



T.C.
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

RATLARDA ENDOMETRİOZİS MODELİNDE ULİPRİSTAL
ASETAT VE DİENOĞEST ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Sümeyra ALCALI
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

SİVAS
2025



T.C.

SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**RATLARDA ENDOMETRİOZİS MODELİNDE ULİPRİSTAL
ASETAT VE DİENOĞEST ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sümeyra ALCALI

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Prof. Dr. Çağlar YILDIZ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

SİVAS

2025



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 20.11.2015 tarih ve 2015/11-04 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

TEŞEKKÜR

Hayatımın her anında yanımda olan ve beni sabırla destekleyen **eşime, anneme, babama, kardeşime;**

Uzmanlık eğitimi süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını esirgemeyen başta tez Hocam sayın **Prof. Dr. Çağlar YILDIZ**'a, asistanlık sürecimde her zaman yanımda olan **Doç. Dr. Begüm KURT**'a ve tüm saygıdeğer **Hocalarıma;**

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum **tüm doktor arkadaşlarıma ve tüm Kadın doğum kliniği çalışanlarıma**

teşekkür ederim.

Dr. Sümeyra ALCALI

ÖZET

Ratlarda Endometriozis Modelinde Ulipristal Asetat ve Dienogest Etkinliklerinin Karşılaştırılması, Dr. Sümeyra Alçalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Sivas, 2025

Amaç: Bu çalışmanın amacı, deneysel olarak endometriozis modeli oluşturulmuş ratlarda selektif progesteron reseptör modülatörü ulipristal asetat (UPA) ile progestin türevi dienogest'in (DNG) endometriozis üzerine olan histopatolojik ve immünohistokimyasal etkilerini karşılaştırmaktır.

Metot: Çalışmada 32 adet dişi Wistar albino rat dört gruba ayrıldı: sham, endometriozis, DNG ve UPA. Endometriozis modeli, uterin horn dokusunun karın ön duvarına ototransplantasyonu ile oluşturuldu. Sham grubuna yalnızca laparotomi uygulandı. DNG grubuna 0.3 mg/kg/gün, UPA grubuna ise 0.5 mg/kg/gün dozunda oral tedavi 2 hafta süreyle verildi. Çalışma sonunda tüm ratlardan elde edilen ektopik dokular hematoksilien-eozin (H&E) ile histolojik olarak, VEGF ve COX-2 antikorları ile immünohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Endometriozis skoru tüm tedavi gruplarında sham grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p<0.001$). VEGF skorları, endometriozis ve UPA grubunda sham grubuna göre anlamlı olarak artmışken ($p<0.001$ ve $p=0.009$), DNG grubunda sham grubuna benzerdi ($p=0.171$). DNG'nin VEGF skorları endometriozis grubuna kıyasla anlamlı düzeyde düşüktü ($p=0.028$). COX-2 ekspresyonu tüm gruplarda sham grubuna göre yüksek bulunmuş, ancak tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Dienogest tedavisinin, endometrioziste anjiyogenezi baskılayıcı etkileri VEGF üzerinden gösterdiği, buna karşın ulipristal asetatın bu parametre üzerinde daha sınırlı etki oluşturduğu gözlenmiştir. Her iki ajan da COX-2 ekspresyonu üzerinde benzer düzeyde etki göstermiştir. Bu bulgular, DNG'nin anti-anjiyogenik etkinliğini ön plana çıkarmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, ulipristal asetat, dienogest, etkinlik

ABSTRACT

Comparison of the Efficacy of Ulipristal Acetate and Dienogest in Endometriosis Model in Rats, Sumeyra Alcalı, MD., Dissertation, Sivas, 2025.

Aim: The aim of this study was to compare the histopathological and immunohistochemical effects of the selective progesterone receptor modulator ulipristal acetate (UPA) and the progestin derivative dienogest (DNG) on endometriosis in a rat model.

Methods: Thirty-two female Wistar albino rats were divided into four groups: sham, endometriosis, DNG, and UPA. An experimental endometriosis model was established by autotransplantation of uterine horn tissue to the anterior abdominal wall. The sham group underwent laparotomy alone. The DNG group received 0.3 mg/kg/day and the UPA group received 0.5 mg/kg/day orally for 2 weeks. At the end of the study, ectopic endometrial tissues were evaluated histologically using hematoxylin-eosin (H&E) staining and immunohistochemically using VEGF and COX-2 antibodies.

Results: Endometriosis scores were significantly higher in all treatment groups compared to the sham group ($p<0.001$). VEGF scores were significantly increased in the endometriosis and UPA groups compared to the sham group ($p<0.001$ and $p=0.009$, respectively), whereas the DNG group showed no significant difference from the sham group ($p=0.171$). The VEGF score in the DNG group was significantly lower than in the endometriosis group ($p=0.028$). COX-2 expression was significantly elevated in all groups compared to the sham group; however, no significant difference was observed among the treatment groups.

Conclusion: Dienogest demonstrated an anti-angiogenic effect through reduced VEGF expression in endometriosis, while ulipristal acetate showed more limited effects in this regard. Both agents had similar effects on COX-2 expression. These findings highlight the potential anti-angiogenic efficacy of DNG in the treatment of endometriosis.

Keywords: Endometriosis, ulipristal acetate, dienogest, efficacy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	V
ÖZET.....	VI
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Endometriozis	3
2.1.1.Endometriozisin Patogenezi.....	4
2.1.1.1.Retrograd Menstruasyon Teorisi.....	4
2.1.1.2.Metaplazi Teorisi	5
2.1.1.3.İmmünolojik ve Genetik Faktörler.....	5
2.1.2.Klinik Bulgular	6
2.1.2.1.Pelvik Ağrı	6
2.1.2.2.İnfertilite.....	7
2.1.2.3.Diğer İlişkili Semptomlar.....	8
2.1.3.Tanı Yöntemleri	8
2.1.3.1.Transvajinal Ultrasonografi (TVUS)	8
2.1.3.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	9
2.1.3.3.Laparoskopi.....	10
2.1.3.4.NIR-ICG Görüntüleme.....	10
2.1.3.5.Biyobelirteçler.....	11
2.1.4.Medikal Tedavi	12
2.1.4.1.Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİİ).....	12
2.1.4.2.Hormonal Tedaviler	13
2.1.4.2.1.GnRH Agonistleri ve Antagonistleri.....	14
2.1.4.2.2.Progestinler ve Oral Kontraseptifler	14
2.1.4.3.Hedefe Yönelik Yeni Tedaviler	21

2.1.4.3.1.Seçici Progesteron Reseptör Modulatorleri (SPRM'ler) ve Ulipristal Asetat.....	21
2.1.5.Cerrahi Tedavi.....	22
2.1.5.1.Konservatif Cerrahi.....	22
2.1.5.2.Radikal Cerrahi	24
2.1.6.Multidisipliner Yaklaşım	25
2.1.7.Gelişmekte Olan Teknolojiler	26
2.1.7.1.Yapay Zeka ve Makine Öğrenimi	26
2.1.7.2.Biyobelirteç Keşfi	27
2.1.7.3.Genomik ve Proteomik Yaklaşımlar	28
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1.Araştırma Yeri ve Zamanı	29
3.2.Çalışma Prosedürü	29
3.2.1.Endometriozis modeli:	30
3.2.2.Doku Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	30
3.3.Etik Kurul ve Kurum İzinleri.....	37
3.4.İstatistiksel Analiz	37
4.BULGULAR	39
5.TARTIŞMA	43
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
7.KAYNAKLAR	51

SİMGELER ve KISALTMALAR

3D	: 3 boyutlu
COX-2	: Siklooksijenaz-2
DNG	: Dienogest
DIE	: Derin infiltratif endometriozisi
E	: Endometriozis
GnRG	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
H&E	: Hematoksilen ve Eozin
ICG	: İndosiyanin Yeşili
INR	: Yakın Kızılötesi
IVF	: İn vitro fertilizasyon
MÖ	: Makine Öğrenimi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PCNA	: Proliferatif Hücre Nükleer Antijeni
SPRM:	: Selektif Progesteron Reseptör Modülatörü
TVUS	: Transvajinal Ultrasonografi
UE	: Üreteral Endometriozis
UPA	: Ulipristal asetat
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
YZ	: Yapay Zekâ

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Total abdominal histerektomi bilateral salpingoooferektomi yapılarak uterus parçalarının batın ön duvarına dikildiği aşamalara ait görüntüler	34
Şekil 2. 21 gün boyunca 17 beta östradiol verilerek endometriozis oluşturulma işlemine ait görüntüler.....	35
Şekil 3. 14 gün boyunca UPA verilen grupta uygulamaya ait görüntüleri	36
Şekil 4. 14 gün boyunca DNG verilen grupta uygulamaya ait görüntüler.....	37
Şekil 5. Gruplara göre endometriozis skorunun dağılımının grafiksel gösterimi.....	40
Şekil 6. Gruplara göre VEGF boyama skorunun dağılımının grafiksel gösterimi	42
Şekil 7. Gruplara göre COX-2 boyama skorunun dağılımının grafiksel gösterimi ...	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Graplarda yer alan ratların endometriozis, VEGF, COX-2 skorlarının ayrı ayrı gösterimi	39
Tablo 2. Graplara göre endometriozis skorunun dağılımı.....	40
Tablo 3. Gruplar arasında VEGF ve COX-2 skorlarının dağılımı	41



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometriozis, endometriuma benzer gland ve stromanın uterus dışı lokalizasyonlarda yer almasıyla karakterize, benign ancak kronik seyirli, östrojen bağımlı bir hastalıktır. Pelvik periton, overler, rektovajinal septum ve mesane gibi pelvis içi organlarda sık yerleşim gösteren bu patoloji, nadir de olsa uzak organ tutulumları ile de izlenebilmektedir. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık %6–10’unda görüldüğü bildirilen endometriozis, infertilite, dismenore, dispareni ve kronik pelvik ağrı gibi semptomlarla yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (1).

Hastalığın patogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, retrograd menstruasyon, immünolojik disfonksiyon, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır (2-9). Endometriotik odakların gelişiminde inflamasyon, anjiyogenez, hücre proliferasyonu ve apoptoz dengesizliği önemli rol oynamaktadır. Bu süreçlerde özellikle siklooksijenaz-2 (COX-2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi moleküllerin etkinliği dikkat çekmektedir. COX-2, prostaglandin sentezini artırarak inflamasyonu tetiklerken; VEGF, endometriotik dokunun vaskülarizasyonunu sağlayarak lezyonların kalıcılığını destekler (10-12).. Bu bağlamda, endometriozisin yalnızca hormonal değil aynı zamanda immünolojik ve vasküler bir hastalık olarak ele alınması gerektiği açıktır.

Endometriozis tedavisinde temel amaç, ağrının giderilmesi, lezyonların ilerlemesinin durdurulması ve olası infertilite problemlerinin çözümüne katkı sağlanmasıdır. Tedavi seçenekleri medikal ve cerrahi olarak iki ana başlık altında toplanmakla birlikte, cerrahinin özellikle derin infiltratif formlarda tüm odakları ortadan kaldırmada yetersiz kalabileceği ve yüksek nüks oranları nedeniyle her zaman tercih edilmediği bilinmektedir. Bu nedenle, medikal tedavi seçenekleri, özellikle fertilite arzusu bulunan veya cerrahiye uygun olmayan hastalarda ön plana çıkmaktadır (13).

Günümüzde medikal tedavide en sık kullanılan ajanlar arasında kombine oral kontraseptifler, GnRH agonistleri ve progestinler yer almaktadır. Progestinler, endometriotik odaklarda atrofi oluşturarak semptomları azaltabilir; bu gruptaki ilaçlardan biri olan dienogest (DNG), 4. nesil bir progestin olarak öne çıkmaktadır

(13). DNG, östrojen baskılaması ve endometriotik dokuda hücre proliferasyonunun inhibisyonu yoluyla etki gösterir. Hem klinik hem de deneysel çalışmalarda DNG'nin ağrı skorlarını düşürdüğü, endometriotik lezyonlarda histolojik regresyona yol açtığı ve tolerabilite profilinin oldukça iyi olduğu rapor edilmiştir (14, 15).

Öte yandan, son yıllarda seçici progesteron reseptör modölatörleri (SPRM) sınıfındaki ilaçların endometriozis tedavisinde potansiyel taşıdığı yönünde artan veriler dikkat çekmektedir. Bu grupta yer alan ulipristal asetat (UPA), başlangıçta uterin fibroid tedavisi için geliştirilmiş, ancak endometriotik lezyonlar üzerindeki antiproliferatif ve anti-inflamatuvar etkileri sayesinde yeni bir endikasyon alanı olarak gündeme gelmiştir (16-19). UPA, progesteron reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanarak hedef dokularda seçici yanıtlar oluşturmakta, endometrial hücrelerde apoptoz ve stromal dejenerasyona neden olarak lezyon büyümesini baskılamaktadır. Ayrıca UPA'nın VEGF ve COX-2 gibi belirteçlerin ekspresyonunu da modüle edebileceği bildirilmiştir (20-23).

Bu bağlamda, mevcut çalışmada, deneysel olarak endometriozis oluşturulan rat modelinde, UPA ve DNG'nin histopatolojik ve immünohistokimyasal düzeydeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Lezyonların morfolojik özellikleri hematoksilin-eozin (H&E) boyaması ile değerlendirilirken, COX-2 ve VEGF ekspresyonları aracılığıyla inflamasyon ve anjiyogenez süreçleri analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilecek verilerin, iki farklı farmakolojik ajan olan UPA ve DNG'nin etki profillerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacağı ve endometriozis tedavisinde alternatif yaklaşımlar geliştirilmesine ışık tutacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriozis

Endometriozis, uterus dışında yer alan endometriyal benzeri doku varlığı ile karakterize, kronik seyirli bir jinekolojik hastalıktır. Bu ektopik dokular çoğunlukla overler, tubalar ve periton gibi pelvik organ ve dokularda lokalize olur. Klinik olarak kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni ve kitle gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Endometriozisin kesin etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış olsa da, retrograd menstruasyon, genetik yatkınlık, immün sistem bozuklukları gibi pek çok teori ortaya atılmıştır. Tanı genellikle cerrahi görselizasyon ve histopatolojik doğrulama ile konulur (1).

Endometriozisin prevalansı, incelenen popülasyona ve kullanılan tanı yöntemlerine göre farklılık gösterir. Genel popülasyonda prevalansın %6-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Ancak kronik pelvik ağrı şikayeti olan kadınlarda bu oran %28 ile %33 arasında değişmekte olup, bu hasta grubunda prevalans belirgin olarak artmaktadır (24, 25). Endometriozis sıklıkla eksik ya da yanlış tanı aldığı için, gerçek prevalansın bildirilenin üzerinde olabileceği düşünülmektedir.

Endometriozis, hem yaşam kalitesi hem de fertilite açısından ciddi etkiler yaratabilmektedir. Çeşitli çalışmalar, endometriozisi olan kadınlarda fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel boyutlarda yaşam kalitesinde belirgin azalma olduğunu göstermiştir (26). Kronik pelvik ağrı, dismenore ve disparoni gibi semptomlar günlük yaşam aktivitelerini, sosyal ilişkileri ve genel iyilik halini olumsuz yönde etkileyebilir (27). Ayrıca, endometriozise bağlı gelişen adezyonlar özellikle infertil kadınlarda yaşam kalitesini daha da düşürebilir (28).

Endometriozis infertilitenin sık görülen nedenlerinden biridir (29). Hastalığın evresi arttıkça infertilite görülme sıklığı da artmakta ve gebelik elde etme süresi uzamaktadır (30). Ancak, in vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme teknikleri ile bu hastaların gebelik şansı artırılabilir (31). Uygun tedavi ve yönetim seçenekleri ile endometriozise bağlı yaşam kalitesi kaybı ve üreme problemleri azaltılabilir (32).

2.1.1. Endometriozisin Patogenezi

2.1.1.1. Retrograd Menstruasyon Teorisi

Endometriozisin patogenezi için öne sürülen temel teorilerden biri retrograd menstruasyon teorisidir. Bu teoriye göre, menstruasyon sırasında rahimden dışarı atılması gereken endometriyal hücreler içeren menstrual kanın bir kısmı fallop tüpleri yoluyla pelvik boşluğa geriye doğru akar. Bu endometriyal hücreler pelvik boşlukta tutunarak burada proliferasyon gösterir ve endometriotik lezyonları oluşturur (2-4). Retrograd menstruasyon teorisi geniş kabul görmekle birlikte, tüm endometriozis vakalarını açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Genetik yatkınlık, bağışıklık sistemi bozuklukları ve hormonal dengesizlikler gibi diğer faktörler de hastalığın gelişiminde ve ilerleyişinde rol oynayabilir (2, 4). Retrograd menstruasyon kadınların %76–90’ında görülse de, bu kadınların tümünde endometriozis gelişmemektedir. Bu durum, hastalığın oluşumunda başka katkı sağlayıcı faktörlerin de mevcut olduğunu göstermektedir (4).

Retrograd menstruasyon teorisini destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Bazı araştırmalar, endometriotik lezyonların ektopik endometriyal kök/hücre öncüllerinden kaynaklandığını ileri sürerek alternatif bir mekanizma önermektedir (5). Ayrıca, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve bunların inhibitörleri (TIMPs) arasındaki dengesizlik, immün çevredeki değişiklikler, lokal aromataz aktivitesinde artış ile genetik ve çevresel faktörlerin, endometriyal hücrelerin periton boşluğunda yaşamını sürdürmesi ve implantasyon sürecine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (4).

Endometriozisin kompleks bir hastalık olduğu ve birden fazla patojenetik yolak içerdiği unutulmamalıdır. Lenfatik veya vasküler metastaz, cerrahi travma sonrası direkt implantasyon, çöломik metaplazi, embriyonik kalıntılar ve mezenkimal hücre farklılaşması gibi birçok teori hastalığın gelişimini açıklamak üzere ortaya atılmıştır (5). Ancak mevcut bilgiler ışığında, hiçbir teori tüm endometriozis olgularını tek başına açıklayacak yeterlilikte değildir. Hastalığın patogenezi hâlâ tam anlamıyla aydınlatılamamıştır (33).

2.1.1.2. Metaplazi Teorisi

Metaplazi teorisi, endometriozisin belirli hücrelerin metaplastik dönüşüme uğrayarak endometriyal benzeri dokuya dönüşmesiyle geliştiğini öne sürmektedir. Bu teoriye göre; periton mezotelyal hücreleri veya over yüzey epitel hücreleri gibi pelvik boşluktaki bazı hücreler metaplaziye uğrayarak endometriyal glandüler hücrelere dönüşebilir. Bu dönüşümün hormonal veya inflamatuvar uyaranlarla tetiklenebileceği düşünülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalar, bu teoriyi destekleyen bulgular ortaya koymuştur (6-8).

Bir çalışmada, peritoneal mezotelyal hücrelerin metaplazik değişim geçirerek endometriyal glandüler hücrelere dönüşebildiği gösterilmiştir (6). Bir başka çalışma da metaplazi teorisini endometriozis gelişimini açıklayan hipotezlerden biri olarak sunmaktadır (3). Ancak bu noktada da vurgulanması gereken husus, endometriozisin patogenezinin oldukça karmaşık olduğu ve tek bir mekanizma ile açıklanamayacağıdır. Retrograd menstruasyon, genetik ve epigenetik faktörler de dahil olmak üzere çok sayıda değişken hastalığın gelişiminde rol oynayabilir (34, 35).

2.1.1.3. İmmünolojik ve Genetik Faktörler

Endometriozisin patogenezinde bağışıklık sistemi bozuklukları ve genetik yatkınlık da önemli yer tutmaktadır. Endometriozisli kadınlarda doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesinde azalma da dahil olmak üzere çeşitli immünolojik düzensizlikler bildirilmiştir (36). Ayrıca, aile içi kümelenme ve ikiz çalışmaları, hastalığın genetik bir temelini olabileceğini ve birinci derece akrabalarda riskin arttığını ortaya koymuştur (9). Otoimmün hastalıklarla ilişkili bazı genlerdeki varyantlar ve epigenetik düzensizlikler de endometriozis gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (9).

Glutasyon S-transferaz M1 (GSTM1) ve N-asetiltransferaz 2 (NAT2) gibi genlerdeki bazı polimorfizmler endometriozis ile bağlantılı bulunmuştur (37). Ancak, bağışıklık sistemi ve genetik faktörler arasındaki etkileşimlerin ve bunların endometriozis patogenezindeki kesin mekanizmalarının henüz tam olarak anlaşılmadığı da belirtilmelidir (4, 38, 39).

2.1.2. Klinik Bulgular

2.1.2.1. Pelvik Ağrı

Pelvik ağrı, endometriozisin en yaygın klinik belirtilerinden biridir. Genellikle pelvik bölgede kronik ağrı ile karakterizedir ve hastanın yaşam kalitesi üzerinde ciddi olumsuz etkiler yaratabilir. Bu ağrı, adet döngüsünün herhangi bir evresinde veya özellikle menstruasyon ve cinsel ilişki sırasında ortaya çıkabilir ve şiddeti kişiden kişiye değişebilir. Endometriozis ile ilişkili pelvik ağrının oluş mekanizmaları tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, nosiseptif, inflamatuvar ve nöropatik ağrı yollarının rol oynadığı düşünülmektedir (39-41). Ağrının şiddeti her zaman endometriozisin evresiyle korelasyon göstermemekte olup, bu durum hastalığın karmaşık doğasını yansıtmaktadır (39).

Pelvik ağrı genellikle dismenore (ağrılı adet), dispareni (cinsel ilişki sırasında ağrı) ve diskezi (ağrılı dışkılama) gibi diğer semptomlarla birlikte görülebilir (41-44). Endometriozise bağlı pelvik ağrının doğru tanınması ve etkin şekilde yönetilmesi, hastaların yaşam kalitesini artırmak açısından kritik öneme sahiptir. Yapılan bazı çalışmalar, dismenore, kronik pelvik ağrı ve disparenin şiddetinin endometriozisin varlığı ve yaygınlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (41). Bir başka çalışmada, ileri evre endometriozisin dismenore ile; derin endometriozisin dispareni ile ve rektovajinal hastalığın diskezi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (42). Ancak endometriozisin evresi ile ağrı semptomlarının şiddeti arasındaki ilişki çoğu zaman zayıf ve tutarsızdır (45).

Ağrı algısının merkezi sinir sistemi (MSS) tarafından düzenlendiği ve ağrı şiddetinin her zaman endometriotik lezyonların morfolojik özellikleriyle uyumlu olmayabileceği unutulmamalıdır (43). Endometriotik lezyonlar kendi sinir ağlarını geliştirebilir ve bu durum bireysel ağrı algısını etkileyebilir (43). Ayrıca stres, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik faktörlerin de endometriozise bağlı pelvik ağrının algılanmasında rol oynadığı bilinmektedir (46). Endometriozise bağlı pelvik ağrının mekanizmalarını daha iyi anlamaya ve tanı-tedavi yaklaşımlarını geliştirmeye yönelik ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır (43, 44).

2.1.2.2. İnfertilite

Endometriozisle ilişkili en önemli klinik durumlardan biri de infertilitedir. Bu durum, birkaç mekanizma yoluyla fertilitiyi olumsuz yönde etkileyebilir. Anormal folikül gelişimi, artmış oksidatif stres, immün yanıt bozuklukları, hormonal dengesizlikler ve endometriyumun düşük alıcılığı bu mekanizmalar arasında yer alır (47). Endometriozis ve infertilite arasındaki nedensel ilişki tam olarak ortaya konulamamış olup, evrensel olarak kabul edilen tek bir teori mevcut değildir (48). Ancak genel kanı, endometriozisin over ve tubal fonksiyonları ile uterin reseptiviteyi olumsuz etkileyerek fertilitiyi azalttığı yönündedir. Bu etkiler; oosit kalitesinin düşmesi, fertilizasyonda zorluk ve implantasyon başarısızlığı gibi durumlara yol açabilir (47).

Endometriozis tanısında cerrahi eksplorasyon altın standart olarak kabul edilmekte olup, ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri görüntüleme yöntemleri cerrahi planlama açısından değerli bilgiler sunar (48). Endometriozise bağlı infertilitenin yönetiminde medikal tedavi tek başına yeterli olmayabilir. Minimal evre hastalıkta veya büyük endometriomaların varlığında cerrahi girişim fertilitiyi artırabilirken, ileri evre olgularda yardımcı üreme teknikleri, özellikle IVF, gerekebilir (48). Bu hastaların yönetiminde hastalığın şiddetine ve bireysel koşullara uygun şekilde planlanan multidisipliner bir yaklaşım gereklidir (48).

Strathy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, infertil kadınlardaki endometriozis prevalansı, fertil kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuş ve bu hastalarda endometriozisin daha şiddetli seyirli olduğu gösterilmiştir. Araştırmaya göre endometriozisli bireylerde infertilite riski, hastalığı olmayanlara göre yaklaşık 20 kat daha fazladır (49). Prescott ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif bir kohort çalışması, endometriozisin özellikle 35 yaş altı kadınlarda infertilite riskini artırdığını ortaya koymuştur (50). Holoch ve Lessey, yaptıkları derlemede, endometriozisli kadınların %50'sine kadarında infertilite geliştiğini ve bu hasta grubunda etkin tedavi seçeneklerinin belirlenmesinin zor olduğunu belirtmişlerdir (51). Tomassetti ve D'Hooghe, endometriozisin infertiliteye neden olduğuna dair kuvvetli ve tutarlı kanıtların olduğunu, lezyonların eksizyonunun fertilitate üzerinde olumlu etkiler sağladığını bildirmiştir (52). Tanbo ve Fedorcsak, endometriozisin patofizyolojisi ve

tedavi seçenekleri üzerine yaptıkları çalışmada, anatomik bozukluklar, endokrin faktörler ve immünolojik düzensizliklerin infertiliteye katkıda bulunduğunu vurgulamışlardır (53).

Tüm bu bulgular, endometriozisin infertilite ile güçlü bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Endometriozis, yalnızca infertil bireylerde daha yaygın değil, aynı zamanda bu hastalarda daha ağır seyretmektedir ve gelecekteki infertilite riskini artırmaktadır. Endometriozisle infertilite arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar tam olarak anlaşılmış olmasa da; anatomik distorsiyonlar, hormonal dengesizlikler ve bağışıklık sistemi bozukluklarının bu süreçte etkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, endometriozise bağlı infertilite olgularında cerrahi eksizyon ve yardımcı üreme teknikleri gibi tedavi yöntemleri ön plana çıkmaktadır (49-53)

2.1.2.3. Diğer İlişkili Semptomlar

Endometriozisin klasik semptomları olan pelvik ağrı ve infertilitenin yanı sıra, hastalıkla ilişkili başka belirtiler de görülebilmektedir. Bu semptomlar arasında yorgunluk, cinsel ilişki sırasında ağrı, iki adet dönemi arasında kanama, ağrılı bağırsak hareketleri, kasık ve bel gibi bölgelerde sinir kaynaklı ağrı ile depresyon ve anksiyete semptomları yer alabilir (54).

Endometriozis çok yönlü ve bireyden bireye farklı şekilde seyreden bir hastalık olduğundan, semptomlar da oldukça değişken olabilir. Bu nedenle erken tanı ve kapsamlı bir tedavi yönetimi, hastalığa bağlı şikayetlerin azaltılması ve yaşam kalitesinin artırılması açısından hayati öneme sahiptir (55).

2.1.3. Tanı Yöntemleri

2.1.3.1. Transvajinal Ultrasonografi (TVUS)

Transvajinal ultrasonografi (TVUS), endometriozisin tanısında yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Vajinaya yerleştirilen bir prob yardımıyla pelvik organların detaylı görüntülerinin elde edilmesini sağlar. TVUS ile endometriomalar (endometriyal doku içeren kistler), barsak veya mesaneyi tutan derin infiltratif endometriozis (DIE) lezyonları ve diğer pelvik patolojiler tespit edilebilir

(56). Bununla birlikte, TVUS'un yüzeyel ya da minimal lezyonları tespit etme konusundaki duyarlılığı sınırlıdır. Özellikle deneyimli bir radyolog tarafından gerçekleştirilmesi ve klinik değerlendirmeye birlikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi diğer görüntüleme yöntemleriyle desteklenmesi tanı doğruluğunu önemli ölçüde artırır (57-63).

Çeşitli çalışmalar, endometriozisin tanısında TVUS'un doğruluğunu araştırmıştır. Bir çalışmada, endometriomaları saptamada TVUS'un %93 duyarlılık ve %96 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (64). Derin infiltratif endometriozisi (DIE) olan ve disparoni bildiren kadınlarda yüzeyel disparoni ile pelvik taban kas tonusu arasındaki ilişki halen tam olarak aydınlatılamamıştır (65). Üç boyutlu (3D) transvajinal ultrasonografi, levator hiatus alanını değerlendiren, geçerli, güvenilir ve noninvaziv bir yöntem olarak pelvik taban kas tonusunu ölçmekte kullanılabilir (66). Bir çalışmada, 3D ultrasonografinin yüzeyel disparoni ve pelvik taban morfometrisi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği ve endometriozisli kadınlarda yüzeyel disparoniyi tespit etmeyi amaçladığı belirtilmiştir (67).

Başka bir meta-analiz ise, TVUS'un tüm endometriozis lokalizasyonlarında yüksek ile orta düzeyde tanı doğruluğuna sahip olduğunu ve bu performansının MRG ve rektal endosonografi ile benzer olduğunu ortaya koymuştur (68). TVUS, özellikle endometrioma tespitinde invaziv olmaması ve MRG'ye kıyasla daha düşük maliyetli olması nedeniyle derin pelvik endometriozis tanısında ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmektedir (56). Bununla birlikte, TVUS tek başına her olguda yeterli olmayabilir ve diğer tanı araçlarıyla birlikte kullanılmalıdır (56, 69)

2.1.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), endometriozisin tanısında önemli rol oynayan ileri düzey bir görüntüleme yöntemidir. Pelvik yapılar hakkında detaylı bilgi sunar ve özellikle derin infiltratif endometriozis (DIE) ve endometriotik kistlerin tespiti konusunda yüksek doğruluk sağlar (68, 69). MRG, anterior ve posterior endometriozis bölgelerinde yüksek tanı hassasiyeti sunarak cerrahi öncesi lezyon haritalamasına olanak tanır (70-75).

2.1.3.3. Laparoskopi

Laparoskopi, günümüzde endometriozisin tanısında altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (64). Bu prosedürde, karın bölgesine açılan küçük bir kesi yoluyla yerleştirilen kamera yardımıyla pelvik organlar doğrudan gözlenir. Endometriotik lezyonların görülmesi ve gerektiğinde biyopsi alınarak histopatolojik tanının kesinleştirilmesi mümkündür. Ancak laparoskopi invaziv bir girişimdir ve cerrahi riskler barındırdığı için rutin tarama amacıyla önerilmez (35, 56, 64, 68, 69, 76).

Laparoskopinin tanısal değeri, hastalığın yaygınlığı ve şiddeti hakkında doğrudan bilgi sunması açısından yüksektir ve tedavi planlamasını kolaylaştırır (77). Süperfisiyel lezyonlar, derin infiltratif endometriozis ve endometriomalar laparoskopik olarak değerlendirilebilir (78). Özellikle mesane, uterosakral ligamentler, rektovajinal septum ve barsağı içeren derin lezyonların tespitinde etkilidir (79). Laparoskopinin en önemli avantajlarından biri de tanı sırasında eş zamanlı olarak eksizyon veya ablasyon gibi terapötik müdahalelere imkan tanımasıdır (80). Bununla birlikte, cerrahiye bağlı komplikasyonlar ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır (56).

2.1.3.4. NIR-ICG Görüntüleme

Endoskopik cerrahi, endometriozis tedavisinde büyük kolaylık sağlasa da, özellikle çok küçük ya da gizli lezyonlar geleneksel beyaz ışık teknikleriyle her zaman görünür olmayabilir (81, 82). Bu durum, endometriozisin nüks etme eğilimini açıklayan etkenlerden biri olabilir. Son yıllarda geliştirilen yüksek çözünürlüklü, 3D video sistemleri ve indosiyanin yeşili (ICG) floresan görüntüleme gibi teknolojiler, intraoperatif karar süreçlerinde giderek daha fazla kullanılmaktadır (83).

İntravenöz ICG enjeksiyonu sonrası gerçekleştirilen intraoperatif yakın kızılötesi (NIR) görüntüleme ile makro ve mikrovasküler anatominin ve doku perfüzyonunun daha iyi görselleştirilmesi mümkün olmakta, böylece neovaskülarize lezyonların daha etkin tespiti sağlanmaktadır (84, 85). Green-Endo çalışmasında, NIR-ICG görüntülemenin pelvik endometriozis cerrahisi sırasında endometriotik

lezyonların tanımlanmasında yüksek doğruluk sağladığı ve geleneksel laparoskopiye kıyasla lezyon odaklarını daha net gösterdiği bildirilmiştir (86, 87). Nitelikli jinekolojik cerrahlar tarafından uygulandığında, bu yöntemle histopatolojik olarak doğrulanmış daha fazla lezyonun tespit edildiği gösterilmiştir (88).

DIE olan kadınların %50'sine kadarında üreteral endometriozis (UE) de bulunabilir (89). UE, endometriozis ya da çevresindeki fibrozisin üreter anatomisinde baskı ya da distorsiyona neden olduğu durumu ifade eder (90). NIR-ICG görüntüleme teknolojisinin tanıya katkısı, özellikle üreterlerin cerrahi sırasında daha iyi görselleştirilmesini sağlayarak üreteral stent yerleştirme gerekliliğini azaltmasıyla dikkat çekmektedir. Ön çalışmalarda bu yöntemin, rezidüel üreteral perfüzyonu değerlendirmede beyaz ışığa göre daha başarılı olduğu ortaya konmuştur (91). Ayrıca UE-DIE hastalarında konservatif cerrahi sonrası uterus perfüzyonunun değerlendirilmesinde de güvenli ve etkin bir araç olduğu gösterilmiştir (91). NIR-ICG görüntüleme, kolorektal endometriozis cerrahisinde başarı oranını artıran etkin bir intraoperatif tanı ve değerlendirme aracıdır (84).

2.1.3.5. Biyobelirteçler

Günümüzde endometriozisin tanısını kesin olarak koyabilecek tek bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Endometriyum, kan ve idrarda çeşitli biyobelirteçler araştırılmış olsa da, hiçbirinin tanısal doğruluğu yeterli düzeye ulaşmamıştır (92-94). Araştırmalarda öne çıkan biyobelirteçler arasında anti-endometriyal antikorlar, interlökin-6, kanser antijeni 19-9 (CA 19-9), CA-125, enolaz 1 (NNE), vitamin D bağlayıcı protein (VDBP), idrarda peptid profillemesi ve sitokeratin 19 (CK 19) yer almaktadır. Ancak bu belirteçlerin klinik uygulanabilirliğinin netleştirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (92-94).

Endometriozis tanısında biyobelirteçlerin kullanımı, hastalığın erken saptanmasına ve patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Sık araştırılan CA-125, endometriozisli kadınlarda serum düzeylerinin yükselmesi ile ilişkili olsa da, tanısal performansı düşük bulunmuş; yeterli duyarlılık ve özgüllük göstermemiştir (94, 95). Diğer araştırılan belirteçler arasında CA 19-9, CA 72-4, periferik kanda endometriyal hücreler ve dolaşımdaki mikroRNA'lar (miRNA'lar) yer almaktadır

(96). Bu biyobelirteçler, endometriozisin diğer hastalıklardan ayırt edilmesinde veya erken tanısında yardımcı olabilir (97, 98).

MiRNA'lar, gen ekspresyonunu düzenleyen küçük RNA molekülleri olup, endometriozisli kadınlarda farklı ifade düzeyleri gösterdikleri belirlenmiştir (77, 99). Bu moleküller hem tanısal belirteç olarak hem de hastalığın moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasında kullanılabilir. İnflamasyon, anjiyogenez ve doku yeniden yapılanması süreçlerinde rol alan sitokinler ve büyüme faktörleri de potansiyel biyobelirteçler olarak araştırılmıştır; ancak bu alanda henüz klinik kullanıma girecek güvenilir, non-invaziv bir tanı testi geliştirilememiştir (100, 101).

Sonuç olarak, endometriozis tanısında klinik değerlendirme, görüntüleme yöntemleri ve gerekirse cerrahi doğrulama kombinasyonu gereklidir (102). Tanı doğruluğunu artırmak ve daha az invaziv yöntemler geliştirebilmek için biyobelirteçlerle ilgili araştırmaların sürdürülmesi gerekmektedir. Mevcut çalışmalar çeşitli aday biyobelirteçler tanımlamış olsa da, henüz hiçbirisi klinik tanıda yeterli düzeyde doğrulanmamıştır (35). Moleküler biyoloji ve biyoinformatik alanındaki yeni yaklaşımlar, endometriozisle spesifik olarak ilişkili moleküler imzaların tanımlanmasına katkı sağlayabilir (35, 96).

2.1.4. Medikal Tedavi

2.1.4.1. Nonsteroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), endometriozisin medikal tedavisinde sıkça tercih edilen ajanlardır. Özellikle dismenore gibi ağrılı semptomların giderilmesinde etkin rol oynarlar (102, 103). NSAİİ'ler prostaglandin sentezini inhibe ederek inflamasyonu ve buna bağlı ağrıyı azaltırlar (102). Endometriozisle ilişkili ağrı yönetiminde birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedirler (102). Ancak NSAİİ'lerin yalnızca semptomatik rahatlama sağladığı, hastalığın patolojik temelini tedavi etmediği unutulmamalıdır. Bu nedenle, genellikle hormonal veya cerrahi tedavilerle birlikte kullanılırlar (102, 103).

NSAİİ'lerin etkinliği üzerine yapılan bazı çalışmalar karışık sonuçlar vermiştir; bazı araştırmalar plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı bir iyileşme

göstermemiştir. Ayrıca, bireysel yanıtlar farklılık gösterebilir ve bu ilaçları kullanan kadınlar olası yan etkiler hakkında bilgilendirilmelidir. NSAİİ'lerin endometriozis kaynaklı ağrı üzerindeki etkinliğini daha iyi anlamak adına ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (104, 105).

NSAİİ'lere ek olarak, endometriozisin medikal tedavisinde kombine oral kontraseptifler (KOK) ve progestinler gibi hormonal ajanlar da yaygın şekilde kullanılmaktadır. KOK ve progestinler, hastaların büyük çoğunluğunda ağrılı semptomları etkin şekilde azaltmakta olup, iyi tolere edilirler, maliyet-etkinlik açısından avantajlıdır ve farklı formlarda uygulanabilirler (106). Ancak medikal tedavi seçimi, hastanın semptomları, tercihleri ve tedavi hedeflerine göre bireyselleştirilmelidir. Farklı ilaçların etkinliği ve tolere edilebilirliği kişiden kişiye değişebileceğinden, en uygun tedavi yaklaşımının belirlenmesi için bir jinekologla görüşülmesi önemlidir (106).

2.1.4.2. Hormonal Tedaviler

Hormonal tedaviler, endometriozis yönetiminde yaygın olarak kullanılan ve hem ağrı kontrolü hem de lezyon büyümesini azaltma amacı taşıyan yöntemlerdir. Oral kontraseptif haplar, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri, progestinler ve aromataz inhibitörleri gibi çeşitli hormonal ajanlar bu kapsamda kullanılır. Bu ilaçlar, over fonksiyonunun baskılanması, östrojen üretiminin engellenmesi veya gebelik/menopoz benzeri bir fizyolojik durum oluşturarak etki gösterirler (55).

Hormonal tedaviler çoğunlukla birinci basamak tedavi olarak tercih edilir ve semptomları hafifletmede, hastalığın tekrarını önlemede etkili olabilirler. Ancak bu tedavilerin küratif olmadıkları ve uzun dönem yönetim gerektirdiği unutulmamalıdır (102, 106-111). Yapılan sistematik derlemelerde, kombine hormonal kontraseptifler (KHK) ve yalnız progestin içeren kontraseptiflerin (POC) dismenore, pelvik ağrı ve disparoni dahil olmak üzere endometriozisle ilişkili ağrıyı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Sürekli kullanım, döngüsel kullanıma göre daha faydalı bulunmuştur. Ancak, farklı hormonal kontraseptiflerin birbiri üzerinde üstünlüğüne dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (112, 113).

GnRH agonistleri, örneğin leuprolid, östrojen düzeylerini düşürerek endometriozisin baskılanmasını sağlar. Ancak bu ajanların uzun süreli kullanımı, kemik mineral yoğunluğunda azalma gibi yan etkiler nedeniyle sınırlıdır (114). Progestinler (örneğin DNG ve medroksiprogesteron asetat) de endometriozisle ilişkili ağrıyı azaltmada etkilidir (108). Hormonal tedavi seçimi, hastanın semptomlarına, tercihlerine ve üreme hedeflerine göre bireyselleştirilmelidir.

2.1.4.2.1. GnRH Agonistleri ve Antagonistleri

GnRH agonistleri ve antagonistleri, endometriozisin medikal yönetiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. GnRH agonistleri başlangıçta gonadotropin salınımını uyarak östrojen düzeylerinde geçici bir artışa neden olur; ancak uzun vadede GnRH reseptörlerinde downregülasyon oluşturarak östrojen düzeylerini düşürür ve over fonksiyonunu baskılar. Bu durum, semptomların azalmasına ve lezyonların küçülmesine katkı sağlar. GnRH antagonistleri ise GnRH reseptörlerini doğrudan bloke ederek, daha hızlı ve geri dönüşümlü bir şekilde östrojen düzeylerini düşürür (55).

Her iki ilaç grubu da endometriozisle ilişkili ağrıyı azaltmada ve lezyon boyutunu küçültmede etkilidir. Ancak bu ilaçlar küratif değildir ve kemik sağlığı üzerindeki potansiyel olumsuz etkiler nedeniyle genellikle kısa süreli kullanıma uygundur (102, 107, 115). Yapılan bir sistematik derleme ve ağ meta-analizinde, GnRH agonistleri ve antagonistlerinin, endometriozisle ilişkili ağrıyı azaltmada tedavisizliğe veya plaseboya kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir (116). Başka bir derleme ise, GnRH agonistlerini endometriozis için en etkili medikal tedavi olarak tanımlamakla birlikte, bu ilaçların yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımının sınırlı olduğunu belirtmiştir (114). GnRH antagonistleri üzerine olan mevcut veriler henüz sınırlı olup, bu alanda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (117). Yeni geliştirilen seçici GnRH antagonistlerinin potansiyel tedavi ajanları olabileceği bildirilmektedir (118).

2.1.4.2.2. Progestinler ve Oral Kontraseptifler

Progestinler ve oral kontraseptifler endometriozisin yönetiminde sıkça başvurulan ilaçlardır. Noretindron asetat ve DNG gibi progestinlerin, endometriozisle

ilişkili ağrıyı azaltmada ve yaşam kalitesini artırmada etkili olduğu gösterilmiştir (112, 119). Bu ajanlar, endometriozise bağlı pelvik ağrının birinci basamak tedavisinde ve lezyon progresyonunun önlenmesinde kullanılır.

Kombine hormonal kontraseptifler (KHK) de dismenore, pelvik ağrı ve dispareni semptomlarını azaltmada etkili bulunmuştur (112, 113). Sürekli kullanımın döngüsel kullanıma kıyasla daha avantajlı olabileceği belirtilmiştir (113). Bununla birlikte, mevcut kanıtların kalitesinin sınırlı olduğu ve farklı hormonal kontraseptifler arasında üstünlük farkını belirlemek için daha yüksek kalitede çalışmalara ihtiyaç duyulduğu vurgulanmıştır (112). Bazı çalışmalarda, yalnız progestin içeren tedavilerin, endometriozisle ilişkili pelvik ağrıda KHK'ye göre daha etkili olabileceği bildirilmiştir (119).

Progestinlerin hem ağrıyı azaltmada hem de hastalık ilerlemesini baskılamada etkili olduğu bilinmektedir. Ancak, uzun süreli KHK kullanımı bazı hastalarda olumsuz sonuçlar doğurabilir (119). Bu nedenle, progestinler ve oral kontraseptifler endometriozisin medikal yönetiminde önemli araçlardır. Tedavi seçimi mutlaka hastanın özel gereksinimleri, semptomları ve tercihleri doğrultusunda bireyselleştirilmelidir. Farklı hasta grupları için en uygun yaklaşımı belirlemek amacıyla daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (102).

Dienogest

a) Dienogest'in Endometriozis Üzerindeki Etki Mekanizması

Dienogest, 19-nortestosteron türevi bir progestindir ve bu gruptaki diğer progestinlerden 17 α pozisyonunda etinil grubu yerine siyanometil grubu taşımasıyla ayrılır (120). Farmakolojik olarak DNG, endometriotik lezyonlar üzerinde esas olarak lokal etki gösterir ve minimal düzeyde anjiyojenik, östrojenik, glukokortikoid veya mineralokortikoid aktivite sergiler. Aynı zamanda anovulatuvar ve antiproliferatif özelliklere sahiptir (121-123). Yapılan çalışmalar, DNG'nin gonadotropin salgısını orta düzeyde baskıladığını ve bu yolla endojen östradiol üretimini azalttığını göstermiştir. Bu baskılama, ektopik endometriyal dokularda desidualizasyonu tetikler ve ardından atrofi gelişir (120, 124).

DNG ayrıca matriks metalloproteinazlar ve aromataz enzimlerinin ekspresyonunu modüle ederek endometriyal hücre proliferasyonunu baskılar. Bu enzimler, ektopik endometriyal dokunun endojen östrojene yanıtında rol oynar (125, 126). DNG'nin hem in vivo hem de in vitro ortamlarda eutopik ve ektopik endometriyal hücreler üzerinde gösterdiği anti-anjiyojenik ve anti-inflamatuar etkiler, endometriotik lezyonların gerilemesine katkı sağlar (127-129).

b) Dienogest'in Endometrioziste Terapötik Etkinliği: Plasebo Kontrollü Çalışmalar

Oral DNG'nin endometriozis tedavisindeki etkinliği, güvenilirliği ve tolere edilebilirliği çeşitli klinik çalışmalarla araştırılmıştır (14). Faz 3 düzeyinde, plasebo kontrollü, randomize, çift kör ve çok merkezli bir çalışmada, Çinli kadınlardan oluşan bir grupta DNG'nin etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir (15). Çalışmaya, yaşları 18–45 arasında olan ve laparoskopik olarak endometriozis tanısı almış, endometriozisle ilişkili pelvik ağrı (EAPP) skoru en az 30 mm olan (0–100 mm görsel analog skala üzerinden) 255 kadın dahil edilmiştir. Katılımcılara günde bir kez 2 mg DNG verilmiştir.

Birincil etkinlik kriteri, başlangıçtan 24. haftaya kadar EAPP skorundaki mutlak değişim olarak belirlenmiştir. İkincil etkinlik kriterleri arasında destekleyici analjezik kullanımındaki değişim (örneğin ibuprofen alımı) yer almıştır. Yirmi dört haftalık tedavi sonunda, DNG ile tedavi edilen kadınlarda EAPP skorunda plaseboya göre anlamlı düzeyde daha fazla azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca DNG grubundaki kadınlar, destekleyici analjezik ilaç kullanımında da azalma bildirmiştir. Örneğin, çalışmanın başında ortalama 1.5 adet olan son 4 haftada alınan 200 mg ibuprofen tablet sayısı, 24. haftada 0.5'e düşmüştür. Plasebo grubunda ise analjezik kullanımında hafif bir artış gözlenmiş (1.7'den 1.9'a yükselmiştir).

Bu sonuçlar, DNG'nin endometriozisle ilişkili pelvik ağrının kontrolünde plaseboya üstün olduğunu ve destekleyici ilaç ihtiyacını azalttığını göstermektedir.

c) Dienogest'in Klinik Etkinliği, Güvenliği ve Uzun Dönem Kullanımı

-Plasebo Kontrollü Klinik Araştırmalar

Başka bir randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada, oral DNG'nin (2 mg/gün) 12 haftalık kullanımının etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır (130). Laparoskopik olarak endometriozis tanısı konmuş, yaşları 18–45 arasında olan 198 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcıların yaklaşık %70'inde hastalık evre III veya IV düzeyindeydi. Ağrı değerlendirmesi görsel analog skala (VAS) kullanılarak yapılmıştır. DNG grubunda başlangıçtan 12. haftaya kadar ortalama VAS skoru 27.4 mm azalmışken, plasebo grubunda bu azalma 15.1 mm olarak gözlenmiştir. Bu, DNG lehine 12.3 mm'lik anlamlı bir farktır. Klinik Küresel İzlenim (CGI) iyileşme skalasında “çok iyileşti/iyileşti” olarak değerlendirilen hasta oranı DNG grubunda %52.9 iken, plasebo grubunda bu oran %22.9 idi. Hasta memnuniyetine göre yapılan değerlendirmede de DNG grubunda “çok memnun/son derece memnun” olduğunu belirtenlerin oranı %43.1 iken, plasebo grubunda bu oran %20.8'de kaldı.

Aynı çalışmanın 12 haftalık plasebo kontrollü aşamasını takiben, DNG'nin uzun dönem etkinliği ve güvenliğini değerlendirmek amacıyla açık etiketli bir uzatma çalışması yürütülmüştür (131). Bu çalışmaya 168 kadın dahil edilmiş, katılımcıların %91'i 53 haftalık uzatma dönemini tamamlayarak toplamda 65 haftalık tedavi sürecine ulaşmıştır. Başlangıçta 57 ± 17 olan EAPP skoru, tedavi sonunda 12 ± 11 'e düşmüştür. DNG kullanımına bağlı olarak düzensiz kanama profilleri gözlenmiş; bunlar arasında düzensiz kanama (%22), seyrek kanama (%24) ve amenore (%28) yer almıştır. Ancak bu kanama düzensizlikleri nedeniyle sadece iki hasta tedaviyi bırakmıştır.

-GnRH Agonistleri ile Karşılaştırmalı Etkinlik

DNG'nin terapötik etkinliği ile GnRH agonistleri (leuprorelin, buserelin, triptorelin) arasındaki karşılaştırmalar da yapılmıştır. Bir randomize paralel klinik çalışmada, endometriozisli 59 hastaya günde iki kez 1 mg DNG, 61 hastaya ise her 28 günde bir intramüsküler yolla 3.75 mg decapeptyl uygulanmıştır. 16 haftalık bu tedavi sürecinde her iki tedavinin benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur (132). Bir başka randomize, açık etiketli, çok merkezli çalışmada ise 90 hastaya 24 hafta boyunca günde 2 mg DNG, 96 hastaya ise her 4 haftada bir 3.75 mg leuprorelin verilmiştir. DNG, EAPP skorunu azaltmada leuprorelin ile benzer etkinlik göstermiştir (133).

DNG ve leuprorelin gruplarındaki hastaların sırasıyla %97 ve %96'sında pelvik ağrıda iyileşme bildirilmiştir.

Japonya'da yürütülen başka bir randomize, çift kör, çok merkezli çalışmada, 129 hastaya günde iki kez 1 mg DNG, 125 hastaya ise günde üç kez 300 mg intranazal buserelin asetat spreyi verilmiştir. Her iki tedavi grubu da alt karın ağrısı, bel ağrısı, diskezi ve disparoni dahil tüm semptomlar açısından benzer etkinlik göstermiştir (123). Ancak DNG grubunda daha yüksek oranda düzensiz genital kanama bildirilmiş ve kemik mineral yoğunluğunda (BMD) daha az kayıp gözlenmiştir. Derin infiltratif endometriozis nedeniyle laparoskopik cerrahi geçiren 146 hastanın dahil edildiği bir başka prospektif randomize kontrollü çalışmada ise, hastalar 6 ay süreyle ya 2 mg/gün DNG ya da 4 haftada bir triptorelin veya leuprorelin alacak şekilde randomize edilmiştir (134). Her iki grupta da 6. ve 30. aylarda ağrıda anlamlı azalma gözlenmiş, klinik veya görüntüleme bulgularında nüks ve canlı doğum oranlarında fark saptanmamıştır. Ancak DNG grubu daha yüksek hasta memnuniyeti bildirmiştir.

-Postoperatif DNG Kullanımı ve Endometriozis Nüksü

On çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, cerrahi sonrası DNG kullanımının endometriozis nüksü üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir (135). Nüks; ultrasonografi veya MRG ile endometrioma saptanması, pelvik ağrı, dismenore, disparoni veya siklik olmayan pelvik ağrı gibi semptomların tekrar başlaması ya da ikinci bakış laparoskopide endometriozis bulguları olarak tanımlanmıştır. DNG, cerrahi sonrası nüks riskini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Ortalama 29 aylık takip sürecinde DNG grubunda nüks insidansı 100 kadında 2 iken (Güven Aralığı [GA] %95, 1.43–3.11), izlem dışında bırakılan grupta bu oran 100 kadında 29 olarak bildirilmiştir (GA %95, 25.66–31.74). DNG kullanımı ile nüks olasılığı anlamlı olarak azalmıştır (log odds: -1.96; GA %95, -2.53 ila -1.38; $p<0.001$).

DNG'nin idame tedavisi olarak kullanıldığı 11 çalışmayı içeren daha güncel bir meta-analiz, DNG kullanan hastalarda nüks oranının tedavi almayanlara kıyasla daha düşük olduğunu ve levonorgestrel salınlı intrauterin sistem (LNG-IUS) ile GnRH analoglarına benzer etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (136). Bu nedenle

DNG, konservatif cerrahi sonrası endometriozis nüksünü azaltmada etkili bir idame tedavisi seçeneği olarak önerilmektedir.

-DNG'nin Uzun Süreli Kullanımı ve Yan Etkileri

DNG tedavisi sırasında gözlenen sistemik advers etkiler (AE) farklı çalışmalarla rapor edilmiştir. Dört randomize klinik çalışmanın birleşik analizinde, 2 mg DNG'nin 12 ila 65 hafta kullanıldığı 332 kadın değerlendirilmiştir (137). En sık bildirilen yan etkiler baş ağrısı (%9), meme hassasiyeti (%5.4), depresif ruh hali (%5.1) ve akne (%5.1) olmuştur. Başka bir çalışmada ise en yaygın AE'ler baş ağrısı, nazofarenjit ve meme hassasiyeti olarak saptanmıştır (131). Bu bulgulara rağmen DNG genellikle iyi tolere edilmiş ve güvenli bir profil sunmuştur.

Kore'de yürütülen retrospektif çok merkezli bir çalışmada, postoperatif DNG (2 mg) kullanımının uzun dönem etkinlik ve güvenliği incelenmiştir. Ortalama DNG kullanımı 72.2 ± 5.2 hafta olup, 48 ile 164 hafta arasında değişmiştir (138). En sık bildirilen AE'ler amenore (%29; 149/514) ve anormal uterin kanama (AUK) (%6.4; 33/514) olmuştur. DNG tedavisinin sonlandırılma nedenlerinin çoğu advers etkilerle ilgili olmayıp, %60'tan fazlası hekim inisiyatifine dayalıdır. Bu durum, DNG'nin 65 haftaya kadar kullanımına izin veren önceki çalışmaların bilinmesinden kaynaklanabilir. Tedavinin ilk haftalarında sık rastlanan AUK, genellikle zamanla azalma eğilimindedir (15, 139-143). Kanama paternlerindeki değişiklikler çoğunlukla tolere edilebilir düzeydedir ve tedaviyi sonlandırma nedeni olmamaktadır (137, 144).

DNG ve diğer hormonal tedavilerin güvenliğini değerlendiren en kapsamlı gözlemsel çalışma olan Visanne Ruhsat Sonrası Gözlemsel Çalışması'nda, altı Avrupa ülkesinden 1000 merkezde 25.000'den fazla kadın 7 yıl boyunca takip edilmiştir (145). Anemi ve yeni başlayan ya da kötüleşen depresyon çalışmanın birincil sonuçları olarak belirlenmiştir. DNG için anemiye yönelik hazard oranı OAED (onaylı diğer tedaviler) ile karşılaştırıldığında 1.1 (GA %95, 0.4–2.6) ve NAED (onaylı olmayan fakat sık kullanılan tedaviler) ile karşılaştırıldığında 1.3 (GA %95, 0.7–2.4) olarak bulunmuştur (146). Depresyon için ayarlanmış hazard oranları sırasıyla 1.8 (GA %95, 0.3–9.4) ve 1.5 (GA %95, 0.8–2.8) olarak hesaplanmıştır. DNG ile anemiye dair belirgin bir güvenlik sorunu saptanmamıştır. Hafif depresyon riskindeki artış göz ardı edilemez

ancak bu bulgu, endometriozisin ciddiyeti veya ülkeye özgü değişkenlerle ilişkili olabilir.

Asya’da yürütülen ENVISIOeN (Asian Endometriosis Quality of Life) adlı prospektif gözlemsel çalışmada, klinik veya cerrahi olarak endometriozis tanısı almış 887 hastada DNG’nin yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmiştir (141). Veriler, tedavi başlangıcından sonraki 24 aya kadar toplanmış ve DNG’nin 6. aydan itibaren EAPP skorunu düzenli olarak iyileştirdiği ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir.

DNG, ovülasyonu baskılamakta ve estradiol üretimini orta derecede azaltmaktadır. 2 mg DNG kullanımı sonrası ortalama sistemik E2 düzeyi 39 pg/mL civarında kalmaktadır (147). Bu durum, uzun dönem kullanımda kemik sağlığı açısından endişe yaratabilir. 52 haftalık bir çalışmada, 135 hastada lomber omurgada BMD’de 24. haftada %−1.6, 52. haftada ise %−1.7 oranında azalma görülmüştür (142). Bununla birlikte, kümülatif bir azalma bildirilmemiştir. Başka bir çalışmada, endometrioma cerrahisi sonrası ortalama 18.6 ay DNG kullanan 60 hastada, 6. ayda %−2.2, 1. yılda %−2.7 ve femur boynunda %−2.8 oranında anlamlı azalma saptanmıştır (148). 2 yıl ve üzeri DNG kullanan kadınlarda ise 2. yıl sonunda ölçülen BMD değerleri, 1. yildakilerle benzer bulunmuştur.

Üç yıl boyunca DNG kullanan 44 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, lomber omurga ve femurda sırasıyla %−4.4 ve %−3.6 oranında BMD kaybı tespit edilmiştir (149). Kemik kaybının esas olarak ilk yıl içinde olduğu ve zamanla azaldığı bildirilmiştir. Bu bulgular, hastalara uygun koruyucu önlemler önerilirken dikkate alınmalıdır (149). Başka bir çalışmada ise DNG’ye bağlı kemik kaybının, tedavi kesildikten 6 ay sonra kısmen toparlandığı gözlenmiştir (150). Mevcut kanıtlar, DNG tedavisi sırasında BMD’de azalma olduğunu göstermektedir. Ancak bu azalmanın uzun vadeli klinik etkisi, kemik kaybının birikici olup olmadığı ve yaşam boyunca kırık riskini artırıp artırmadığı henüz net değildir ve ileri araştırmalara ihtiyaç vardır (14)

2.1.4.3. Hedefe Yönelik Yeni Tedaviler

Endometriozisin medikal yönetiminde son yıllarda dikkat çeken gelişmeler arasında hedefe yönelik yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi yer almaktadır. Bu tedaviler, hastalığın altta yatan mekanizmalarına özgü müdahaleler sunmayı amaçlayarak daha etkili çözümler sağlayabilir.

Üzerinde çalışılan bazı umut verici ajanlar arasında antiinflamatuvar ilaçlar, seçici östrojen ve progesteron modülatörleri, statinler, anti-anjiyojenik ajanlar ve kök hücre hedefli tedaviler yer almaktadır. Bu ajanlar laboratuvar ortamında ve hayvan modellerinde test edilmiş olup, bazıları non-human primatlar üzerinde yapılan çalışmalarda da değerlendirilmiştir (151-155).

Bir çalışmada, endometriozisin ortadan kaldırılması amacıyla antiinflamatuvar ilaçlar, seçici hormon modülatörleri, statinler, anti-anjiyojenik tedaviler ve kök hücre hedefli yaklaşımların potansiyeli araştırılmıştır (151). Başka bir çalışmada, tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitörleri gibi yeni tedavi hedefleri üzerinde durulmuştur (155). Farmakolojik tedaviler üzerine yapılan bir derleme ise GnRH antagonistleri, seçici progesteron reseptör modülatörleri (SPRM'ler) ve seçici östrojen reseptör modülatörlerinin (SERM'ler) rolünü vurgulamaktadır (152).

2.1.4.3.1. Seçici Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM'ler) ve Ulipristal Asetat

Seçici progesteron reseptör modülatörleri (SPRM'ler), progesteron reseptörlerini hedef alarak seçici şekilde etkileyen görece yeni ajanlardır. Bu sınıftaki ilaçlar, östrojen seviyelerini düşürmeden endometriyum proliferasyonunu baskılayabilir ve aynı zamanda kanamayı azaltma potansiyeline sahiptirler (16).

Mifepriston, hem ektopik hem de ötopik endometriyumda progesteron reseptör antagonisti olarak etkili olabilen bir SPRM'dir. 5–25 mg/gün dozlarında kullanıldığında, endometriotik lezyonlar üzerinde baskılayıcı etki gösterebilir (156).

Ulipristal asetat (UPA), endometriyumda prostaglandin üretimini baskılayarak seçici şekilde proliferasyonu inhibe eder ve bu yolla endometriozis gelişimini engellemeye yönelik etki gösterir (157). UPA, progesteron varlığında progesteron

reseptörlerine bağlanarak antagonist gibi davranırken; progesteronun bulunmadığı durumlarda agonist etki gösterebilir (22).

UPA'nın etkinliği, hücre proliferasyonu ile ilişkili olan Ki-67 proteini üzerinden değerlendirilebilir. Ki-67, mitoz sırasında yoğunlaşmış kromozomları çevreleyen ribonükleoprotein kılıfın oluşumunda görev alan nükleer bir proteindir. Hücre döngüsünün aktif evrelerinde (G1, S, G2 ve mitoz) yüksek düzeyde eksprese edilirken, dinlenme evresindeki (G0) hücrelerde belirgin şekilde azalır (158).

COX-2, endometriozisin patogenezinde anjiyogenezi artırarak önemli rol oynar. COX-2, inflamasyon, hücre proliferasyonu ve farklılaşma süreçlerinde sentezlenir; makrofajlar, fibroblastlar, damar endotel hücreleri, nöronlar ve kondrositlerde Interlökin-1 stimülasyonu ile eksprese edilir. Ektopik dokuda artmış COX-2 ekspresyonunun, endometriozisin ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

Prostaglandin E2 (PGE2), aromataz enzim aktivitesinin en güçlü uyarıcısı olup, endometriyumun stromal hücrelerinde prostaglandin-E2 reseptörü alt tipleri üzerinden etki gösterir (159). Aromataz aktivitesindeki artışla sentezlenen estradiol, uterin endotel hücrelerinde COX-2 enzimini uyararak PGE2 üretimini artırır. Bu pozitif geri bildirim döngüsü, östrojenik etkisi ile endometriozis progresyonuna katkı sağlar (11, 12).

2.1.5. Cerrahi Tedavi

2.1.5.1. Konservatif Cerrahi

Konservatif cerrahi, endometriozis tedavisinde üreme organlarını koruyarak endometriotik dokuların eksizyonu veya ablasyonu yoluyla semptomların hafifletilmesini ve fertilitenin korunmasını amaçlayan bir yaklaşımdır. Bu tür cerrahi işlemler laparoskopik veya laparotomi yoluyla gerçekleştirilebilir ve lezyonların eksizyonu ya da ablasyonu gibi teknikleri içerir. Konservatif cerrahi, ağrı semptomlarının hafifletilmesinde ve infertilite problemi olan hastalarda gebelik şansının artırılmasında etkili bir yöntemdir (160, 161).

Pek çok çalışmada, laparoskopik eksizyonun endometriozise bağlı ağrıyı azaltmada ve gebelik olasılığını artırmada etkili olduğu gösterilmiştir (162, 163). Rindos ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, laparoskopik eksizyonun yaşam kalitesi üzerindeki uzun dönem etkileri değerlendirilmiş ve cerrahiden sonra 6.8 yıla kadar süren belirgin yaşam kalitesi artışı ve ağrı azalması bildirilmiştir (164). Pundir ve ark.'nın yaptığı bir meta-analizde ise laparoskopik eksizyonun, ablasyonla karşılaştırıldığında dismenore ve disfaji semptomlarını daha etkin şekilde azalttığı görülmüştür (165). Berkes ve arkadaşlarının derleme çalışması ise, pelvik ağrı tedavisinde laparoskopik cerrahinin avantajlarını ve etkinliğini vurgulamıştır (166). Laparoskopik eksizyonun, tüm evrelerde etkili olduğu ve etkilenen yapıların eksize edilmesiyle daha başarılı sonuçlar elde edildiği sistematik derleme ve meta-analizlerle gösterilmiştir (167).

Başka bir çalışmada ise laparoskopi ile laparotomi, ileri evre endometriozis tedavisinde karşılaştırılmış ve her iki yöntemin de infertilite ve kronik pelvik ağrının giderilmesinde benzer etkinlikte olduğu belirtilmiştir (168). Presakral nörektomi (PN), sakral ön bölgedeki sinir liflerinin çıkarılmasını içeren bir cerrahi prosedür olup, endometriozisle ilişkili pelvik ağrının tedavisinde yardımcı bir yöntem olarak araştırılmıştır. PN ile birlikte uygulanan konservatif cerrahinin, yalnızca cerrahiye kıyasla orta hat ağrısında daha fazla rahatlama sağladığı ve tedavi başarısızlığı oranını azalttığı gösterilmiştir; ancak postoperatif konstipasyon riskinin arttığı da belirtilmiştir (117, 169).

Nöron koruyucu cerrahi teknikler, endometriozis tedavisinde pelvisteki otonom sinirlerin korunmasını amaçlayarak idrar retansiyonu gibi komplikasyonları azaltmakta ve ağrı kontrolü ile fertilite sonuçlarını iyileştirebilmektedir (170). Double Diskoid Eksizyon tekniği ise, rektosigmoid kolonda yer alan çok odaklı endometriotik lezyonların uzaklaştırılmasını içerir ve bu işlem robotik entegrasyonlu ultrasonografi eşliğinde gerçekleştirilebilir. Bu tür cerrahi teknikler hem komplikasyon riskini azaltmakta hem de postoperatif sonuçları iyileştirmektedir (171).

Fertilite koruyucu cerrahi yaklaşımın seçimi, hastalığın yaygınlığı ve şiddeti, semptomların niteliği ve hastanın gelecekteki gebelik isteği gibi faktörlere bağlıdır. Bu nedenle, jinekologlar, üreme cerrahları ve infertilite uzmanlarının birlikte yer aldığı

multidisipliner bir yaklaşım gereklidir (172). Derin pelvik endometriozisli hastalarda uygulanan fertilite koruyucu laparoskopik eksizyonun kısa vadede düşük komplikasyon oranına sahip olduğu ve güvenli olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (173). Derin endometriozis eradikasyonu için uygulanan nöron koruyucu laparoskopik cerrahi, hem hastalığın giderilmesinde hem de fonksiyonların korunmasında etkili olabilir (170). Endometrial kanser ve adenomyozis tedavilerinde de fertilite koruyucu cerrahi uygulamaları üzerine çalışmalar mevcuttur(118, 174).

Ancak, tekrarlayan konservatif cerrahinin uzun dönem sonuçları halen belirsizdir. Ağrının nüks etme olasılığı %20–40, yeniden cerrahi gereksinim oranı ise %15–20 civarındadır (118, 175). Cerrahi karar süreci, bireysel faktörler (gebelik arzusu, psikolojik durum vb.) dikkate alınarak verilmelidir (175). Konservatif cerrahinin hastalığı tamamen ortadan kaldırmadığı, ağrı ve nüks oranlarının yüksek olabileceği ve uzun dönem medikal tedavi gereksinimi olabileceği bilinmelidir (176, 177). Ancak uygun şekilde seçilmiş hastalarda konservatif cerrahi semptomların giderilmesinde ve yaşam kalitesinin artırılmasında etkili olabilir (178). Cerrahi yaklaşım ve ek işlemler hastalığın yaygınlığı ve hastanın özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Bu nedenle, konservatif cerrahi özellikle fertilitenin korunmasının istendiği endometriozis olgularında değerli bir seçenektir. Semptom kontrolü ve fertilite sonuçlarında iyileşme sağlayabilir. Bununla birlikte, uzun vadeli etkinliği ve nüks oranları göz önünde bulundurulmalı; hastalar olası ek tedavi ve cerrahiler konusunda bilgilendirilmelidir (118, 179).

2.1.5.2. Radikal Cerrahi

Radikal cerrahi, uterus, her iki adneks ve görünür tüm lezyonların tamamen çıkarılmasını içeren, özellikle diğer tedavilere yanıt vermeyen semptomatik derin endometriozis olgularında başvuru olan bir yöntemdir (180). Bu cerrahi, endometriozis lezyonlarının tamamen ortadan kaldırılmasını hedefler ve bazen apendektomi, kolektomi ya da sigmoid kolonun dış bölümü ve rektumun anterior duvarının rezeksiyonunu içerebilir (181).

Radikal cerrahi aşağıdaki durumlarda uygundur: (1) hastalık ileri evrede ve yaygındır, her iki over endometriomalar nedeniyle hasarlanmıştır ve korunamaz

durumdadır; (2) hasta ileri yaştadır veya menopoza yakındır ve konservatif/yarı-radikal cerrahi ya da medikal tedaviler etkisiz kalmıştır; (3) belirgin kitleler ve şiddetli semptomlar mevcut olup hastalığın tamamen giderilmesi gereklidir (182).

Çeşitli çalışmalar, endometriozis tedavisinde farklı radikal cerrahi teknikleri değerlendirmiştir. Bir çalışmada, laparoskopik radikal en-blok histerektomi ve kolorektal rezeksiyonun (REHCR) laparotomiye kıyasla uygulanabilirliği ve semptomlardaki düzelme açısından benzer etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (183). Diğer bir çalışmada ise bağırsak endometriozisi için segmental bağırsak rezeksiyonu, disk eksizyonu ve rektal shaving teknikleri incelenmiş; bu yöntemlerin kabul edilebilir komplikasyon oranlarıyla etkili olduğu ve postoperatif ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (184).

Kapsamlı bir derleme çalışması, bağırsak shaving tekniğinin klinik ve cerrahi sonuçlar açısından etkinliğini vurgulamış ve bu yöntemin semptomlarda azalma ve düşük nüks oranı gibi avantajlar sağladığını göstermiştir (185). Ancak, bu çalışmaların bazı sınırlılıkları bulunduğundan, cerrahi teknik seçimi hastanın özel durumuna ve cerrahın deneyimine göre planlanmalıdır. Uzun dönem sonuçların değerlendirilmesi ve farklı cerrahi yaklaşımların karşılaştırılması için ileri düzey çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.1.6. Multidisipliner Yaklaşım

Bilindiği üzere, derin infiltratif endometriozis (DIE), rektosigmoid, uterosakral ligamentler (USL), vajinal forniks, rektovajinal septum (RVS) ve/veya mesane gibi yapılara nüfuz eden nodüllerle karakterize, en agresif endometriozis formudur (186, 187). DIE olgularının %95'inden fazlasında ciddi ağrı ile ilişkilidir. En sık görülen semptomlar dismenore, dispareni ve nonmenstrüel pelvik ağrıdır; diskezi ve dizüri ise daha nadiren rapor edilir (188). Ancak, derin infiltratif endometriozisli (DIE) hastaların uzun vadeli yönetimi ve tedavisinde hâlâ önemli zorluklar mevcuttur. Bu nedenle özellikle barsak ve/veya üriner sistemin etkilendiği durumlarda multidisipliner bir ekip (MDE) yaklaşımı zorunludur (186).

Barsak veya üriner sistemin tutulumu söz konusu olduğunda kolorektal cerrah, ürolog ve jinekolojik cerrahın iş birliği içinde çalışması gerekir. Multidisipliner ekipler genellikle hemşire, radyolog, ağrı uzmanı, psikolojik danışman veya psikolog ve hasta destek temsilcilerini de içerir (189). Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) Endometriozis Tanı ve Yönetim Kılavuzu, derin infiltratif endometriozis (DIE) yönetiminin karmaşıklığını vurgulamakta ve bu hastaların multidisipliner tedavi sunabilen uzmanlaşmış üçüncü basamak merkezlere yönlendirilmesini kuvvetle önermektedir (190).

Multidisipliner ekiplerde görev yapan klinisyenler, vaka tartışmaları, olgu değerlendirmeleri ve kombine tedavilerin hasta sonuçlarına olan etkilerini gözlemleyerek birbirlerinden öğrenirler. Bu ekipler aynı zamanda klinik araştırmalarda iş birliği yaparak endometriozisin anlaşılmasına, tanısına ve etkili tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlarlar (191). Multidisipliner yapıların kurulması ve sürdürülmesinde bazı engeller bulunsa da, bu ekiplerin varlığı DIE hastalarının yönetiminde önemli bir paradigma değişimi sunmaktadır.

2.1.7. Gelişmekte Olan Teknolojiler

2.1.7.1. Yapay Zeka ve Makine Öğrenimi

Yapay zeka (YZ) ve makine öğrenimi (MÖ), endometriozisin tanı ve yönetiminde büyük potansiyel sunmaktadır. Bu teknolojiler, insanlar için zor tespit edilebilecek örüntüleri tanımlamak amacıyla büyük veri setlerini analiz edebilir. YZ ve MÖ algoritmaları; klinik bulgular, biyobelirteçler, görüntüleme verileri ve genetik faktörleri kullanarak endometriozis için tarama ve tanı araçları geliştirmekte kullanılmıştır (192, 193). Bu algoritmalar %81,7 ile %96,7 arasında değişen duyarlılık ve %70,7 ile %91,6 arasında değişen özgüllük oranları ile başarılı tanısal ve öngörücü performans sergilemiştir (193).

YZ ve MÖ, endometriozisle ilgili cerrahi müdahalelerde de yardımcı olabilir. YZ destekli robotik cerrahinin kompleks prosedürlerde, geniş diseksiyon yapılmasında ve anatomik yapıların yeniden düzenlenmesinde avantaj sağladığı

gösterilmiştir (194). Ayrıca MRG verilerine uygulanan YZ algoritmaları, jinekolojik over endometriozisi tanısında doğruluğu artırmakta kullanılmaktadır (195).

Sonuç olarak, YZ ve MÖ, endometriozisin tanısı, prognoz öngörüsü ve yönetiminde önemli katkılar sunabilir. Bu teknolojiler, tanısal doğruluğu artırabilir, cerrahi planlamayı destekleyebilir ve hasta sonuçlarını iyileştirebilir. Ancak bu teknolojilerin klinik uygulamaya tam entegrasyonu için daha fazla araştırma ve doğrulama çalışmasına ihtiyaç vardır (192, 194).

2.1.7.2. Biyobelirteç Keşfi

Endometriozisin tanı ve yönetiminde kullanılabilecek güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç büyüktür. Ancak şu ana kadar yeterli duyarlılık ve özgüllükte tanı koydurabilecek tek bir biyobelirteç tespit edilememiştir (196, 197). Hormonlar, sitokinler, kemokinler, anjiyojenik faktörler, oksidatif stres göstergeleri ve mikroRNA'lar gibi birçok faktör üzerinde çalışmalar yapılmıştır; fakat hiçbir hastalığı başarıyla tanımlayacak düzeyde değildir (101).

Omiks teknolojileri —genomik, epigenomik, transkriptomik, proteomik, metabolomik ve lipidomik— biyobelirteç keşfinde umut vadeden yöntemler arasında yer almaktadır (198, 199). Bu teknolojiler, endometriozisin patofizyolojisinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir ve tanısal modellerin oluşturulmasına yardımcı olabilir. Ancak bu biyobelirteçlerin doğrulanması ve klinik kullanıma girmesi için daha büyük veri setlerine ve ileri düzey araştırmalara ihtiyaç vardır (95, 198).

Endometriozis tanısında kullanılabilecek biyobelirteçleri araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu belirteçler, hastalığın erken tanı ve yönetiminde fayda sağlayabilir. Ancak mevcut durumda klinik tanıyı doğrulamak için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip tek bir biyobelirteç bulunmamaktadır (101, 200-205). Araştırılan biyobelirteçler arasında CA-125 gibi serum markerları, mikroRNA'lar ve lipid metabolitleri yer almaktadır } (200-205). Ancak bu belirteçlerin tanı performansı ve özgüllüğü sınırlı kalmıştır. Genomik, proteomik ve metabolomik gibi omiks yaklaşımları ise aynı anda birden fazla belirtecin analizine olanak sağlayarak

moleküler düzeyde hastalık mekanizmalarının daha kapsamlı anlaşılmasını mümkün kılmaktadır (202).

Bu teknolojiler umut vaat etse de, biyobelirteçlerin klinik uygulamada kullanılabilmesi için daha fazla araştırmaya ve validasyona ihtiyaç vardır. Endometriozis tanısında güvenilir bir biyobelirteç ya da biyobelirteç kombinasyonu bulma çabaları halen sürmektedir (101), (202, 203).

2.1.7.3. Genomik ve Proteomik Yaklaşımlar

Genomik ve proteomik yaklaşımlar, endometriozisin tanı ve tedavisinde umut vadeden gelişmekte olan teknolojilerdendir. Bu yöntemler, endometriozisli bireylerin genetik ve protein düzeyindeki profillerinin analiz edilmesini sağlayarak potansiyel biyobelirteçlerin veya terapötik hedeflerin tanımlanmasını amaçlar. Bu teknolojilerin hastalığın tanı ve tedavisini nasıl geliştirebileceğini tam olarak anlayabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (206, 207).

Bu alanda yapılan çalışmalar, hastalıkla ilişkili genetik ve protein düzeyinde değişiklikleri ortaya koymayı hedeflemiştir. Genomik çalışmalar endometriozisle ilişkili olabilecek genetik belirteçleri tanımlarken; proteomik araştırmalar, hastalık sürecinde rol oynayabilecek spesifik proteinleri saptamıştır. Bu gelişmekte olan teknolojiler, endometriozisin moleküler düzeyde daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabilir ve daha hedefe yönelik tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanıyabilir (77, 206).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Yeri ve Zamanı

Bu araştırma, ratlarda cerrahi olarak oluşturulmuş endometriozis modeli üzerinde, UPA ve DNG'nin histopatolojik ve immünohistokimyasal etkilerini değerlendiren, kontrollü ve deneysel bir hayvan çalışmasıdır. Çalışma Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ile Patoloji Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2025 – 31 Mart 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Çalışma Prosedürü

Bu çalışmada, deney hayvanı olarak yeni erişkin, 16 haftalık, çiftleştirilmemiş, 200–220 gram ağırlığında toplam 32 dişi Wistar albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar, deney hayvanı temin etme yetkisine sahip kurumlardan, benzer biyolojik ve fizyolojik özellikler dikkate alınarak temin edildi. Tüm in vivo işlemler ve barındırma koşulları, Cumhuriyet Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Deney öncesinde, hayvanlar laboratuvar ortamına adaptasyonlarının sağlanması amacıyla bir hafta süreyle gözlem altında tutuldu. Her kafeste iki hayvan olacak şekilde barındırıldılar. Sıçanlar, standart laboratuvar barındırma koşullarında; 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsünde, 21°C sıcaklık, %50–60 bağıl nem sağlanarak, ad libitum olarak standart pellet sıçan yemi ve içme suyu ile beslendi.

Güç analizi sonucunda alfa: 0.05, beta: 0.10 (1–beta: 0.90) olarak hesaplandı ve bu doğrultuda her gruba 8 sıçan dâhil edilmesiyle test gücü $p=0.901590$ olarak belirlendi. Deney grupları şu şekilde oluşturuldu:

- Sham grubu: Diğer hayvanlara yapılan cerrahi açma yapılan ve herhangi uygulama yapılmadan geri kapatılan grup.
- Endometriozis grubu: 21 gün boyunca 17 beta östradiol 0,5 mg/kg haftalık 1 kez verilerek endometriozis oluşturulan grup (208).

- Dienogest (DNG) grubu: 21 gün boyunca 17 beta östradiol 0,5 mg/kg haftalık 1 kez verilerek endometriozis oluşturulan + 14 gün boyunca oral gavaj ile 0,3 mg/kg/gün DNG uygulandı.
- Ulipristal asetat (UPA) grubu: 21 gün boyunca 17 beta östradiol 0,5 mg/kg haftalık 1 kez verilerek endometriozis oluşturulan + 14 gün boyunca oral gavaj ile 0,5 mg/kg/gün oral gavaş ile UPA uygulandı.

3.2.1. Endometriozis modeli:

Endometriozis modeli, Vernon ve Wilson'un tanımladığı yöntemle benzer şekilde, uterin dokunun periton boşluğuna ototransplantasyonu ile oluşturuldu (208). Anestezi amacıyla sıçanlara intraperitoneal yolla ketamin (60 mg/kg; Ketalar®, Eczacıbaşı Warner-Lambert, İstanbul, Türkiye) ve ksilazin (7 mg/kg; Rompun®, Bayer, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Tüm sıçanlara aseptik koşullar altında 3 cm'lik orta hat vertikal insizyon ile laparotomi gerçekleştirildi. Laparotomi sonrası sol uterin horn çıkarıldı, fizyolojik serum içerisine alınarak boyuna kesildi ve yaklaşık 5 mm × 5 mm boyutlarında parçalara ayrıldı. Hazırlanan endometriyal doku, miyometriyum çıkarılmaksızın, sağ alt karın duvarında vasküler bir bölgeye, periton üzerine suture edildi. Ardından karın insizyonu rutin şekilde kapatıldı.

3.2.2. Doku Örneklerinin Değerlendirilmesi

Endometriotik Odakların Değerlendirilmesi

Sıçanların peritonlarından elde edilen endometriotik doku örnekleri, %10'luk formalin içerisinde en az 24 saat süreyle fikse edildi. Takiben rutin doku takip işlemleri uygulandı ve örnekler parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında seri kesitler alındı. Histopatolojik değerlendirme için H&E ile, immünohistokimyasal analiz için ise VEGF ve COX-2 antikorları ile boyama gerçekleştirildi. Bu boyamalar ile endometriozis odaklarının morfolojik özellikleri, anjiogenez düzeyi ve inflamatuvar aktiviteye dair bilgiler elde edilmiştir.

Hematoksilen-Eozin (H&E) Boyama ve Skorlama

H&E ile boyanan kesitlerde endometriotik odaklar, Zhang ve ark.'nın çalışmasında tanımlandığı şekilde, epitel varlığı değerlendirilerek skorlandı (209).

Epitel varlığı 0–3 arasında skorlandı:

- Skor 0: Epitel yok
- Skor 1: Zayıf epitel varlığı
- Skor 2: Lökosit infiltrasyonu ile orta dereceli epitel varlığı
- Skor 3: İyi tanımlanmış epitel varlığı

VEGF İmmünohistokimyasal (IHK) Boyama ve Skorlama

VEGF immünohistokimyasal boyaması, BenchMark XT (Ventana Medical Systems, Roche) tam otomatik boyama cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Boyamada birincil antikor olarak anti-VEGF (Ab-4, Klon BFD31, Lab Vision, USA) antikoru kullanılmıştır. İmmünohistokimyasal değerlendirme yöntemi, Donnez ve ark.'nın tanımladığı skorlama sistemine göre yapılmıştır (210).

Histolojik VEGF skorları $H = \Sigma P_i$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bu formülde:

- **i**, boyanma yoğunluğunu ifade eder ve şu şekilde derecelendirilmiştir:
 - 0 = negatif hücreler
 - 1 = zayıf boyanma
 - 2 = orta düzeyde boyanma
 - 3 = güçlü boyanma
- **P**, ilgili yoğunluk derecesine sahip hücrelerin yüzdesini belirtir ve aşağıdaki şekilde kategorize edilmiştir:
 - 1 = <%15 pozitif hücre

- 2 = %15–50 pozitif hücre
- 3 = %50–85 pozitif hücre
- 4 = >%85 pozitif hücre
- 5 = %100 pozitif hücre

Elde edilen her bir i değeri için, ilgili P ile çarpılarak toplam H skoru elde edilmiştir. Bu yöntem sayesinde VEGF ekspresyonu hem yoğunluk hem de yaygınlık açısından objektif şekilde değerlendirilmiştir.

COX-2 İmmünohistokimyasal (IHK) Boyama ve Skorlama

COX-2 ekspresyonu, endometriotik odaklardaki inflamatuvar yanıt ve prostaglandin üretim düzeyini değerlendirmek amacıyla incelenmiştir. COX-2 boyanması esas olarak glandüler epitel hücrelerinde gözlemlenmiştir. Skorlama yöntemi, Ceyhan ve ark.'ın çalışmasında yapıldığı gibi aşağıdaki şekilde uygulanmıştır (211):

- **Boyanma Yoğunluğu:**
 - 0: Boyanma yok
 - 1+: Zayıf boyanma
 - 2+: Orta düzeyde boyanma
 - 3+: Kuvvetli boyanma
- **Boyanma Yüzdesi:**
 - 0: %0 hücrede boyanma
 - 1+: <%10 hücrede boyanma
 - 2+: %10–25 hücrede boyanma
 - 3+: >%25 hücrede boyanma

İmmünohistokimyasal toplam skor ise:

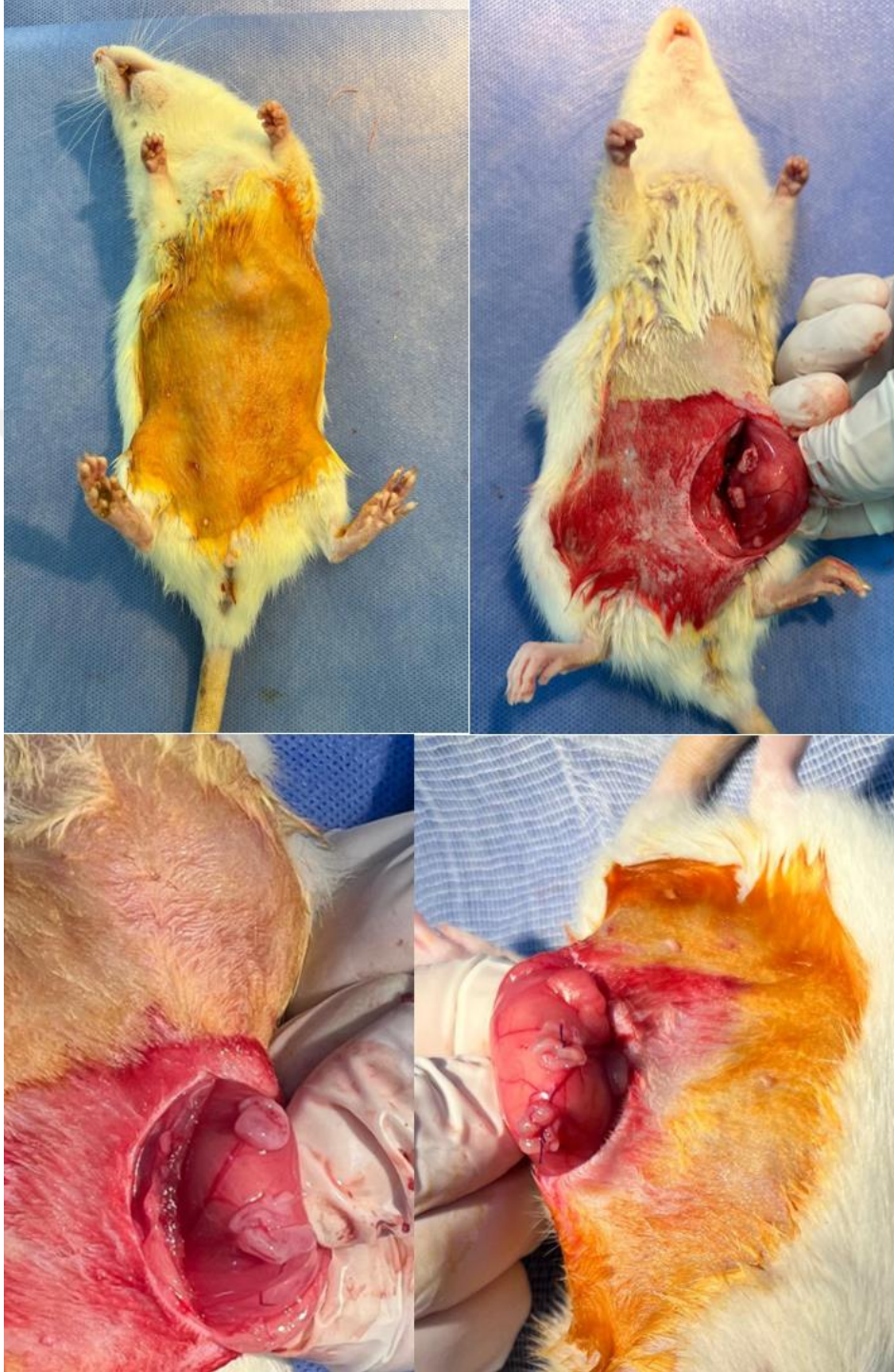
Toplam Skor = Boyanma Yoğunluğu × Boyanma Yüzdesi

Bu toplam skor, üç kategoriye ayrılmıştır:

- Düşük ekspresyon: 1–3 puan
- Orta ekspresyon: 4–6 puan
- Yüksek ekspresyon: 7–9 puan

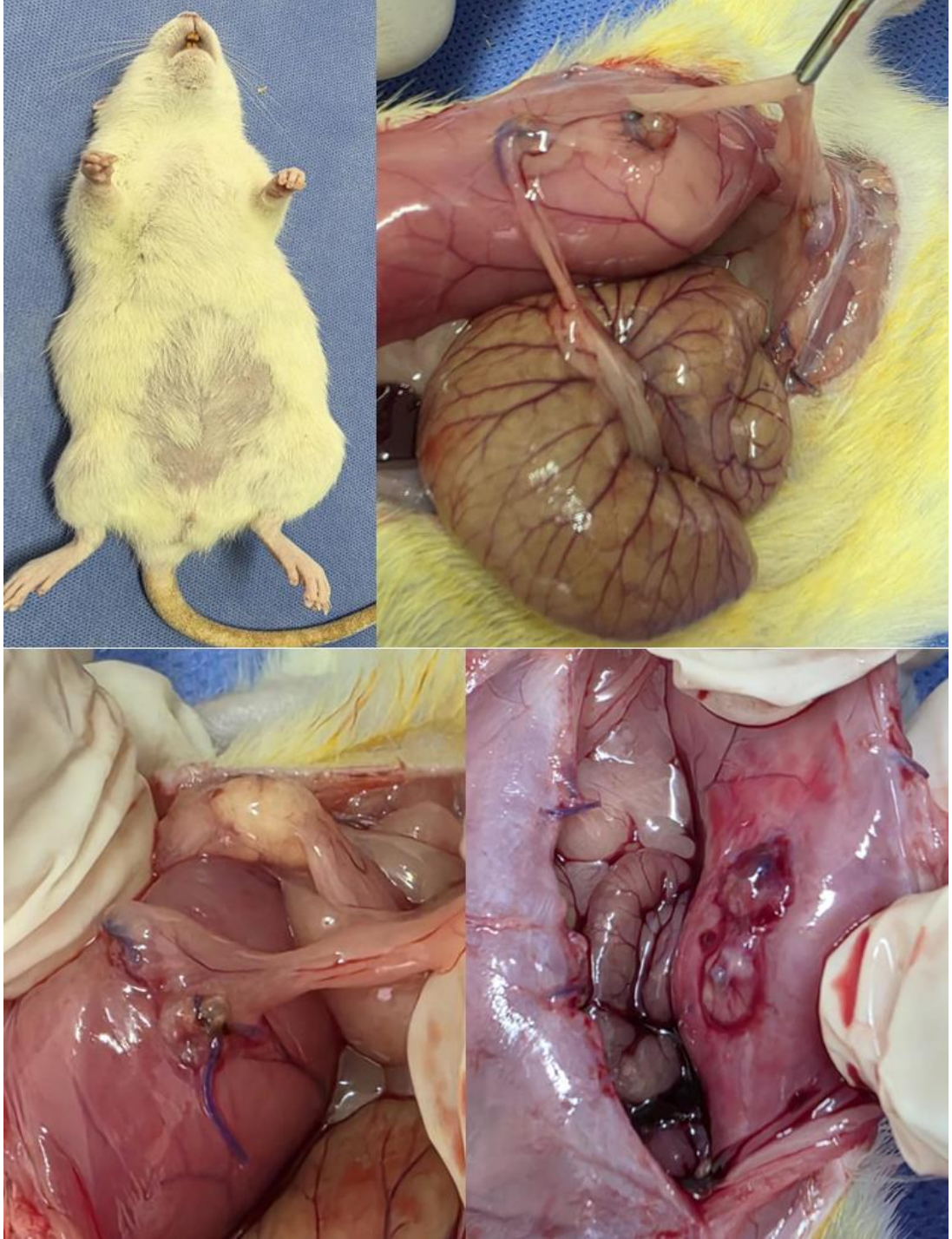
Tüm değerlendirmeler mikroskopik olarak yüksek büyütmede (×200) yapılmış ve rastgele seçilen 5–15 alanda boyanma dereceleri analiz edilmiştir.

Total abdominal histerektomi bilateral salpingoooferektomi yapılarak uterus parçalarının batın ön duvarına dikildiği aşama şekil 1’de gösterilmiştir.



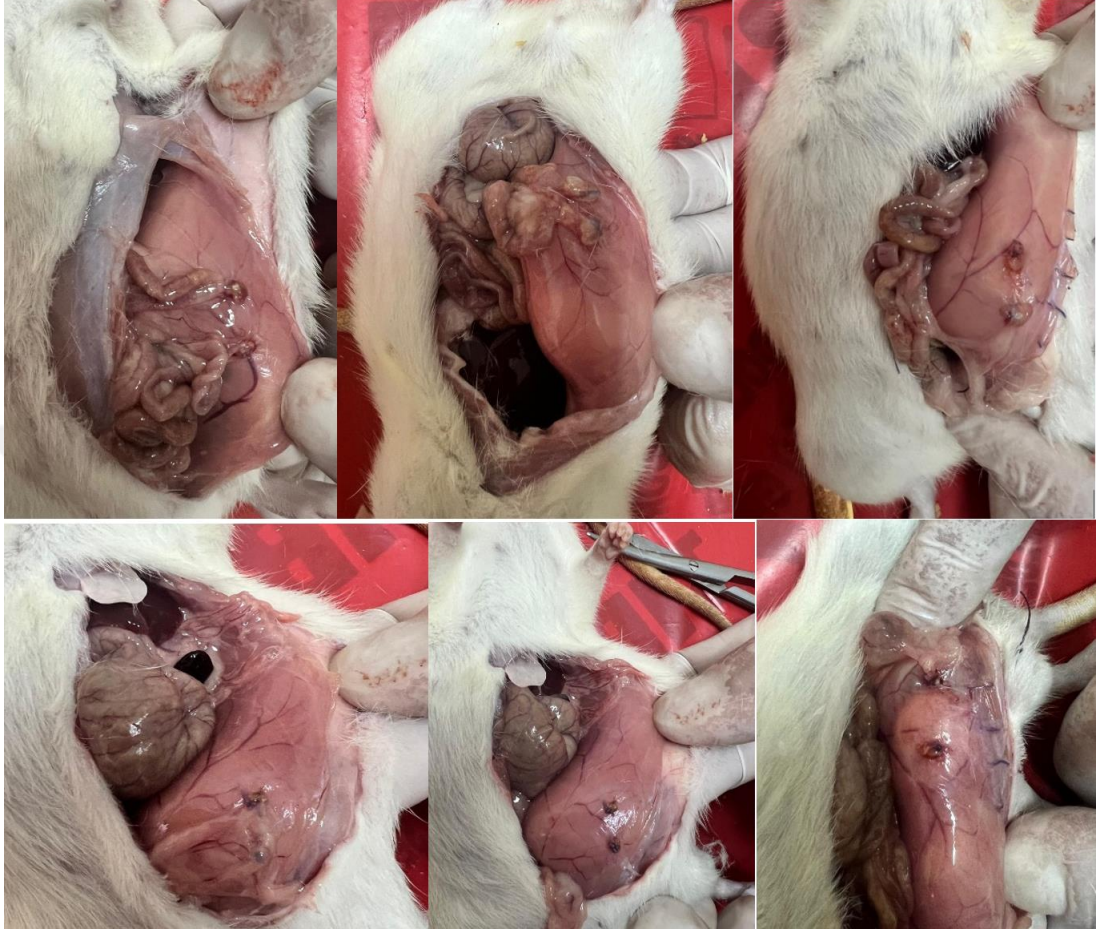
Şekil 1. Total abdominal histerektomi bilateral salpingoooferektomi yapılarak uterus parçalarının batın ön duvarına dikildiği aşamalara ait görüntüler

21 gün boyunca 17 beta östradiol verilerek endometriozis oluşturulmasına ait görüntüler şekil 2’de gösterilmiştir.



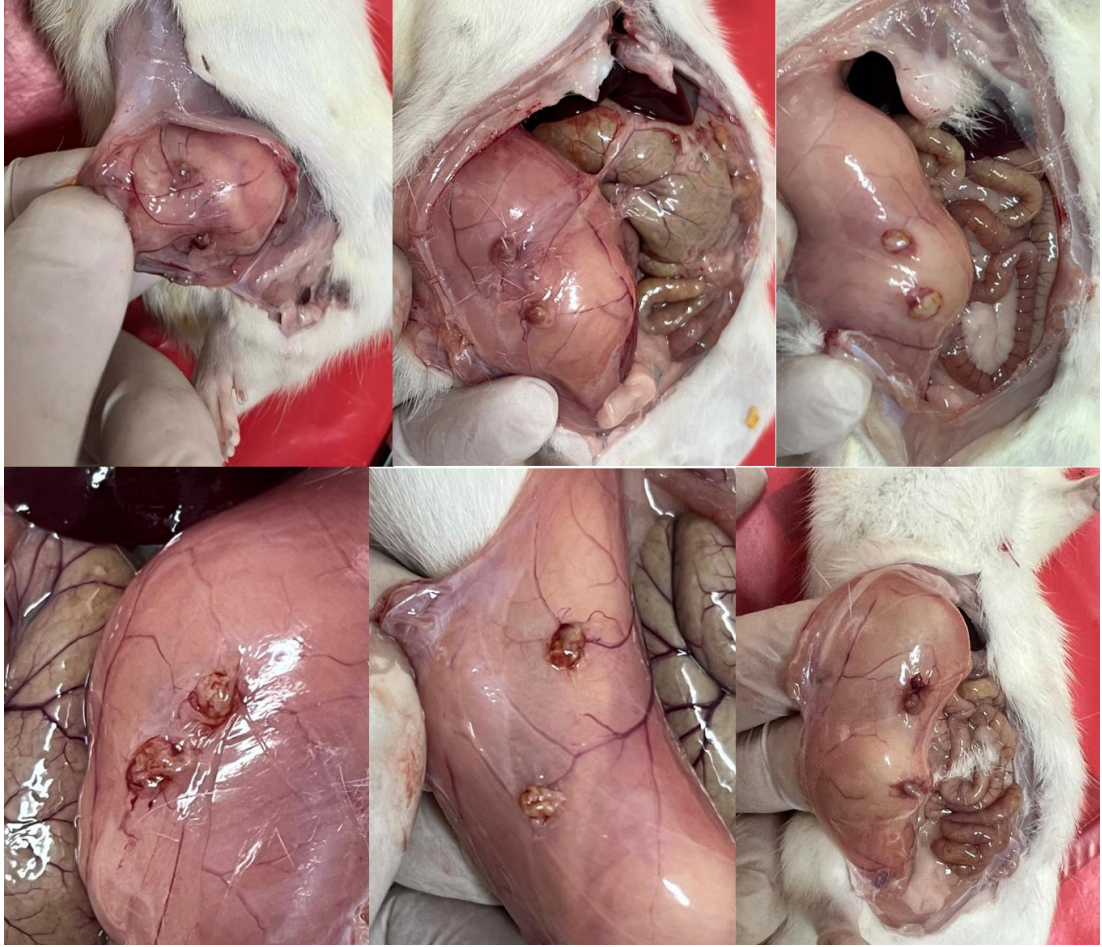
Şekil 2. 21 gün boyunca 17 beta östradiol verilerek endometriozis oluşturulma işlemine ait görüntüler

14 gün boyunca UPA verilen grupta uygulamaya ait görüntüler Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. 14 gün boyunca UPA verilen grupta uygulamaya ait görüntüleri

14 gün DNG verilen grupta uygulamaya ait görüntüler şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. 14 gün boyunca DNG verilen grupta uygulamaya ait görüntüler

3.3. Etik Kurul ve Kurum İzinleri

Çalışmanın yapılabilmesi için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (tarih: 05.01.2024, karar no: 65202830-050.04.04-10) ve Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (tarih: 16.05.2024, karar no: T-2024-1041) yazılı izin alınmıştır

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 paket programında gerçekleştirilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli sayısal değişkenler normal dağılım

göstermediğ için özetlenmesinde median (min – max) değerleri, kategorik değişkenlerin özetlenmesinde sayı ve yüzde değerleri sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Anlamlı sonuçların belirlenmesinde gruplar arası karşılaştırma Bonferroni düzeltmesi ile sunulmuştur. Verilerin görselleştirilmesinde kutu çizgi grafiği ve bar grafiği kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak, p değerinin 0,05'in altında olması sınır kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Sham, endometriozis, UPA ve DNG gruplarının yer aldığı bu çalışmada her grupta 8 rat yer almıştır. Ratların ayrı ayrı VEGF, COX-2 ve endometriozis skorları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplarda yer alan ratların endometriozis, VEGF, COX-2 skorlarının ayrı ayrı gösterimi

Grup	E Skoru	VEGF skoru	COX-2 skoru
Sham1	0	0	0
Sham2	0	0	0
Sham3	0	0	0
Sham4	0	0	0
Sham5	0	0	0
Sham6	0	0	0
Sham7	0	0	0
Sham8	0	0	0
E1	2	6	2
E2	1	4	1
E3	2	8	1
E4	3	8	2
E5	2	9	9
E6	3	8	4
E7	2	4	1
E8	2	8	6
UPA1	3	6	9
UPA2	2	3	4
UPA3	3	4	4
UPA4	3	4	1
UPA5	2	4	4
UPA6	3	2	1
UPA7	3	1	1
UPA8	3	3	1
DNG1	1	3	2
DNG2	3	4	3
DNG3	0	1	1
DNG4	2	3	3
DNG5	1	1	2
DNG6	0	1	1
DNG7	1	2	2
DNG8	1	2	1

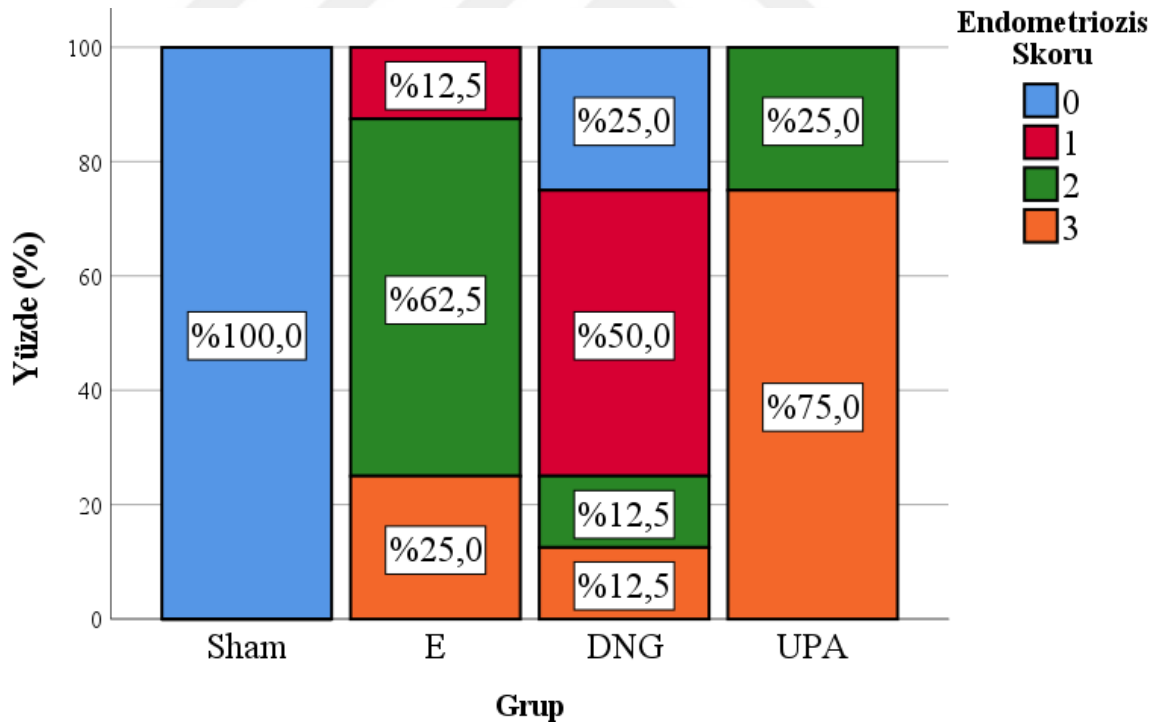
COX-2: Siklooksijenaz-2, DNG: Dienogest, E: Endometriozis, UPA: Ulipristal asetat, VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Sham grubu ile karşılaştırıldığında endometriozis, DNG ve UPA gruplarında endometriozis skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,001$). DNG grubunda endometriozis skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla 1 (%50), endometriozis grubunda 2 (%62,5), UPA grubunda ise 3 (%75) olarak değerlendirildi ($p<0,001$) (tablo 2, şekil 5).

Tablo 2. Gruplara göre endometriozis skorunun dağılımı

Endometriozis Skoru	Sham (n = 8) n (%)	Endometriozis (n = 8) n (%)	DNG (n = 8) n (%)	UPA (n = 8) n (%)	p
0	8 (%100)	0 (%0)	2 (%25)	0 (%0)	<0,001
1	0 (%0)	1 (%12,5)	4 (%50)	0 (%0)	
2	0 (%0)	5 (%62,5)	1 (%12,5)	2 (%25)	
3	0 (%0)	2 (%25)	1 (%12,5)	6 (%75)	

DNG: Dienogest, UPA: Ulipristal asetat



Şekil 5. Gruplara göre endometriozis skorunun dağılımının grafiksel gösterimi

Gruplar arasında VEGF ve COX-2 skorlarının karşılaştırılması tablo 3'te gösterilmiştir. Gruplar arasında VEGF skorunun anlamlı düzeyde farklı olduğu belirlendi. Sham grubu ile karşılaştırıldığında endometriozis grubu ($p < 0,001$) ve UPA grubunun ($p = 0,009$) VEGF skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlayken, DNG grubunun VEGF skoru sham grubu ile benzerdi ($p = 0,171$). Endometriozis grubu ile karşılaştırıldığında DNG grubunun VEGF skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşükken ($p = 0,028$), UPA grubunun VEGF skoru endometriozis grubuna benzer düzeydeydi ($p = 0,396$). DNG ve UPA grupları arasında VEGF skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p = 1,0$) (şekil 6).

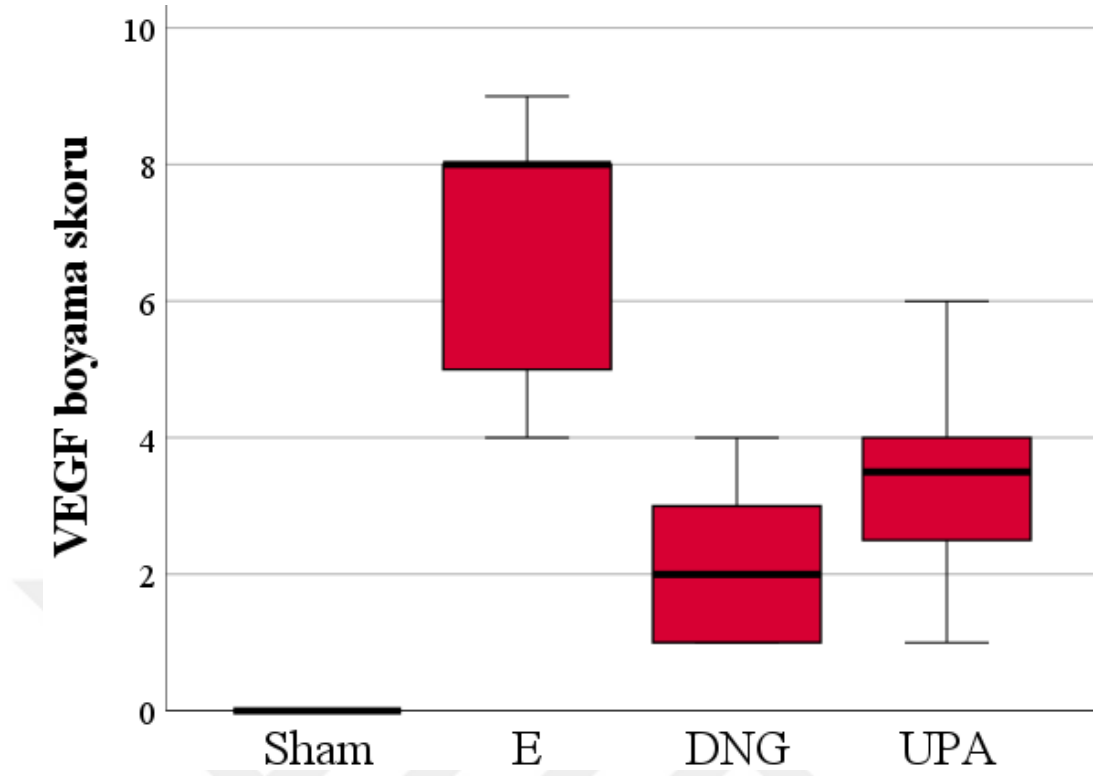
Gruplar arasında COX-2 skorunun anlamlı düzeyde değiştiği görüldü. Sham grubu ile karşılaştırıldığında bütün grupların COX-2 skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p < 0,05$). Diğer gruplar arasında COX-2 skor dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık yoktu ($p = 1,0$) (şekil 7).

Tablo 3. Gruplar arasında VEGF ve COX-2 skorlarının dağılımı

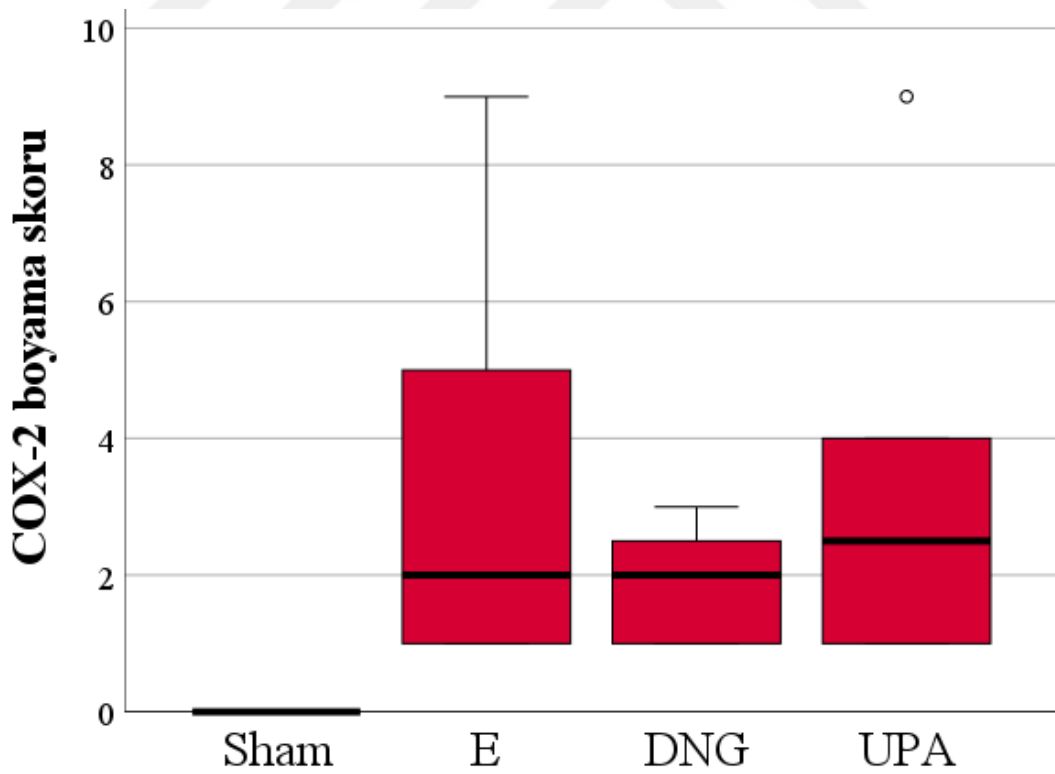
Boyama skoru	Sham (n = 8)	Endometriozis (n = 8)	DNG (n = 8)	UPA (n = 8)	p
VEGF	0 (0 - 0)	8 (4 - 9)	2 (1 - 4)	3,5 (1 - 6)	<0,001
COX-2	0 (0 - 0)	2 (1 - 9)	2 (1 - 3)	2,5 (1 - 9)	<0,001

Veriler median (min – max) değerleri ile gösterilmiştir

COX-2: Siklooksijenaz-2, DNG: Dienogest, UPA: Ulipristal asetat, VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü



Şekil 6. Gruplara göre VEGF boyama skorunun dağılımının grafiksel gösterimi



Şekil 7. Gruplara göre COX-2 boyama skorunun dağılımının grafiksel gösterimi

5. TARTIŞMA

Endometriozis, endometrial dokuya benzer hücrelerin uterus dışı lokalizasyonlarda özellikle pelvik periton, over ve rektovajinal septumda bulunmasıyla karakterize edilen, östrojen bağımlı ve kronik inflamatuvar bir hastalıktır (212). Bu çalışmada, UPA ve DNG'nin deneysel endometriozis modeli üzerindeki histopatolojik ve immünohistokimyasal etkileri karşılaştırılmıştır. Epitel bütünlüğü H&E boyaması ile; inflamasyon ve anjiyogenez düzeyleri ise COX-2 ve VEGF ekspresyonları ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, her iki ajanın da endometriotik dokuda epitel yapısında bozulmaya ve COX-2 ile VEGF düzeylerinde azalmaya neden olarak anti-proliferatif ve anti-inflamatuvar etkilere sahip olduğunu göstermiştir.

Endometriozis tedavisinde uzun süredir kullanılan progestinlerden biri olan DNG, özellikle semptomatik rahatlama ve lezyon baskılamadaki etkinliği ile dikkat çekmektedir. Yapılan çok sayıda klinik ve prelinik çalışmada, DNG'nin endometriozisle ilişkili pelvik ağrıyı azaltmada etkili olduğu, yaşam kalitesini artırdığı ve aynı zamanda hastalığın progresyonunu yavaşlattığı bildirilmiştir. Strowitzki ve ark.'nın yürüttüğü randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 12 hafta boyunca 2 mg/gün DNG uygulanan hastalarda ağrı skorlarında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Aynı hasta grubu ile yapılan uzatma çalışmasında bu iyileşmenin 65 haftaya kadar sürdüğü bildirilmiştir (213, 214).

Histopatolojik düzeyde değerlendirilen çalışmalarda da DNG'nin proliferasyon ve anjiyogenez belirteçlerini baskılayıcı etkileri vurgulanmıştır. Miyashita ve ark.'nın in vivo analizlerinde, DNG uygulanan endometriotik dokularda Ki-67 ve aromataz ekspresyonunun azaldığı, apoptoz belirteçlerinin ise arttığı gösterilmiştir (215). Benzer şekilde, farklı klinik modellerde yapılan çalışmalarda da rAFS skorlarında anlamlı düşüşler, lezyon hacimlerinde azalma ve laparoskopik olarak gözlemlenen odak sayısında kayda değer gerilemeler rapor edilmiştir (216-218). DNG'nin farklı hücre alt tiplerinde farklı proliferatif etkiler gösterebileceği, Okada ve ark.'nın insan endometrial stromal hücreleriyle yaptığı çalışmada da rapor edilmiştir. Stromal hücrelerde Ki-67 pozitifliği artarken, PCNA ekspresyonu anlamlı

düzeyde azalmıştır (219). Bu bulgular, DNG'nin özellikle stromal komponentlerde hücre siklusunun belirli evrelerini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda Ki-67 değerlendirmesi yapılmamış olmakla birlikte, DNG grubunda COX-2 skorlarının düşük kalması ve VEGF düzeylerinde anlamlı azalma saptanması, bu ajanın inflamatuvar ve vasküler yanıtı baskılayıcı etkilerini desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda da bu literatür bulgularıyla uyumlu şekilde, DNG grubunda VEGF ekspresyon düzeyleri anlamlı şekilde azalmış; bu durum ilacın anti-anjiyogenik etkisine işaret etmiştir. COX-2 düzeyleri, sham grubuna göre artsa da diğer tedavi gruplarıyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark göstermemiştir. Histopatolojik olarak epitel bütünlüğünün DNG grubunda nispeten korunmuş olması, lezyon yapısının baskılanmasına rağmen doku organizasyonunun belirli ölçüde sürdüğünü göstermektedir. Bu da DNG'nin lezyon büyümesini ve vaskülarizasyonu sınırlandırırken, aynı zamanda doku dejenerasyonunu minimal düzeyde tutabildiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, çalışmamız DNG'nin yalnızca semptomatik iyileşme sağlamakla kalmayıp, ektopik endometrial dokularda immünohistokimyasal düzeyde anlamlı düzenlemelere yol açtığını göstermektedir. Bu bulgular, DNG'nin endometriozis tedavisinde hem etkin hem de tolere edilebilir bir seçenek olduğunu destekleyen literatürle bütünleşmektedir.

Endometriozis, özellikle üreme çağındaki kadınlarda dismenore, kronik pelvik ağrı ve infertiliteye yol açarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (220). Günümüzde endometriozis tedavisinde medikal ve cerrahi yaklaşımlar birlikte değerlendirilmektedir. Ancak cerrahi eksizyonla tüm endometriotik odakların tamamen çıkarılamaması, özellikle derin infiltratif endometriozis vakalarında semptomların devam etmesine neden olabilmektedir (221). Bu nedenle, SPRM gibi yeni farmakolojik ajanlara olan ihtiyaç artmaktadır.

SPRM'lerden biri olan UPA, başlangıçta uterin fibroid tedavisi için geliştirilmiş olup, anti-proliferatif ve anti-anjiyogenik etkileriyle dikkat çekmektedir (17-19). Literatürde 5 mg/gün dozda uygulandığında miyom hacmini ve vajinal kanamayı azaltıcı etkileri gösterilmiş, bunun yanı sıra cerrahi öncesi kullanımda işlem süresini kolaylaştırdığı da bildirilmiştir (222). Ancak, UPA'nın adenomiyozis gibi

durumlarda semptomları artırabileceği, nadir de olsa hepatotoksisite riski taşıdığı belirtilmiştir (223, 224).

Bu bilgiler ışığında yürütülen çalışmamızda, UPA'nın ratlarda oluşturulan endometriozis modeli üzerindeki histopatolojik ve immünohistokimyasal etkileri araştırılmış; H&E boyama ile değerlendirilen endometriozis skoru UPA grubunda, sham grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuş; epitel bütünlüğünün bozulduğu gözlenmiştir. Ayrıca, COX-2 ve VEGF ekspresyon skorlarında belirgin artış saptanmıştır. Özellikle VEGF düzeyinin endometriozis grubuna benzer şekilde yüksek kalması, UPA'nın anjiyogenez üzerinde sınırlı etki gösterdiğine işaret etmektedir.

Önceki çalışmalardan biri olan Duran ve ark.'nın deneysel araştırmasında da, UPA'nın epitel bütünlüğünü azalttığı ve Ki-67 ile COX-2 pozitiflik oranlarını anlamlı şekilde düşürdüğü gösterilmiştir (20). Ancak bizim çalışmamızda, COX-2 ekspresyonu UPA grubunda endometriozis grubuna göre istatistiksel fark göstermemiş; VEGF ekspresyonu ise UPA grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu farklılıklar, uygulama süresi, doz ve model farklılıklarından kaynaklanabileceği gibi, UPA'nın etkilerinin zaman içinde değişkenlik gösterebileceğini de düşündürmektedir.

UPA'nın proliferatif ve inflamatuvar süreçler üzerindeki etkisi, Huniadi ve ark.'nın çalışmasında da desteklenmiştir. Cerrahi olarak endometriozis oluşturulmuş ratlarda 8 hafta boyunca 0.1 mg/gün UPA uygulanan grupta, lezyon hacmi %55 oranında küçülmüş; bu durum Bax/Bcl-2 oranındaki artış ve sitokrom c ekspresyonuyla ilişkilendirilmiştir (22, 23). Bizim çalışmamızda apoptoz belirteçleri değerlendirilmemiş olsa da, COX-2 ve VEGF gibi inflamasyon ve anjiyogenezle ilişkili belirteçlerde gözlenen azalma, UPA'nın endometriotik dokulardaki hücrel aktiviteyi baskıladığına işaret etmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız UPA'nın endometriozis üzerindeki epitel dokuyu zayıflatıcı ve kısmen inflamasyonu baskılayıcı etkilerini ortaya koymakla birlikte, anjiyogenez üzerinde beklenen düzeyde bir düşüş sağlamadığını göstermektedir. Bu nedenle UPA, endometriozis tedavisinde alternatif bir ajan olarak değerlendirilmeye

aday olsa da, etkisinin hangi patolojik süreçler üzerinde daha baskın olduğu ve uzun dönem güvenlik profili konusunda yapılacak ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da epitel bütünlüğü ve endometriozis skorlarında azalma gözlenmiştir; COX-2 ve VEGF ekspresyon seviyeleri ise sham grubuna kıyasla anlamlı şekilde düşmüştür. Bu bulgular, UPA ve DNG'nin ektopik endometriotik odaklar üzerinde benzer düzeyde baskılayıcı etkiler gösterebildiğini ortaya koymuştur. Literatürde bu iki ajanın tek bir çalışmada klinik ve deneysel açıdan karşılaştırıldığı sınırlı sayıda çalışma yer almaktadır. Sima ve ark.'nın semptomatik endometriozisi olan kadınlarda yürüttüğü randomize klinik çalışmada, 12–13 hafta boyunca günlük 5 mg UPA ve 2 mg DNG uygulanan gruplarda ağrıda anlamlı azalma bildirilmiş; ancak UPA grubunda VAS skorlarındaki iyileşme istatistiksel olarak daha belirgin bulunmuştur (225). Bizim çalışmamızda da her iki ajanın histopatolojik düzeyde benzer etkiler göstermesi, bu klinik verilerin dokusal düzeydeki karşılığını desteklemektedir.

Fare modeliyle yürütülen Liang ve ark.'nın çalışmasında, UPA, DNG ve Duphaston'un endometriotik lezyonlar üzerindeki etkileri detaylı şekilde karşılaştırılmıştır. Üç ajanın da lezyon hacmini azalttığı, ancak etki mekanizmalarının farklılık gösterdiği belirtilmiştir. UPA, adezyonla ilişkili molekülleri (MMP2, Itgav β 3) artırırken; DNG grubunda glandüler hiperplazi ve stromal proliferasyon (Ki-67 artışı) gözlenmiştir (21). Bu çalışmada da belirtildiği üzere, UPA'nın anti-proliferatif etkisi daha belirginken, DNG stromal hücrelerde göreceli proliferatif yanıt oluşturmaktadır. Bizim modelimizde DNG grubunda epitel bütünlüğü nispeten korunmuş olsa da, VEGF düzeylerinin anlamlı şekilde düşmesi ve COX-2 skorlarında artış gözlenmemesi, bu ajanın anti-anjiyogenik etkilerini vurgulayan önceki verilerle örtüşmektedir.

UPA ve DNG'nin endometrial yapılar üzerindeki etkileri açısından da dikkat çekici farklılıklar mevcuttur. Uzun süreli progestin kullanımına bağlı olarak anormal uterin kanama, sıcak basması ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmektedir (226, 227). Ancak SPRM'lerin, özellikle ulipristal asetat'ın, düzensiz kanamaları amenoreye neden olarak baskıladığı ve uterin fibroid tedavisinde bu yönüyle tercih edildiği

bilinmektedir (228-230). Buna karşılık, DNG kullanımında özellikle siklik olmayan uygulamalarda düzensiz uterin kanamalar ortaya çıkabilmekte, bu durum östrojenle kombine tedaviyi gündeme getirmektedir (231, 232). Ayrıca, over fonksiyonu ve folikül gelişimi açısından da iki ajan arasında belirgin farklar söz konusudur. DNG'nin ovulasyonu baskılama etkisinin tedavi kesildikten sonra hızla geri dönebildiği, bu yönüyle doğurganlık planlayan hastalarda avantaj sağlayabileceği ifade edilmiştir (233). Bununla birlikte, SPRM'lerin antral folikül birikimine neden olabileceği, bunun da foliküler rüptürü geciktirme potansiyeli taşıdığı öne sürülmüştür (234, 235). Bu bilgiler, fertilité beklentisi olan hastalarda ilaç seçiminde dikkate alınması gereken bir unsur olabilir. Bizim çalışmamızda over morfolojisine dair analiz yapılmamış olsa da, sistemik etkiler yönünden bu literatür bilgileri yol gösterici niteliktedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda UPA ve DNG'nin endometriozis modelinde benzer düzeyde histolojik iyileşme ve immünohistokimyasal baskılanma sağladığı gözlenmiştir. Literatürle birlikte değerlendirildiğinde, her iki ajanın da endometriotik dokular üzerinde etkili olduğu, ancak etki profillerinin farklılaştığı görülmektedir. Bu farklılıklar, hastanın klinik özelliklerine ve tedavi hedeflerine göre ilaç seçimini yönlendirebilir. Gelecekte yapılacak olan daha geniş örneklemli, uzun süreli karşılaştırmalı çalışmalar, bu ilaçların etkinlik ve güvenlik profillerini daha net ortaya koyacaktır.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Öncelikle, deneysel modelde insanlarda görülen spontan endometriozis yerine, ratlarda cerrahi olarak oluşturulan otolog endometriozis modeli kullanılmıştır. Her ne kadar bu model, lezyon gelişimini kontrollü biçimde izlemeyi mümkün kılarsa da, insanlardaki doğal hastalık seyrini tam olarak yansıtmayabilir. Ayrıca, ratlar menstrüel döngü geçirmeyen hayvanlar olup, hormonal yanıtlar insanlarla birebir örtüşmeyebilir. İkinci olarak, çalışmada yalnızca tek doz UPA (0,5 mg/kg/gün) ve DNG (0,3 mg/kg/gün) uygulanmış ve tedavi süresi 2 hafta ile sınırlandırılmıştır. Bu nedenle, doz-cevap ilişkisi ve uzun dönem etkiler değerlendirilememiştir. İlacın daha uzun süreli uygulamaları ile etkinlik ve güvenlik profilinde meydana gelebilecek değişiklikler bu çalışmanın kapsamı dışında kalmaktadır. Üçüncü olarak, değerlendirmeler yalnızca tedavi sonunda tek bir zaman noktasında yapılmıştır. Bu durum, endometriotik lezyonlardaki dinamik değişimleri

ve hormonal yanıtların zamana bağılı varyasyonlarını izleme olanağını sınırlandırmıştır. Ayrıca, apoptoz gibi hücresel düzeydeki mekanizmaları değerlendirmek amacıyla yalnızca COX-2 ve VEGF gibi belirteçler üzerinden değerlendirme yapılmış, kaspaz yolakları veya diğer hücre içi sinyal iletim yolları derinlemesine araştırılmamıştır. Son olarak, elde edilen veriler rat modeli üzerinden elde edildiğinden, bulguların doğrudan klinik pratiğe genellenebilirliği kısıtlı olabilir. İnsan endometriozisinde gözlenen karmaşık hormonal ve immünolojik etkileşimler, deneysel modellerde tam olarak simüle edilemeyebilir. Bu nedenle, elde edilen sonuçların klinik çalışmalarda desteklenmesi gereklidir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, deneysel olarak endometriozis oluşturulan rat modelinde UPA ve DNG tedavilerinin histopatolojik ve immünohistokimyasal etkileri değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgular, her iki ajanın da endometriozis üzerinde belirli biyolojik etkiler oluşturduğunu ortaya koymuştur.

Endometriozis skoru bakımından, sham grubuna kıyasla endometriozis, DNG ve UPA gruplarında anlamlı düzeyde artış izlenmiştir. Bu durum, kullanılan modelin başarılı biçimde endometriozis patolojisini taklit ettiğini göstermektedir. En düşük endometriozis skoru DNG grubunda gözlenmiş olup, bu sonuç DNG'nin lezyon gelişimi üzerindeki baskılayıcı potansiyelini desteklemektedir.

VEGF immünoekspresyonu incelendiğinde, endometriozis ve UPA gruplarında sham grubuna kıyasla anlamlı artış saptanmış; buna karşın DNG grubunda VEGF düzeyleri sham ile benzer bulunmuştur. Ayrıca, DNG grubunun VEGF skorunun endometriozis grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olması, bu ajanın endometriotik lezyonların vaskülarizasyonu üzerinde terapötik etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

COX-2 ekspresyonu tüm gruplarda sham grubuna göre anlamlı artış göstermiştir. Ancak tedavi grupları arasında COX-2 skorları bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu bulgu, hem UPA hem de DNG'nin inflamatuvar yanıtı baskılamada sınırlı etki gösterdiğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma DNG'nin VEGF ekspresyonunu azaltarak anjiyogenezi baskılayabileceğini ve bu yönüyle endometriozis tedavisinde olumlu etkiler sağlayabileceğini göstermektedir. UPA ise VEGF üzerinde belirgin bir baskı oluşturmada da, epitel bütünlüğünde gözlenen bozulma ve endometriozis skorundaki düşüş ile dokusal düzeyde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Her iki ajanın da COX-2 düzeyleri üzerinde anlamlı fark oluşturmaması, inflamatuvar süreçlerin hedeflenmesinde ek veya kombine tedavi stratejilerinin gerekebileceğini göstermektedir.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, DNG ve UPA'nın farklı doz ve sürelerdeki uygulamalarının incelenmesi, bu ajanların uzun dönem etkinlik ve güvenlik

profillerinin belirlenmesi açısından önemlidir. Ayrıca, apoptoz (örneğin: caspase-3, Bax/Bcl-2) ve proliferasyon (örneğin: Ki-67, PCNA) gibi moleküler belirteçlerin değerlendirilmesiyle, bu ajanların etki mekanizmaları daha ayrıntılı biçimde ortaya konabilir. Klinik uygulamaya geçişte, insanlarda gerçekleştirilecek faz çalışmaları ile prelinik bulguların doğrulanması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocrine reviews*. 2019;40(4):1048-79.
2. van der Linden PJQ. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 1996;11(suppl 3):53-65.
3. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2001;96(1):21-34.
4. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2003;30(1):41-61.
5. Maruyama T, Yoshimura Y. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2012;4(8):2754-63.
6. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic Metaplasia Theory of Endometriosis: Evidence from in vivo Studies and an in vitro Experimental Model. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1999;47(Suppl. 1):18-22.
7. Donnez J, Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Van Gossum J-P, Pirard C, Jadoul P, et al. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2002;54(Suppl. 1):52-62.
8. Slater M, Quagliotto G, Cooper M, Murphy CR. Endometriotic cells exhibit metaplastic change and oxidative DNA damage as well as decreased function, compared to normal endometrium. *Journal of molecular histology*. 2005;36(4):257-63.
9. Bianco B, André GM, Vilarino FL, Peluso C, Mafra FA, Christofolini DM, et al. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. *Human immunology*. 2011;73(3):306-15.
10. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod*. 2001;16(3):561-6.
11. Jarzabek K, Koda M, Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Laudanski P, Wolczynski S. Altered expression of ERs, aromatase, and COX2 connected to

- estrogen action in type 1 endometrial cancer biology. *Tumour Biol.* 2013;34(6):4007-16.
12. Patel M. Recent Trends in Medical Management of Endometriosis. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.* 2024;74(6):479-83.
 13. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Women's Health.* 2021;21(1):397.
 14. Lee J, Park HJ, Yi KW. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med.* 2023;50(4):223-9.
 15. Lang J, Yu Q, Zhang S, Li H, Gude K, von Ludwig C, et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *Journal of women's health (2002).* 2017;27(2):148-55.
 16. New EP, Mikhail E. A narrative review of using GnRH analogues to reduce endometriosis recurrence after surgery: a double-edged sword. *Gynecology and Pelvic Medicine.* 2020;4.
 17. Wagenfeld A, Saunders PT, Whitaker L, Critchley HO. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): progesterone receptor action, mode of action on the endometrium and treatment options in gynecological therapies. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(9):1045-54.
 18. Rozenberg S, Praet J, Pazzaglia E, Gilles C, Manigart Y, Vandromme J. The use of selective progestin receptor modulators (SPRMs) and more specifically ulipristal acetate in the practice of gynaecology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017;57(4):393-9.
 19. Dolmans MM, Donnez J, Fellah L. Uterine fibroid management: Today and tomorrow. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(7):1222-9.
 20. Duran MN, Şahin HÖ, Kılınç N, Demir B. The Effect of Ulipristal Acetate on Surgical Endometriosis Created in Rats. *Artuklu International Journal of Health Sciences.* 2022;2(3):15-9.

21. Liang B, Wu L, Xu H, Cheung CW, Fung WY, Wong SW, et al. Efficacy, safety and recurrence of new progestins and selective progesterone receptor modulator for the treatment of endometriosis: a comparison study in mice. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):32.
22. Huniadi CA, Pop OL, Antal TA, Stamatian F. The effects of ulipristal on Bax/Bcl-2, cytochrome c, Ki-67 and cyclooxygenase-2 expression in a rat model with surgically induced endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;169(2):360-5.
23. Rossé T, Olivier R, Monney L, Rager M, Conus S, Fellay I, et al. Bcl-2 prolongs cell survival after Bax-induced release of cytochrome c. *Nature*. 1998;391(6666):496-9.
24. Eskenazi B, Warner M. Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1997;24(2):235-58.
25. Christ J, Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Reed SD. Incidence, prevalence, and trends in endometriosis diagnosis: a United States population-based study from 2006 to 2015. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2021;225(5):500.e1-.e9.
26. Zarbo C, Compare A, Frigerio L, Secomandi R, Bellia A, Betto E, et al. Going beyond the surface: a mixed-method exploration of infertility-related quality of life of women with endometriosis. *Psychology, health & medicine*. 2022;28(10):2832-47.
27. Altinbas SK, Tekin YB, Dilbaz B, Dilbaz S. Evaluation of quality of life in fertile Turkish women with severe endometriosis. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;35(1):49-52.
28. Abd El-Kader AI, Gonied AS, Lotfy Mohamed M, Lotfy Mohamed S. Impact of Endometriosis-Related Adhesions on Quality of Life among Infertile Women. *Int J Fertil Steril*. 2019;13(1):72-6.

29. Necula D, Gmuer A, Mathis J. The impact of endometriosis on the outcome of assisted reproductive techniques: role of fertility preservation. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021;43(2):113-21.
30. Warzecha D, Szymusik I, Wielgos M, Pietrzak B. The Impact of Endometriosis on the Quality of Life and the Incidence of Depression-A Cohort Study. *International journal of environmental research and public health.* 2020;17(10):3641-NA.
31. Santulli P, Bourdon M, Presse M, Gayet V, Marcellin L, Prunet C, et al. Endometriosis-related infertility: assisted reproductive technology has no adverse impact on pain or quality-of-life scores. *Fertility and sterility.* 2015;105(4):978-87.
32. Chen Y, Waseem S, Luo L. Advances in the diagnosis and management of endometriosis: A comprehensive review. *Pathol Res Pract.* 2025;266:155813.
33. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *International journal of molecular sciences.* 2023;24(5):4254-.
34. Signorile PG, Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2010;42(6):778-80.
35. Koninckx PR, Fernandes R, Ussia A, Schindler L, Wattiez A, Al-Suwaidi S, et al. Pathogenesis Based Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Frontiers in endocrinology.* 2021;12(NA):745548-NA.
36. Villanacci R, Bandini V, Ottolina J, Pagliardini L, Candiani M, Viganò P. The pathogenesis of endometriosis: clues from the immunological evidence. *Minerva obstetrics and gynecology.* 2021;73(3):275-82.
37. Baranov VS, Ivashchenko TE, Shved N, Iarmolinskata MI, Sel'kov SA, Gorbushin SM, et al. [Genetic factors of predisposition to endometriosis and response to its treatment]. *Genetika.* 1999;35(2):243-8.
38. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Gomel V, Martin DC. Pathogenesis of endometriosis: the genetic/epigenetic theory. *Fertility and sterility.* 2018;111(2):327-40.

39. Wang Y, Nicholes K, Shih IM. The Origin and Pathogenesis of Endometriosis. *Annual review of pathology*. 2019;15(1):71-95.
40. Cp P. Criteria that indicate endometriosis is the cause of chronic pelvic pain. *Obstetrics and gynecology*. 1999;93(3):473-.
41. Porpora MG, Koninckx PR, Piazzze J, Natili M, Colagrande S, Cosmi EV. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 1999;6(4):429-34.
42. Apostolopoulos NV, Alexandraki KI, Gorry A, Coker A. Association between chronic pelvic pain symptoms and the presence of endometriosis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;293(2):439-45.
43. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Human reproduction update*. 2010;17(3):327-46.
44. Stratton P, Khachikyan I, Sinaii N, Ortiz R, Shah J. Association of chronic pelvic pain and endometriosis with signs of sensitization and myofascial pain. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(3):719-28.
45. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2006;22(1):266-71.
46. Casalechi M, Vieira-Lopes M, Quessada MP, Araújo TC, Reis FM. Endometriosis and related pelvic pain: association with stress, anxiety and depressive symptoms. *Minerva obstetrics and gynecology*. 2021;73(3):283-9.
47. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertility and sterility*. 2008;90(2):247-57.
48. Khan Z. Fertility-related considerations in endometriosis. *Abdominal radiology (New York)*. 2019;45(6):1754-61.

49. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: A laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertility and sterility*. 1982;38(6):667-72.
50. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2016;31(7):1475-82.
51. Holoch KJ, Lessey BA. Endometriosis and Infertility. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2010;53(2):429-38.
52. Tomassetti C, D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018;51(NA):25-33.
53. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2017;96(6):659-67.
54. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. *Current obstetrics and gynecology reports*. 2017;6(1):34-41.
55. Chen Y, Waseem S, Luo L. Advances in the diagnosis and management of endometriosis: A comprehensive review. *Pathology, research and practice*. 2025;266:155813-.
56. Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Brosens JJ. Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2003;15(6):519-22.
57. Savelli L, Manuzzi L, Pollastri P, Mabrouk M, Seracchioli R, Venturoli S. Diagnostic accuracy and potential limitations of transvaginal sonography for bladder endometriosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009;34(5):595-600.

58. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2018;51(NA):16-24.
59. Champaneria R, Abedin P, Daniels JP, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica. 2010;89(11):1374-84.
60. Bazot M, Daraï E, Rouger J, Detchev R, Cortez A, Uzan S. Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis, with histopathological correlation. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2002;20(6):605-11.
61. Holland T, Yazbek J, Cutner A, Saridogan E, Hoo W, Jurkovic D. Value of transvaginal ultrasound in assessing severity of pelvic endometriosis. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2010;36(2):241-8.
62. Guerriero S, Saba L, Ajossa S, Peddes C, Angiolucci M, Perniciano M, et al. Three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of deep endometriosis. Human reproduction (Oxford, England). 2014;29(6):1189-98.
63. Gonçalves MO, Neto JS, Andres MP, Siufi D, de Mattos LA, Abrão MS. Systematic evaluation of endometriosis by transvaginal ultrasound can accurately replace diagnostic laparoscopy, mainly for deep and ovarian endometriosis. Human reproduction (Oxford, England). 2021;36(6):1492-500.
64. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C, Johnson N, Hull ML. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2(2):Cd009591.
65. Shum LK, Bedaiwy MA, Allaire C, Williams C, Noga H, Albert A, et al. Deep Dyspareunia and Sexual Quality of Life in Women With Endometriosis. Sexual medicine. 2018;6(3):224-33.

66. Dietz HP. Ultrasound imaging of the pelvic floor. Part II: three-dimensional or volume imaging. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004;23(6):615-25.
67. Mabrouk M, Del Forno S, Spezzano A, Raimondo D, Arena A, Zanello M, et al. Painful Love: Superficial Dyspareunia and Three Dimensional Transperineal Ultrasound Evaluation of Pelvic Floor Muscle in Women with Endometriosis. *Journal of sex & marital therapy*. 2019;46(2):187-96.
68. Noventa M, Scioscia M, Schincariol M, Cavallin F, Pontrelli G, Virgilio B, et al. Imaging Modalities for Diagnosis of Deep Pelvic Endometriosis: Comparison between Trans-Vaginal Sonography, Rectal Endoscopy Sonography and Magnetic Resonance Imaging. A Head-to-Head Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(4).
69. Spaczynski RZ, Duleba AJ. Diagnosis of endometriosis. *Seminars in reproductive medicine*. 2003;21(2):193-208.
70. Bazot M, Daraï E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and sterility*. 2017;108(6):886-94.
71. Craig EV, Shannon LAM, Andreotti RF. The Complementary Role of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Endometriosis: A Review. *Ultrasound quarterly*. 2019;36(2):123-32.
72. Lorusso F, Scioscia M, Rubini D, Ianora AAS, Scardigno D, Leuci C, et al. Magnetic resonance imaging for deep infiltrating endometriosis: current concepts, imaging technique and key findings. *Insights into imaging*. 2021;12(1):105-NA.
73. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *European radiology*. 2005;16(2):285-98.
74. Feldman MK, VanBuren WM, Barnard H, Taffel MT, Kho RM. Systematic interpretation and structured reporting for pelvic magnetic resonance imaging

- studies in patients with endometriosis: value added for improved patient care. *Abdominal radiology (New York)*. 2019;45(6):1608-22.
75. Quesada J, Härmä K, Reid S, Rao T, Lo G, Yang N, et al. Endometriosis: A multimodal imaging review. *European journal of radiology*. 2022;158(NA):110610-.
 76. Kiesel L, Sourouni M. Diagnosis of endometriosis in the 21st century. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2019;22(3):296-302.
 77. Kavoussi SK, Lim CS, Skinner B, Lebovic DI, As-Sanie S. New paradigms in the diagnosis and management of endometriosis. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2016;28(4):267-76.
 78. Gerges B, Li W, Leonardi M, Mol BWJ, Condous G. Meta-analysis and systematic review to determine the optimal imaging modality for the detection of bladder deep endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2021;261(NA):124-33.
 79. Piessens S, Edwards A. Sonographic Evaluation for Endometriosis in Routine Pelvic Ultrasound. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2019;27(2):265-6.
 80. Carlyle D, Khader T, Lam D, Vadivelu N, Shiwochan D, Yonghee C. Endometriosis Pain Management: a Review. *Current pain and headache reports*. 2020;24(9):1-9.
 81. Taylor EL, Williams C. Surgical treatment of endometriosis: location and patterns of disease at reoperation. *Fertility and sterility*. 2008;93(1):57-61.
 82. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Nakashima M, Masuzaki H. Occult microscopic endometriosis: undetectable by laparoscopy in normal peritoneum. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2013;29(3):462-72.
 83. Boni L, David G, Mangano A, Dionigi G, Rausei S, Spampatti S, et al. Clinical applications of indocyanine green (ICG) enhanced fluorescence in laparoscopic surgery. *Surgical endoscopy*. 2014;29(7):2046-55.

84. Seracchioli R, Raimondo D, Arena A, Zanello M, Mabrouk M. Clinical use of endovenous indocyanine green during rectosigmoid segmental resection for endometriosis. *Fertility and sterility*. 2018;109(6):1135-.
85. Levey KA. Use of fluorescence imaging technology to identify peritoneal endometriosis: a case report of new technology. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*. 2014;24(2):e63-5.
86. Cosentino F, Vizzielli G, Turco LC, Fagotti A, Cianci S, Vargiu V, et al. Near-Infrared Imaging with Indocyanine Green for Detection of Endometriosis Lesions (Gre-Endo Trial): A Pilot Study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2018;25(7):1249-54.
87. Mosbrucker C, Somani A, Dulemba JF. Visualization of endometriosis: comparative study of 3-dimensional robotic and 2-dimensional laparoscopic endoscopes. *Journal of robotic surgery*. 2017;12(1):59-66.
88. Vizzielli G, Cosentino F, Raimondo D, Turco LC, Vargiu V, Iodice R, et al. Real three-dimensional approach vs two-dimensional camera with and without real-time near-infrared imaging with indocyanine green for detection of endometriosis: A case-control study. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2020;99(10):1330-8.
89. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertility and sterility*. 2014;103(1):147-52.
90. Bosev D, Nicoll LM, Bhagan L, Lemyre M, Payne CK, Gill H, et al. Laparoscopic Management of Ureteral Endometriosis: The Stanford University Hospital Experience With 96 Consecutive Cases. *The Journal of urology*. 2009;182(6):2748-52.
91. Raimondo D, Borghese G, Mabrouk M, Arena A, Ambrosio M, Del Forno S, et al. Use of Indocyanine Green for Intraoperative Perfusion Assessment in Women with Ureteral Endometriosis: A Preliminary Study. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020;28(1):42-9.

92. Gupta D, Hull ML, Fraser I, Miller L, Bossuyt PM, Johnson N, et al. Endometrial biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4(4):Cd012165.
93. Nisenblatt V, Bossuyt PM, Shaikh R, Farquhar C, Jordan V, Scheffers CS, et al. Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):Cd012179.
94. Coutinho LM, Ferreira MCF, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM. New biomarkers in endometriosis. *Advances in clinical chemistry.* 2019;89(NA):59-77.
95. Anastasiu CV, Moga M, Neculau AE, Bălan A, Scârnciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the Noninvasive Diagnosis of Endometriosis: State of the Art and Future Perspectives. *International journal of molecular sciences.* 2020;21(5):1750-NA.
96. Socolov R, Socolov D, Sindilar A, Pavaleanu I. An update on the biological markers of endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2017;69(5):462-7.
97. Moein Mahini S, Younesi M, Mortazavi G, Samare-Najaf M, Karim Azadbakht M, Jamali N. Non-invasive diagnosis of endometriosis: Immunologic and genetic markers. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2022;538(NA):70-86.
98. Ronsini C, Fumiento P, Iavarone I, Greco PF, Cobellis L, De Franciscis P. Liquid Biopsy in Endometriosis: A Systematic Review. *International journal of molecular sciences.* 2023;24(7):6116-.
99. Kumari P, Sharma I, Saha SC, Srinivasan R, Bhardwaj P. Role of serum microRNAs as biomarkers for endometriosis, endometrioid carcinoma of ovary & endometrioid endometrial cancer. *The Indian journal of medical research.* 2022;156(3):516-23.
100. Poliness AE, Healey M, Brennecke SP, Moses EK. Proteomic approaches in endometriosis research. *Proteomics.* 2004;4(7):1897-902.

101. Chiorean DM, Mitranovici MI, Toru HS, Cotoi TC, Tomuț AN, Turdean SG, et al. New Insights into Genetics of Endometriosis-A Comprehensive Literature Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(13).
102. Martone S, Troia L, Marcolongo P, Luisi S. Role of medical treatment of endometriosis. *Minerva obstetrics and gynecology*. 2021;73(3):304-16.
103. Özkan S, Arici A. Advances in treatment options of endometriosis. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2008;67(2):81-91.
104. Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):Cd004753.
105. Brown J, Crawford TJ, Allen C, Hopewell S, Prentice A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1(1):Cd004753.
106. Ferrero S, Barra F, Maggiore ULR. Current and Emerging Therapeutics for the Management of Endometriosis. *Drugs*. 2018;78(10):995-1012.
107. Rafique S, DeCherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2017;60(3):485-96.
108. Vannuccini S, Clemenza S, Rossi M, Petraglia F. Hormonal treatments for endometriosis: The endocrine background. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2021;23(3):1-23.
109. Fedele L, Berlanda N. Emerging drugs for endometriosis. *Expert opinion on emerging drugs*. 2004;9(1):167-77.
110. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2007;22(2):275-306.
111. Küpker W, Felberbaum R, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reproductive biomedicine online*. 2002;5(1):12-6.
112. Grandi G, Barra F, Ferrero S, Sileo FG, Bertucci E, Napolitano A, et al. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *The*

- European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception. 2019;24(1):61-70.
113. Jensen JT, Schlaff WD, Gordon K. Use of combined hormonal contraceptives for the treatment of endometriosis-related pain: a systematic review of the evidence. *Fertility and sterility*. 2018;110(1):137-52.e1.
114. Schroder AK, Diedrich K, Ludwig M. Medical management of endometriosis: a systematic review. *IDrugs*. 2004;7(5):451-63.
115. Samy A, Taher A, Sileem SA, Abdelhakim AM, Fathi M, Haggag HM, et al. Medical therapy options for endometriosis related pain, which is better? A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*. 2020;50(1):101798-NA.
116. Xin L, Ma Y, Ye M, Chen L, Liu F, Hou Q. Efficacy and safety of oral gonadotropin-releasing hormone antagonists in moderate-to-severe endometriosis-associated pain: a systematic review and network meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2023;308(4):1047-56.
117. Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *The Journal of international medical research*. 2013;41(3):548-58.
118. Berlanda N, Vercellini P, Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2010;22(4):320-5.
119. Casper RF. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertility and sterility*. 2017;107(3):533-6.
120. Bizzarri N, Remorgida V, Maggiore ULR, Scala C, Tafi E, Ghirardi V, et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. Expert opinion on pharmacotherapy. 2014;15(13):1889-902.
121. Bedaiwy MA, Allaire C, Alfaraj S. Long-term medical management of endometriosis with dienogest and with a gonadotropin-releasing hormone

- agonist and add-back hormone therapy. *Fertility and sterility*. 2017;107(3):537-48.
122. Köhler G, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C, Mueck AO. A dose-ranging study to determine the efficacy and safety of 1, 2, and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;108(1):21-5.
 123. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertility and sterility*. 2008;91(3):675-81.
 124. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2007;73(2):222-31.
 125. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Human reproduction update*. 2003;9(4):387-96.
 126. Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2014;30(9):644-8.
 127. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *European journal of pharmacology*. 1999;386(1):33-40.
 128. Yamanaka K, Xu B, Suganuma I, Kusuki I, Mita S, Shimizu Y, et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture. *Fertility and sterility*. 2011;97(2):477-82.

129. Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA, Cagnacci A, Volpe A, McKinnon B. Does dienogest influence the inflammatory response of endometriotic cells? A systematic review. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society* [et al]. 2015;65(3):183-92.
130. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2010;151(2):193-8.
131. Seitz C, Gerlinger C, Faustmann T, Strowitzki T. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study. *Fertility and Sterility*. 2009;92(3):S107-NA.
132. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertility and sterility*. 2002;77(4):684-92.
133. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2010;25(3):633-41.
134. Ceccaroni M, Clarizia R, Liverani S, Donati A, Ceccarello M, Manzone M, et al. Dienogest vs GnRH agonists as postoperative therapy after laparoscopic eradication of deep infiltrating endometriosis with bowel and parametrial surgery: a randomized controlled trial. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2021;37(10):930-3.
135. Zakhari A, Edwards D, Ryu M, Matelski J, Bougie O, Murji A. Dienogest and the Risk of Endometriosis Recurrence Following Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020;27(7):1503-10.

136. Liu Y, Gong H, Gou J, Liu X, Li Z. Dienogest as a Maintenance Treatment for Endometriosis Following Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in medicine*. 2021;8(NA):652505-NA.
137. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Schumacher U, Ahlers C, Seitz C. Safety and tolerability of dienogest in endometriosis: pooled analysis from the European clinical study program. *International journal of women's health*. 2015;7(NA):393-401.
138. Lee R, Yi KW, Song JY, Seo SK, Lee DY, Cho S, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Use of Dienogest in Women With Ovarian Endometrioma. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2017;25(3):341-6.
139. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International journal of women's health*. 2011;3(NA):175-84.
140. Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. Evaluation of the efficacy, safety, and clinically recommended dose of dienogest in the treatment of primary dysmenorrhea: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study. *Fertility and sterility*. 2019;113(1):167-75.
141. Techatraisak K, Hestiantoro A, Soon R, Banal-Silao MJ, Kim M-R, Seong SJ, et al. Impact of Long-Term Dienogest Therapy on Quality of Life in Asian Women with Endometriosis: the Prospective Non-Interventional Study ENVISIOeN. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2022;29(4):1157-69.
142. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2009;35(6):1069-76.
143. Petraglia F, Hornung D, Seitz C, Faustmann T, Gerlinger C, Luisi S, et al. Reduced pelvic pain in women with endometriosis: efficacy of long-term dienogest treatment. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2011;285(1):167-73.

144. Murji A, Biberoğlu K, Leng J, Mueller MD, Römer T, Vignali M, et al. Use of dienogest in endometriosis : a narrative literature review and expert commentary. *Current medical research and opinion*. 2020;36(5):895-907.
145. Heinemann K, Imthurn B, Marions L, Gerlinger C, Becker K, Moehner S, et al. Safety of Dienogest and Other Hormonal Treatments for Endometriosis in Real-World Clinical Practice (VIPOS): A Large Noninterventional Study. *Advances in therapy*. 2020;37(5):2528-37.
146. Moehner S, Becker K, Lange JA, von Stockum S, Heinemann K. Risk of depression and anemia in users of hormonal endometriosis treatments: Results from the VIPOS study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2020;251(NA):212-7.
147. Klipping C, Duijkers IJM, Remmers A, Faustmann T, Zurth C, Klein S, et al. Ovulation-Inhibiting Effects of Dienogest in a Randomized, Dose-Controlled Pharmacodynamic Trial of Healthy Women. *Journal of clinical pharmacology*. 2011;52(11):1704-13.
148. Seo J-W, Lee D-Y, Yoon B-K, Choi D. Effects of long-term postoperative dienogest use for treatment of endometriosis on bone mineral density. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2017;212(NA):9-12.
149. Kim SE, Lim H-H, Lee D-Y, Choi D. The Long-Term Effect of Dienogest on Bone Mineral Density After Surgical Treatment of Endometrioma. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2021;28(5):1556-62.
150. Ebert AD, Dong L, Merz M, Kirsch B, Francuski M, Böttcher B, et al. Dienogest 2 mg Daily in the Treatment of Adolescents with Clinically Suspected Endometriosis: The VISanne Study to Assess Safety in ADOlescents. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2017;30(5):560-7.
151. Taylor HS, Osteen KG, Bruner-Tran KL, Lockwood CJ, Krikun G, Sokalska A, et al. Novel Therapies Targeting Endometriosis. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2011;18(9):814-23.

152. Buggio L, Dridi D, Barbara G, Merli CEM, Cetera GE, Vercellini P. Novel pharmacological therapies for the treatment of endometriosis. Expert review of clinical pharmacology. 2022;15(9):1039-52.
153. Platteeuw L, D'Hooghe T. Novel agents for the medical treatment of endometriosis. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2014;26(4):243-52.
154. Dolmans M-M, Donnez J. Emerging Drug Targets for Endometriosis. Biomolecules. 2022;12(11):1654-.
155. Nothnick WB. Novel targets for the treatment of endometriosis. Expert opinion on therapeutic targets. 2004;8(5):459-71.
156. Grunberg SM, Weiss MH, Russell CA, Spitz IM, Ahmadi J, Sadun A, et al. Long-term administration of mifepristone (RU486): clinical tolerance during extended treatment of meningioma. Cancer Invest. 2006;24(8):727-33.
157. Chwalisz K, Garg R, Brenner RM, Schubert G, Elger W. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2002;955:373-88; discussion 89-93, 96-406.
158. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. J Cell Physiol. 2000;182(3):311-22.
159. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(2):600-6.
160. Candiani GB, Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Di Nola G. Repetitive conservative surgery for recurrence of endometriosis. Obstet Gynecol. 1991;77(3):421-4.
161. Drews K, Barlik M, Łukaszewski T. [Conservative treatment of endometriosis]. Ginekol Pol. 2012;83(3):209-13.
162. Bafort C, Beebejaun Y, Tomassetti C, Bosteels J, Duffy JM. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2020;10(10):Cd011031.

163. Koga K, Osuga Y, Takemura Y, Takamura M, Taketani Y. Recurrence of endometrioma after laparoscopic excision and its prevention by medical management. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2013;5(2):676-83.
164. Rindos NB, Fulcher IR, Donnellan N. Pain and Quality of Life after Laparoscopic Excision of Endometriosis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020;27(7):1610-7.e1.
165. Pundir J, Omanwa K, Kovoov E, Pundir V, Lancaster G, Barton-Smith P. Laparoscopic Excision Versus Ablation for Endometriosis-associated Pain: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2017;24(5):747-56.
166. Berkes E, Bokor A, Rigó J. Current treatment of endometriosis with laparoscopic surgery. *Orvosi hetilap*. 2010;151(28):1137-44.
167. Garry R. The effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2004;16(4):299-303.
168. Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I, Imperato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertility and sterility*. 1996;66(5):706-11.
169. Zullo F, Palomba S, Zupi E, Russo T, Morelli M, Cappiello F, et al. Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;189(1):5-10.
170. Kanno K, Andou M, Aiko K, Yoshino Y, Sawada M, Sakate S, et al. Fertility- and Nerve-sparing Laparoscopic Eradication of Deep Endometriosis with Total Posterior Compartment Peritonectomy: The Kurashiki Method. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020;28(2):170-1.
171. Hardman D, Bennett RD, Mikhail E. Fertility sparing double discoid excision of rectosigmoid deep endometriosis under robotic-integrated ultrasound guidance. *Fertility and sterility*. 2023;121(1):126-7.

172. Rodolakis A, Scambia G, Planchamp F, Acien M, Di Spiezio Sardo A, Farrugia M, et al. ESGO/ESHRE/ESGE Guidelines for the fertility-sparing treatment of patients with endometrial carcinoma. *Human reproduction open*. 2022;2023(1):hoac057-NA.
173. Pandis G, Saridogan E, Windsor A, Gulumser C, Cohen CRG, Cutner A. Short-term outcome of fertility-sparing laparoscopic excision of deeply infiltrating pelvic endometriosis performed in a tertiary referral center. *Fertility and sterility*. 2008;93(1):39-45.
174. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif)*. 2018;25(4):480-6.
175. Vercellini P, Barbara G, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. Repetitive surgery for recurrent symptomatic endometriosis: What to do? *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2009;146(1):15-21.
176. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Viganò P, Fedele L. The effect of surgery for symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Human reproduction update*. 2009;15(2):177-88.
177. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertility and sterility*. 2015;104(4):793-801.
178. Davis C, McMillan L. Pain in endometriosis: effectiveness of medical and surgical management. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2003;15(6):507-12.
179. Minelli L, Ceccaroni M, Ruffo G, Bruni F, Pomini P, Pontrelli G, et al. Laparoscopic conservative surgery for stage IV symptomatic endometriosis: short-term surgical complications. *Fertility and sterility*. 2009;94(4):1218-22.
180. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *Bmj*. 2022;379:e070750.

181. Bendifallah S, Puchar A, Vesale E, Moawad GN, Daraï E, Roman H. Surgical Outcomes after Colorectal Surgery for Endometriosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2020;28(3):453-66.
182. Andres MP, Arcoverde FVL, Souza CCC, Fernandes LFC, Abrão MS, Kho RM. Extrapelvic Endometriosis: A Systematic Review. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2019;27(2):373-89.
183. Daraï E, Ballester M, Chereau E, Coutant C, Rouzier R, Wafo E. Laparoscopic versus laparotomic radical en bloc hysterectomy and colorectal resection for endometriosis. *Surgical endoscopy*. 2010;24(12):3060-7.
184. Pergialiotis V, Vlachos D, Protopapas A, Chatzipapas I, Vlachos G. Review of the various laparoscopic techniques used in the treatment of bowel endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2015;67(4):353-63.
185. Ceccaroni M, Clarizia R, Mussi EA, Stepniewska A, De Mitri P, Ceccarello M, et al. “The Sword in the Stone”: radical excision of deep infiltrating endometriosis with bowel shaving—a single-centre experience on 703 consecutive patients. *Surgical endoscopy*. 2021;36(5):1-14.
186. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Maggiore ULR. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertility and sterility*. 2015;104(4):771-92.
187. Roman H, Darwish B, Bridoux V, Huet E, Coget J, Chati R, et al. Multiple nodule removal in multifocal colorectal endometriosis instead of “en bloc” large colorectal resection. *Gynecologie, obstetrique & fertilite*. 2015;44(2):121-4.
188. Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, Gattei U, Daguti R, Crosignani PG. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists*. 2004;11(2):153-61.
189. D'Hooghe T, Hummelshoj L. Multi-disciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. *Human reproduction* (Oxford, England). 2006;21(11):2743-8.

190. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman GAJ, Greb RR, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human reproduction* (Oxford, England). 2005;20(10):2698-704.
191. Sidhom M, Poulsen M. Multidisciplinary care in oncology: medicolegal implications of group decisions. *The Lancet Oncology*. 2006;7(11):951-4.
192. Bendifallah S, Puchar A, Suisse S, Delbos L, Poilblanc M, Descamps P, et al. Machine learning algorithms as new screening approach for patients with endometriosis. *Scientific reports*. 2022;12(1):639-NA.
193. Sivajohan B, Elgendi M, Menon C, Allaire C, Yong P, Bedaiwy MA. Clinical use of artificial intelligence in endometriosis: a scoping review. *NPJ digital medicine*. 2022;5(1):109-NA.
194. Morelli L, Perutelli A, Palmeri M, Guadagni S, Mariniello MD, Di Franco G, et al. Robot-assisted surgery for the radical treatment of deep infiltrating endometriosis with colorectal involvement: short- and mid-term surgical and functional outcomes. *International journal of colorectal disease*. 2015;31(3):643-52.
195. Jiang N, Xie H, Lin J, Wang Y, Yin Y. Diagnosis and Nursing Intervention of Gynecological Ovarian Endometriosis with Magnetic Resonance Imaging under Artificial Intelligence Algorithm. *Computational intelligence and neuroscience*. 2022;2022(NA):3123310-10.
196. Ahn SH, Singh VK, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertility and sterility*. 2017;107(3):523-32.
197. Giudice LC, Oskotsky TT, Falako S, Opoku-Anane J, Sirota M. Endometriosis in the era of precision medicine and impact on sexual and reproductive health across the lifespan and in diverse populations. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2023;37(9):e23130-NA.
198. Samare-Najaf M, Razavinasab SA, Samareh A, Jamali N. Omics-based novel strategies in the diagnosis of endometriosis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2024;61(3):205-25.

199. Kartsova LA, Bessonova EA, Deev VA, Kolobova EA. Current Role of Modern Chromatography with Mass Spectrometry and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in the Investigation of Biomarkers of Endometriosis. *Crit Rev Anal Chem.* 2024;54(7):2110-33.
200. Pant A, Moar K, K Arora T, Maurya PK. Biomarkers of endometriosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2023;549(NA):117563-.
201. Fassbender A, Burney RO, O DF, D'Hooghe T, Giudice LC. Update on Biomarkers for the Detection of Endometriosis. *BioMed research international.* 2015;2015(NA):130854-.
202. Goulielmos GN, Matalliotakis M, Matalliotaki C, Eliopoulos E, Matalliotakis I, Zervou MI. Endometriosis research in the -omics era. *Gene.* 2020;741(NA):144545-NA.
203. Devesa-Peiro A, Sebastian-Leon P, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. Guidelines for biomarker discovery in endometrium: correcting for menstrual cycle bias reveals new genes associated with uterine disorders. *Molecular human reproduction.* 2021;27(4):NA-NA.
204. Herranz-Blanco B, Daoud E, Viganò P, García-Velasco JA, Colli E. Development and Validation of an Endometriosis Diagnostic Method Based on Serum Biomarkers and Clinical Variables. *Biomolecules.* 2023;13(7):1052-.
205. Bae S-J, Jo Y, Cho MK, Jin J-S, Kim J-Y, Shim J, et al. Identification and analysis of novel endometriosis biomarkers via integrative bioinformatics. *Frontiers in endocrinology.* 2022;13(NA):942368-NA.
206. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature reviews Endocrinology.* 2019;15(11):666-82.
207. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstetrics and gynecology.* 2018;131(3):557-71.
208. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril.* 1985;44(5):684-94.

209. Zhang L, Li Y, Guan CY, Tian S, Lv XD, Li JH, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on injured rat endometrium during its chronic phase. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):36.
210. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1686-90.
211. Ceyhan ST, Onguru O, Baser I, Gunhan O. Expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in ovarian endometriotic cysts and their relationship with angiogenesis. *Fertil Steril.* 2008;90(4):988-93.
212. Rajesh S, Mehmeti A, Smith-Walker T, Kendall B. Diagnosis and management of endometriosis: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2025;388:q2782.
213. Strowitzki T, Faustmann T, Gerlinger C, Seitz C. Dienogest in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;151(2):193-8.
214. Seitz C, Gerlinger C, Faustmann T, Strowitzki T. Safety of dienogest in the long-term treatment of endometriosis: a one-year, open-label, follow-up study. *Fertility and Sterility.* 2009;92(3):S107.
215. Miyashita M, Koga K, Takamura M, Izumi G, Nagai M, Harada M, et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(9):644-8.
216. Cosson M, Querleu D, Donnez J, Madelenat P, Konincks P, Audebert A, et al. Dienogest is as effective as triptorelin in the treatment of endometriosis after laparoscopic surgery: results of a prospective, multicenter, randomized study. *Fertil Steril.* 2002;77(4):684-92.
217. Köhler G, Göretzlehner G, Amon I. Therapy of endometriosis with dienogest. *Zentralbl Gynakol.* 1987;109(12):795-801.
218. Köhler G, Göretzlehner G, Brachmann K. Lipid metabolism during treatment of endometriosis with the progestin dienogest. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68(7):633-5.

219. Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, Yasuda K, Kanzaki H. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(4):341-7.
220. Singh SS, Evans D, McDonald S, Senterman M, Strickland S. Ulipristal Acetate Prior to Surgery for Endometriosis. *Reprod Sci.* 2020;27(9):1707-14.
221. Singh SS, Suen MW. Surgery for endometriosis: beyond medical therapies. *Fertil Steril.* 2017;107(3):549-54.
222. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-20.
223. Conway F, Morosetti G, Camilli S, Martire FG, Sorrenti G, Piccione E, et al. Ulipristal acetate therapy increases ultrasound features of adenomyosis: a good treatment given in an erroneous diagnosis of uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):207-10.
224. Donnez J, Arriagada P, Marciniak M, Larrey D. Liver safety parameters of ulipristal acetate for the treatment of uterine fibroids: a comprehensive review of the clinical development program. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(12):1225-32.
225. Sima RM, Albu DN, Ionescu AC, Dimitriu MCT, Popescu M, Tomescu DR, et al. The Impact of Ulipristal Acetate (UPA) versus Dienogest on Pain Related to Endometriomas Evaluated with Visual Analogue Scale (VAS). *Revista de Chimie.* 2019.
226. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 1997;68(3):393-401.
227. Ylänen K, Laatikainen T, Lähteenmäki P, Moo-Young AJ. Subdermal progestin implant (Nestorone) in the treatment of endometriosis: clinical response to various doses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(2):167-72.

228. Donnez J, Hudecek R, Donnez O, Matule D, Arhndt HJ, Zatik J, et al. Efficacy and safety of repeated use of ulipristal acetate in uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2015;103(2):519-27.e3.
229. Arendas K, Leyland NA. Use of Ulipristal Acetate for the Management of Fibroid-Related Acute Abnormal Uterine Bleeding. *J Obstet Gynaecol Can*. 2016;38(1):80-3.
230. Matytsina-Quinlan L, Matytsina L. Abnormal excessive per vagina (PV) bleeding on Esmya-selective progesterone receptor modulator (SPRM) in a symptomatic patient with uterine fibroid. *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
231. Nagata C, Yanagida S, Okamoto A, Morikawa A, Sugimoto K, Okamoto S, et al. Risk factors of treatment discontinuation due to uterine bleeding in adenomyosis patients treated with dienogest. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(4):639-44.
232. Micks EA, Jensen JT. Treatment of heavy menstrual bleeding with the estradiol valerate and dienogest oral contraceptive pill. *Adv Ther*. 2013;30(1):1-13.
233. Klipping C, Duijkers I, Remmers A, Faustmann T, Zurth C, Klein S, et al. Ovulation-inhibiting effects of dienogest in a randomized, dose-controlled pharmacodynamic trial of healthy women. *J Clin Pharmacol*. 2012;52(11):1704-13.
234. Brache V, Cochon L, Deniaud M, Croxatto HB. Ulipristal acetate prevents ovulation more effectively than levonorgestrel: analysis of pooled data from three randomized trials of emergency contraception regimens. *Contraception*. 2013;88(5):611-8.
235. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra AM, Levy DP, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2256-63.