B., B. Lasmar, and R. Lasmar, *Agreement between the preoperative findings and the operative diagnosis in patients with deep endometriosis.* Arch Gynecol Obstet, 2016. **293**(4): p. 845-50.
113. Eskenazi, B., et al., *Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis.* Fertil Steril, 2001. **76**(5): p. 929-35.
114. Pereira, A.M.G., et al., *Can Enhanced Techniques Improve the Diagnostic Accuracy of Transvaginal Sonography and Magnetic Resonance Imaging for Rectosigmoid Endometriosis? A Systematic Review and Meta-analysis.* J Obstet Gynaecol Can, 2020. **42**(4): p. 488-499.e4.
115. Barra, F., et al., *Ultrasonographic characterization of parametrial endometriosis: a prospective study.* Fertil Steril, 2024.

116. Van Holsbeke, C., et al., *Endometriomas: their ultrasound characteristics*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2010. **35**(6): p. 730-40.
117. Mitchell, P.S., et al., *Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(30): p. 10513-8.
118. Cosar, E., et al., *Serum microRNAs as diagnostic markers of endometriosis: a comprehensive array-based analysis*. *Fertil Steril*, 2016. **106**(2): p. 402-9.
119. Hirsch, M., et al., *Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis*. *Bjog*, 2016. **123**(11): p. 1761-8.
120. Martin, D.C., et al., *Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis*. *Fertil Steril*, 1989. **51**(1): p. 63-7.
121. Stegmann, B.J., et al., *Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women*. *Fertil Steril*, 2008. **89**(6): p. 1632-6.
122. Nisolle, M., et al., *Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women*. *Fertil Steril*, 1990. **53**(6): p. 984-8.
123. Winkel, C.A., *Evaluation and management of women with endometriosis*. *Obstet Gynecol*, 2003. **102**(2): p. 397-408.
124. Vercellini, P., et al., *Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis*. *Fertil Steril*, 1991. **56**(6): p. 1198-200.
125. *Classification of endometriosis. The American Fertility Society*. *Fertil Steril*, 1979. **32**(6): p. 633-4.
126. Buttram, V.C., Jr., *Evolution of the revised American Fertility Society classification of endometriosis*. *Fertil Steril*, 1985. **43**(3): p. 347-50.
127. *Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996*. *Fertil Steril*, 1997. **67**(5): p. 817-21.
128. Tuttlies, F., et al., *[ENZIAN-score, a classification of deep infiltrating endometriosis]*. *Zentralbl Gynakol*, 2005. **127**(5): p. 275-81.
129. Adamson, G.D. and D.J. Pasta, *Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system*. *Fertil Steril*, 2010. **94**(5): p. 1609-15.
130. Johnson, N.P., et al., *World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis*. *Hum Reprod*, 2017. **32**(2): p. 315-324.
131. Jost, A., et al., *Studies on sex differentiation in mammals*. *Recent Prog Horm Res*, 1973. **29**: p. 1-41.
132. Rey, R., et al., *Testicular dysgenesis does not affect expression of anti-müllerian hormone by Sertoli cells in premeiotic seminiferous tubules*. *Am J Pathol*, 1996. **148**(5): p. 1689-98.
133. Bedenk, J., E. Vrtačnik-Bokal, and I. Virant-Klun, *The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility*. *J Assist Reprod Genet*, 2020. **37**(1): p. 89-100.

134. Muzii, L., et al., *Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery*. Fertil Steril, 2015. **103**(3): p. 738-43.
135. Matsuzaki, S. and B. Schubert, *Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis*. Fertil Steril, 2010. **93**(7): p. 2431-2.
136. Sies, H., *Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine*. Redox Biol, 2015. **4**: p. 180-3.
137. Benschop, L., et al., *Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(11): p. Cd008571.
138. Karadağ, C., et al., *The effects of endometrioma size and bilaterality on ovarian reserve*. J Obstet Gynaecol, 2020. **40**(4): p. 531-536.
139. Goodman, L.R., et al., *Effect of surgery on ovarian reserve in women with endometriomas, endometriosis and controls*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **215**(5): p. 589.e1-589.e6.
140. Gustofson, R.L., et al., *Endometriosis and the appendix: a case series and comprehensive review of the literature*. Fertil Steril, 2006. **86**(2): p. 298-303.
141. Muzii, L., et al., *Antimüllerian hormone is reduced in the presence of ovarian endometriomas: a systematic review and meta-analysis*. Fertil Steril, 2018. **110**(5): p. 932-940.e1.