



TÜRKİYE
ENDOMETRİOZİS
TANI VE YÖNETİM
KILAVUZU
2014

ENDOMETRİOZİS &
ADENOMYOZİS
DERNEĞİ
2009

www.endometriozisderneji.com
www.endometriozis.org

Bu kılavuz Endometriozis & Adenomyozis Derneği tarafından hazırlanmıştır.

Kılavuz Hazırlama Kurulu Üyeleri

Prof. Dr. Engin ORAL (Başkan)
İstanbul Üniversitesi Cerrahpařa Tıp Fakóltesi

Doç. Dr. Murat APİ
Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesi

Doç. Dr. Barış ATA
Koç Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Doç. Dr. Banu Kumbak AYGÜN
Medipol Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Prof. Dr. Bülent BERKER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Prof. Dr. Kutay BİBEROğLU
Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Doç. Dr. Gürkan BOZDAğ
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Prof. Dr. Hikmet HASSA
Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Prof. Dr. Ümit İNCEBOZ
İrenbe Kadın Sağlığı Merkezi

Prof. Dr. Onur KARABACAK
Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Prof. Dr. Yücel KARAMAN
Brüksel Tıp Bebek Merkezi

Prof. Dr. Gürkan UNCU
Uludađ Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Uz. Dr. Taner USTA
Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi

Prof. Dr. Hulusi ZEYNELOğLU
Bařkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Kılavuz Yazım Grubu

Doç. Dr. Barış ATA

Doç Dr. Banu Kumbak AYGÜN

Doç. Dr. Gürkan BOZDAğ

YASAL UYARI: Bu kılavuz Endometriozis & Adenomyozis Derneği tarafından iyi klinik uygulamalara yardım amacıyla hazırlanmıştır. Klinik uygulama ile ilgili son karar hekim tarafından verilecektir. Bu kılavuz tanı ve yönetimde kabul edilebilir minimum standardı belirlemez. Kanuni bir yaptırım yoktur ve hukuki bir ortamda karar aracı olarak da kullanılamaz. Bu kılavuz ile ilgili kullanımlar uygulayıcı kişilerin sorumluluğundadır.

Kılavuzda Kullanılan Kısaltmalar

BKİ	Beden kütle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
EOK	Epitelial over kanseri
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
ICSI	Intrasitoplazmik sperm injeksiyonu
IUI	Intrauterin inseminasyon
IVF	İn vitro fertilizasyon
İBS	İrritabl bağırsak sendromu
İS	İnterstisyel sistit
KOK	Kombine oral kontraseptif
LNG-IUS	Levonorgestrel-salan intrauterin sistem
MPA	Medroksiprogesteron asetat
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
NSAİİ	Non-steroid anti-inflamatuar ilaç
RKÇ	Randomize kontrollü çalışma
SPRM	Selektif progesteron reseptör modulatorü
TAS	Transabdominal ultrasonografi
TVS	Transvajinal ultrasonografi
ÜYT	Üremeye yardımcı teknolojiler
3D USG	3 boyutlu ultrasonografi

KILAVUZUN HAZIRLANMA METODOLOJİSİ

Kılavuzda sadece bir klinik girişim gerekliliğini değerlendiren sorular için kanıt kalitesi sunulup, tavsiyede bulunulurken; tanımlayıcı bilgiler içeren soruların cevapları uygun referanslar eşliğinde düz yazı olarak sunulmuştur. Kılavuzun hazırlanmasında GRADE sistemi (www.gradeworkinggroup.org) kullanılmıştır.

GRADE sisteminde, kanıt kalitesi ve tavsiye: iki ayrı antite olarak değerlendirilmektedir. Girişimlerin etkinliğini değerlendirilirken; başlangıç noktasında randomize kontrollü çalışmalar yüksek kalite kanıt, gözlemsel çalışmalar ise düşük kalite kanıt olarak değerlendirilir. Ancak her bir çalışma metodolojik özellikleri, etkinlik tahminlerinin hassaslığı, seçilen sonuç ölçütlerinin ne kadar direkt olduğu, farklı çalışmalar arasında sonuçların tutarlılığı, yayınlanma seçiciliğinin varlığını da içeren kriterler açısından değerlendirilir. Bu değerlendirme sonucunda; randomize kontrollü bir çalışmanın kanıt kalitesi aşağıya çekilebilirken, randomize olmayan çalışmaların da kanıt kalitesi uygun görüldüğünde yukarıya çekilebilir. Kanıt kalitesi tanımları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tavsiyeler, yorumlama kolaylığı amacıyla zayıf ve kuvvetli olarak ikiye ayrılmıştır. Tavsiye oluşturulurken sadece kanıt düzeyi değil, değerlendirilen girişimin istenmeyen etki, komplikasyon profili, maliyeti, erişilebilirliği, etkinliğin boyutu da göz önüne alınarak tavsiyede bulunmaktadır. Örneğin etkinliği çok yüksek görünmeyen veya sınırlı sayıda çalışma olması nedeniyle düşük kalite kanıt ile desteklenen bir uygulamanın yan etki profili iyi, komplikasyon riski az ve maliyeti düşük ise uygulanması yönünde kuvvetli tavsiyede bulunulması mümkündür. GRADE sistemi de diğer sistemler gibi kaçınılmaz olarak bir miktar subjektivite içermekle beraber şeffaf ve kolay anlaşılır olduğundan okuyucuya kendi yorumunu da yapma olanağı sağlamaktadır. Tavsiye düzeyi ile ilgili tanımlar Tablo 2'de sunulmuştur.

İÇİNDEKİLER

Tablo 1. Kanıt kalitesi tanımları.

Yüksek kalite kanıt	Gelecekteki araştırmaların etkinlik tahminine olan güvenimizi değiştirmesi olasılığı düşük.
Orta kalite kanıt	Gelecekteki araştırmaların etkinlik tahminine olan güvenimizi hatta tahmini değiştirme olasılığı vardır.
Düşük kalite kanıt	Gelecekteki araştırmalar büyük olasılıkla etkinlik tahminine olan güvenimizi hatta muhtemelen tahmini de değiştirecektir.
Çok düşük kalite kanıt	Etkinlikle ilgili herhangi bir tahmin gerçekçilikten uzaktır.

Tablo 2. Tavsiye gücü tanımları.

KANIT KALİTESİ	TAVSİYE GÜCÜ	TAVSİYE TANIMI
Yüksek	Kuvvetli	Girişimin istenen etkisinin istenmeyen etkilerinden fazla olduğu açıktır.
Orta		
Düşük	Zayıf	Kanıt kalitesi yüksek olmamakla beraber istenen etkinin istenmeyen etkilerden yüksek olması veya yakın dengede olması muhtemeldir.
Çok düşük		

Bölüm 1	Endometriyozis Tanı ve Değerlendirme	8
Bölüm 2	Endometriyozis ve Ağrı	17
Bölüm 3	Endometriyozis ve İnfertilite	29
Bölüm 4	Derin Endometriyozis	44
Bölüm 5	Ekstragenital Endometriyozis	54
Bölüm 6	Asemptomatik Endometriyozis	57
Bölüm 7	Adölesansda Endometriyozis	61
Bölüm 8	Perimenopoz ve Menopozda Endometriyozis	68
Bölüm 9	Endometriyozis ve Gebelik	73
Bölüm 10	Endometriyozis Rekürrensi	77
Bölüm 11	Endometriyozis ve Kanser	81
Bölüm 12	Endometriyozis Önlenebilir mi?	86
Bölüm 13	Adenomyozis	89
Ek	Diğer ülke ve dernek kılavuzlarının listesi	107

ENDOMETRİOZİS TANI ve DEĞERLENDİRME

Endometriozisde hangi semptomlar, ne sıklıkta görülür?

Semptomlar arasında dismenore, kronik pelvik ağrı, derin disparoni, siklik bağırsak yakınmaları, yorgunluk/tükenmişlik hissi ve infertilite sayılabilir de, herhangi bir semptomun endometriozis varlığını öngörme değeri bilinmemektedir (Kennedy ve ark. 2005; Nnoaham ve ark. 2011). Dolayısı ile endometriozis için patognomonik bir semptom yoktur. Genel olarak dismenore sıklığı: %60-80, pelvik ağrı: %30-50, infertilite: %30-40, disparoni: %25-40, menstrüel düzensizlik: %10-20, siklik dizüri - hematüri: %1-2, siklik rektal kanama: %1 olarak bildirilmektedir (Eskenazi ve Warner, 1997). İlk semptomların ortaya çıkmasından endometriozis tanısı konulmasına kadar 7-12 yıla kadar gecikebileceği bildirildiğinden, pelvik ağrısı olan genç kadınlarda endometriozis olasılığı erkenden akla getirilmelidir (Ballard ve ark., 2006; Nnoaham ve ark. 2011; Hudelist ve ark., 2012). Endometriozis ile ilişkili ağrının şiddeti ve karakteri nadiren hastalığın yayılımı ile korelasyon göstermektedir. Abdomino- pelvik ağrı, dismenore, yoğun menstrüel kanama, infertilite, disparoni, postkoital kanama yakınmaları, önceden endometriozis tanılı ya da tanısı belli olmayan over kisti, irritabl bağırsak sendromu ve pelvik enflamatuvar hastalık tanı öyküsü, endometriozis varlığı için risk faktörleridir. Ayrıca önemli sayıda endometriozis olgusu, tamamen asemptomatik seyredebilir.

Endometriozis için semptom yelpazesi oldukça geniştir. Semptomlardan hiçbirisi endometriozis için özgün olmamasına rağmen; dismenore, non-siklik pelvik ağrı, derin disparoni, infertilite gibi yakınmalar ve bunlardan herhangi birisine ek olarak kronik yorgunluk hissi varlığında endometriozisin akla getirilmesi kuvvetle tavsiye edilir.

Endometriozis hangi hastalıklar ile karışabilir?

Viseral organların ağrı yollarındaki örtüşme sonucu farklı sinir liflerinin birleşerek aynı spinal kord nöronlarına girişi, viseral ağrı tanımlaması ve lokalize edilmesinde ayırıcı tanı açısından zorluk yaratabilir. Somatik yapıların ağrı yollarında örtüşmesi ile de ağrının kaynağından farklı yerde hissedilmesi cilt veya derin doku hiperalezisi şeklinde algılanabilir. Bu nedenle ağrı şikayeti, kronik ağrıya neden olabilecek tüm sistemleri ilgilendirir. Non-jinekolojik ağrı nedenleri arasında sıklıkla görülen ve endometriozis ile karışabilen patolojiler: interstisyel sistit (İS) ve irritabl bağırsak sendromudur (İBS). İS tanısı düşünülen olguların %38'inde endometriozis, %28'inde İBS bulunurken, tanıda İBS düşünülen olguların %41'inde endometriozis ve %31'inde İS bulunmuştur (Ballard ve ark. 2008).

İS ve İBS dışı non-jinekolojik ağrı nedenleri, Dahiliye, Romatoloji, Üroloji, Gastroenteroloji, Fizik Tedavi, Psikiyatri vb. disiplinler içinde detaylı incelenmelidir.

Ağrı yollarındaki örtüşme nedeniyle, endometriozise bağlı ağrılar diğer kronik ağrılar ile karışabilir. Endometriozis ile sıklıkla karışan patolojiler, interstisyel sistit ve irritabl bağırsak sendromudur. Hastanın bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilmesi ve diğer non- jinekolojik ağrı nedenlerinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi kuvvetle tavsiye edilir.

Endometriozisten şüphelenilen bir hastanın muayenesi nasıl olmalıdır?

Menstrüasyon sırasında ya da civarında yapılacak muayene, nodüllerin palpasyonunu kolaylaştırabileceği için endometriozis düşünülen bir hastada muayenenin menstrüel ya da perimenstrüel dönemde yapılması önerilir. Pelvik muayenede perine, vajına ve servikste endometriotik lezyon varlığı aranmalı, uterusun ve adnekslerin pozisyonu, büyüklüğü, mobilitesi değerlendirilmelidir.

Pelvik hassasiyet, fikse retrovert uterus, hassas, nodüler uterosakral ligamentler veya adnekslerde büyüme endometriozis tanısı için önemli ipuçlarıdır (Bazot ve ark. 2009). Ancak bu bulguların olmaması, hastalığı ekarte ettirmez. Eğer uterosakral ligamentlerde veya Douglas boşluğunda derin infiltran nodüller palpe ediliyorsa ve/veya vajina veya servikte gözle görünür lezyonlar varsa endometriozis olasılığı önemli şekilde artar (Bazot ve ark. 2009).

Pelvik ağrı şikayeti olan kadınlarda adneksiyel kitle varlığında endometrioma olasılığı akla getirilmelidir.

Endometriozisten şüphelenilen tüm hastalara pelvik muayene yapılması kuvvetle tavsiye edilir. Her ne kadar adolesan ve/veya daha önce cinsel aktivitesi olmayanlarda vajinal muayene yapılamaz ise de, bu durumda rektal muayene endometriozis tanısı için yardımcı olacaktır.

Orta kalite kanıt perimenstrüel dönemin derin infiltran nodüllerin en kolay hissedilebildiği zaman olduğunu düşündürdüğünden, pelvik muayenenin bu dönemde yapılması muayenenin duyarlılığını artırabilir.

Pelvik ağrı şikayeti olan kadınlarda adneksiyel kitle varlığında endometrioma olasılığının akla getirilmesi kuvvetle önerilir.

Pelvik muayene sırasında posterior vajinal fornikte vajinal nodül, özellikle perimenstrüel dönemde rektovajinal duvarda ağırlı endürasyon ve/veya nodül varlığında derin endometriozis olasılığının akla getirilmesi kuvvetle önerilir. Fizik muayenenin normal olması endometriozis varlığını ekarte ettirmez.

Muayene bulguları endometriozisin lokalizasyonu veya doğal seyri hakkında ne kadar fikir verir?

Fikse, retrovert bir uterus açık bir şekilde ciddi adhezyon varlığına bağlı olabilese de evre-4 endometriozisli olguların %32'sinde pelvik muayenede özel bulguların olmadığı gözlenmiştir. Ön tanısı endometriozis olan hastaların %19'unda laparoskopi ile endometriozis gözlenmemiştir. Endometriotik

lezyonların yaygınlığı ile pelvik hassasiyetin şiddeti arasındaki ilişki zayıftır. Ağrılı semptomların sıklığı ve karakteri veya pelvik muayene bulguları endometriozisin lokalizasyonunu değerlendirmek için veya doğal seyrini öngörmek yeterli değildir (Davis ve ark. 1993; Forman ve ark. 1993; Lemaire, 2004; Thomassin ve ark. 2004; Seracchioli ve ark. 2008; Luscombe ve ark. 2009; Bellelis ve ark. 2010).

Endometriozis tanısında görüntüleme yöntemlerinin yeri nedir?

Ultrasonografi:

Endometrioma ultrasonografi (USG) ile çoğunlukla buzlu cam ekojenitesinde, bir ila dört bölmeden oluşan kistik yapı olarak görülür. Histolojik olarak endometrioma tanısı doğrulanmış kistik yapıların yaklaşık %10'unda avasküler polipoid yapılar görülebilmesine rağmen polipoid yapının içerisinde vaskülarizasyon görülmesi endometrioma tanısını şüpheli hale getirir. Endometrioma tanısı için transvajinal (TVS) ve transabdominal USG (TAS) için sırasıyla %89 – 64 sensitivite, %100 – 89 spesifite, 7.6 – 29.8 pozitif olasılık oranı ((+) LR), 0.1 – 0.4 negatif olasılık oranı ((-)LR) bildirilmiştir. Sonuçta küçük kistler hariç, tanımlanmış özelliklere dikkat edilerek endometrioma tanısı TVS ile doğrulanabilir veya dışlanabilir (Moore ve ark. 2002).

TVS'nin peritoneal endometriozis tanısındaki değeri, laparoskopiyle kıyaslandığında son derece sınırlıdır.

Her ne kadar üç boyutlu (3D) USG ile rektovajinal endometriozis tanı sensitivitesi %89.5 (73.3–94.5), spesifitesi %94.7% (78,6–99,7), (+) LR 17.2 (2.51–115), (-) LR 0.11 (0.03–0.41) olarak bildirilmişse de olgu sayısı kısıtlıdır ve rektovajinal endometriozis tanısında 3D USG'nin yeri tam olarak belirlenmiş değildir (Pascual ve ark. 2010).

Ekstraperitoneal endometriozis ve derin endometriozis transrektal USG ile saptanabilir (Hudelist ve ark. 2011). Bu yöntem ile pelvik endometriozisin sık bulunduğu bir lokalizasyon olan uterosakral ligamentlerin kontur ve kalınlığı değerlendirilebilir. Endometriozisin derin invazif komponenti olduğu düşünülüyorsa (örneğin bağırsak veya mesane invazyonu), elde yeterince güvenilir veri olmamakla birlikte hastalığın yaygınlığının saptanmasında TVS

veya transrektal USG, MRI, lavmanlı veya lavmansız baryumlu kolon grafisi, kolonoskopi gibi ilave testler gerekli olabilir. Mesane için dolu mesane tekniği ile TVS, gerektiğinde sistoskopi ve biyopsi, üreter için MRI veya bilgisayarlı tomografi (BT) ürogram önerilebilir. Görüntüleme yöntemlerinin başarısının operatör bağımlı olduğu unutulmamalıdır.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI):

Altın standart laparoskopik tanı olmak üzere MRI ile endometriozis tanı sensitivitesi %86, spesifitesi %75, (+) LR 2.76, (-) LR 0.41 olarak bildirilmiştir ve yüksek maliyeti nedeniyle tanı için bu yöntemin kullanılması önerilmez (Stratton ve ark. 2003).

Endometriozis tanısında biyokimyasal belirteçler ve serum CA-125'in yeri nedir?

CA-125'i yükselten jinekolojik ve non-jinekolojik nedenler bulunur. Jinekolojik nedenler içinde endometriozis, adenomyozis, fonksiyonel over kistleri, leiomyom, menstrüasyon, gebelik, pelvik enflamasyon, benign ovaryan neoplazmlar, overin sertoli-leydig hücreli tümörleri, ovaryan epitelial ve endometrial kanserler, serviks adenokarsinomları, over stimülasyonu, Meig's sendromu, fallop tüpü kanserleri ve germ hücreli tümörler sayılabilir. Bir meta-analizde, özetlenen 23 çalışmanın sonuçlarına göre cerrahi olarak kanıtlanmış endometriozis olgularında CA-125 testinin tüm evrelerdeki hastalığı tanımadaki performansı sınırlı bulunmuştur (Mol ve ark. 1998). Bu konuda yapılmış 182 çalışmanın derlemesinde hiçbir belirteçin tanıda karar verdirici olmadığı, ancak en ümit vaat edenlerin hücre siklusu kontrolünde, adezyon ve anjiogenezde rol oynayan moleküller ve sinir lifleri oldukları gösterilmiştir (May ve ark. 2011). CA-125 ölçümünün evre I/II endometriozis tanısında çok sınırlı, evre III/IV tanısında ise daha iyi bir performans gösterdiği bildirilmiştir. Şüphelenilen endometriozisin araştırılması hikaye, fizik muayene ve görüntüleme yöntemlerini içerir. Endometriozis araştırılmasının bir parçası olarak rutin CA-125 testi uygulanmamalıdır (Mol ve ark. 1998; May ve ark. 2010, 2011). Tanı için CA-125 dışındaki belirteçler de günlük pratikte kullanım alanı bulmamıştır.

Serum, endometrial doku, menstrüel kan veya diğer uterin sıvılarda ölçülen CA-125 dahil biyolojik belirteçlerin endometriozis tanısındaki yararları kanıtlanmadığından kılavuz hazırlama kurulu, rutin klinik uygulamada kullanılmamaları yönünde kuvvetli tavsiyede bulunmaktadır.

Endometriozis tanısında laparoskopinin yeri nedir?

Endometriozisten hikaye, semptomlar ve muayene bulguları ile şüphelenilir. Genel ve pelvik muayene ile görüntüleme yöntemleri kullanılarak tanıya yaklaşılr. Ancak kesin tanı cerrahi olarak alınan dokuların histopatolojik incelemesi ile mümkündür. Birçok hastada abdominal kavitedeki endometriozis implantlarının tipik görüntüsü hastalığın varlığının kanıtı olarak kabul edilir. Hastalığın tanısı için alınan doku örneklerinde endometrial gland ve/veya stromanın histolojik doğrulanmasının altın standart olduğu düşünülür (Kennedy ve ark. 2005).

Laparoskopi ve/veya histolojik değerlendirme yapılmadan semptom ve muayene/görüntüleme bulgularına dayanarak ampirik tedavi uygulanması tartışmalı olmakla birlikte giderek daha yaygın şekilde benimsenmektedir (Ling, 1999; Jenkins ve ark. 2008). Özellikle adolesanlarda sadece hastalığın bulunduğu gösterilmesi adına laparoskopi yapılmadan doğrudan ampirik tedaviye geçilebilir (Chapron ve ark. 2011). Ancak bu yaklaşımın etkinliğini değerlendiren kaliteli çalışmalar yoktur. Ayrıca, laparoskopide peritoneal endometriozis odakları görülmüş olsa bile ağrının endometriozis dışında bir nedeninin olabileceği, endometriozise yönelik tedavisi uygulanırsa bile ağrının geçemeyeceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle de girişim düşünülen olgulara tüm olasılıklar hakkında bilgilendirme yapılmalıdır.

Derin endometriozisin tanısında klinik muayene ve görüntüleme yöntemleri giderek daha çok kullanılırken, laparoskopi tanısaldan çok terapötik bir işlem olarak yer bulmaktadır.

Tanısal laparoskopinin gereksiz yere aşırı kullanımının sadece ekonomik maliyeti artırmakla kalmadığı, komplikasyon riski de taşıdığı unutulmamalıdır. Laparoskopide 10000'de 1 mortalite ve 10000'de 2.4 bağırsak, mesane, veya majör kan damarı yaralanması riskleri vardır (Xu ve ark. 2008). Tanısal

laparoskopu invazif bir girişimdir ve bu konuda yeterince eğitim almamış ya da olabilecek komplikasyonlar ile başa çıkabilecek tecrubeden yoksun bir operatör tarafından yapılmamalıdır. Tanısal laparoskopu minör bir cerrahi olsa da komplikasyonlarının majör cerrahi gerektirebileceği unutulmamalıdır (Hassa H, 1987).

Özetle eş zamanlı terapötik girişim planlanmıyorsa endometriozise bağlı semptomların medikal tedavisi öncesi laparoskopu ile kesin tanı koyulması şart değildir. Endometrioma ve/veya derin infiltran hastalık varlığında nadiren görülebilen malign olguları yakalamak için hastanın tüm risk faktörleri bir arada değerlendirildikten sonra malignite riski yüksek bulunuyorsa patolojik inceleme için örnek almak amaçlı laparoskopu önerilebilir. Bir nedenle laparoskopu yapılan hastada endometriyotik odak gözlendiğinde patolojik inceleme için örnek alınması kuvvetle tavsiye edilir.

Referanslar

- Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2006;86:1296-301.
- Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—Part 1. *BJOG* 2008;115:1382–1391.
- Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Darai E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:1825–1833.
- Bellelis P, Dias JA Jr, Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis—a case series. *Rev Assoc Med Bras* 2010;56:467–471.
- Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Lam A. What is the value of preoperative bimanual pelvic examination in women undergoing laparoscopic total hysterectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14:334–338.
- Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007:CD001019.
- Droz J, Howard FM. Use of the Short-Form McGill Pain Questionnaire as a diagnostic tool in women with chronic pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18:211-217.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29: 400-412. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24:235–258.
- Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76:929–935.
- Forman RG, Robinson JN, Mehta Z, Barlow DH. Patient history as a simple predictor of pelvic pathology in subfertile women. *Hum Reprod.* 1993; 8:53–55.
- Fukaya T, Hoshia H, Yajima A. Is pelvic endometriosis always associated with chronic pain? A retrospective study of 618 cases diagnosed by laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 199; 169: 719-22.
- Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod.* 2001;16:2668–71.
- Hassa H. Laparoskopu olgusunun Pre-Op, Operatif, Post-Op hazırlık, değerlendirme ve izlemi. In Hassa H (Ed) *Jinekolojide Laparoskopu Eskişehir Anadolu Üniversitesi Yayınları*, Yayın No:54 1987;81-103.
- Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:257–263.
- Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tammaa A, Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012;27:3412-6.
- Jenkins TR, Liu CY, White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15:82–86.
- Johnson NP, Hummelshoj L and World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1552-1568.
- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E, ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005;20:2698–2704.
- Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril.* 1996;65:280–287.
- Lemaire GS. More than just menstrual cramps: symptoms and uncertainty among women with endometriosis. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2004; 33:71–79.

Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group. Obstet Gynecol. 1999;93:51–58.

Luscombe GM, Markham R, Judio M, Grigoriu A, Fraser IS. Abdominal bloating: an under-recognized endometriosis symptom. J Obstet Gynaecol Can. 2009;31:1159–1171.

May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update. 2010;16:651–674.

May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. Hum Reprod Update. 2011;17:637–653.

Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, BongersMY, van der Veen F, Bossuyt PM. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril. 1998;70:1101–1108.

Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. Fertil Steril. 2002;78:773–776.

Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;20:630–634.

Nnoaham K, Hummelshoj L, Webster P, D'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health Consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multi-centre study across 10 countries. Fertil Steril. 2011;96:366–373.

Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT; World Endometriosis Research Foundation Women's Health Symptom Survey Consortium. Developing symptom-based predictive models of endometriosis as a clinical screening tool: results from a multicenter study. Fertil Steril. 2012;98:692-701.

Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT; World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women's Health consortium. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. Fertil Steril. 2011;96:366-373.

Pascual MA, Guerriero S, Hereter L, Barri-Soldevila P, Ajossa S, Graupera B, Rodriguez I. Diagnosis of endometriosis of the rectovaginal septum using introital three-dimensional ultrasonography. Fertil Steril. 2010;94:2761–2765.

Ripps BA, Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis. J Reprod Med. 1992;37:620–624.

Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frasca C, Venturoli S. Dyschezia and posterior deep infiltrating endometriosis: analysis of 360 cases. J Minim Invasive Gynecol. 2008;15:695–699.

Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearn-Stokes R, Heo S, Merino M, Nieman LK. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging and histopathologic examination for the detection of endometriosis. Fertil Steril. 2003; 79: 1078 –1085.

Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A, Darai E. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. Am J Obstet Gynecol. 2004;190:1264–1271.

Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, Czekierdowski A, Fischerova D, Zhang J, Mestdagh G et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35:730–740.

Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. Fertil Steril. 1996;65:299–304.

Wykes CB, Clark TJ, Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. BJOG. 2004;111: 1204–1212.

Xu M, Vincent K, Kennedy S. Diagnosis of Endometriosis. In Rombauts L, Saltas J, Maher P, Healy D (Eds) Endometriosis 2008 Melbourne, Blackwell Publishing. 2008;133-48.

ENDOMETRİOZİS ve AĞRI

Kronik pelvik ağrı, kadınların %15-20'sinde görülmekte ve tanısal laparoskopilerin %40'ı kronik pelvik ağrı nedeniyle yapılmaktadır (As-Sanie ve ark. 2012). Kronik pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan kadınların üçte birinde endometriozis tespit edilmiştir (Howard 2000). Kronik pelvik ağrısı olan kadınların %33'ünde endometriozis olduğu genellikle ifade edilmekteyse de çalışmalarda %2-80 aralığında değerler ifade edilmiştir (Guo ve Wang 2006). Endometriozisi olan kadınların ise %55'inde kronik pelvik ağrı şikayeti vardır (Klein ve ark. 2014).

Endometriozis, en belirgin semptomu ağrı olan kronik, enflamatuar ve çoğu zaman ilerleyici karakterde bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisi hala aydınlatılmadığı gibi semptomlarının sıklığı veya şiddeti endometriozisin evresinden bağımsız gözükmektedir.

Endometriozis ile ilişkili ağrıda medikal tedavi seçenekleri nelerdir?

Endometriozisde zorunluluk sonucu kullanılan medikal tedavi spesifik olmayıp, semptomları hafifletmeye yöneliktir. Hastalığın kesin bir kürünün olmaması, medikal tedavinin menopoz zamanına ya da gebeliğin arzulandığı zamana kadar kullanılmasıyla, etkili ve güvenli olmasını zorunlu kılmaktadır.

Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar endometriozise bağlı olduğu düşünülen ağrının giderilmesinde etkin midir?

Primer dismenore tedavisinde etkinliği gösterilmiş olan NSAİİ'lerin endometriozisle ilişkili ağrının azaltılmasında etkinliği gösterilememiştir (Allen ve ark. 2009). Yine de kolay erişimi nedeniyle NSAİİ'ler endometriozis ile ilişkili ağrıda ilk basamak tedavi olarak denenebilir (Dunselman ve ark. 2014). NSAİİ'ler reçete edilirken yan etki profili (ovülasyon inhibisyonu, gastrik ülserasyon ve kardiyovasküler hastalık) hastayla tartışılmalıdır.

Kılavuz hazırlama kurulu, NSAİİ ve diğer analjeziklerin endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde kullanılabileceği yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Hormonal tedavi endometriozise bağlı olduğu düşünölen ağrının giderilmesinde etkin midir?

Endometriozise bağlı ağrı tedavisinde kullanılan hormonal tedavi kontraseptifler, progestinler, selektif progesteron reseptör modölatörleri (SPRM) ve anti-progestinler, GnRH analogları ve aromataz inhibitörlerini içerir. Ağrıyı azaltmaktaki etkinlik açısından bu ilaçların arasında belirgin fark gösterilememiştir (Brown ve Farquhar 2014; Cheong ve ark. 2014).

Hormonal kontraseptifler, progestinler, selektif progesteron reseptör modölatörleri ve anti-progestinler, GnRH analogları ve aromataz inhibitörlerinin endometriozise bağlı ağrıyı azaltmakta etkin olduğunu gösteren yüksek kalite kanıt vardır.

Kılavuz hazırlama kurulu, endometriozis ile ilişkili ağrının hormonal tedavisinde ilaçların yan etkileri, etkinliği, maliyeti, ulaşılabilirliğinin yanında hasta tercihlerini de dikkate alarak en uygun ajanı seçmeyi tavsiye etmektedir.

Hormonal kontraseptifler, progestinler, selektif progesteron reseptör modölatörleri ve anti-progestinler, GnRH analogları ve aromataz inhibitörlerinin endometriozise bağlı ağrıyı azaltmakta etkin olduğunu gösteren yüksek kalite kanıt vardır. Kılavuz hazırlama kurulu, endometriozis ile ilişkili ağrının hormonal tedavisinde ilaçların yan etkileri, etkinliği, maliyeti, ulaşılabilirliğinin yanında hasta tercihlerini de dikkate alarak en uygun ajanı seçmeyi tavsiye etmektedir.

Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)

Östrojen ve progesteronu kombine eden kontraseptif ilaçlar endometriozisle ilişkili pelvik ağrıda ilk seçenek tedavi olarak kabul edilmektedir. KOK'lar uzun süredir kullanılmalarına rağmen diğer medikal tedavi yöntemleriyle kıyaslandığı randomize kontrollü çalışma sayısı azdır (Vercellini ve ark. 1993; Davis ve ark. 2007).

Endometriozis ile ilişkili dismenorenin azaltılmasında kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini destekleyen orta kalite kanıt vardır.

Endometriozis ile ilişkili dispareni ve non-menstrüel pelvik ağrının azaltılmasında kombine oral kontraseptiflerin etkinliğini destekleyen düşük kalite kanıt vardır.

Endometriozis ile ilişkili dismenore, dispareni ve kronik pelvik ağrıyı azaltmak için vajinal kontraseptif halka veya transdermal bant (östrojen/progesteron) kullanımına dair düşük kalite kanıt vardır.

Kılavuz hazırlama kurulu, endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde hormonal kontraseptiflerin kullanılması yönünde kuvvetli tavsiyede bulunmaktadır.

Progestinler, selektif progesteron reseptör modölatörleri ve anti-progestinler

Östrojen endometriotik odak gelişimini stimüle edebilir, progestinler hem ötopik hem ektopik endometriumda anti-proliferatif ve pro-apoptotik etki gösterdiğinden dolayı sadece progestin içeren ilaçlar endometriozise bağlı ağrının tedavisinde son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Brown ve ark. 2012). Endometriozise bağlı ağrının tedavisinde KOK'lar dışında ilk seçenek olarak önerilen diğer ilaç grubu progestinlerdir (Leyland ve ark. 2010; Dunselman ve ark. 2014).

Noretindron Asetat (NETA)

Kronik pelvik ağrısı olan endometriozis hastalarında 5 – 20 mg/gün NETA'nın ağrıyı azaltmakta etkili olduğu gösterilmiştir (Brown ve ark. 2012). Bu endikasyonla devamlı kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bulunmaktadır.

Dienogest

Dienogest, 19-norprogestin ve progesteron türevlerinin farmakolojik özelliklerini birleştiren bir selektif progestindir. Bu nedenle endometrium üzerinde güçlü progestasyonel etki gösterirken sistemik olarak anti-androjenik etkiye sahiptir.

Dienogestin 2 mg/gün dozda pelvik ağrı ve dismenoreyi azalttığını gösteren randomize plasebo kontrollü çalışma mevcuttur (Strowitzki ve ark. 2010a; Strowitzki ve ark. 2010b; Jeng ve ark. 2014). Pelvik ağrının giderilmesinde etkinliği GnRH analoglarının etkinliğine eşdeğerdir. Ayrıca derin endometriozis ve ekstrapelvik endometriozisde hem lezyon boyutunu küçültmekte hem de ağrıyı azaltmakta etkinliğini gösteren olgu serileri yayınlanmıştır.

Depo-medroksiprogesteron asetat (DMPA)

Kronik pelvik ağrısı olan endometriozis hastalarında DMPA'nın ağrıyı azaltmakta etkili olduğu gösterilmiştir (Cheong ve ark. 2014). Ağrıyı azaltmakta etkinliği leuprolide asetat ile benzer bulunmuştur. Bu endikasyonla kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bulunmaktadır. Ancak kanama düzensizliği ve kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz etkisinden dolayı kullanımı yaygın değildir.

Danazol

Yirmi yıl öncesine kadar danazol endometriozisin medikal tedavisi için en yaygın kullanılan ajanlardan biriydi. Oral kullanılabilen, zayıf bir androjen olan danazol gonadotropin salınımını inhibe ederek amenore oluşturur. Endometriozis ile ilişkili ağrının azaltılmasında etkin olmasına rağmen, danazol birçok androjenik yan etkiye neden olur. Bundan dolayı düşük doz tedavi rejimleri veya vajinal danazol kullanımı denenmiştir. Bu endikasyonla kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bulunmaktadır.

Levonorgestrel salınlı intrauterin sistem (LNG-IUS)

Potent bir 19-nortestosteron türevi progestin olan levonorgestrel, endometrium üzerinde güçlü bir anti-östrojenik etkiye sahiptir. Kullanımda bulunan LNG-IUS, günde 20 mcg lokal levonorgestrel salarak ovulasyonu bozmadan hastaların %60'ında endometrial atrofi oluşturmaktadır. LNG-IUS'in endometriozise bağlı ağrıyı azaltmakta etkin olduğunu gösteren çalışmalar vardır (Petta ve ark. 2005; Abou-Setta ve ark. 2013; Brown ve Farquhar 2014).

LNG'in lokal olarak salınması ve sistemik dolaşıma katılımının az olması nedeniyle sistemik yan etkileri nadirdir.

LNG-IUS rektovajinal endometriozis tedavisinde, dismenorenin azaltılmasında, siklik olmayan pelvik ağrının azaltılmasında, derin disparoninin ve diskezinin yönetiminde etkili bir tedavi yöntemi olabilir. LNG-IUS'in endometriozise bağlı ağrı ve adenomyozis tedavisinde etkinliğini gösteren orta kalitede kanıt vardır (Petta ve ark. 2005; Abou-Setta ve ark. 2013; Cheong ve ark. 2014; Dunselman ve ark. 2014).

SPRM ve anti-progestinler

Gestrinone'un endometriozise bağlı ağrıyı azaltmakta etkin olduğunu gösteren RKÇ mevcuttur. SPRM ve anti-progestinlerle (telapristone, mifepriston, ullipristal) yapılan çalışmalar devam etmekte olduğundan kullanımları ile ilgili henüz öneride bulunulmamaktadır.

Endometriozis ile ilişkili ağrının azaltılmasında progestinlerin etkin olduğunu gösteren orta kalite kanıt mevcuttur ve kullanımları kuvvetle tavsiye edilmektedir. Kılavuz hazırlama kurulu, progestin seçiminde yan etki profilinin dikkate alınmasını kuvvetle tavsiye eder.

Endometriozis ile ilişkili ağrının azaltılmasında levonorgestrel salınlı intrauterin sistemin etkin olduğunu gösteren orta kalitede kanıt mevcuttur ve kullanımı kuvvetle tavsiye edilmektedir.

GnRH analogları

Endometriozise bağlı ağrıyı azaltmakta GnRH agonistlerinin etkin olduğunu gösteren çok sayıda RKÇ mevcuttur (Brown ve ark. 2010; Brown ve Farquhar 2014; Cheong ve ark. 2014). Fakat tek başına GnRH agonisti kullanımı pek çok hipoöstrojenik yan etkiye neden olmaktadır. Sıcak basmaları, uykusuzluk, vajinal kuruluk, libido kaybı ve bazen geri döndürülemeyen kemik mineral kütlesi kaybı bunlardan bazılarıdır. Bu nedenle GnRH agonistleri add-back (östrojen ve/veya progestin veya tibolon) olarak adlandırılan uygulama ile birlikte ikinci basamak tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Bu endikasyonla kullanımı Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış bulunmaktadır.

GnRH antagonistlerinin endometriozisle ilişkili ağrının tedavisinde etkinliğini gösteren kanıt yoktur.

GnRH agonistlerinin (nafarelin, leuprolid, buserelin, goserelin veya triptorelin) endometriozis ile ilişkili ağrının azaltılmasında etkin olduğunu gösteren yüksek kalite kanıt mevcuttur. Kılavuz hazırlama kurulu, GnRH agonistlerinin endometriozis ile ilişkili ağrının azaltılmasında ikinci basamak tedavi olarak kullanımını kuvvetle tavsiye etmektedir.

GnRH agonist tedavisine başlandığı andan itibaren, kemik kütlesi kaybı ve hipoöstrojenik semptomları azaltmak amacıyla, add-back tedavi eklenmesi kuvvetle tavsiye edilir.

Aromataz İnhibitörleri

Aromataz inhibitörlerinin endometriozise bağlı ağrının tedavisinde etkinliğini değerlendiren çalışmalar sınırlıdır (Nawathe ve ark. 2008; Ferrero ve ark. 2011). Premenopozal kadınlarda yan etkilerinden dolayı progesterin veya KOK ile beraber kullanımı önerilmektedir (Ferrero ve ark. 2011). Rektovajinal endometriozis ve postmenopozal endometriozis olgularında kullanılabilir bir seçenek olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca diğer tüm medikal ve cerrahi tedavi yöntemleri ile cevap alınamayan kadınlarda kullanımı düşünülebilir.

Endometriozise bağlı ağrı tedavisinde aromataz inhibitörlerinin etkinliğini destekleyen düşük kalitede kanıt vardır.

Kılavuz hazırlama kurulu, rektovajinal endometriozis olgularında ve diğer tüm medikal ve cerrahi tedavilere yanıtız olgularda kullanımı yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Endometriozis ile ilişkili ağrının yönetiminde ampirik tedavinin yeri var mıdır?

Pelvik ağrısı olan birçok kadına, endometriozisten şüphelenildiğinde tanısal laparoskopi yapılmaksızın medikal tedavi verilmektedir. Bu yaklaşımın amacı invazif ve maliyetli bir işlem olan laparoskopiden kaçınmaktır. Bu ampirik tedavi yöntemi pelvik ağrı ve dismenore şikayeti olan adolesan ve genç kadınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Johnson ve ark. 2013; Cheong ve ark. 2014; Dunselman ve ark. 2014; Practice Committee of the American Society for Reproductive 2014). Ampirik tedaviye yanıt alınmazsa kesin tanı için laparoskopi yapılması genel kabul gören yaklaşımdır. Öte yandan hastaların ampirik tedaviye yanıtı, endometriozisin varlığının kesin kanıtı olarak kabul edilemez.

Kılavuz hazırlama kurulu, endometriozise bağlı olduğu düşünülen pelvik ağrının yönetiminde ampirik medikal tedavi denenmesini kuvvetle tavsiye etmektedir.

Ampirik tedavide kombine oral kontraseptifler veya progesterinler ilk seçenek olarak kuvvetle tavsiye edilmektedir.

Tedaviye başlamadan önce pelvik ağrıya yol açabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir.

Endometriozis ile ilişkili ağrının yönetiminde cerrahi tedavi etkili midir ?

Sadece tanısal laparoskopi ile endometriozisin laparoskopik cerrahi tedavisinin karşılaştırmasını değerlendiren beş randomize kontrollü çalışmanın Cochrane meta-analizi cerrahi tedavi grubunda ağrının önemli ölçüde iyileştiğini göstermiştir (Jacobson ve ark. 2010). Laparoskopi sırasında endometriozis saptandığında lezyonların cerrahi olarak tedavi edilmesi (gör-tedavi et yaklaşımı) önerilir, çünkü bu yaklaşımın ağrıyı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir.

Endometriozis ile ilişkili ağrıda laparoskopi ve laparotomi eşit etkinliğe sahip olmasına rağmen, laparoskopik cerrahi sonrası adhezyon oluşma riski daha düşük, hastanede kalma süresi daha kısa ve kozmetik sonuçlar daha iyi olduğundan günümüzde standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Laparoskopi esnasında endometriozis saptandığında cerrahi olarak tedavi edilmesinin ağrıyı azaltmada etkin olduğunu destekleyen yüksek kalite kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu, görülen endometriozis lezyonlarının cerrahi tedavisini kuvvetle tavsiye eder.

Endometrioma için cerrahi yaklaşım nasıl olmalıdır?

Endometrioma için medikal tedavi kistlerin boyutlarında geçici küçülme sağlayabilir ancak tam rezolüsyon sağlamaz. Bu yüzden semptomatik ya da büyük endometriomalarda cerrahi yaklaşım düşünülür. Konservatif cerrahi

seçenekler kist duvar eksizyonu, drenaj, kistin koagülasyon/ablasyonunu içerir. Kist eksizyonu sonrası endometrioma ve ağrı rekürrens oranı kist duvar ablasyonu ya da fenestrasyonundan daha azdır (Hart ve ark. 2008). Ancak, endometrioma cerrahisinin over rezervi üzerinde olumsuz etkisi olabileceği göz önüne alınmalıdır. Yapılan bir çok çalışmada endometrioma cerrahisinin over rezervini azalttığı gösterilmiştir (Biacchiardi ve ark. 2011; Celik ve ark. 2012; Raffi ve ark. 2012; Somigliana ve ark. 2012; Uncu ve ark. 2013; Alborzi ve ark. 2014).

Endometrioma cerrahisinde kullanılan farklı enerji modalitelerinin birbirine üstünlüğü gösterilmemiştir.

Endometrioma cerrahisinde kistektomi sonrası drenaj ve koagülasyona kıyasla rekürrens oranlarının daha düşük olduğu ve ağrının daha iyi kontrol edildiğine dair yüksek kalite kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu, endometrioma cerrahisi yapılacak ise kistektomi tercih edilmesini kuvvetle tavsiye eder.

Derin infiltratif endometriozis ile ilişkili ağrının yönetiminde cerrahi yaklaşım nasıl olmalıdır?

Derin endometriozis olgularında cerrahi tedavinin hem ağrıyı azalttığı hem de yaşam kalitesini arttırdığına dair orta kalitede kanıt mevcuttur.

Kılavuz hazırlama kurulu, tanı almış veya şüpheli derin endometriozis olgularının multidisipliner yaklaşım içinde hizmet veren, ürolog ve kolorektal cerrahın da bulunduğu merkezlere yönlendirilmesini kuvvetle tavsiye etmektedir.

Endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde histerektominin yeri var mıdır?

Histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) diğer tedavilere cevap vermeyen ve fertilitasını tamamlamış hastalarda tercih edilebilir. Bu yaklaşımın başarısı cerrahi menopoz sonrası endometriotik odakların atrofisine dayanır. Cerrahi menopoz sonrası hormon tedavisi rekürrens riski taşır. Tek başına östrojen tedavisinin kombine östrojen progesteron rejimlerine göre daha çok nükse neden olabileceği düşünülmeyle beraber, bu iki tedaviyi direkt karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Sürekli kombine östrojen progesteron tedavisi endometriozisli kadınlarda cerrahi menopoz sonrası semptomları tedavi etmede önerilen tedavi rejimidir.

Kılavuz hazırlama kurulu, çocuk isteği olmayan ve diğer konservatif tedavilere cevap vermeyen kadınlarda histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yapılmasını ve görünen tüm endometriotik odakların çıkarılması yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Pelvik sinir yolaklarının kesilmesi endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde etkili midir?

Endometriozis ilişkili ağrının azaltılması için konservatif cerrahiye ek olarak laparoskopik uterosakral sinir ablasyonunun etkin olmadığını gösteren yüksek kalite kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu endometriozise bağlı ağrı tedavisi için LUNA yapılmamasını kuvvetle tavsiye eder.

Presakral nörektominin endometriozis ile ilişkili orta hat ağrılarının azaltılmasında etkin olduğunu gösteren yüksek kalite kanıt vardır, ancak bu uygulama ileri cerrahi deneyim gerektirir ve komplikasyon oranı yüksektir bu nedenle kılavuz hazırlama kurulu endometriozise bağlı ağrı tedavisi için presakral nörektomi yapılması yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Endometriozise bağlı ağrı tedavisinde cerrahi öncesi hormonal tedavinin yeri var mıdır?

Endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde, cerrahi öncesi hormonal tedavinin yararlı olmadığına dair orta kalite kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu, preoperatif hormonal tedavi verilmemesi yönünde kuvvetli tavsiyede bulunmaktadır.

Endometriozise bağlı ağrı tedavisinde cerrahi sonrası hormonal tedavinin yeri var mıdır?

Endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde, cerrahi sonrası hormonal tedavinin yararlı olmadığına dair orta kalite kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu postoperatif hormonal tedavi verilmemesi yönünde kuvvetli tavsiyede bulunmakla birlikte rekürrens riskini azaltmak ve semptomsuz periyodu uzatmak amacıyla postoperatif uzun dönem (>6 ay) hormonal tedavi verilmesi yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Endometriozis cerrahisi uygulanmış kadınlarda ağrı semptomlarından sekonder korunma mümkün müdür?

Sekonder korunma, hastalığın veya ağrı semptomlarının cerrahi tedaviden altı aydan daha uzun süre sonrasında rekürrensini önlemek için alınan önlemlerdir.

Endometrioma için kistektomi yapılmış, fertilité isteği olmayan kadınlara postoperatif dönemde kombine oral kontraseptif verilmesinin rekürrens oranını azalttığına dair yüksek kalite kanıt vardır ve kullanılması kuvvetle tavsiye edilir. Endometriozis için opere edilen kadınlarda en az 18 – 24 ay süreyle kombine oral kontraseptif, progesterin veya levonorgestrel salınlı intrauterin sistemin kullanılmasının postoperatif rekürrens ve semptomları azalttığına dair yüksek kalite kanıt vardır ve sekonder korunma amaçlı kuvvetle tavsiye edilmektedir.

Endometriozis ile ilişkili ağrıda yardımcı alternatif tedavi seçenekleri var mıdır?

Endometriozise bağlı gelişen kronik pelvik ağrı, postural değişiklikler ve kas kontraktürlerine neden olarak kas iskelet sistemi ağrılarına yol açabilir. Hastaların pelvik taban rehabilitasyonu konusunda eğitimli fizyoterapistlere yönlendirilmesi ağrı yakınması açısından faydalı olabilir. Ek olarak kronik pelvik ağrı ile ilişkili psikolojik stres ve depresyon ile mücadele için hastaların psikiyatri uzmanlarına da yönlendirilmesi gerekebilir. Nöroleptik ilaçlar ve sinir blokajları gibi diğer bazı tedavi modalitelerinin uygulanması ve analjezik tedavinin koordinasyonu için de ağrı-algoloji uzmanlarının tedaviye dahil edilmesi faydalı olabilir.

Endometriozise bağlı gelişen kronik pelvik ağrı için yardımcı tedaviler arasına akupunktur da dahil edilebilir. Endometriozise bağlı gelişen ağrı için yapılan spesifik ve kör akupunkturun değerlendirildiği iki randomize çalışmada akupunktur ile ağrının daha belirgin azaldığı gösterilmiştir (Wayne ve ark. 2008, Rubi-Klein ve ark. 2010).

Referanslar

- Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: Cd005072.
- Alborzi S, Keramati P, Younesi M, Samsami A, Dadras N. The impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve in patients with unilateral and bilateral endometriomas. *Fertil Steril.* 2014; 101: 427-434.
- Allen C, Hopewell S, Prentice A, Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009: CD004753.
- As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, Williams D, Clauw DJ, Schmidt-Wilcke T. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain.* 2012; 153: 1006-1014.
- Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL, Gennarelli G, Revelli A. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23: 740-746.
- Brown J ve Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 3: Cd009590.
- Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 3: Cd002122.
- Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: CD008475.
- Çelik HG, Dogan E, Okyay E, Ulukus C, Saatli B, Uysal S, Koyuncuoglu M. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels. *Fertil Steril.* 2012; 97: 1472-1478.
- Cheong YC, Smotra G, Willimas AC. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014.
- Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD001019.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, ve ark. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014; 29: 400-412.
- Guo SW ve Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest.* 2006; 62: 121-130.
- Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008: CD004992.
- Howard FM. The role of laparoscopy as a diagnostic tool in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000; 14: 467-494.
- Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010: Cd001398.
- Jeng CJ, Chuang L, Shen J. A comparison of progestogens or oral contraceptives and gonadotropin-releasing hormone agonists for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15: 767-773.
- Johnson NP, Hummelshoj L, World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1552-1568.
- Klein S, D'Hooghe T, Meuleman C, Dirksen C, Dunselman G, Simoens S. What is the societal burden of endometriosis-associated symptoms? a prospective Belgian study. *Reprod Biomed Online.* 2014; 28:116-124.
- Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, Sogc. Endometriosis: diagnosis and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; 32: S1-S2.
- Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa ESJC, Podgaec S, Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2005; 20: 1993-1998.

Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2014; 101: 927-935.

Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 3146-3154.

Rubi-Klein K, Kucera-Sliutz E, Nissel H, Bijak M, Stockenhuber D, Fink M, Wolkenstein E. Is acupuncture in addition to conventional medicine effective as pain treatment for endometriosis? A randomised controlled cross-over trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153:90-93.

Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril*. 2012; 98: 1531-1538.

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*. 2010a; 151: 193-198.

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. *Hum Reprod*. 2010b; 25: 633-641.

Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod*. 2013; 28: 2140-2145.

Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1993; 60: 75-79.

Wayne PM, Kerr CE, Schnyer RN, Legedza AT, Savetsky-German J, Shields MH, Buring JE, Davis RB, Conboy LA, Highfield E, Parton B, Thomas P, Laufer MR. Japanese style acupuncture for endometriosis related pelvic pain in adolescents and young women: results of a randomized sham-controlled trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008;2: 247-57.

ENDOMETRİOZİS VE İNFERTİLİTE

Endometriozis infertiliteye neden olur mu?

İnfertilite nedeniyle başvuran kadınlarda endometriozis prevalansının %50'ye ulaştığını bildiren oldukça eski tarihli araştırmalar olmakla beraber gerçek sıklık muhtemelen daha azdır (Williams ve Pratt 1977).

Tubal ligasyon sırasında kadınların %1-7'sinde endometriozis görülmesine karşın aynı çalışmalarda infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan kadınların %17-20'sinde değişen evrelerde endometriozis görülmüştür (Strathy ve ark. 1982; Mahmood ve Templeton 1991; Sangi-Haghpeykar ve Poindexter 1995). Sonradan endometriozis tanısı alan kadınların başvuru şikayetleri arasında infertilite bulunma olasılığı endometriozis olmayan kadınlardan çok daha yüksektir (odds oranı 8.2, %95 güven aralığı 6.9 – 9.9) (Ballard ve ark. 2008).

Klinik çalışmalarda intrauterin inseminasyon sikluslarında, endometriozisli kadınların gebelik oranlarının endometriozis olmayan kadınlardakinin yarısı kadar olduğu gözlenmiştir (Jansen 1986; Toma ve ark. 1992; Omland ve ark. 1998). Bunun yanında endometriozisli kadınlarda IVF ile gebelik oranının tubal faktör nedeniyle IVF yapılan kadınlardan daha düşük olduğu bildirilmiştir (Barnhart ve ark. 2002). Yurtdışında yapılan bir çalışmada, oosit donasyonu sikluslarında donörde endometriozis olmasının, alıcıda implantasyon oranının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Simon ve ark. 1994).

Tüm bu gözlemler bir arada değerlendirildiğinde endometriozis ve infertilite arasında bir ilişki olduğunu düşündürmekle beraber ilişkinin nedenselliği ve olası mekanizma açıklıkla ortaya koyulabilmiş değildir.

Olası mekanizmalar arasında pelvik anatominin bozulması, peritoneal kavitede artan enflamatuvar aktivitenin tubal fonksiyon, oosit, sperm ve/veya embriyoya zarar vermesi, ötopik endometriumda progesteron direnci, integrin ekspresyonunda azalma, immunoglobulin üretiminde artış gibi değişiklikler bulunmaktadır (Shifren ve ark. 1996; Toya ve ark. 2000; Norenstedt ve ark. 2001; Piva ve ark. 2001; Burney ve ark. 2007).

Hangi infertil hastalarda endometriozis tanısı akla getirilmelidir?

Endometriozisin infertilite dışında diğer ana semptomu ağrıdır. Semptomların endometriozis tanısı için prediktif değeri yüksek olmamakla beraber infertilite nedeniyle başvuran kadında abdominopelvik ağrı, dismenore, derin disparoni, siklik diskezi, siklik dizüri, siklik hematüri semptomlarından eşlik edenler olduğunda endometriozis olasılığı akla getirilmelidir (Ballard et al. 2008).

Fizik muayenede vajina duvarları, arka forniks, rektovajinal septum inspeksiyonu dikkatle yapılmalı ve endometriotik odakları düşündürecek mavi röfle aranmalıdır. Küçük eksternal servikal os (pinpoint serviks), lateralize olmuş bir serviks, silinmiş forniksler, uterosakral ligamanlar üzerinde veya vajinal duvarda ağrılı nodül varlığı, fikse retrovert uterus, adneksiyal kitle varlığı endometriozis tanısını destekleyen fizik muayene bulgularıdır. Fizik muayenede bulgu olmaması endometriozis varlığını ekarte ettirmez. Transvajinal ultrasonografide ovaryan endometrioma ile ve/veya adenomyozis ile uyumlu bulgular endometriozis tanısını destekleyecektir.

İnfertilite nedeniyle başvuran kadınlara endometriozis varlığını araştırmak için tanısal laparoskopi önerilmeli mi?

Endometriozis tanısında altın standart laparoskopi ve histolojidir. Ağrının eşlik etmediği, fizik muayene ve görüntüleme bulgularında endometriozis lehine bulgu olmayan kadınlarda tanısal laparoskopi yapılması ve laparoskopide endometriozis tespit edilmesi halinde eş zamanlı endometriozis tedavisinin faydası tartışmalıdır. Hafif endometriozisin cerrahi tedavisinin spontan gebelik ve devam eden gebelik/canlı doğum olasılığı üzerine etkisini inceleyen iki randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını birleştiren bir Cochrane meta-analizinde, çalışmaların bulguları homojen olarak değerlendirilmiş ve cerrahi tedavinin devam eden gebelik elde etme olasılığını anlamlı olarak artırdığı hesaplanmıştır (Odds oranı: 1.64, %95 güven aralığı: 1.05-2.57) (Marcoux ve ark. 1997; Parazzini 1999; Jacobson ve ark. 2010). Ancak bu olumlu etkinin büyüklüğü kısıtlıdır, laparoskopik odak tahribi sonrası bir fazla spontan devam eden gebelik elde etmek için opere edilmesi gereken hasta sayısı (number needed to treat) 12 olup bu rakamın %95 güven aralığı 7-112'dir. Açıklanamayan infertilite olarak değerlendirilen çiftlere laparoskopi yapıldığında endometriozis

bulunma sıklığının %20 - 50 olacağı varsayılırsa cerrahi tedavi ile bir fazla gebelik elde etmek için opere edilmesi gereken hasta sayısı 24 - 60 olacaktır. Diğer yandan Cochrane meta-analizine katılan Kanada ve İtalyan çalışmalarının sonuçları birbirine zıt yöndedir ve homojen olmadıkları da varsayılabilir, bu durumda OR: 1.45, %95 güven aralığı: 0.65-3.21 olarak hesaplanır ve cerrahi tedavinin anlamlı bir etkisi olmadığı sonucuna varılabilir. Bir diğer Cochrane meta-analizinde ise İtalyan çalışması postoperatif dönemde GnRH agonisti kullanımı nedeniyle dışlanmış ve sadece bir bildiri olarak sunulan totalde 41 hasta içeren küçük ölçekli bir randomize kontrollü çalışma dahil edilmiştir (Duffy ve ark. 2014). Bu meta-analizde 20. hafta üzeri devam eden gebelik/canlı doğum elde etmek için odds oranı 1.94 (%95 güven aralığı 1.20- 3.16) bildirilmiştir. Bu oranlarla number needed to treat 9 (%95 güven aralığı 4.9- 30) olmakta ve pratik uygulama için tavsiye değişmemektedir.

Bu çelişkiler, cerrahinin olası faydasının yüksek olmaması, komplikasyon riskleri, açıklanamayan infertilite olgularında endometriozis bulunma olasılığının %50 veya daha az olduğu göz önüne alındığında, endometriozis düşündüren başka semptom ve bulgusu olmayan infertil kadınlara endometriozis aramak ve tedavi etmek amacıyla laparoskopi önermek uygun gözükmemektedir.

Kılavuz hazırlama kurulu, infertilite nedeniyle başvuran kadınlarda endometriozis düşündüren başka bulgular veya başka bir operasyon endikasyonu yokluğunda endometriozis aramak için laparoskopi yapılmasını önermemektedir.

Erken evre endometriozisin cerrahi tedavisi fertilitayı artırır mı?

Erken evre endometriozisde odakların tahribinin spontan gebelik elde etme şansını yükseltmesi nedeniyle infertil bir kadına bir nedenle laparoskopi yapılıyorsa ve endometriotik odaklar görülürse bunların tahribi gereklidir. Operatif işlemin eksizyon, koterizasyon veya lazer vaporizasyon ile yapılmasının fertilitate üzerinde fark yarattığını düşündüren kuvvetli bulgular yoktur (Chang ve ark. 1997; Marcoux et al. 1997).

Bir nedenle operasyon yapılan infertil bir kadında görülen endometriotik odaklarının tahrip veya eksizyonunun fertilitayı artıracığını düşündüren orta kalite kanıt vardır ve operasyon sırasında görülen endometriotik odakların tahrip veya eksizyonu kuvvetle tavsiye edilmektedir.

İleri evre endometriozisin cerrahi tedavisi fertilitayı artırır mı?

Ağrılı semptomların da eşlik ettiği ve/veya muayene/görüntüleme bulgularının ileri evre endometriozis varlığını düşündürdüğü infertil kadınlarda cerrahi tedavinin fertilita üzerine etkisini değerlendiren randomize veya yüksek kaliteli çalışmalar yoktur. Mevcut kontrolsüz çalışmalar üç yıllık izlem boyunca kümülatif spontan gebelik oranlarının %46-77 arasında olduğunu bildirmekle beraber, cerrahi çalışmaların güvenilirliğinin bir çok nedenden dolayı sınırlı olduğunu göz önüne almak gerekir (Nezhat ve ark. 1989; Vercellini ve ark. 2009). Derin infiltratif endometriozisli kadınlarda rektovajinal lezyonların çıkartılmasıyla spontan fertilita arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sonuçları çelişkilidir (Vercellini ve ark. 2006a; Donnez ve Squifflet 2010). Burada hasta seçimi, kötü sonuçların yayınlanmamış olma olasılığı gibi faktörlerin rol oynaması mümkündür (Meuleman ve ark. 2011). Derin infiltratif endometriozis cerrahisi komplike olup, göreceli yüksek komplikasyon oranlarına sahiptir. Hem endometriozisin hem de infertilitenin komplike doğası nedeniyle bu hastaları bir grup altında toplamak ve hepsine uygulanabilecek tek bir algoritma önermek uygun olmayacaktır.

Her hasta; yaşı, eşlik eden şikayetleri, olası endometriotik lezyonların lokalizasyonu, endometriotik kistler varsa boyutları, unilateral/bilateral oluşu, malignite riski, infertiliteye neden olabilecek diğer faktörlerin varlığı, over rezervi durumu, önceden cerrahi geçirmiş olma durumu göz önüne alınarak bireysel olarak değerlendirilmelidir.

Başka bir endikasyon nedeniyle, örneğin ağır oligospermi, azospermi, bilateral tubal oklüzyon, düşük over rezervi gibi, zaten yardımla üreme teknolojilerine yönlendirilmesi gereken bir hastada malignite riskini değerlendirmek dışında fertilita artırmak amacıyla cerrahi tedavi ve arkasından spontan gebelik beklenmesini önermek uygun olmayacaktır.

İleri evre endometriozisin cerrahi tedavisinin fertilitayı artıracığını düşündüren kanıtlar çok zayıftır. İleri evre endometriozisin cerrahi tedavisi deneyim gerektirir ve komplikasyon oranı düşük değildir. Bu nedenle cerrahi için başka endikasyon yokluğunda sadece fertilitayı artırmak amacıyla ileri evre endometriozisin cerrahi tedavisinin önerilmesi tavsiye edilmez.

Endometrioma cerrahisi spontan gebelik olasılığını artırır mı?

Endometriotik kistler over rezervini ve buldukları overden ovulasyonun gerçekleşmesini olumsuz etkilemektedirler (Benaglia ve ark. 2009; Uncu ve ark. 2013). Bununla beraber endometrioma eksizyonunun over rezervinde daha da azalmaya neden olduğunu gösteren kuvvetli kanıtlar olduğu gibi ovulasyon oranını artırdığını gösteren bir kanıt da yoktur (Raffi ve ark. 2012; Somigliana ve ark. 2012; Uncu et al. 2013). Bunlara ek olarak endometrioma cerrahisinin spontan gebelik olasılığını artırdığını düşündüren kontrolsüz olgu serileri olup randomize kontrollü çalışmalar yoktur (Vercellini ve ark. 2006b; Dunselman ve ark. 2014).

Sadece fertilita artırmak amacıyla endometrioma eksizyonunu destekleyen kanıtlar düşük kalitedir ve kılavuz hazırlama kurulu, infertil kadınlarda endometrioma cerrahisine diğer faktörleri de (bilateralite, over rezervi, vb) göz önüne alarak karar verilmesini önermektedir.

Endometriomaların cerrahi olarak çıkartılması; hastanın yaşı, endometrioma boyutu ve diğer morfolojik özellikleri ile malignite riski değerlendirilerek maligniteyi ekarte etmek için, rüptür, torsiyon gibi akut olayların yönetiminde, yardımla üreme teknolojilerine (YÜT) yönlendirilecek hastalarda oosit toplama işlemini imkansız hale getiren bir yerleşimi varsa işlemi mümkün hale getirmek için önerilebilir.

Endometrioması olduğu düşünülen infertil bir kadında malignite şüphesi, rüptür, torsiyon gibi akut olayların yönetimi amacıyla endometrioma eksizyonu kuvvetle tavsiye edilmektedir.

Yardımla üreme teknolojileri sikluslarından önce endometrioma cerrahisinin tedavi sonucu gebelik oranını arttırmadığını gösteren yüksek kalite kanıt bulunduğundan bu amaçla endometrioma cerrahisi yapılmaması kuvvetle önerilir. Bu amaç dışında oosit toplama işlemini mümkün hale getirmek için endometrioma cerrahisi bireysel bazda değerlendirilmelidir.

Endometriomanın cerrahi tedavisi için hangi yöntem tercih edilmelidir?

Bir nedenle endometrioma için cerrahi yapılacaksa kist duvarı eksizyonu sonrası spontan gebelik oranı drenaj ve ablasyona kıyasla daha yüksek olduğundan kistektomi tercih edilmelidir (Hart ve ark. 2008).

Endometrioma cerrahisi yapılacaksa drenaj ve ablasyona kıyasla kistektomi sonrası rekürrens oranının daha düşük ve gebelik olasılığının daha yüksek olduğunu destekleyen yüksek kalite kanıt vardır ve kist eksizyonu yapılması kuvvetle tavsiye edilir. Kist eksizyonu küçük kistlerde daha zor olabilir ve over kanlanması bozulabileceği yönünde endişeler vardır. Bu nedenle küçük endometriomaların eksizyonunda kistin tabanının in situ bırakılarak ablasyonu düşünülebilir.

Endometrioma eksizyonu sonrası bipolar koterizasyona alternatif hemostatik yöntemler over rezervini korur mu?

Endometrioma eksizyonu sonrası kanama kontrolünde elektrokoter ile sütür (Fedele ve ark. 2004; Li ve ark. 2009; Zhang ve ark. 2009; Ferrero ve ark. 2012; Li ve ark. 2013; Takashima ve ark. 2013) veya hemostatik jel matriks (Sonmezer ve ark. 2013; Song ve ark. 2014) kullanımını karşılaştıran az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalarda sütürle ilgili veriler daha çelişkili olmakla beraber over rezervi parametrelerini en olumsuz etkileyen hemostaz yöntemi bipolar elektrokoagülasyon görünmektedir. Hemostatik jel kullanımının çok nadir de olsa mortaliteye ve morbiditeye neden olan tromboza veya cerrahi tedavi gerektiren ince bağırsak obstrüksiyonuna neden olduğunu bildiren raporlar vardır ve jinekolojik cerrahide güvenliği ile ilgili veriler sınırdır. İlave maliyeti de göz önüne alındığında tüm hastalara hemostatik jel matriks kullanımını önermek uygun görünmemektedir. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın hemostaz amacıyla

elektrokoterizasyonu minimal kullanmak over rezervini korumak için önemlidir. Hangi hemostatik yöntem kullanılırsa kullanılsın, over rezervinde bir miktar azalma olduğu çalışmalardan görünmektedir.

Endometrioma eksizyonu sonrası bipolar koterizasyonun over rezervinde azalmaya neden olduğunu gösteren orta düzeyde kanıt vardır. Alternatif hemostatik yöntemlerin daha avantajlı olduğunu düşündüren kanıtlar zayıftır. Endometrioma eksizyonu sonrası koterizasyonu minimal kullanmaya özen gösterilmesi kuvvetle tavsiye edilir.

Güvenlik verisi sınırlı olduğundan ve over rezervini korumakta koterizasyona kıyasla etkinliğini gösteren güçlü kanıt olmadığından dolayı kılavuz hazırlama kurulu hemostatik jel kullanılmaması yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Endometrioma eksizyonu sonrası bipolar koter yerine sütür kullanılmasının over rezervindeki düşüşü azalttığını düşündüren düşük kalite kanıt vardır. Cerrahin iki yöntem arasında ekipman varlığı ve endoskopik sütür deneyimine göre kişisel tercihini kullanması kuvvetle tavsiye edilir.

Endometriozis cerrahisi sonrası adhezyon bariyeri kullanmak fertilitiyi artırır mı?

Endometriozis cerrahisi sonrası adhezyon bariyeri kullanımı ile postoperatif gebelik olasılığı arasındaki ilişkiye dair veri yoktur.

Postoperatif adhezyon riski ve bu adezyonların fertilitiyi bozabilme olasılığı her cerrahi işlemin kendine özgü durumlarına bağlıdır.

Adhezyon bariyerleri ilave maliyet getirmekte ve ince bağırsak obstrüksiyonu gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

İnfertil hastalarda endometriozis cerrahisi sonrası rutin olarak adhezyon bariyeri kullanmayı destekleyen kanıt yoktur.

Endometriozis ile ilişkili infertilitede medikal tedavi fertilitiyi artırır mı?

Sekiz yüzden fazla kadının dahil edildiği Cochrane meta-analizi verilerine göre endometriozisin medikal tedavisi amacıyla GnRH analogları, kombine oral kontraseptif, progesterin veya danazol kullanarak ovulasyonun inhibe edilmesi kendi başına veya cerrahi tedaviden sonra kullanıldığında gebelik elde etme şansını arttırmamaktadır. Bu nedenle endometriozisli ve gebelik isteyen hastalarda ovulasyonu inhibe eden medikal tedaviler kullanılmamalıdır (Hughes ve ark. 2007).

Endometriozis ile ilişkili infertilitede ovulasyonu inhibe eden medikal tedavilerin fertilitiyi arttırmadığını gösteren yüksek düzey kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu, bu tedavilerin kullanılmamasını kuvvetle tavsiye etmektedir.

Endometriozis ile ilişkili infertilitede alternatif tıp uygulamaları fertilitiyi artırır mı?

Endometriozisli infertil kadınlarda alternatif tıp uygulamalarının metodolojik olarak güvenilir değerlendirmesi yoktur. Bu nedenle olası zararlı etkilerin de dışlanamayacağı göz önüne alındığında kontrollü araştırmalar dışında kullanılmamaları uygun olacaktır.

Endometriozis ile ilişkili infertilitede alternatif tıp uygulamalarının etkinliği ile ilgili kanıtlar çok düşük kalitededir. Kılavuz hazırlama kurulu alternatif tedavilerin kullanılmaması yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Endometriozisli ve bilateral tubal geçirgenliğin olduğu zaten bilinen kadında lipiodol ile tubal yıkama fertilitiyi artırır mı?

Lipiodol ile uterin lavaj ve tubal yıkamanın endometriozisli kadınlar ve açıklanamayan infertilitesi olan kadınları içeren bir örnekleme yapılan bir randomize kontrollü çalışmanın alt grup analizinde erken evre endometriozisli kadınlarda işlem sonrası altı ay içerisinde spontan gebelik olasılığını 4.4 kat (%11'e %48) artırdığı gözlenmiştir. Aynı çalışmanın iki yıllık izleminde ise bu etkinin devam etmediği görülmüştür (Johnson ve ark. 2004, 2007).

Endometriozisli ve bilateral tubal geçirgenliği olan kadınlarda lipiodol ile tubal yıkamanın spontan gebelik olasılığını artırdığını destekleyen orta kalitede kanıt mevcuttur. Kılavuz hazırlama kurulu, ovulatuvar, over rezervi iyi ve eşinin semen analizi normal olan endometriozisli kadınlarda lipiodol ile tubal yıkama sonrası altı ay spontan gebelik beklenmesi yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Endometriozisli infertil kadınlarda pentoksifilin kullanımı fertilitiyi artırır mı?

Küçük ölçekli üç randomize kontrollü çalışmayı içeren bir Cochrane derlemesine göre endometriozisli hastalarda pentoksifilin kullanımı plasebo veya tedavisiz izleme kıyasla gebelik oranında bir artış sağlamamaktadır (Lu ve ark. 2012).

Endometriozisli infertil kadınlarda pentoksifilin kullanımının fertilitiyi arttırmadığını gösteren orta kalite kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu pentoksifilin kullanılmaması yönünde kuvvetli tavsiyede bulunmaktadır.

Endometriozis ile ilişkili infertilitenin tedavisinde üremeye yardımcı teknolojiler etkili midir?

Bu bölümde yardımcı üreme terimi ovulasyon indüksiyonu, kontrollü ovaryan hiperstimülasyon, intravajinal, intraservikal ve intrauterine inseminasyon ve üremeye yardımcı teknolojileri (ÜYT) kapsamaktadır. ÜYT terimi ise in vitro fertilizasyon (IVF), intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) işlemlerini tanımlamakta kullanılmıştır.

Gonadotropin-intrauterin inseminasyon (IUI) erken evre endometriozisli kadınlarda spontan izleme göre yaklaşık 5 kat daha yüksek gebelik ve canlı doğum oranı sağlamaktadır (Nulsen ve ark. 1993; Tummon ve ark. 1997). Gonadotropin – IUI tek başına IUI veya paraservikal inseminasyondan daha yüksek gebelik oranı sağlamaktadır (Nulsen et al. 1993; Matorras ve ark. 2010). Ancak spontan izleme kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olsa da siklus başına ve 4-6 siklus sonunda kümülatif gebelik/canlı doğum oranları %4 ve %11 oranındadır (Nulsen et al. 1993; Tummon et al. 1997; Matorras et al. 2010).

Erken evre endometriozis ile ilişkili infertilitenin tedavisinde gonadotropin – IUI ile gebelik oranının arttığını gösteren yüksek kalite kanıt vardır. Ancak bu tedavi ile kümülatif gebelik oranları düşük olabildiğinden tedavi seçiminde yaş, infertilite süresi, over rezervi ve semen analizi sonuçlarının da dikkate alınması önerilir.

Endometriozisli kadınlarda ÜYT başarı oranı diğer endikasyonlardan az mıdır?

ÜYT sikluslarında gebelik oranlarının endometriozisten nasıl etkilendiği konusunda görüş ayrılıkları vardır. 2002'de yayınlanan bir meta-analize göre tubal faktöre kıyasla evre III-IV endometriozisli kadınlarda gebelik oranları anlamı düzeyde azalırken (OR: 0.46, %95 GA: 0.28-0.74), evre I-II endometriozisde fark yoktur (OR: 0.79, %95 GA: 0.6-1.03) (Barnhart et al. 2002). Ancak çalışma kapsamında olmamakla beraber büyük ulusal veritabanlarında endometriozis tanılı hastaların sonuçlarının daha kötü görünmemesi dikkat çekicidir.

Endometriozisli kadınlarda üremeye yardımcı teknolojiler ile elde edilen gebelik oranlarının tubal faktör endikasyonu ile yapılan tedavilerden daha düşük olduğunu düşündüren orta kalite kanıt vardır. Ancak yine de bu tedaviler en yüksek gebelik şansını verdiği için kılavuz hazırlama kurulu, endometriozisli infertil kadınlarda etkin tedavi olarak önerilmelerini kuvvetle tavsiye etmektedir.

Endometriozisli infertil kadınlarda yardımcı üreme teknolojisi sikluslarında tercih edilecek protokol nedir?

ÜYT sikluslarında 3–6 ay GnRH agonisti kullanılarak uzun süreli down regülasyon yapılması klinik gebelik oranını yaklaşık dört kat artırıyor görünmektedir (Sallam ve ark. 2006).

Endometriozisli infertil kadınlarda yardımcı üreme teknolojileri uygulanacağına 3-6 ay GnRH agonisti ile supresyonun gebelik oranını artırdığını destekleyen yüksek kalitede kanıt vardır. Kılavuz hazırlama kurulu, öncelikli seçenek olarak over stimülasyonu öncesi 3-6 ay GnRH supresyonunu içeren “çok uzun” protokolü kuvvetle tavsiye etmektedir. Ancak uzun süreli gonadal supresyon over yanıtını olumsuz etkileyebileceğinden düşük over rezervli hastalarda alternatif protokoller değerlendirilebilir.

Endometriozisli kadınlarda oosit toplama işleminden önce rutin antibiyotik profilaksisi uygulanmalı mıdır?

Her ne kadar endometriozisli hastalarda oosit toplama işlemi sonrası enfeksiyon riskinin arttığını bildiren olgu serileri olsa da antibiyotik profilaksisi uygulanmayan 214 hastayı içeren prospektif çalışmada hiç enfeksiyon bildirilmemiş olması rahatlatıcıdır (Benaglia ve ark. 2008; Seyhan ve ark. 2014). Buna karşın endometriozisli hastalarda oosit toplama işlemi öncesinde profilaktik antibiyotik kullanımı uygun olabilir.

Endometriozisli kadınlarda oosit toplama işlemi öncesi rutin antibiyotik profilaksisinin işlem sonrası enfeksiyon riskini azaltabileceğini düşündüren düşük kalite kanıt vardır. Enfeksiyon bu hastalarda nadir bir durumdur, bu nedenle kılavuz hazırlama kurulu oosit toplama işleminde rutin antibiyotik profilaksisi yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Üremeye yardımcı teknoloji siklusu öncesi endometriomaların cerrahi tedavisi gebelik oranını artırır mı?

ÜYT siklusu öncesi endometriomaların yönetimi yukarıda tartışılmıştır ve endometrioma eksizyonunun IVF sonuçlarını iyileştirdiğine dair veri olmadığından sadece bu amaçla cerrahi önerilmesi uygun görülmemektedir (Benschop ve ark. 2010).

Endometriomaların üremeye yardımcı teknoloji siklusu öncesi rutin cerrahisinin gebelik oranını arttırmadığını gösteren yüksek kalite kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu ÜYT siklusu öncesi endometriomaların rutin eksizyonunun yapılmaması yönünde kuvvetli tavsiyede bulunmaktadır.

Üremeye yardımcı teknoloji tedavisi amacıyla over stimülasyonu endometriozis nüksü riskini artırır mı?

Endometriozisli hastalarda üremeye yardımcı tedavi sikluslarının endometriozis nüksü riskini değerlendiren üç retrospektif çalışma da istikrarlı şekilde nüks oranlarının artmadığını bildirmektedir (D'Hooghe ve ark. 2006; Benaglia ve ark. 2010; Coccia ve ark. 2010). Kontrollü ovaryan hiperstimülasyona bağlı kısa süreli östrojen artışı endometriozis nüksü açısından önemli bir risk faktörü olarak gözükmemektedir.

Referanslar

Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. BJOG. 2008; 115: 1382-1391. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002; 77: 1148-1155.

Benaglia L, Somigliana E, Iemello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? Fertil Steril. 2008; 89: 1263-1266.

Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Abbiati A, Ragni G, Fedele L. Endometriotic ovarian cysts negatively affect the rate of spontaneous ovulation. Hum Reprod. 2009; 24: 2183-2186.

Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Benedetti F, Iemello R, Vighi V, Santi G, Ragni G. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 148: 49-52. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. Cochrane Database Syst Rev. 2010: CD008571.

Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, Lessey BA, Giudice LC. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. Endocrinology. 2007; 148: 3814-3826.

Chang FH, Chou HH, Soong YK, Chang MY, Lee CL, Lai YM. Efficacy of isotopic 13CO2 laser laparoscopic evaporation in the treatment of infertile patients with minimal and mild endometriosis: a life table cumulative pregnancy rates study. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1997; 4: 219-223.

Coccia ME, Rizzello F, Gianfranco S. Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate? J Womens Health (Larchmt). 2010; 19: 2063-2069.

D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? Fertil Steril. 2006; 86: 283-290.

Donnez J ve Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod. 2010; 25: 1949-1958.

Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, Barlow DH, Jacobson TZ. Laparoscopic surgery for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 4: CD011031.

Dunselman GA Vermeulen N Becker C Calhaz-Jorge C D'Hooghe T De Bie B Heikinheimo O Horne AW, Kiesel L Nap A, ve ark. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod. 2014; 29: 400-412.

Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bergamini V, Berlanda N. Bipolar electrocoagulation versus suture of solitary ovary after laparoscopic excision of ovarian endometriomas. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 2004; 11: 344-347.

Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V, Leone Roberti Maggiore U. Hemostasis by bipolar coagulation versus suture after surgical stripping of bilateral ovarian endometriomas: a randomized controlled trial. J Minim Invasive Gynecol. 2012; 19: 722-730.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev. 2008: CD004992.

Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007: CD000155.

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010: CD001398.

Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. Fertil Steril. 1986; 46: 141-143.

Johnson NP, Farquhar CM, Hadden WE, Suckling J, Yu Y, Sadler L. The FLUSH trial--flushing with lipiodol for unexplained (and endometriosis-related) subfertility by hysterosalpingography: a randomized trial. Hum Reprod. 2004; 19: 2043-2051.

Johnson NP, Kwok R, Stewart AW, Sathianathan M, Hadden WE, Chamley LW. Lipiodol fertility enhancement: two-year follow-up of a randomized trial suggests a transient benefit in endometriosis, but a sustained benefit in unexplained infertility. Hum Reprod. 2007; 22: 2857-2862.

Li CZ, Liu B, Wen ZQ, Sun Q. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertil Steril.* 2009; 92: 1428-1435.

Li CZ, Wei DY, Wang F, Wang HQ, Yang CR. [Impact on ovarian reserve function by different homostasis methods during laparoscopic cystectomy in treatment of ovarian endometrioma]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013; 48: 11-15.

Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;1: CD007677.

Mahmood TA ve Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1991; 6: 544-549.

Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med.* 1997; 337: 217-222.

Matorras R, Corcostegui B, Esteban J, Ramon O, Prieto B, Exposito A, Pijoan JI. Fertility in women with minimal endometriosis compared with normal women was assessed by means of a donor insemination program in unstimulated cycles. *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 203: 345 e341-346.

Meuleman C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Tomassetti C, D'Hooghe T. Why we need international agreement on terms and definitions to assess clinical outcome after endometriosis surgery. *Hum Reprod.* 2011; 26: 1598-1599; author reply 1599-1600.

Nezhat C, Crowley S, Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril.* 1989; 51: 237-240.

Norenstedt SN, Linderth-Nagy C, Bergendal A, Sjoblom P, Bergqvist A. Reduced developmental potential in oocytes from women with endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2001; 18: 644-649.

Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol.* 1993; 82: 780-786.

Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod.* 1998; 13: 2602-2605.

Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Hum Reprod.* 1999; 14: 1332-1334.

Piva M, Horowitz GM, Sharpe-Timms KL. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrial-peritoneal interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 2553-2561.

Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 3146-3154.

Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: CD004635.

Sangi-Haghpeykar H ve Poindexter AN, 3rd. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 983-992.

Seyhan A, Ata B, Son WY, Dahan MH, Tan SL. Comparison of complication rates and pain scores after transvaginal ultrasound-guided oocyte pickup procedures for in vitro maturation and in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2014; 101: 705-709.

Shifren JL, Tseng JF, Zaloudek CJ, Ryan IP, Meng YG, Ferrara N, Jaffe RB, Taylor RN. Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 3112-3118.

Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod.* 1994; 9: 725-729.

Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Viganò P, Vercellini P, Fedele L. Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril.* 2012; 98: 1531-1538.

Song T, Lee SH, Kim WY. Additional benefit of hemostatic sealant in preservation of ovarian reserve during laparoscopic ovarian cystectomy: a multi-center, randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2014; 29: 1659-1665.

Sonmezer M, Taskin S, Gemici A, Kahraman K, Ozmen B, Berker B, Atabekoglu C. Can ovarian damage be reduced using hemostatic matrix during laparoscopic endometrioma surgery? A prospective, randomized study. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287: 1251-1257.

Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ, 3rd. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril.* 1982; 38: 667-672.

Takashima A, Takeshita N, Otaka K, Kinoshita T. Effects of bipolar electrocoagulation versus suture after laparoscopic excision of ovarian endometrioma on the ovarian reserve and outcome of in vitro fertilization. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39: 1246-1252.

Toma SK, Stovall DW, Hammond MG. The effect of laparoscopic ablation or danocrine on pregnancy rates in patients with stage I or II endometriosis undergoing donor insemination. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 253-256.

Toya M, Saito H, Ohta N, Saito T, Kaneko T, Hiroi M. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 2000; 73: 344-350.

Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril.* 1997; 68: 8-12.

Uncu G, Kasapoglu I, Ozerkan K, Seyhan A, Oral Yilmaztepe A, Ata B. Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2013; 28: 2140-2145.

Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol.* 2006a; 195: 1303-1310.

Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod.* 2006b; 21: 2679-2685.

Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod.* 2009; 24: 254-269.

Williams TJ ve Pratt JH. Endometriosis in 1,000 consecutive celiotomies: incidence and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 129: 245-250.

Zhang J, Zhou YF, Li B, Jian P, Xiao Y. [Influence of various hemostatic methods on ovarian reserve function in women with ovarian endometriotic cyst treated by laparoscopic cystectomy]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2009; 44: 583-587.

DERİN ENDOMETRİOZİS

Derin endometriozis nedir?

Rektovajinal, vezikouterin boşluklar ile intestinal veya üriner sistemin endometriozis tarafından tutulmuş olması derin endometriozis olarak tanımlanır.

Derin endometriozis ile peritoneal endometriozis veya endometrioma ne sıklıkta beraberdir?

Derin endometriozisi olan kadınlarda endometriozisin diğer formları da bulunabilir. Doksan iki hastadan oluşan bir derin endometriozis serisinde hastaların yalnızca %6.5 kadarında derin endometriozis tek başına bulunmuştur (Somigliana ve ark. 2004). Peritoneal endometriotik implantlar, endometriomalar ve pelvik adezyonlar sırasıyla %61, %50 ve %74'ünde izlenmiştir. Ayrıca endometriomanın eşlik ettiği olgularda birden fazla nodül olma olasılığı da artmaktadır (Chapron ve ark. 2009).

Rektovajinal ve intestinal endometriozisi düşündürülen semptom ve bulgular nelerdir?

Kronik hipogastrik-pelvik ağrı, oral kontraseptif kullanımı gerektiren dismenore, derin disparoni ve ağırlı defekasyon derin endometriozis ile ilişkilidir (Lafay Pillet ve ark. 2014). Menstrüel diare ve nadiren kanlı dışkılama da görülebilir (Koninckx ve ark. 2012).

Posterior fornixde görünen vajinal nodüller, fikse uterus ve rektovajinal muayenede ağırlı nodüller derin endometriozisi düşündürür. Hastaların ancak %50'sinde muayene bulgusu vardır (Koninckx ve ark. 2012).

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastaların değerlendirilmesinde ultrasonografinin yeri nedir?

Transvajinal ve transrektal ultrasonografi deneyimli operatörlerce yapıldığında derin endometriozis tanısı için >%85 sensitiviteye sahiptir ve tutulum derinliğini göstermesi açısından fayda sağlayabilir (Hudelist ve ark. 2011);

Reid ve ark. 2014). Ancak sigmoid kolon ve proksimalindeki lezyonların tanısı için sensitivitesi düşüktür (Hudelist ve ark. 2011). Prospektif bir çalışmada üç boyutlu ultrasonografinin %95 sensitivite ve %90 spesifite sağladığı bildirilmiştir (Pascual ve ark. 2010). Derin endometriozis tanısında ultrasonografinin başarısı ultrasonografi yapan kişinin deneyimi ile ilişkilidir (Tammaa ve ark. 2014).

Derin endometriozis şüphesi olan hastaların deneyimli bir kişi tarafından transvajinal ve transrektal ultrasonografi ile değerlendirilmesi kuvvetle tavsiye edilir.

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastaların değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinin yeri nedir?

Derin endometriozisten şüphelenilen hastalarda rektum, sigmoid kolon, Douglas boşluğu ve ön vajinal kompartmana yerleşimini tespit etmekte MRI yüksek sensitiviteye sahiptir (Saba ve ark. 2014). Standart ve yüksek çözünürlüklü MRI arasında fark yoktur ancak her ikisinde de radyoloğun deneyimi önemlidir (Scardapane ve ark. 2014). Çift kontrastlı kolon grafisi ise sigmoid veya rektosigmoid alanlardaki lezyonlara bağlı darlıkların belirlenmesinde faydalı olabilir (Koninckx ve ark. 2012). Kolonoskopi ise belirgin oklüzyon olmadıkça ek fayda sağlamaz ancak primer bağırsak kanseri olgularının dışlanmasında kullanılabilir (Koninckx ve ark. 2012).

Derin endometriozisten şüphelenildiğinde deneyimli radyologlar tarafından değerlendirilmek şartıyla MRI yapılması kuvvetle tavsiye edilir.

Sigmoid veya rektosigmoid alanlarda endometriotik lezyonlara bağlı darlık şüphesi varlığında kontrastlı kolon grafisi yapılması kuvvetle tavsiye edilir.

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastalarda medikal tedavi ağrı, gastrointestinal şikayetler ve fertilité üzerinde etkili midir?

Rektovajinal endometriozis olan hastalarda 12 ay süreyle 2.5 mg/gün norethisteron asetat verilmesi disparoni tedavisinde cerrahi kadar etkin bulunmuştur (Vercellini ve ark. 2012). Seksüel fonksiyon ve hayat kalitesindeki

düzelmele de 12 aylık takipte benzer bulunmuştur (Vercellini ve ark. 2013). Oniki ay süreyle düşük doz oral kontraseptif hap kullanımı da hem ağrılı şikayetlerde hem de görüntüleme yöntemleriyle saptanan rektovajinal nodüllerin çap ve hacimlerinde belirgin azalma sağlamıştır (Ferrari ve ark. 2012).

Pelvis dışı bağırsak tutulumuna bağlı gastrointestinal şikayetlerde düzelmenin ve fertilitte üzerine etkilerinin değerlendirilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Vercellini ve ark. 2009a).

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastalarda medikal tedavinin ağrı üzerine etkili olduğuna dair orta kalite kanıt vardır ve cerrahi öncesi medikal tedavi denenmesi kuvvetle tavsiye edilir.

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastalarda cerrahi tedavi ağrı, gastrointestinal şikayetler ve fertilitte üzerinde etkili midir?

Kırk dokuz çalışma içeren bir sistematik derlemede tercih edilen cerrahi yöntemden bağımsız olarak derin endometriozis odaklarının cerrahi tedavisinin ağrıda azalma ve hayat kalitesinde düzelleme sağladığı bildirilmiştir (Meuleman ve ark. 2011). Ağrıdaki azalma, bir yılın sonunda %71-%93 arasındadır (De Cicco ve ark. 2011). Tekrar cerrahi gerektiren ağrı rekürrensi ihtimali kullanılan tanımlara göre farklılık göstermekte ancak 2-5 yıllık takip sonrası %0 ile %34 arasında değişmektedir (De Cicco ve ark. 2011).

Gastrointestinal şikâyetlerden özellikle konstipasyon ve ağrılı dışkılama olan hastalarda cerrahi sonrası belirgin düzelleme rapor edilmiştir (Ruffo ve ark. 2014). İnfertilitte kapsamında yardımcı üreme teknikleri öncesinde veya spontan gebe kalma açısından derin endometriozisin cerrahi tedavisinin faydası olup olmadığına dair daha çok veriye ihtiyaç vardır. Kontrolsüz prospektif bir çalışmada cerrahi tedaviyi izleyen bir yılın sonunda kümülatif spontan gebelik oranı %44 olarak bildirilmiştir (Meuleman ve ark. 2014). Onbir çalışma içeren bir sistematik derlemede ise infertil kadınlarda bir yıllık kümülatif gebelik oranı %24 olarak bildirilmiştir (Vercellini ve ark. 2012).

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastalarda cerrahi tedavinin ağrı ve gastrointestinal semptomlarda iyileşme sağladığına dair orta kalite kanıt vardır. Medikal tedaviye yanıtız veya lümen obstrüksiyonu olan hastalarda cerrahi tedaviye öncelik verilmesi kuvvetle tavsiye edilir.

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastalarda cerrahi tedavinin fertilitte üzerine etkinliğiyle ilgili yeterli veri yoktur. Her hasta infertilitteye neden olabilecek diğer faktörlerin varlığı, over rezervi, endometriozisin beklenen yayılımı, olası progresyonu ve eşlik eden semptomların da göz önüne alındığı bütüncül bir yaklaşımla değerlendirilerek tedavinin bireyselleştirilmesi kuvvetle tavsiye edilir.

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastaların cerrahi tedavisinde prensipler nelerdir?

Medikal tedaviye cevap olmaması durumunda cerrahi işlemin planlanması için hastaların multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmesi önerilir. Derin endometriozis cerrahisinde intraoperatif komplikasyon oranı %2 ve postoperatif komplikasyon oranı %14'e ulaşabildiğinden cerrahinin deneyim sahibi ekiplerce yapılması önemlidir (Kondo ve ark. 2011). Hastalara preoperatif olarak olası cerrahi seçenekleri, rekürrens riskleri ve olası komplikasyon oranları hakkında yeterli bilgilendirme yapılmalıdır.

Derin endometriozis cerrahisi planlanan hastalarda preoperatif bağırsak temizliğinin yararı tartışmalıdır ancak profilaktik antibiyotik uygulaması faydalı gözükmemektedir (Cohen ve Einarsson 2011).

Derin endometriozis hastalığına sahip olduğu düşünölen hastalarda tüm görünür lezyonların çıkartılması imkânsız olabilir. Ayrıca derin endometriotik implantların etrafındaki fibrotik dokuların çıkarılmasının ek yararı gösterilememiştir. Ancak geride kalan fibrotik doku lümeni etkin derecede daraltıyor ise çıkarılabilir. Her ne kadar hastaların %10 kadarının lenf nodlarında endometriotik hücreler olsa da lenfadenektomiye destekler bir veri yoktur.

Derin endometriozis cerrahisi öncesi profilaktik antibiyotik kullanımı kuvvetle tavsiye edilir.

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastalarda cerrahi seçenekler nelerdir?

Rektovajinal endometriozisde konservatif cerrahi rektovajinal boşluğun diseksiyonu ve endometriotik nodüllerin çıkarılmasını içerir. Bu sırada vajinal ve rektal duvar infiltrasyonu varsa lezyon çıkartılarak onarılmalıdır. Bir diğer cerrahi alternatif olan aşağı ön rektal rezeksiyon ise rektumun geniş olarak açılmasının gerektiği durumlarda ve yoğun fibrotik bantların varlığında daha uygun olabilir. Rektal segmental rezeksiyon daha iyi ağrı kontrolü sağlamamaktadır ve komplikasyon oranı daha yüksektir (Vercellini ve ark. 2009b). Nitekim rektal segmental rezeksiyonda anastomoz sızıntı oranı %1 iken aşağı rektal anastomozlarda bu oran %15'lere çıkmaktadır (Ret Davalos ve ark. 2007).

Semptomatik olup rektosigmoid kolon dışında intestinal tutulumu olan endometriozis olgularında yapılacak cerrahi tipi infiltrasyonun derinliğine, büyüklüğüne ve cerrahın deneyim ve tercihinine göre farklılık gösterebilir (Meuleman ve ark. 2011). Patolojik materyal incelemelerinde tutulum derinliği bir sistematik derlemede %1 seroza, %70 muskular, %23 submukoza ve %6 mukoza olarak bulunmuştur (De Cicco ve ark. 2011).

Serozanın ötesine geçmemiş olgularda tıraşlama veya yüzeysel eksizyon özellikle uygundur (Donnez ve Squifflet 2010). Bağırsak duvarının bütünlüğü kontrol edilmelidir ve gerekirse hasar gören kas tabakası onarılmalıdır.

Serozanın ötesine geçen lezyonlarda bir alternatif olan tam kat diskoid eksizyonda lezyon ve etraf doku çıkarılır ve duvar çift kat sütür ile kapatılır. Özellikle geniş (> 3 cm) veya birden fazla nodül olan ve/veya intestinal lumen daralması >%50 olan olgularda segmental bağırsak rezeksiyonu tercih edilebilir (Fanfani ve ark. 2010). Ancak güncel bir sistematik derlemede segmental rezeksiyonun ne zaman yapılması gerektiği ile ilgili net bir çıkarımda bulunulamamıştır (De Cicco ve ark. 2011). Nitekim yukarıda bahsedilen üç yöntemi birbiriyle karşılaştıran yüksek kaliteli çalışma mevcut değilse de retrospektif çalışmaların sonuçları segmental veya diskoid eksizyon yapılanlarda tıraşlama ve yüzeysel eksizyon yapılanlara göre ağrıdaki iyileşmenin daha fazla olduğunu ancak komplikasyon oranının da daha yüksek olduğunu göstermektedir (Mohr ve ark. 2005). Mevcut

çalışmalarda ağrı skorlarındaki ve rekürrens tanımlarındaki farklılıklar etkin bir klinik mesaj vermeyi engellemektedir (Meuleman ve ark. 2011). Eldeki veriler ışığında olabilecek en kısıtlı rezeksiyonun en doğru yaklaşım olduğu söylenebilir.

Rektovajinal ve intestinal endometriozisli hastalarda yapılacak cerrahi radikalleştirilince ağrı şikayetleri azalmakta iken komplikasyon oranı artmaktadır. Bu yüzden her hastanın bireysel olarak değerlendirilmesi ve fayda-zarar dengesi gözetilerek cerrahinin boyutunun belirlenmesi kuvvetle önerilir.

Başka endikasyonla yapılan cerrahi sırasında fark edilen asemptomatik rektovajinal ve intestinal endometriozise yaklaşım ne olmalıdır?

Asemptomatik ama cerrahi sırasında rastlantısal olarak bağırsak üzerinde derin endometriotik nodüller izlenen kadınlarda cerrahinin yeri ve gerekliliği belirsizdir. 2 cm'den küçük olan nodüller mukozal hasar ihtimalinin az olması nedeniyle çıkartılabilir. Ancak daha büyük lezyonlarda veya cerrahi sırasında mukozal hasar olma ihtimali olan durumlarda hastanın onamı sonrası cerrahi tedavi kararı verilmesi daha uygun olacaktır.

Üriner sistem endometriozisi düşündürülen semptom ve bulgular nelerdir?

Endometriozisi olan kadınların %1-2 kadarında üriner sistem tutulumu olabilir (Kovoor ve ark. 2010). En sık tutulum yeri mesane (%85) ve üreterdir (%10). Genelde endometrioma veya diğer anatomik bölgelerin tutulduğu derin infiltratif endometriozis odakları eşlik eder (Vercellini ve ark. 1998). Mesane tutulumundan bahsedebilmek için detrusor kasının infiltre olması gereklidir (Kovoor ve ark. 2010). Özellikle menstrüasyon sırasında belirginleşen idrar sıklığında artış, dizüri, üriner retansiyon gibi non-spesifik semptomlar görülebilir. Hematüri sık olmasa da genellikle menstrüel dönemde belirginleşir.

Üreter tutulumunda ise olguların büyük kısmı asemptomatik olmakla beraber en sık görülen şikayetler kolik tarzı yan ağrısı ve hematürüdür (Comiter 2002). Bir kısmı cerrahi sırasında rastlantısal olarak bulunabilir veya ancak hidronefroz oluşuktan sonra tanı alabilirler.

Üriner sistem endometriozisi şüphesi olan hastalar nasıl değerlendirilmelidir?

Endometriozis tanısı veya şüphesi olan kadınlarda hidronefroz varlığında üriner sistem endometriozisi düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda mutlaka idrar yolları enfeksiyonu, interstisyel sistit, taş ve malignite de düşünülmeli ve değerlendirilmelidir. Şüpheli hastalar, üriner ultrasonografi, IVP ya da MRI-IVP ile değerlendirilmelidir. Mesane tutulumu şüphesi varlığında sistoskopi ile değerlendirip görünen lezyonlar varsa biyopsi almak en uygun yöntemdir (Roman ve ark. 2014). İleri derecede hidronefroz varlığında böbrek perfüzyon sintigrafisi de çekilebilir. Üreter tutulumundan şüphelenildiğinde preoperatif ya da intraoperatif JJ stent takılması faydalı olabilir (Weingartner ve ark. 2008).

Üriner sistem endometriozisi olan hastalarda medikal tedavinin yeri nedir?

Üriner endometriozis yönetiminde cerrahi ve medikal yöntemleri karşılaştıran bir çalışma olmasa da hidronefroz yoksa ilk basamakta medikal yöntemler cerrahinin getireceği komplikasyondan kaçınmak açısından tercih edilebilir. Ancak etkisi geçicidir ve tedavinin bırakılmasının ardından genellikle semptomlar geri döner (Antonelli ve ark. 2006). Medikal tedaviye cevap vermeyenlerde ya da uzun yıllar ilaç kullanmak istemeyenlerde cerrahi tercih edilebilir.

Hafif veya aralıklarla hidronefrozu olan kişilerde üreteral stent takıldıktan sonra yakın takip altında medikal tedavi denenebilir.

Üriner sistem endometriozisinde cerrahi prensipler nelerdir?

Mesane tutulumunda etkilenen yüzeyin tam kat çıkarılması en sık tercih edilen yöntemdir (Nezhat ve ark. 2002; Kjer ve ark. 2014). Lümene girmeden sadece yüzeysel olarak tıraşlama yapılması ise mesaneyi tam kat tutmamış lezyonlarda tercih edilebilir (Kovoor ve ark. 2010). Preoperatif olarak özellikle üretere 2 cm'den daha yakın lezyonların varlığında üreteral stent yerleştirilebilir. Postoperatif mesane katateri 7-10 gün tutulur. Postoperatif rekürrens oldukça düşüktür (Nezhat ve ark. 2002; Kjer ve ark. 2014).

Üreter tutulumu dıştan ya da intrinsek olabilir. İntrinsek tutulumda kas tabakasının proliferasyonu ve fibrozisi söz konusudur. Nadiren lümene doğru büyüme gösterebilir. Dıştan tutulum olan olgularda ise peritoneal tutulumla bağlı obstrüksiyon söz konusudur. En sık sol taraf ve distal üçte birlik kısım tutulur (Bosev ve ark. 2009). Cerrahi sırasında ise endometriotik lezyonlar ve etrafındaki fibrotik dokular çıkarılmalıdır (Fedele ve ark. 2004). Üreterolizis laparoskopik olarak tamamlanabilirse de üreter rezeksiyonu ve takiben üreteroneostomi yapılacak olgularda laparotomi gerekebilir. Proksimal lezyonlarda ise üreteroüreteral anastomoz uygulanır. Üreteral stent tüm olgularda takılabilir.

Mesane tutulumunda etkilenen yüzeyin tam kat çıkarılması kuvvetle tavsiye edilir. Üreter tutulumunda lezyonun lokalizasyonu ve büyüklüğüne göre üreterolizis, üreter rezeksiyonu ve üreteroneostomi arasında tercih yapılması kuvvetle tavsiye edilir.

Başka nedenle yapılan cerrahi sırasında asemptomatik üriner sistem endometriozisi tespit edildiğinde yaklaşım ne olmalıdır?

Üriner sistem endometriozisinin rastlantısal olarak tespit edildiği durumlarda üreterolizis yeterli ise uygulanabilir. Daha radikal girişim gereken durumlarda ise hastanın onamı sonrası cerrahi tedavi kararı verilmesi uygun olacaktır.

Referanslar

- Antonelli A, Simeone C, Zani D, Sacconi T, Minini G, Canossi E, Cunico SC. Clinical aspects and surgical treatment of urinary tract endometriosis: our experience with 31 cases. *Eur Urol.* 2006; 49: 1093-1097; discussion 1097-1098.
- Bosev D, Nicoll LM, Bhagan L, Lemyre M, Payne CK, Gill H, Nezhat C. Laparoscopic management of ureteral endometriosis: the Stanford University hospital experience with 96 consecutive cases. *J Urol.* 2009; 182: 2748-2752.
- Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009; 92: 453-457.
- Cohen SL ve Einarsson JI. The role of mechanical bowel preparation in gynecologic laparoscopy. *Rev Obstet Gynecol.* 2011; 4: 28-31.
- Comiter CV. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am.* 2002; 29: 625-635.
- De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG.* 2011; 118: 285-291.
- Donnez J ve Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod.* 2010; 25: 1949-1958.
- Fanfani F, Fagotti A, Gagliardi ML, Ruffo G, Ceccaroni M, Scambia G, Minelli L. Discoid or segmental rectosigmoid resection for deep infiltrating endometriosis: a case-control study. *Fertil Steril.* 2010; 94: 444-449.
- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R, Berlanda N. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1539-1542.
- Ferrari S, Persico P, F DIP, Viganò P, Tandoi I, Garavaglia E, Giardina P, Mezzi G, Candiani M. Continuous low-dose oral contraceptive in the treatment of colorectal endometriosis evaluated by rectal endoscopic ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91: 699-703.
- Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF, Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 257-263.
- Kjer JJ, Kristensen J, Hartwell D, Jensen MA. Full-thickness endometriosis of the bladder: report of 31 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 176: 31-33.
- Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, Botchorishvili R, Pouly J, Mage G, Canis M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG.* 2011; 118:292-298.
- Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril.* 2012; 98: 564-571.
- Kovoor E, Nassif J, Miranda-Mendoza I, Wattiez A. Endometriosis of bladder: outcomes after laparoscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2010; 17: 600-604.
- Lafay Pillet MC, Huchon C, Santulli P, Borghese B, Chapron C, Fauconnier A. A clinical score can predict associated deep infiltrating endometriosis before surgery for an endometrioma. *Hum Reprod.* 2014; 29: 1666-1676.
- Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I, D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update.* 2011; 17: 311-326.
- Meuleman C, Tomassetti C, Wolthuis A, Van Cleynenbreugel B, Laenen A, Penninckx F, Vergote I, D'Hoore A, D'Hooghe T. Clinical outcome after radical excision of moderate-severe endometriosis with or without bowel resection and reanastomosis: a prospective cohort study. *Ann Surg.* 2014; 259:522-531.
- Mohr C, Nezhat FR, Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat CR. Fertility considerations in laparoscopic treatment of infiltrative bowel endometriosis. *JSL.* 2005; 9: 16-24.
- Nezhat CH, Malik S, Osias J, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic management of 15 patients with infiltrating endometriosis of the bladder and a case of primary intravesical endometrioid adenocarcinoma. *Fertil Steril.* 2002; 78: 872-875.
- Pascual MA, Guerriero S, Hereter L, Barri-Soldevila P, Ajossa S, Graupera B, Rodriguez I. Diagnosis of endometriosis of the rectovaginal septum using introital three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril.* 2010; 94: 2761-2765.

Reid S, Lu C, Hardy N, Casikar I, Reid G, Cario G, Chou D, AlMashat D, Condous G. Office gel sonovaginography for the diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis: a multicenter prospective observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014.

Ret Davalos ML, De Cicco C, D'Hoore A, De Decker B, Koninckx PR. Outcome after rectum or sigmoid resection: a review for gynecologists. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007; 14: 33-38.

Roman H, Arambage K, Pasquier G, Resch B, Huet E. Combined cystoscopic and laparoscopic approach in deep endometriosis of the bladder. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014.

Ruffo G, Scopelliti F, Manzoni A, Sartori A, Rossini R, Ceccaroni M, Minelli L, Crippa S, Partelli S, Falconi M. Long-term outcome after laparoscopic bowel resections for deep infiltrating endometriosis: a single-center experience after 900 cases. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 463058.

Saba L, Sulcis R, Melis GB, Ibba G, Alcazar JL, Piga M, Guerriero S. Diagnostic confidence analysis in the magnetic resonance imaging of ovarian and deep endometriosis: comparison with surgical results. *Eur Radiol.* 2014; 24: 335-343.

Scardapane A, Lorusso F, Scioscia M, Ferrante A, Stabile Ianora AA, Angelelli G. Standard high-resolution pelvic MRI vs. low-resolution pelvic MRI in the evaluation of deep infiltrating endometriosis. *Eur Radiol.* 2014.

Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M, Vignali M. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod.* 2004; 19: 168-171.

Tammaa A, Fritzer N, Strunk G, Krell A, Salzer H, Hudelist G. Learning curve for the detection of pouch of Douglas obliteration and deep infiltrating endometriosis of the rectum. *Hum Reprod.* 2014; 29:1199-1204.

Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 1018-1021.

Vercellini P, Crosignani PG, Somigliana E, Berlanda N, Barbara G, Fedele L. Medical treatment for rectovaginal endometriosis: what is the evidence? *Hum Reprod.* 2009a; 24: 2504-2514.

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. *Hum Reprod Update.* 2009b; 15: 177-188.

Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E, Jones GL, Consonni D, Alberico D, Fedele L. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod.* 2013; 28:1221-1230.

Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod.* 2012; 27: 3450-3459.

Weingertner AS, Rodriguez B, Ziane A, Gibon E, Thoma V, Osario F, Haddad C, Wattiez A. The use of JJ stent in the management of deep endometriosis lesion, affecting or potentially affecting the ureter: a review of our practice. *BJOG.* 2008; 115: 1159-1164.

EKSTRAGENİTAL ENDOMETRİOZİS

Ekstragenital endometriozis sıklığı nedir?

Endometriozisli hastalarda genital organlar dışında tutulum prevalansı %8.9 olarak bildirilmiştir (Markham ve ark. 1989). En sık tutulum yerleri sıklık sırasıyla bağırsaklar, üriner sistem, deri ve toraktır (Veerawamy ve ark. 2010). Bağırsak ve üriner tutulum ile ilgili değerlendirme ve yönetim *derin endometriozis* başlığı altında bahsedilmiştir.

Diyafragmatik ve torasik endometriozisde olası belirtiler nedir?

Tutumum yerine göre farklılık gösterebilen katamenial belirtiler tipik olarak menstrüasyon döneminde kendini gösterir. Ancak uterustan uzaklaştıkça genel olarak hormonal duyarlılıkları azalır ve olguların yaklaşık yarısında semptomlar menstrüasyonla birliktelik göstermez (Veerawamy ve ark. 2010). Uterus ve over dışındaki endometrial odaklardan gelişen malign transformasyon olgularının tamamı ise pelvisdeki organlardan kaynaklanmıştır (Veerawamy ve ark. 2010).

Fonksiyonel endometrium dokusu plevra, akciğer parankimi veya solunum yollarında bulunabilir ve dört klinik tablo ile kendini gösterebilir: (1) katamenial pnömotoraks (en sık), (2) hematoraks, (3) hemoptizi ve (4) akciğer nodülleri (Joseph ve Sahn 1996). Bu semptomlar genelde pelvik semptomların başlamasından 5-7 yıl sonra ortaya çıkar ve ekstra genital endometriozisli kadınların %84'ünde pelvik tutulum vardır. Semptomlar sağ tarafta daha sık görülür (Channabasavaiah ve Joseph 2010).

Diyafragmatik ve torasik endometriozisde tanı nasıl konulabilir?

Klinik şüphe varlığında katamenial semptomlar sorgulanmalıdır. BT ve MRI ayırıcı tanıda kullanılabilir (Rousset ve ark. 2014). Altın standart video-torakoskopik cerrahi (VATS) olsa da bazı olgularda negatif sonuç verebilir (Veerawamy ve ark. 2010). Semptomların hormonal supresyona cevap verip vermemesi de tanıda kullanılabilir. Pelvik hastalığın değerlendirilmesi amacıyla laparoskopi de eklenebilir (Nezhat ve ark. 1998).

Diyafragmatik ve torasik endometriozisde tedavi nedir?

Medikal veya cerrahi tedavi uygulanabilir. Medikal tedaviye kıyasla cerrahi plörodez sonrası rekürrens riski daha düşüktür (Joseph ve Sahn 1996). Kombine tedavi de etkin olabilir (Duyos ve ark. 2014). Alternatif olarak torakoskopi eşliğinde vaporezasyon veya eksizyon da uygulanabilir. Diyafragmatik tutulum varlığında ise rezeksiyon uygulanabilir (Bagan ve ark. 2003).

Torasik endometriozis tedavisi ile ilgili düşük kalite kanıt vardır. Kılavuz hazırlama kurulu ilk basamak olarak medikal tedavi denemesi yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Kutanöz endometriozis risk faktörleri nedir ve nasıl tanı konulur?

Tanım olarak peritonun üstündeki lezyonları içerir ve skar endometriozis olarak da isimlendirilebilir. Kutanöz endometriozisin tanısında anamnez ve klinik bulgular yeterlidir. En önemli risk faktörü geçirilmiş endometriozis cerrahisidir. Önceki cerrahi skarında siklik ya da siklik olmayan ağrı ve/veya kitle tanımlayan hastalardan şüphelenilmelidir. Cerrahi sonrası semptomlara kadar geçen ortalama süre 2-4 yıldır (Blanco ve ark. 2003; Chang ve ark. 2009). Ancak lezyon büyükse, fasyanın bütünlüğü şüpheliyse veya tanıdan emin olunamadığında ultrasonografi, BT, MRI ve ince iğne biyopsisi kullanılabilir. Malign transformasyon çok nadir tanımlanmıştır (Bats ve ark. 2008).

Önceki cerrahi yerinde çoğunlukla siklik görülen ağrı ve/veya kitle varlığı tanı için genellikle yeterli olsa da doğrulamak amacıyla görüntüleme yöntemlerinden veya ince iğne biyopsisinden yararlanmak kuvvetle tavsiye edilir.

Kutanöz endometriozis nasıl tedavi edilir?

Tedavide cerrahi sınırın negatif olduğu eksizyon en uygun yaklaşımdır, rekürrens riski düşüktür (Patterson ve Winburn 1999). Cerrahi sırasında herni açısından riskli hastalarda mesh-yama ile onarımı tercih edilebilir. Bu kapsamda gerekli olabilecek vakalarda genel cerrahi disiplini ile cerrahi sırasında ya da öncesi konsültasyon istenebilir.

Rekürrens riski en düşük yaklaşım olarak cerrahi sınır negatif olacak şekilde eksizyon yapılması kuvvetle önerilir.

Referanslar

Bagan P, Le Pimpec Barthes F, Assouad J, Souillamas R, Riquet M. Catamenial pneumothorax: retrospective study of surgical treatment. *Ann Thorac Surg.* 2003; 75: 378-381; discussion 381.

Bats AS, Zafrani Y, Pautier P, Duvillard P, Morice P. Malignant transformation of abdominal wall endometriosis to clear cell carcinoma: case report and review of the literature. *Fertil Steril.* 2008; 90:1197 e1113-1196.

Blanco RG, Parithivel VS, Shah AK, Gumbs MA, Schein M, Gerst PH. Abdominal wall endometriomas. *Am J Surg.* 2003; 185: 596-598.

Chang Y, Tsai EM, Long CY, Chen YH, Kay N. Abdominal wall endometriomas. *J Reprod Med.* 2009; 54:155-159.

Channabasavaiah AD ve Joseph JV. Thoracic endometriosis: revisiting the association between clinical presentation and thoracic pathology based on thoracoscopic findings in 110 patients. *Medicine (Baltimore).* 2010; 89: 183-188.

Duyos I, Lopez-Carrasco A, Hernandez A, Zapardiel I, de Santiago J. Management of thoracic endometriosis: single institution experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 178: 56-59.

Joseph J ve Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. *Am J Med.* 1996; 100: 164-170.

Markham SM, Carpenter SE, Rock JA. Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989;16: 193-219.

Nezhat C, Seidman DS, Nezhat F, Nezhat C. Laparoscopic surgical management of diaphragmatic endometriosis. *Fertil Steril.* 1998; 69: 1048-1055.

Patterson GK ve Winburn GB. Abdominal wall endometriomas: report of eight cases. *Am Surg.* 1999;65: 36-39.

Rousset P, Rousset-Jablonski C, Alifano M, Mansuet-Lupo A, Buy JN, Revel MP. Thoracic endometriosis syndrome: CT and MRI features. *Clin Radiol.* 2014; 69: 323-330.

Veerawamy A, Lewis M, Mann A, Kotikela S, Hajhosseini B, Nezhat C. Extragenital endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53: 449-466.

ASEMPTOMATİK ENDOMETRİOZİS

Asemptomatik endometriosis kişide hiç bir semptom ve bulgu olmaksızın herhangi bir medikal inceleme sırasında endometriosis odakları ve/veya endometrioma tespit edilmesi olarak tanımlanır. Üreme çağındaki kadınlarda asemptomatik endometriosis prevalansı %2-30 aralığında bildirilmekle beraber tüp ligasyonu için başvuran üreme çağındaki kadınlarda asemptomatik endometriosis prevalansı endüstrileşmiş olan ülkelerde %6 olarak bildirilirken, gelişmekte olan ülkelerde %5 olarak bildirilmiştir (Fuentes ve ark. 2014).

Asemptomatik pelvik endometriosis nasıl tanınır?

Pelvik muayene sırasında perine, vulva, vajina ve serviksde endometriotik lezyonlar görülebileceği gibi ultrasonografik inceleme sırasında endometrioma ile uyumlu over kitlesi görülebilir.

Asemptomatik endometriosis için risk faktörleri nelerdir?

İngiltere Hemşirelerin Sağlık Çalışması kapsamında izlenen 116.430 kadından oluşan bir kohortta laparoskopi ile asemptomatik endometriosis tanısı alan kadınlar değerlendirildiğinde endometriosisin düşük beden kütle indeksli kadınlarda daha sık bulunduğu izlenmiştir (Shah ve ark. 2013). Bu bulguyla uyumlu olarak bel kalça oranı düşük olan kadınlarda yüksek olanlara kıyasla üç kat daha yüksek asemptomatik endometriosis prevalansı bulunmuştur (Shah ve ark. 2013).

Asemptomatik endometriosis bulunan kadınlarda üreme potansiyelini korumak amacıyla tedavi verilmeli midir?

Adolesan dönemde dahi asemptomatik endometriosis tespit edilebilir. Asemptomatik endometriosis saptanan kadınlarda uygulanacak tedavinin gelecekte üreme potansiyelini nasıl etkileyeceği açık değildir ve bu konuda görüş birliği yoktur.

Endüstrileşme, iş yaşamı ve eğitim nedeni ile evlenme yaşındaki gecikme üreme potansiyelini olumsuz etkilediğinden erken dönemde tanınan asemptomatik endometriozisin semptomatik evreye progresyonu yavaşlatmak/engellemek amacıyla tedavi verilmesi müspet bir mantık içermekle beraber endometriozisin progressif bir hastalık olduğu tartışmalıdır (Hans Evers 2013). Asemptomatik endometriozis tespit edilen tüm kadınlar tedavi almak zorunda değildir, klinisyen uygun gördüğü kadınları tedavi vermeksizin izleyebilir.

Çocuk sayısını tamamlamış olmak asemptomatik endometrioziste en önemli karar verdirici faktördür. Bekleme ve izleme yaklaşımı daha rahatlıkla tercih edilebilir.

Çocuk sayısını tamamlamamış üreme çağındaki kadınlarda medikal tedavinin etkinliği ile ilgili kanıt olmadığından dolayı her kadın ayrı değerlendirilmeli ve tercihleri göz önüne alınarak karar bireyselleştirilmelidir (Rossmanith 2009).

Gebelik sırasında asemptomatik endometriomaya yaklaşım nasıldır?

Ortalama 18. gebelik haftasında over kitlesi ve malignite şüphesi nedeni ile opere edilerek histolojik incelemede endometrioma tanısı alan 18 vakanın %94'ü (17/18) asemptomatiktir (Mascilini ve ark. 2014). Bu vakaların büyük çoğunluğunda (17/18) kist içerisinde vaskülarize polipoid çıkıntı görülmüş olmasına rağmen histolojik incelemede endometrioma bulunması dikkat çekicidir. Diğer yandan başka bir gebede kist içerisinde yaklaşık 1 cm solid bileşen bulunduğu, vaskülarizasyon varlığı ve kitlenin gebelik boyunca büyümüş olmasına karşın endometrioma ön tanısı ile izlendikten sonra berrak hücreli kanser çıktığı bildirilmiştir (Chaudhry ve ark. 2013). Bu hastada malignite varlığına işaret eden birden fazla bulgu olmasına (vaskülarize solid bileşen ve gebelikte büyüme) karşın öntanıda endometrioma düşünülmüş olmasının doğruluğu tartışmalıdır.

Görünümü endometrioma ile uyumlu bir over kitlesi gebelik sırasında tesadüfen tespit edildiğinde malignite olasılığı yüksek değil ise konservatif izlem kuvvetle tavsiye edilir.

Perimenopozal dönemde asemptomatik endometriozisin yönetimi nasıldır?

Endometriozisin perimenopozal dönemde progresyonu beklenmediğinden cerrahi sırasında tespit edilen asemptomatik odaklar için tedavi gerekmez. Bu dönemde endometrioma ile uyumlu görünen over kitlelerinde malignitenin ekarte edilmesi önemlidir.

Postmenopozal dönemde asemptomatik endometriozis yönetimi nasıldır?

İtalya'da 1998-2010 yılları arasında teşhis edilmiş 72 postmenopozal endometriozisli hastanın sadece %15.3'ü önceden tanı almıştır. En sık görülen lezyon endometriomadır (Morotti ve ark. 2012).

Asemptomatik endometriozis, postmenopozda adneks kitlesi olarak tespit edilebilir. Bu dönemde adneks kitlesinin ultrasonografik görünümü endometrioma düşündürse bile over kanserindeki oransal artış ve ayrıca tanı gerekliliği nedeni ile genelde tercih edilen yaklaşım eksizyon ve histolojik incelemedir.

Postmenopozal dönemde ilk kez tespit edilen adneks kitlesinin öntanısı endometrioma olsa bile kılavuz hazırlama kurulu, eksizyon ve histolojik inceleme yapılması yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Referanslar

Chaudhry S, Glanc P, Salem S. Detection and differential diagnosis of suspected malignant transformation of an endometrioma during pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013.

Fuentes A, Escalona J, Cespedes P, Espinoza A, Johnson MC. Prevalence of endometriosis in 287 women undergoing surgical sterilization in Santiago Chile. *Rev Med Chil.* 2014; 142: 16-19.

Hans Evers JL. Is adolescent endometriosis a progressive disease that needs to be diagnosed and treated? *Hum Reprod.* 2013; 28: 2023.

Mascilini F, Moruzzi C, Giansiracusa C, Guastafierro F, Savelli L, De Meis L, Epstein E, Timor-Tritsch IE, Mailath-Pokorny M, Ercoli A, ve ark. Imaging in gynecological disease. 10: Clinical and ultrasound characteristics of decidualized endometriomas surgically removed during pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 44: 354-360.

Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Endometriosis in menopause: a single institution experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286: 1571-1575.

Rossmannith WG. Minimal endometriosis: a therapeutic dilemma? *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25: 762-764.

Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses'Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1783-1792.

ADÖLESANSDA ENDOMETRİOZİS

Adölesan dönemde semptomatik endometriozis olur mu?

Endometriozis üreme çağındaki kadınların hastalığı olarak bilinmesine rağmen hastalık adölesan döneminde başlayarak semptom verebilmektedir. Uluslararası Endometriozis Derneği (The Endometriosis Association) verilerine göre hastaların %38'inde semptomlar 15 yaşından önce başlamaktadır (Ballweg 2003). Hastaların %75'i ilk olarak bir jinekoloğa başvurmuş olmalarına rağmen doğru tanı alana kadar ortalama 4.2 doktora gitmişlerdir (Ballweg 2003). Semptomların başlangıç yaşı azaldıkça doğru tanı konulana kadar görülen doktor sayısı ve geçen zaman artmakta, ilk semptom ile endometriozis tanısı arasındaki ortalama süre, 15 yaş altında semptomatik olan hastalar için 9.3 yıla ulaşmaktadır (Ballweg 2003). Aynı veri seti, hastalığın başlama yaşının giderek azaldığını ve daha erken başlangıçlı hastalığın daha şiddetli seyrettiğini düşündürmektedir (Ballweg 2003).

Adölesanlarda kronik ağrı eğitim hayatını, sosyal aktivitelere katılmayı ve ilişkileri olumsuz etkileyebilmekte ve genç kızın yaşamında geri dönüşü olmayan sorunlara yol açabilmektedir (Ballweg 2003). Hem sağlık profesyonelleri hem de hastalarda endometriozis hakkında farkındalığı artırmak, pelvik ağrı ve dismenore ile başvuran genç kızlarda endometriozisi akla getirmek tanı ve tedavide gecikmeyi, yaşamı üzerinde kalıcı olabilecek olumsuz etkileri önleyebilir.

Adölesanlarda endometriozis sıklığını tam olarak belirlemek mümkün olmasa da NSAIİ ve KOK yanıt vermeyen kronik pelvik ağrının değerlendirilmesi amacıyla laparoskopi yapılan adölesanların %35-73'ünde endometriozis bulunduğu bildirilmiştir (Reese ve ark. 1996; Laufer ve ark. 1997; Stavroulis ve ark. 2006). Obstrüktif Müllerian anomalisi olmayan pre-menarş kızlarda telarş sonrası başlayan pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide makroskopik olarak endometriozis benzeri lezyonlar tespit edildiği bildirilmiştir (Marsh ve Laufer 2005). Bu kızların bir kısmında endometriozisin varlığı menarş sonrası histopatolojik olarak da dökümanete edilmiştir. Bu bulgular hastalığın gelişimi ve semptomların başlangıcı için menstrüasyonun şart olmadığını ve telarş

sonrası kızlarda pelvik ağrının ayırıcı tanısında endometriozisin akla getirilmesi gerektiğini göstermektedir (Marsh ve Laufer 2005).

Endometriozis adölesan dönemde semptom verebildiğine dair yüksek kalite kanıt vardır ve hastalığın tanısı ve tedavisinin gecikmemesi için adölesan döneminde ağrılı semptomların varlığında endometriozisin akla getirilmesi kuvvetle tavsiye edilir.

Endometriozis adölesanda hangi semptomlar ile belirti verir?

Adölesan endometriozis hastalarının başvuru şikayetlerinin başında %65 – 90 ile dismenore gelir. Tanıda gecikmenin nedenlerinden birisi menstrüel ağrının primer dismenore olarak değerlendirilmesi olabilir. Menarştan hemen sonra başlayan ve giderek şiddetlenen dismenore varlığında asimetric obstrüktif Mullerian anomaliler obstrüktif hemivaginal septum, non-komunike fonksiyonel uterin horn gibi) ve endometriozis akla getirilmelidir. Endometriozisli hastalarda reproduktif sistemin konjenital anomalilerinin %11'e varan sıklıkta bulunduğu, bununla beraber Müllerian normal ve menstrüel akım obstrüksiyonu olan kadınlarda endometriozis sıklığının %76'ya kadar ulaştığı bildirilmiştir (Sanfilippo ve ark. 1986; Olive ve Henderson 1987; Davis ve ark. 1993). Tanıda gecikmenin bir diğer nedeni de endometriozisin adölesanlarda sıklıkla dismenoreden bağımsız olarak non-siklik ağrı şeklinde belirti vermesi olabilir (Laufer et al. 1997). Adölesanlarda fertilité isteği olmadığından ve cinsel aktivite henüz başlamamış olabileceği için infertilite veya dispareni semptomlarının olmaması hastalığın akla gelmesini zorlaştıran bir faktör olabilir. Adölesanlar değerlendirilirken endometriozisin ikinci en yaygın semptomunun yorgunluk ve bitkinlik hissi olduğu, bunu da ağrılı dışkılama ve gastrointestinal semptomların izlediği akılda tutulmalıdır (Ballweg 2003).

Endometriozisten şüphelenilen adölesanda değerlendirme nasıl olmalıdır?

Adölesanda endometriozis değerlendirmesi yaparken anamnez ve yaşa uygun fizik muayene önemlidir. Anamnezde ağrının başlangıç zamanı, menstrüasyonla ilişkisi ve aile öyküsünde endometriozis varlığı sorgulanmalıdır. Fizik muayene

mutlaka pelvik bimanual muayene içermek zorunda değildir, ancak genital sistem anatomisi mutlaka değerlendirilmelidir. Bunun için inspeksiyon ve himenal halkadan uzatılacak bir pamuklu çubukla vagina varlığı ve derinliği değerlendirilmelidir. Pelvik kitle şüphesi varsa rekto-abdominal muayene yapılabilir. Cinsel aktivitesi olan kızlarda tam pelvik muayene yapılmalı ve pelvik enflamatuar hastalık gibi pelvik ağrıya neden olabilecek diğer nedenlerin varlığı değerlendirilmelidir. Adenksiyal kitle oluşturacak bir endometrioma veya uterosakral ligamanlar üzerinde ağrılı nodüller gibi ileri evre endometriozisle ilişkili bulgular bu yaş grubunda nadirdir ve bu bulguların bulunmaması endometriozisi ekarte ettirmez (Vercellini ve ark. 1989; Marsh ve Laufer 2005). Pelvik ağrı ile başvuran adölesanda adenksiyal kitle varlığında Müllerian anomaliler ve hematometra olasılığı akla getirilmelidir.

Pelvik ultrasonografi ve MRI bu yaş grubunda değerlendirmede özellikle Müllerian anomaliden şüphelenildiğinde önemlidir.

Kılavuz hazırlama kurulu, vajinal muayene yapılamasa bile genital sistem anatomisinin obstrüktif Müllerian anomali varlığı açısından mutlaka değerlendirilmesini kuvvetle tavsiye eder. Normal fizik muayene ve negatif görüntülemenin endometriozis tanısını ekarte ettirmediği hatırlanmalıdır.

Endometriozisten şüphelenilen adölesanda kesin tanı için laparoskopi şart mıdır?

Dismenore şikayetiyle başvuran adölesanlarda ampirik olarak NSAİİ ve KOK kullanılması uygun gözükmektedir. Bu tedavilere yanıt alınmadığında sekonder dismenorenin en yaygın nedeninin endometriozis olduğu akla getirilmeli ve laparoskopiyi de içerebilecek şekilde daha detaylı değerlendirme düşünülmelidir.

Kılavuz hazırlama kurulu, bir adölesanda öykü, semptom ve bulgular; ağrının endometriozis ile ilişkili olduğunu düşündüğü takdirde, laparoskopi yapılmadan ampirik olarak medikal tedaviye başlanması yönünde tavsiyede bulunmaktadır.

Adölesanda endometriozis şüphesiyle laparoskopi yapılırken dikkat edilmesi gereken üç kural nedir?

Laparoskopi yapılmaya karar verilirse ilk koşul cerrahın hem bu lezyonları tanıyacak, hem de endometriozis ve/veya Müllerian anomali gibi bir patoloji görüldüğünde aynı zamanda terapötik girişimi de yapabilecek deneyime sahip olması gerekliliğidir çünkü obstrüktif Müllerian anomalilerin giderilmesi endometriozis semptomlarında iyileşme sağlamaktadır (Sanfilippo ve ark.1986). İkinci önemli nokta bu yaş grubunda klasik barut lekeli lezyonlara kıyasla atipik beyaz ve/veya kırmızı veziküler lezyonların daha sık görüldüğünün hatırlanmasıdır (Vercellini ve ark.1989; Davis ve ark. 1993; Reese ve ark. 1996). Üçüncü önemli nokta ise bu yaş grubunda cerrahi her zaman konservatif ve fertilitate koruyucu olmalıdır. Histerektomi, ooferektomi gibi seçenekler önerilmemelidir.

Adölesanda endometriozis şüphesiyle laparoskopi yapılacaksa: Cerrah atipik lezyonları tanıyacak ve obstrüktif Müllerian anomali varlığında aynı seansta cerrahi tedaviyi gerçekleştirecek deneyime sahip bir cerrah tarafından yapılması kuvvetle tavsiye edilir.

Adölesanda endometriozis cerrahisinin mutlaka fertilitate koruyucu olması, uterus ve en azından bir overin korunması kuvvetle tavsiye edilir.

Adölesanda cerrahi tedavi sonrası medikal tedavi verilmeli midir?

Endometriozisin cerrahi tedavisi, konjenital anomaliler dışında etiyolojii ortadan kaldırmadığından post-operatif nüks oranı, özellikle uzun vadede yüksektir. Bu nedenle cerrahi tedavi sonrası tüm adölesanlar medikal tedavi almaya devam etmelidir.

Bu konuda direkt kanıt olmamakla beraber olası risk - yarar dengesi göz önüne alındığında kılavuz hazırlama kurulu, tüm adölesanlara cerrahi tedavi sonrası uzun süreli medikal tedavi verilmesini kuvvetle tavsiye eder.

Adölesanda endometriozisin medikal tedavisinde seçenekler nelerdir?

Tedavi seçeneklerinin etkinlikleriyle ilgili veriler üreme çağındaki hastalardan gelmektedir ve tedavi seçerken hastanın yaşı mutlaka göz önüne alınmalıdır. GnRH agonistleri ve depo progestin kullanımı kemik kütlelerinde kayba yol açmaktadır ve maksimal kemik kütlelerine ulaşmamış 18 yaş altı çocuklarda kullanımları uygun görülmemektedir (American College of Obstetricians and Gynecologists 2005; Leyland ve ark. 2010). Ancak laparoskopi ile doğrulanmış endometriozis tanısı olan ve semptomları diğer NSAİİ ve sürekli KOK'e yeterli yanıt vermeyen 16 yaş üstü adölesanlarda add-back ile kullanımları uygun olabilir.

Endometriozis olduğundan şüphelenilen adölesanlarda ilk seçenek olarak non-steroid anti-enflamatuar ve/veya kombine oral kontraseptif kullanımı kuvvetle önerilir. Cerrahi ile kesin endometriozis tanısı koyulan adölesanlarda medikal tedavide ve sekonder korunmada önerilen seçenek kombine oral kontraseptiflerdir.

Adölesanlarda 18 yaşına kadar GnRH agonisti kullanımından kaçınılması kuvvetle tavsiye edilir.

Adölesanlarda GnRH agonistleri ancak ilk seçenek tedavilere ve progestin kullanımına rağmen yaşam kalitesini etkileyen semptomların devam etmesi halinde add-back tedavi ile birlikte son çare olarak önerilir.

GnRH agonisti kullanılması halinde add-back tedavi nasıl olmalıdır?

Add-back tedavisine GnRH ile eş zamanlı başlanması, 6 ay sonra başlanmasına kıyasla tedavi süresince kemik kütlelerini daha iyi korurken tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini azaltmıyor görüldüğünden add-back'e GnRH ile eş zamanlı başlanması uygundur (Al-Azemi ve ark. 2009). Add-back için KOK kullanımı, içerdikleri potent östrojenlerin oluşturacağı suprafizyolojik östrojen düzeyinin GnRH agonistinin etkisini nötralize edeceği için uygun değildir (DiVasta ve Laufer 2013). Seçenekler noretisteron asetat ve/veya 1 mg 17-beta estradiol dengi östrojendir. GnRH kullanan adölesanlar add-back yanında D vitamini ve kalsiyum desteği almalıdır.

Kılavuz hazırlama kurulu, adölesanlara GnRH agonisti verilmesi halinde eş zamanlı olarak add-back tedavi için noretisteron asetat veya 1 mg 17-beta estradiol dengi östrojen verilmesini kuvvetle tavsiye eder.

GnRH agonisti verilen adölesanlarda add-back ile beraber kalsiyum ve D vitamini verilmesi kuvvetle tavsiye edilir.

GnRH agonisti verilen adölesanlarda kemik yoğunluğu ölçümü yapılmalı mıdır?

GnRHa kullanılacak adölesanlarda kemik kaybı için diabet, kronik steroid kullanımı, anoreksia vb başka bir predispozisyon yoksa başlangıçta kemik kütlesi ölçümü şart değildir. On iki ay süreyle GnRH agonisti verilen adölesanların %31'inde noretisteron asetat ile add-back tedavisine rağmen lomber vertebrada kemik kaybı görüldüğü bildirilmiştir (Divasta ve ark. 2007). Uzun süreli GnRHa kullanımında iki yılda bir kemik yoğunluğu ölçümüyle değerlendirme uygun olabilir.

Kılavuz hazırlama kurulu GnRH agonisti verilmek zorunda kalınan adölesanda kemik kaybı için başka bir risk faktörü yoksa rutin olarak kemik yoğunluğu ölçümü ve takibi tavsiye etmemektedir.

Adölesanlarda endometriozisin medikal tedavisi ne kadar devam etmelidir?

Medikal tedavi endometriozisin nedenini ortadan kaldırmadığından tedavi kesildiğinde semptomların nüksetmesi olasıdır ve hastalığın progresyonu ileride fertilitiyi de olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle adölesan dönemde başlayan endometriozis tedavisi en azından çocuk sayısı tamamlanana kadar devam etmelidir.

Bu konuda yüksek kaliteli kanıt bulunmamasına rağmen olası risk yarar oranı göz önüne alındığında, kılavuz hazırlama kurulu adölesanda endometriozis tanısı alan kadınların gebelik istediklerinde ara vermek koşuluyla, üreme çağı boyunca en azından ailelerini tamamlayana kadar sürekli medikal tedavi almasını önermektedir.

Referanslar

Al-Azemi M, Jones G, Sirkeci F, Walters S, Houdmont M, Ledger W. Immediate and delayed add-back hormonal replacement therapy during ultra long GnRH agonist treatment of chronic cyclical pelvic pain. BJOG. 2009; 116: 1646-1656.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Number 310, April 2005. Endometriosis in adolescents. Obstet Gynecol. 2005; 105: 921-927.

Ballweg ML. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2003; 16: S21-26.

Davis GD, Thillet E, Lindemann J. Clinical characteristics of adolescent endometriosis. J Adolesc Health. 1993; 14: 362-368.

Divasta AD ve Laufer MR. The use of gonadotropin releasing hormone analogues in adolescent and young patients with endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013; 25: 287-292.

Divasta AD, Laufer MR, Gordon CM. Bone density in adolescents treated with a GnRH agonist and add-back therapy for endometriosis. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2007; 20: 293-297.

Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. J Pediatr Adolesc Gynecol. 1997; 10: 199-202.

Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS, Sogc. Endometriosis: diagnosis and management. J Obstet Gynaecol Can. 2010; 32: S1-32.

Marsh EE ve Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. Fertil Steril. 2005; 83: 758-760.

Olive DL ve Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. Obstet Gynecol. 1987; 69:412-415.

Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: the Emory experience. J Pediatr Adolesc Gynecol. 1996; 9: 125-128.

Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. Am J Obstet Gynecol. 1986; 154: 39-43.

Stavroulis AI, Saridogan E, Creighton SM, Cutner AS. Laparoscopic treatment of endometriosis in teenagers. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006; 125: 248-250.

Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, Rognoni MT, Candiani GB. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. J Reprod Med. 1989; 34: 827-830.

MENOPOZ ve PERİMENOPAZDA ENDOMETRİOZİS

Genel olarak üreme döneminde görüldüğü bilinen endometriozis, peri ve postmenopozal dönemde de görülebilmektedir.

Endometriozis postmenopozal dönemde ne sıklıkta görülür?

Bu sorunun cevabı bugünkü bilgilerimize göre bilinmemektedir. Ancak yapılan araştırmalar endometriozisli olguların %2-3 kadarının postmenopozal dönemde olduğunu ortaya koymaktadır (Punnonen ve ark. 1980; Haas ve ark. 2012).

Menopoz sonrasında da endometriotik doku, hormonal duyarlılık ve proliferasyon özellikleri açısından aktif midir?

Postmenopozal endometriotik dokunun daha az kanamalı ve daha az yaygın (Cumiskey ve ark. 2008) olarak saptanmasına karşın, hormon ve proliferatif doku aktivitesi taşıdığı gösterilmiştir (Toki ve ark. 1996).

Postmenopozal endometriozisi olan kadınlarda östrojen yüksek midir?

Kadın yaşamının diğer dönemlerinde olduğu gibi, postmenopozal endometrioziste de östrojen önemli bir rol oynamakla birlikte bu olgularda östrojen yüksekliği ile ilgili çalışma yoktur. Bununla birlikte, myom ve adenomyozis gibi östrojen-bağımlı durumların birliktelik göstermesi (sırasıyla %50 ve %30) östrojenin önemi rol oynadığını ortaya koymaktadır (Sun ve ark. 2013).

Postmenopozal endometriozis için risk faktörleri nelerdir?

Bazı faktörler postmenopozal endometriozis gelişim riskini arttırabilmektedir. Bu faktörleri şu şekilde sıralamak mümkündür:

Obezite: Postmenopozal endometriozis için bir risk faktörü olarak görünmektedir. Bu konuya yönelik çalışmalarda menopoz sonrası endometriozis saptanan olguların çoğu obez olarak bulunmuştur (Punnonen ve ark. 1980; Morotti ve ark. 2012). Özellikle yağ dokusunda aromatisasyon ile meydana gelen östrojen

nedeniyle obezite postmenopozal endometrioziste etkili faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir.

Artık Over Sendromu (AOS, Ovarian remnant syndrome): Total histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapılan olgularda görülen ender bir durum olan AOS, endometriozisin reaktivasyonuna yol açabilir. Retrospektif bir analizde tekrar opere edilen 153 AOS olgusunda, %29 oranında artık over dokusunda endometriozis saptanmıştır (Magtibay ve ark. 2005).

Cerrahi uygulamalarda overlerin in situ bırakılması: Endometriozis cerrahisinde yalnızca histerektomi yapılmasının, histerektomi ve bilateral ooforektomi yapılmasına göre 6.1 kat fazla rekürrens riski taşıdığı gösterilmiştir (Namnoum ve ark. 1995). Bu rekürrens postmenopozal dönemde de ortaya çıkabilmektedir.

Postmenopozal dönemde kullanılacak HRT'nin endometriozis üzerine etkisi var mıdır?

Endometriozis cerrahisi sonrası HRT'nin postmenopozal endometriozise etkisi konusunda yeterli veri yoktur. Ayrıca bugüne dek literatürde kullanıldığı belirtilen HRT'nin "düşük doz" olmadığı görülmektedir. Bu çalışmalarda bile hastalık rekürrensine yol açtığı ile ilgili yüksek kalitede çalışma bulunmamaktadır.

Son yıllarda daha çok önerilen düşük doz veya ultra-düşük doz tek östrojen veya kombine tedavilerin etkisi henüz ortaya konmuş değildir. Bu konu özellikle "östrojen eşik değeri hipotezi" dikkate alındığında önem kazanmaktadır (Barbieri 1992). Organların östradiol cevap verme eşikleri dikkate alındığında endometrial dokunun eşığının yüksek olduğu bilinmektedir. Dolayısı ile örneğin östradiol daha duyarlı olan kemik için olumlu etki istendiğinde gereken en az değer endometrial dokuda herhangi bir etki göstermemektedir.

Hangi durumlarda HRT endometriozis rekürrensini arttırabilir?

HRT kullanımının endometriozise etkisi ile ilgili bilinen yalnızca iki prospektif randomize kontrollü çalışma, direkt neden-sonuç ilişkisini gösterecek kadar güçlü olmamakla birlikte, özellikle tam olmayan endometriozis cerrahisi (uterusun

tam veya kısmi bırakılması) ve şiddetli peritoneal hastalık ($\geq 3\text{cm}$) varlığında HRT verilmesinin rekürrens riskini arttırabildiğini göstermektedir (Fedele ve ark. 1999; Matorras ve ark. 2002).

Endometriozis nedeniyle cerrahi menopozda olan olgularda HRT verilebilir mi?

HRT kullanımının, ağrı semptomu veya hastalığın rekürrensine yol açabilme riski göz ardı edilemez. Bununla birlikte özellikle endometriozisli olgularda cerrahi olarak indüklenen “erken menopoz” semptomlarının giderilmesinde östrojen+progestin kombinasyonları veya tibolon başarı ile kullanılabilir.

Bu olgulardaki HRT seçiminde, malign transformasyon riski ve hastalık rekürrens riski açısından karşılanmamış östrojenden kaçınılması ve tedaviye progestinin de eklenmesi önerilmektedir (Al Kadri ve ark. 2009).

Kılavuz hazırlama kurulu, endometriozis tanısı olan cerrahi menopoz olgularında HRT olarak karşılanmamış östrojen verilmesinden kaçınılması yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Bu olgularda HRT'nin beklenen menopoz yaşına kadar devamı önerilir.

Endometriozis tanılı olgularda doğal menopoz sonrasında HRT verilebilir mi?

Doğal menopozda olan endometriozisli olgularda HRT kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır (Hickman ve ark. 1998). Ancak, cerrahi menopozlu olgulardaki veriler bu olgular için de geçerli kabul edilebilir. Tedaviler, olgu bazında yarar-zarar dengesine dikkat edilerek tercih edilmelidir.

Endometriozis cerrahisi geçirmiş postmenopozal olgularda cerrahi sonrası HRT'nin başlanması ile ilgili ideal bir zaman tanımlanmamıştır. Ancak çalışmalar geç başlamanın beklenen avantajı sağlamadığını ortaya koymuştur (Stern ve ark. 2001).

Postmenopozal dönemde malignite açısından risk faktörleri nelerdir?

Endometriozisli olgularda malign transformasyon yaklaşık %0.9 olarak bildirilmiştir (Zanetta ve ark. 2000). Menopoz sonrası HRT kullanmayanlarda da endometriozis ile ilişkili kanser bildirilmiş olmasına rağmen, rezidü hastalık ve karşılanmamış östrojen kullanımının özellikle obez ($\text{BKİ} > 27 \text{ kg/m}^2$) olgularda malign transformasyon için risk oluşturduğu kabul edilmektedir (Bese ve ark. 2003). Menopoz sonrası meme kanseri nedeniyle tamoksifen kullanan endometriozisli olgularda da malignite gelişimi bildirilmiştir (Polyzos ve ark. 2011).

Postmenopozal endometriozisde tedavi nasıl olmalıdır?

Postmenopozal endometriozis en sık olarak ağrı ve/veya over kitleleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle endometriomalarda olduğu gibi kitlelerde malignite ayırımının yapılmasındaki güçlük nedeniyle, postmenopozal endometrioziste önerilen primer tedavi komplet cerrahidir. Buradaki rasyonel, malignite riskinin düşünülmesidir.

Postmenopozal endometriozisde medikal tedavinin yeri var mıdır?

Postmenopozal endometriozisli olgularda cerrahi tedavinin uygulanamayacağı durumlarda (ameliyata engel medikal durumların varlığı, geçirilmiş cerrahiler nedeniyle cerrahi komplikasyon riski çok yüksek olan olgular vb) medikal tedavi düşünülebilir. Bu konuda aromataz inhibitörleri önemli bir alternatiftir.

Aromataz inhibitörü kullanan postmenopozal endometriozisli olgularda ateş basmaları genel olarak görülmemektedir, bugüne dek bildirilen tek olgu, 0.5 mg/gün östradiol ile rekürrens olmaksızın tedavi edilmiştir (Moen ve ark. 2010). Aromataz inhibitörü kullananlarda yıllık kemik yoğunluk ölçümü yapılmalıdır, yüksek riskli olanlarda bisfosfonat tedavisi önerilmektedir.

Kılavuz hazırlama kurulu, postmenopozal endometriozis tanısı ile aromataz inhibitörü kullanan olgularda yıllık kemik yoğunluk ölçümleri yapılması ve yüksek riskli olgulara bisfosfonat tedavisi verilmesi yönünde zayıf tavsiyede bulunmaktadır.

Referanslar

Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD005997.

Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: Estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166: 740-745.

Bese T, Simsek Y, Bese N, Ilvan S, Arvas M. Extensive pelvic endometriosis with malignant change in tamoxifen-treated postmenopausal women. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13: 376-380.

Cumiskey J, Whyte P, Kelehan P, Gibbons D. A detailed morphologic and immunohistochemical comparison of pre- and postmenopausal endometriosis. *J Clin Pathol.* 2008; 61: 455-459.

Fedele L, Bianchi S, Raffaelli R, Zanonato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas.* 1999; 32: 189-193.

Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, Wurm P, Oppelt P. Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286: 667-670.

Hickman TN, Namnoum AB, Hinton EL, Zacur HA, Rock JA. Timing of estrogen replacement therapy following hysterectomy with oophorectomy for endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1998; 91: 673-677.

Magtibay PM, Nyholm JL, Hernandez JL, Podratz KC. Ovarian remnant syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193: 2062-2066.

Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramón O, Rodríguez-Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertil Steril.* 2002; 77: 303-308.

Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Schenck-Gustafsson K, Tremollières F, Vujovic S, Rozenberg S; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas.* 2010; 67: 94-97.

Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Endometriosis in menopause: a single institution experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286: 1571-1575.

Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. *Fertil Steril.* 1995; 64: 898-902.

Polyzos NP, Fatemi HM, Zavos A, Grimbizis G, Kyrou D, Velasco JG, Devroey P, Tarlatzis B, Papanikolaou EG. Aromatase inhibitors in post-menopausal endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9: 90.

Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1980; 11:195-200.

Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol.* 2001; 20: 133-139.

Sun PR, Leng JH, Jia SZ, Lang JH. Postmenopausal endometriosis: a retrospective analysis of 69 patients during a 20-year period. *Chin Med J.* 2013; 3: 4588-4589.

Toki T, Horiuchi A, Li SF, Nakayama K, Silverberg SG, Fujii S. Proliferative activity of postmenopausal endometriosis: a histopathologic and immunocytochemical study. *Int J Gynecol Pathol.* 1996; 15: 45-53.

Zanetta GM, Webb MJ, Li H, Keeney GL. Hyperestrogenism: a relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol.* 2000; 79: 18-22.

ENDOMETRİOZİS VE GEBELİK

Endometriosis genel olarak üreme çağıında görülen bir sorun olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle endometriosis ve gebelik ilişkisi önem taşımaktadır. Ancak bu konudaki çalışmalarda, endometriosis için kullanılan tanı yöntemi, muhtemelen infertilite ek tanısının var olup olmadığı ve buna yönelik tedavi modalitelerinin uygulanıp uygulanmadığı gibi faktörlere bağlı olarak farklı sonuçlarla karşılaşılabilir.

Endometriosisin obstetrik sonuçlar üzerinde olumsuz etkisi var mıdır?

Halen elde olan verilere göre, doğum ve antenatal kanama riskleri göz önünde bulundurulduğunda endometriosis, obstetrik risk faktörü olarak kabul edilmelidir (Johnson ve ark. 2013).

Endometriosisin obstetrik gidişe olumsuz etkisi hangi mekanizmalara dayanabilir?

Endometriosisin obstetrik sonuçlar üzerinde olası etkileri iki önemli mekanizmaya bağlanmaktadır:

- 1) Myometrial spiral arter şekillenmesinde defekt (Brosens ve ark. 2010; Brosens ve ark. 2013).
- 2) İnflamasyon (Petraglia ve ark. 2012).

Endometriosis sporadik veya tekrarlayan gebelik kayıpları ile ilişkili midir?

Endometriosisli kadınlarda abortus riski irdelenirken infertilite durumu, anne yaşı ve uygulanan tedavilerin rolü de dikkate alınmalıdır. Endometriosis ve abortus riski ile yapılmış olan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (Matorras ve ark. 1998; Sinai ve ark. 2008; Hjortd Hansen ve ark. 2014). Spontan abortus riski ile endometriosis arasında ilişki bulunmayan iki kohort çalışmada endometriosisin evresi ile abortus riski arasında da ilişki bulunmamıştır. Mevcut veriler, sporadik veya tekrarlayan gebelik kayıpları ile endometriosis arasında bir ilişki olduğunu düşündürmemektedir.

Endometriozis ektopik gebelik riskini artırır mı?

Endometriozisli olgularda ektopik gebelik riskinin değişmediğini belirten çalışmalar olduğu gibi riskin arttığını belirten çalışmalar da mevcuttur. Risk artışını gösteren son çalışmada gebeliğin spontan veya yardımcı üreme tekniği ile elde edilen gebelik olmasından bağımsız olarak ektopik gebelik riskinin arttığı belirtilmektedir (Hjordt Hansen ve ark. 2014). Endometriozisde ektopik gebelik riskinin arttığına dair zayıf düzeyde kanıt olduğu söylenebilir.

Endometriozis obstetrik kanamalar ile ilişkili midir?

Endometriozis -özellikle rektovajinal endometriozis- olgularında plasenta previa riskinin arttığı bildirilmektedir (Vercellini ve ark. 2012; Takemura ve ark. 2013).

Nadir fakat maternal ve fetal mortalitesi yüksek, özel bir durum olan *Gebelikte Spontan Hemoperitoneum (Spontaneous hemoperitoneum in pregnancy, SHIP)* için endometriozis önemli bir risk faktörüdür (Brosens ve ark. 2012; Aggarwal ve ark. 2014).

Endometriozis diğer gebelik komplikasyonları ile ilişkili midir?

Preeklampsi: Gebeliğe özgü bir durum olan preeklampsinin, endo-myometrial bileşke bölgesinde spiral arterlerdeki anormal gelişim ile ilgili olduğu kabul edilmektedir (Brosens ve ark. 2011). Endometriosis ve preeklampsi riski ile ilgili bugüne dek artmış (Stephansson ve ark. 2009), değişmemiş (Hadfield ve ark. 2009; Carassou-Maillan ve ark. 2014) veya azalmış risk (Brosens ve ark. 2007) belirten farklı veriler sunulmuştur. Endometriozisdeki artmış angiogenez nedeniyle riskin artmaması beklenmekle birlikte endometriozis tanılı gebe olgularda preeklampsi riski hakkında durum henüz belirli değildir.

Preterm doğum ve intrauterin gelişme geriliği: Bazı çalışmalar, endometriozisin, preterm eylem veya fetal gelişme geriliği için herhangi bir risk artışı oluşturmadığını bildirmesine rağmen (Kortelahti ve ark. 2003; Benaglia ve ark. 2012) daha sonra yapılan çalışmalar endometriozisin preterm doğum riskinde 1.3-2 kat artışa yol açtığını göstermiştir (Fernando ve ark. 2009; Falconer 2013). Endometriozisli gebelerde, gebeliğin yardımcı üreme teknikleriyle meydana gelip gelmediğinden

bağımsız olarak erken doğum riskinin olduğu vurgulanmıştır (Stephansson ve ark. 2009). Gözlemsel çalışmaların bir kısmında, endometrioma olgularında fetal gelişme geriliği riskinin arttığı gösterilmiştir (Fernando ve ark. 2009). Bununla birlikte fetal gelişme geriliği riski için çelişkili sonuçlar mevcuttur. Özellikle inflamasyonun her iki durumda da ortak etken olduğu iddia edilmektedir (Petraglia ve ark. 2012).

Gebeliğin endometriozisin seyri üzerine etkisi var mıdır?

Genel olarak gebeliğin endometriozis üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmeyle birlikte bu konuda yeterli çalışma bulunmamaktadır. Deneysel endometriozis modeli oluşturulmuş farelerde gebelikte endometriotik lezyonlarda belirgin küçülme izlendiği bildirilmiştir (Cummings ve Metcalf 1996). Bununla birlikte, endometriomaların gebelikte ilerlediğini veya gerilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Benaglia ve ark. 2013). Endometriozisin gebelikte gerilediğini ileri sürenler artan progesteronun endometrial dokuda meydana getirdiği desidualizasyonun gerilemeyi sağlayan mekanizma olduğunu belirtirken, ilerlediği ile ilgili görüş belirtenler ise artmış angiogenezin endometriozis odaklarındaki ilerlemeye neden olduğuna işaret etmektedir. Sonuç olarak mevcut bilgilerle gebeliğin endometriozis üzerine etkisi henüz net olarak bilinmemektedir.

Endometriozisli gebelerde fetal anomali riski var mıdır?

Bugüne dek bazı fetal anomali durumlarında (obstrüktif Müllerian anomaliler) endometriozis riskinin artmış olduğu bilinmesine karşın, endometriozisin fetal anomali riskine etkisi yönünde bilgimiz yoktur. Ancak endometriozis tedavisi nedeniyle verilen danazole maruz kalan gebelerde dişi fetüste maskülinizasyon ile giden anormallikler bildirilmiştir (Duck ve Katayama 1981, Shaw ve Farquhar 1984, Kingsbury 1985)

Referanslar

Aggarwal I, Tan P, Mathur M. Decidualised fallopian tube endometriotic implant causing spontaneous haemoperitoneum in a twin pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014.

Benaglia L, Bermejo A, Somigliana E, Scardueli C, Ragni G, Fedele L, Garcia-Velasco JA. Pregnancy outcome in women with endometriomas achieving pregnancy through IVF. *Hum Reprod.* 2012; 27: 1663-1667.

Benaglia L, Somigliana E, Calzolari L, Busnelli A, Cardellicchio L, Ragni G, Fedele L. The vanishing endometrioma: the intriguing impact of pregnancy on small endometriotic ovarian cysts. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29: 863-866.

Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, Al-Sabbagh M, Kuroda K, Benagiano G. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril.* 2012; 98: 30-35.

Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod.* 2010; 25: 569-574.

Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta.* 2013; 34: 100-105.

Brosens I, Pijnenborg R, Vercauysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204: 193-201.

Brosens IA, De Sutter P, Hamerlynck T, Imeraj L, Yao Z, Cloke B, Brosens JJ, Dhont M. Endometriosis is associated with a decreased risk of pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 2007; 22: 1725-1729.

Carassou-Maillan A, Pouly JL, Mulliez A, Dejou-Bouillet L, Gremeau AS, Brugnon F, Janny L, Canis M. [Adverse pregnancy outcomes after Assisted Reproduction Technology in women with endometriosis]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2014; 42: 210-215.

Cummings AM ve Metcalf JL. Effect of surgically induced endometriosis on pregnancy and effect of pregnancy and lactation on endometriosis in mice. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1996; 212: 332-337.

Duck SC, Katayama KP. Danazol may cause female pseudohermaphroditism. *Fertil Steril.* 1981;35(2):230-231.

Falconer H. Pregnancy outcomes in women with endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2013; 31: 178-182.

Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril.* 2009; 91: 325-330.

Hadfield RM, Lain SJ, Raynes-Greenow CH, Morris JM, Roberts CL. Is there an association between endometriosis and the risk of pre-eclampsia? A population based study. *Hum Reprod.* 2009; 24: 2348-2352.

Hjordt Hansen MV, Dalsgaard T, Hartwell D, Skovlund CW, Lidegaard O. Reproductive prognosis in endometriosis. A national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014; 93: 483-489.

Johnson NP, Hummelshøj L, World Endometriosis Society Montpellier C. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1552-1568.

Kingsbury AC. Danazol and fetal masculinization: a warning. *Med J Aust.* 1985;143(9):410-411

Kortelahti M, Anttila MA, Hippeläinen MI, Heinonen ST. Obstetric outcome in women with endometriosis--a matched case-control study. *Gynecol Obstet Invest.* 2003; 56: 207-212.

Matorras R, Rodriguez F, Gutierrez de Teran G, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998; 77: 101-105.

Petraglia F, Arcuri F, de Ziegler D, Chapron C. Inflammation: a link between endometriosis and preterm birth. *Fertil Steril.* 2012; 98: 36-40.

Shaw RW, Farquhar JW. Female pseudohermaphroditism associated with danazol exposure in utero. Case report. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984; 91(4):386-389

Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008; 89: 538-545.

Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod.* 2009; 24: 2341-2347.

Takemura Y, Osuga Y, Fujimoto A, Oi N, Tsutsumi R, Koizumi M, Yano T, Taketani Y. Increased risk of placenta previa is associated with endometriosis and tubal factor infertility in assisted reproductive technology pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29: 113-115.

Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G, Cipriani S, Frattaruolo MP, Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2012; 119: 1538-1543.

ENDOMETRİOZİS REKÜRRENSİ

Endometriozisde rekürrens tanımı ve sıklığı nedir?

Endometriozisi olan kadınlarda tedavi sonrası rekürrens tanımı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Dismenore, disparoni ve menstrüasyon dışı pelvik ağrı gibi jinekolojik şikâyetlerin dışında infertilite şikâyeti olan kadınların gebe kalamaması da rekürrens tanımı kapsamında kullanılmıştır (Selcuk ve Bozdog 2013). Bunun yanında bazı çalışmalarda ultrasonografi ve hatta laparoskopi ile doğrulama rekürrens için temel alınmıştır (Selcuk ve Bozdog 2013).

Cerrahi veya radyolojik kanıtlardan ziyade belirti/şikâyetlerin tekrarlamasının ya da devam etmesinin temel alındığı ve takip süresinin daha uzun olduğu çalışmalarda bildirilen rekürrens oranları daha yüksek seyretmektedir. Vignali ve ark. beş yıllık rekürrens oranını ağrı bazında %44, cerrahi-radyolojik kanıt temelinde ise %28 olarak rapor etmiştir (Vignali ve ark. 2005).

Endometriozisde rekürrens için risk faktörleri nelerdir?

Rekürrens için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Tanı veya cerrahi anında genç yaş, ileri evre hastalık, preoperatif ağrının şiddetli olması, daha önce medikal tedavi alınmış olması, nulliparite, bilateral endometrioma, büyük endometrioma ile tam yapılamamış cerrahi öne çıkan risk faktörleridir (Guo 2009; Selcuk ve Bozdog 2013). Risk faktörlerinden hangisinin öngörü gücünün en yüksek olduğu hakkında fikir birliği yoktur.

Endometriozisde rekürrens önenebilir mi?

Endometriozisde rekürrens ihtimalini uzun vadede tamamen ortadan kaldırmak mümkün görünmemektedir. Ancak cerrahi sonrası semptomatik ya da klinik rekürrens riskini en aza indirebilmek amacıyla izlenebilecek olası stratejilerin en önemlisi yapılan cerrahide mümkün olduğunca rezidü lezyon bırakmamaktır. Endometrioma kistektomi yapmak drenaj ve koagulasyona göre hem klinik (dismenore, disparoni ve siklik olmayan ağrı) hem de radyolojik olarak daha az rekürrens riskine sahiptir (Hart ve ark. 2008). Lazer ile vaporizasyon yerine

kistektomi yapmak daha düşük rekürrens oranları nedeniyle tercih edilebilir (Carmona ve ark. 2011).

Endometriozis nedeniyle histerektomi yapılan hastalarda %10-15 sıklıkla semptomlar devam edebilir (Berlanda ve ark. 2010). İşleme ooferektomi eklenmesi rekürrens riskini düşürebilir (Namnoum ve ark. 1995) ve tekrar operasyon ihtiyacını azaltabilir (Shakiba ve ark. 2008).

Endometrioma cerrahisinde kistektominin drenaj ve koagülasyona göre daha düşük rekürrens riski taşıdığına dair yüksek kalite kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu kistektominin tercih edilmesini kuvvetle tavsiye eder.

Endometriozis cerrahisi sonrası medikal tedavi faydalı mıdır?

Tedavinin etkinliği verilen ilaç tipine ve süresine göre değişkenlik gösterebilir. NSAİİ'lerin operasyon sonrası semptomların rekürrensi üzerine etkinliğini destekleyen veri yoktur (Allen ve ark. 2005).

Medroksiprogesteron asetat (MPA) ve danazol plaseboya göre postoperatif ağrı skorlarını özellikle altı ay ve daha uzun kullanımlarda azaltabilir (Telimaa ve ark. 1987; Morgante ve ark. 1999).

GnRH agonistlerinin altı aydan uzun süreli kullanımı plaseboya göre postoperatif 12 ve 24. aylardaki ağrı skorlarını azaltabilir (Jee ve ark. 2009) veya rekürrense kadar geçen süreyi uzatabilir (Vercellini ve ark. 1999).

Postoperatif LNG-IUS ya da KOK'ların en az 18-24 ay kullanımı endometriozis ile ilişkili dismenorenin rekürrensini önlenmesinde etkindir, ancak disparoni veya pelvik ağrıda etkisizdir (Abou-Setta ve ark. 2006; Seracchioli ve ark. 2009). Özellikle endometrioma cerrahisinin hemen sonrası KOK başlamak da nüks oranlarını belirgin oranda azaltmaktadır (Muzii ve ark. 2000; Vercellini ve ark. 2010, 2011).

Endometrioma cerrahisi sonrasında hormonal supresyonun rekürrens riskini azalttığına dair yüksek kalite kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu gebelik istemi olmayan hastalara endometrioma eksizyonu sonrası hormonal supresyon verilmesini kuvvetle tavsiye eder.

Kılavuz hazırlama kurulu kullanım kolaylığı ve yan etkilerin dengesini gözeterek cerrahiden hemen sonra oral kontraseptiflerin tercihen sürekli ve en az 18-24 ay kullanılmasını kuvvetle önermektedir.

Referanslar

Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2006; CD005072.

Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005; CD004753.

Berlanda N, Vercellini P, Fedele L. The outcomes of repeat surgery for recurrent symptomatic endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2010; 22: 320-325.

Carmona F, Martinez-Zamora MA, Rabanal A, Martinez-Roman S, Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. Fertil Steril. 2011; 96: 251-254.

Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. Hum Reprod Update. 2009; 15: 441-461.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. Cochrane Database Syst Rev. 2008; CD004992.

Jee BC, Lee JY, Suh CS, Kim SH, Choi YM, Moon SY. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. Fertil Steril. 2009; 91: 40-45.

Morgante G, Ditto A, La Marca A, De Leo V. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. Hum Reprod. 1999; 14: 2371-2374.

Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2000; 183: 588-592.

Namnoon AB, Hickman TN, Goodman SB, Gehlbach DL, Rock JA. Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis. Fertil Steril. 1995; 64: 898-902.

Selcuk I ve Bozdag G. Recurrence of endometriosis; risk factors, mechanisms and biomarkers; review of the literature. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2013; 14: 98-103.

Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frasca C, Elmakky A, Venturoli S. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. Hum Reprod. 2009; 24: 2729-2735.

Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. Obstet Gynecol. 2008; 111: 1285-1292.

Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. Gynecol Endocrinol. 1987; 1: 363-371.

Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Br J Obstet Gynaecol. 1999; 106: 672-677.

Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2011; 17:159-170.

Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. Reprod Biomed Online. 2010; 21: 259-265.

Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. J Minim Invasive Gynecol. 2005; 12: 508-513.

ENDOMETRİOZİS VE KANSER

Endometriozis kanser riskini artırır mı?

Endometriozis olan kadınların çeşitli kanser türleri için risk altında olup olmadığı belirsizdir (Melin ve ark. 2006; Somigliana ve ark. 2006). Endometriozisi olan kadınlarda genel kanser riskinde artış yoktur (Standardize İnsidans Oranı (SIR):1.04 %95 CI 1-1.07) (Melin et al. 2006). Ancak, endometriozis tanısı over kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (SIR 1.43, %95 CI 1.19-1.71). Van Gorp ve ark. 2004 yılındaki derlemede ovarian endometriozisin malign transformasyonunu %2.5 olarak hesaplamışlardır (Van Gorp ve ark. 2004). Odds oranları (OR), rölatif risk (RR) veya standardize insidans oranları bir vaka kontrol ve beş kohort olmak üzere altı çalışmada araştırılmıştır ve over kanseri için risk 1.3 ile 1.9 kat arasında değişen oranlarda artmış bulunmuştur.

Endometrium kanseri ile endometriozis arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Endometriozis, serviks kanseri ve prekanseröz lezyon riskinde azalma ile ilişkili gibi görünmektedir (Munksgaard ve Blaakaer 2011).

Endometriozis endokrin tümörler (SIR 1.36 %95 CI 1.15-1.61), non-Hodgkin lenfoma (SIR 1.24 %95 CI 1.02-1.49), beyin tümörleri (SIR 1.22 %95 CI 1.04-1.41) ve malign melanoma (SIR:1.23, %95 CI: 1.07 – 1.40) riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (Melin ve ark. 2006). Endometriozis ve meme kanseri arasındaki ilişki belirsizdir. Endometriozisi olan kadınlarda yapılan sekiz kohort çalışmanın üçünde meme kanseri riski artmış bulunurken, beş vaka-kontrol çalışmanın dördünde risk artışı gözlenmemiştir (Munksgaard ve Blaakaer 2011).

Seçilmiş 13 vaka kontrol çalışmasından yaklaşık 8000 kadının dahil edildiği bir meta-analizde hastanın kendi ifade ettiği endometriozis öyküsü ile epitelyal over kanserleri (EOK) arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Berrak hücreli (OR 3.05, %95 CI 2.43-3.84), endometrioid (OR 2.04, %95 CI 1.67-2.48) ve düşük grade seröz (OR 2.11, %95 CI 1.39-3.20) EOK'de risk artışı görülürken yüksek grade seröz (OR 1.13, %95 CI 0.97-1.32) ve müsinöz (OR 1.02, %95 CI 0.69-1.50) EOK'lerinde risk artışı görülmemiştir (Pearce ve ark. 2012). Her ne kadar kontrol popülasyon ile kıyaslandığında endometriozis hastalarında over kanseri için

SIR artmış olsa da, over kanseri insidansı her iki grupta da düşüktür. Örneğin Melin ve ark.'nın kohort çalışmasında over kanseri için SIR:1.43 (%95 CI 1,19-1,71) bildirilmiştir (Melin ve ark. 2006). Hastaların ortalama takip süresi 12.7 yıldır, bu çalışmada kanser gelişme riski 12.7 yılda endometriozis hastalarında 0.027 ve kontrol grubunda 0.019 bulunmuştur. Bunun anlamı takip süresince 100 endometriozisli hastanın 3'ünde over kanseri gelişirken 100 kontrol hastasının 2'sinde over kanseri gelişmesidir.

Over kanseri riski endometriozisi ve primer infertilitesi olan kadınlarda en yüksek düzeydedir (Brinton ve ark. 2004). Bu risk oral kontraseptif haplarının kullanımı ile anlamlı olarak azaltılabilir görünmektedir (Modugno ve ark. 2004).

Öte yandan, postmenopozal hormon tedavisi veya tamoksifen kullanımı endometriozis odaklarında kanser gelişimi riskini artırabilir, ancak bu konuda veri yetersizdir (Modesitt ve ark. 2002; Bese ve ark. 2003).

Endometriozisli hastanın yaşı kanser riskini nasıl etkiler?

Japonya'da yapılan prospektif bir kohort çalışmada endometrioma tanısı konulan 6398 hasta 17 yıl izlendiğinde 46 hastada over kanseri tespit edilmiş ve endometrioması olan kadınlarda over kanseri riskinde belirgin artış bulunmuştur (SIR 8.95, %95 CI 4.12–15.3) (Kobayashi ve ark. 2007). Aynı çalışmada over kanseri riski takip süresi ile değil, endometrioma tanısı koyulduğundaki yaş ile ilişkili bulunmuştur. Endometrioma tanısı konulan yaşa göre 40-49 yaş kadınlarda SIR 8.03 (%95 CI 4.78–11.9), 50 yaş üstü kadınlarda SIR 13.2 (%95 CI 6.90–20.9) bulunmuştur (Kobayashi ve ark. 2007). Kanser gelişimi için risk faktörleri araştırıldığında >9 cm tümör çapı ve postmenopozal olmak bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (Kobayashi ve ark. 2008). Farklı bir çalışmada endometrioma nedeniyle takip edilirken malign transformasyon gösteren 18 hastada malign transformasyonun gerçekleştiği ortalama yaş 45,2 (yaş aralığı 33-66) olarak bulunmuştur (Kawaguchi ve ark. 2008). Malign transformasyon gösteren hastaların %78'i premenopozal olup, 45 yaş üstü olanlarda daha kısa latent period gözlenmiştir (Kawaguchi ve ark. 2008). Bir derlemede, 40 yaş üzeri endometriozisli kadınlarda over kanser riskinin belirgin olarak arttığı ifade edilmiştir (Kobayashi 2009).

Endometrioma boyutu kanser riski ile ilişkili midir?

Yukarıda bahsedilen çalışmada endometrioma olduğu düşünülen kitlenin çapının >9 cm olması over kanseri için bağımsız bir risk faktörü olarak gözükmektedir (Kobayashi ve ark. 2008). Over kanseri riskinin ≥ 9 cm kitlelerde 5.5 kat arttığı gözükmektedir (HR, 5.5; %95 CI, 2.1 –9.2) (Kobayashi ve ark. 2008).

Şüpheli endometriozis lezyonlarının veya endometriomaların patolojik incelemesi önerilmeli midir?

Şüpheli endometriozis lezyonları ve endometriomalardan alınan örneklerin patolojik incelemesi tanıyı doğrulamada ve altta yatan maligniteyi dışlamada yardımcıdır (Leyland ve ark. 2010).

Görüntüleme yöntemlerinde şüpheli endometriozis lezyonu ve endometriomaya rastlanılması durumunda malignite riski her hasta için bireysel olarak değerlendirilmeli ve selektif olarak histolojik inceleme için örnek alınması tavsiye edilir.

Malignite düşündürülen morfolojik kriterler var mıdır?

Kistik kitle içerisinde bir veya daha fazla kontrast madde tutulumu olan mural nodüller veya renkli Dopplerde kanlanması olan mural nodüller olması maligniteyi düşündürmektedir (Tanaka ve ark. 2000). Bu kriterlere ek olarak, T2-ağırlıklı MRI görüntülerinde kitle içinde gölgelenmenin kaybolması malignite düşündürür (Takeuchi ve ark. 2006).

Kontrast tutan, vaskülarize polipoid çıkıntılı olan veya MRI görüntülerinde kitle içinde gölgelenmesi kaybolan over kitlelerinde malignite riski nedeniyle tam onkolojik değerlendirme ve patolojik inceleme yapılması kuvvetle tavsiye edilir.

Tümör belirteçleri HE4, CA 125'in endometrioma ile over malignitelerinin ayırıcı tanısında yeri nedir?

Human epididymal antigen (HEA) 4'ün özellikle premenopozal kadınlarda epitelyal over kanserlerini pelvik endometriozis ve pelvik enflamatuar hastalıktan

ayırt etmek için Ca-125'en daha iyi bir belirteç olduğunu düşündüren veriler vardır (Takeuchi ve ark. 2006). Benign hastalığı olan 1042 kadının değerlendirildiği bir çalışmada HE4 CA-125'e oranla daha az yükselmiştir (%8'e %29, $p<0.01$). En belirgin fark endometriozisli hastalarda gözlenmiştir, HE4 sadece %3 hastada yükselirken CA 125 hastaların %67'sinde yükselmiştir ($p<0.01$) (Moore ve ark. 2012). Uterin fibroidlerde fark %8'e %26 ($p<0.01$), dermoidlerde %1'e %21 ($p<0.01$), enflamatuvar hastalıklarda %10'a %37 ($p=0.01$) olarak bulunmuştur (Moore ve ark. 2012). HE4 özellikle premenopozal hastalarda CA 125'e oranla daha nadir yükselir. On bir çalışmada toplam 3395 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde HE4'ün sensitivitesi 0.74 (%95 CI 0.72–0.76), spesifitesi 0.87 (%95 CI, 0.85–0.89) bulunmuştur. Benign hastalıkları over kanserinden ayırt etmede HE4 ölçümünün etkin olduğu vurgulanmıştır (Lin ve ark. 2013).

Endometriozisi olan kadınlar over kanseri yönünden taramalı mıdır?

Endometriozis ve spesifik tip over kanserleri arasında nedensel bir ilişki var gibi görünmektedir; ancak bu riskin boyutu oldukça düşük olup, endometriozis premalign bir lezyon olarak kabul edilmemektedir. Düşük insidansı ve etkili bir tarama testinin olmayışı nedeniyle endometriozisi olan kadınların over kanseri yönünden taranması önerilmemektedir. Endometriozis odaklarının profilaktik eksizyonunun over kanseri riskinin azalmasında faydalı olacağına dair veri yoktur. Ancak oral kontraseptif hap kullanımı tüm kullanıcılarda yumurtalık kanseri riskini azaltmaktadır (Modugno ve ark. 2004).

Referanslar

- Bese T, Simsek Y, Bese N, Ilvan S, Arvas M. Extensive pelvic endometriosis with malignant change in tamoxifen-treated postmenopausal women. *Int J Gynecol Cancer*. 2003; 13: 376-380.
- Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, Westhoff CL. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril*. 2004; 82: 405-414.
- Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Sakata M, Yamada Y, Fujita H, Saito H, Tsuneto K, Kobayashi H. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008; 34: 872-877.
- Kobayashi H. Ovarian cancer in endometriosis: epidemiology, natural history, and clinical diagnosis. *Int J Clin Oncol*. 2009; 14: 378-382.
- Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, ve ark. Ovarian endometrioma--risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 138: 187-193.
- Kobayashi H, Sumimoto K, Moniwa N, Imai M, Takakura K, Kuromaki T, Morioka E, Arisawa K, Terao T. Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int J Gynecol Cancer*. 2007; 17: 37-43.
- Leyland N, Casper R, Laberge P. Endometriosis Diagnosis and Management. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010; 32.
- Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013; 167: 81-85.
- Melin A, Sparen P, Persson I, Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod*. 2006; 21: 1237-1242.
- Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB, Gershenson DM, Wolf JK. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol*. 2002; 100: 788-795.
- Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 733-740.
- Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, Bast RC, Jr. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206: 351 e351-358.
- Munksgaard PS ve Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. *Gynecol Oncol*. 2011; 123: 157-163.
- Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, ve ark. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol*. 2012; 13: 385-394.
- Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol*. 2006; 101: 331-341.
- Takeuchi M, Matsuzaki K, Uehara H, Nishitani H. Malignant transformation of pelvic endometriosis: MR imaging findings and pathologic correlation. *Radiographics*. 2006; 26: 407-417.
- Tanaka YO, Yoshizako T, Nishida M, Yamaguchi M, Sugimura K, Itai Y. Ovarian carcinoma in patients with endometriosis: MR imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 175: 1423-1430.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18: 349-371.

ENDOMETRİOZİS ÖNLENEBİLİR Mİ?

Endometriozis için risk faktörleri nelerdir?

Endometriozis ve eşlik edebilecek otoimmün ve atopik hastalıkları engellemek için ilk olarak endometriozis risk faktörlerinin belirlenmesi gerekmektedir. Endometriozisi olan tüm kadınlara özgü klasik risk faktörleri grubu olmayıp, gelecekte klinik karakteristiklerine göre subgruplara ayrılan endometriozis olgularında risk faktörleri kategorize edilmelidir.

Fiziksel özellikler: Kızıl saç, mavi ve yeşil göz, çilli olmak gibi bazı fiziksel özellikler endometriozis ile ilişkilendirilmiştir (Woodworth ve ark.1995; Somigliana ve ark.2010).

Aile öyküsü: Birinci derece akrabalarında endometriozis olan kadınlarda genel popülasyona göre 4-10 kat daha fazla endometriozis görülmektedir (Moen and Magnus 1993). Fakat neden olarak spesifik bir gen tespit edilmemiştir. Endometriozis poligenik/multifaktöryel bir hastalık olup genlerle çevresel faktörlerin ilişkisi neticesi gelişmektedir (Matalliotakis ve ark. 2008; Layman 2013).

Menstrüel siklus özellikleri: Erken menarş (≤ 11 yaş), erken yaşta dismenore öyküsü, kısa siklus döngüsü, uzun süren menstrüasyon, düşük parite gibi menstrüasyona fazla maruziyet oluşturan durumlar da risk faktörleri olarak belirtilmektedir (Eskenazi and Warner 1997; Missmer ve ark. 2004; Treloar ve ark. 2010; Nnoaham ve ark. 2012). Fakat, menstrüel siklus özellikleri, ancak diğer semptomlar endometriozise işaret ediyorsa, tanı ve tedavi stratejilerini yönlendirmede kullanılabilir (Peterson ve ark. 2013).

Düşük BKİ: Adolesan ve erken yetişkin dönemde düşük BKİ risk faktörüdür (Ferrero ve ark. 2005; Peterson ve ark. 2013; Shah ve ark. 2013). BKİ'de her bir BİRİM artış ile endometriozis olasılığının %12-14 azaldığı ileri sürülmüştür (Hediger ve ark. 2005). Yine bel/kalça oranı 0.6 olan kadınlarda endometriozis bu oran 0.7-0.79 olan kadınlara göre 3 kat fazla gözlenmiştir (Shah ve ark. 2013).

Çevresel Faktörler: Endokrin sistemi bozan kimyasallar doğrudan gen ekspresyonunu etkileyerek ya da dolaylı yollardan hormonların etkisini, metabolizmasını, taşınmasını, üretimini, salınımını etkileyerek kadın üremesine zarar verebilmektedir. Ortaya çıkan kromatin değişiklikleri gelecek kuşaklara taşınabilmekte, birkaç kuşakta hastalığın gözlenmesine neden olabilmektedir (Edwards and Myers 2007; Jirtle and Skinner 2007).

Endometriozis patogeneğinde bu kimyasalların rolü net olarak ortaya konmamış olsa da endometriozis olgularında endokrin sistemi bozan bazı kimyasallara maruziyetin daha fazla olduğu gözlenmiştir (Simsa ve ark. 2010; Weuve ve ark. 2010).

Endokrin sistemi bozan kimyasallara embryogenez esnasında maruziyet endometriozise yatkınlığı artırırken, erişkin dönemde ortaya çıkan hormonal, immün düzensizlikler endometriozis hastalığının başlamasında tetikleyici olmaktadır (Cummings ve ark. 1996, 1999).

Endometriozise bağlı infertilite ve endometriozis riski, formaldehid, kimyasal tozlar, organik çözücüler ile maruziyeti olanlarda, tarım sektöründe, çiftlikte çalışanlarda, hosteslerde, sağlık çalışanlarında daha fazladır (Marino ve ark. 2009).

Sigara, Kafein, Alkol: Adolesan ve erişkin dönemde sigara kullanımı, tütün dumanının antiöstrojenik etkisi nedeniyle endometriozis riskinde azalma ile ilişkilidir. Öte yandan, tütün dumanında bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve dioksin de endometriozis riskini arttırmaktadır (Cramer ve ark. 1986; Sadeu ve ark. 2010; Zhang ve ark. 2011). Endometriozis hastalarında sigara alışkanlığını araştıran bir çalışmada endometriozisin formları (superfisyel peritoneal endometriozis, endometrioma, derin infiltran endometriozis) ve endometriozis evresi ile sigara alışkanlığı arasında bir ilişki bulunmamıştır (Chapron ve ark. 2010).

Kahve ve kafeinin immün sistemi etkileyerek endometriozis riskini arttırabileceği düşünülmese rağmen kafein tüketimi ile endometriozis riski arasında bir ilişki olmadığı ifade edilmiştir (Chiapparino ve ark. 2014).

Alkol östrojen düzeylerini arttırmakta, immün cevabı bozabilmektedir. Alkol tüketimi ile endometriozis arasında ilişki olduğu ifade edilmiş fakat hastalığın şiddeti ile ilişkisi net olarak ortaya konulmamıştır (Parazzini ve ark. 2013).

Allerjik, Enflamatuar ve Otoimmün Hastalık Öyküsü: Enflamatuar cevap ve seluler/humoral immünette değişiklikler prostaglandinlerin, metalloproteinazların, sitokinlerin, kemokinlerin fazla üretimine yol açarak endometriotik implantların proliferasyonu ve devamı için optimal bir ortam oluşturmaktadır. Bu durum endometriozis olgularında neden sadece ağrı değil de sinirlilik, gerginlik, anksiyete, baş ağrısı, depresyon, yorgunluk, uykusuzluk, hazımsızlık, gaz, tekrarlayan vajinit, tekrarlayan sistit, otoimmün hastalıklar, astım ve alerji de olabildiğini açıklamaktadır (Kyama ve ark. 2003; Matarese ve ark. 2003; Olovsson 2011).

Epidemiyolojik çalışmalar endometriozis ile otoimmün ve atopik hastalıklar arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Sinai ve ark. 2002). Endometriozis olgularında ilaç alerjisi, alerjik rinit, astım, alerjik hastalık aile öyküsü daha fazla görülmektedir (Mabray ve ark. 1982; Sinai ve ark. 2002; Matalliotakis ve ark. 2012). Klinik perspektiften bakıldığında, endometriozis olgularında SLE, romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar daha sık görülmektedir (Sinai ve ark. 2002; Tietjen ve ark. 2007; Seaman ve ark. 2008; Keller ve ark. 2013). Yine epidemiyolojik çalışmalar endometriozis ile ağrılı sendromlar (fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, interstisyel sistit, IBS) arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Sinai ve ark. 2002). Migren hastalarında da endometriozis prevalansı yüksek bulunmuştur. Endometriozis olgularının migren riski %30 artmıştır (Tietjen ve ark. 2007).

Obstrüktif Müllerian anomaliler: Serviksin yokluğu, malformasyona bağlı daralması ya da blokajı, vaginal agenezi, himenin imperforatus gibi retrograd menstürasyona neden olan obstrüktif Müllerian anomaliler, adolesanda endometriozis ile birliktelik göstermekte olup bu anomalilerin tedavisi endometriozisin rezolüsyonunu sağlamaktadır (Ugur ve ark. 1995; Laufer ve ark. 2003; Bricou ve ark. 2008).

Kontrasepsiyon: Endometriozis riski hayat boyu ovulatuvar siklus sayısı arttıkça artmaktadır (Missmer ve ark. 2004). KOK'ler ovulasyonu suprese etmenin yanında, endometriumun apoptotik aktivitesini arttırmaktadır. KOK'lerdeki progesterinler regurjite endometriumun implantasyonunu engellemekte, anjiogenezi ve matriks metalloproteinazların ekspresyonunu inhibe etmekte, endometriotik implantların enflamasyonunu ve takip eden immün cevabı azaltmaktadır (Meresman ve ark. 2002; Vercellini ve ark. 2003a). Öte yandan içeriğindeki östrojen, regurjite endometrial dokunun sürvini sağlayıcı bir rol oynayabilir (Di Zerega ve ark. 1980). Bu kılavuz yazıldığı sırada literatürde monofazik KOK'ler dışındaki oral kontraseptiflerin endometriozis gelişimi veya tedavisindeki etkinliği ile ilgili çalışma bulunamamıştır.

Kombine oral kontraseptiflerin endometriozisin primer önlenmesinde yeri var mıdır?

Literatürde KOK ve endometriozis ilişkisini araştıran çalışmaların bulguları çelişkilidir. KOK kullanmakta olanlarda koruyucu etki bildirilmiş fakat geçmişte KOK kullananlarda endometriozis riskinin %60 fazla olduğu ifade edilmiştir (Vercellini ve ark. 2011). Fakat bu ilişki sebepsel olmayabilir. Dismenore için NSAİİ cevap vermeyen ve KOK başlanan kadınlarda teşhis edilmemiş endometriozis mevcut olabilir. Dismenorede KOK kullanımı sonucu endometriozisin teşhisi gecikebilmektedir.

KOK, endometriozis riskini önemli boyutta etkilememektedir. Endometriozisin primer önlenmesinde KOK kullanımının önerilmesi yeterli düzeyde doğrulanmamıştır.

Sadece progesteron içeren hormonal kontraseptif kullanımının endometriozisin primer önlenmesinde yeri var mıdır?

Progesterin kullanımı ile sağlanan terapötik amenore, endometriozis yönetiminde faydalı bir yöntemdir (Fraser 2007; Belaisch 2009). Endometriozis kronik ve rekürren bir hastalık olduğundan uzun süreli hormonal tedavinin uygulanması endometriozis olgularında tavsiye edilmektedir (Belaisch 2009).

Uzun süreli gestagen tedavisinin bir formu olan LNG-IUS, lokal, intrauterin progestin etkili bir yöntem olarak endometriozis yönetiminde faydalı bir yöntemdir (Muzii 2006; Fraser 2007). LNG-IUS, endometrial atrofiyi sağlayarak, apoptotik aktiviteyi artırarak, antienflamatuar ve immünomodülatör etkileri ile endometriozise bağlı şikayetlerin tedavisinde kesin etkilidir (ESHRE Capri Workshop Group 2008; Lan ve ark. 2013). LNG-IUS, endometriozisin konservatif cerrahisi sonrası dismenore nüks riskini azaltmaktadır (Vercellini ve ark. 2003b).

İmmün sistemi destekleyen ve enflamasyonu azaltan yöntemler endometriozis gelişimini etkiler mi?

Stres; bireyin immünolojik sağlığını etkilemektedir. Endometriozisde hücrel immünite bozulmakta, ektopik endometrial implantların gelişimini kolaylaştırmaktadır (Christodoulakos ve ark. 2007). Stresli meslekleri olan kadınlarda siklus süresi daha kısa olup bu da endometriozis için bir risk faktörüdür (Fenster ve ark. 1999; Wang ve ark. 2004). Stresin endometriozis gelişiminde nedensel veya şiddetlendirici etkisi net ayırt edilemese de endometriozisin önlenmesine multidisipliner yaklaşımda stres azaltıcı psikolojik, davranışsal yöntemler de yer almalıdır.

Endometriozisin primer önlenmesinde antienflamatuar, antioksidan, antianjiyogenik ajanların yeri var mıdır?

Retinoik asit, COX-2 inhibitörleri, TNF-alfa inhibitörleri, D vitamini, Magnezyum, Kalsiyum, Simvastatin, Pentoksifilin, Zerdeçal (doğal bir polifenolik sarı renkli madde olup köri, hardal gibi çeşitli gıdalarda tat ve renk verici madde) enflamatuar belirteç düzeylerini etkileyerek antienflamatuar etkinlik gösterdiğinden eksperimental çalışmalarda endometriozis önlenmesinde ve tedavisinde potansiyel kullanımı olabileceği ileri sürülmüştür (D'Angelo ve ark. 1992; Balasch ve ark. 1997; Matsuzaki ve ark. 2004; Agic ve ark. 2007; Somigliana ve ark. 2007; Bruner-Tran ve ark. 2009; Swarnakar and Paul 2009, Altan ve ark. 2010; Jana ve ark. 2012; Lu ve ark. 2012; Mariani ve ark. 2012; Wieser ve ark. 2012; Harris ve ark. 2013).

Antioksidan ajanlardan melatonin, statinler, zerdeçalın deneysel çalışmalarda endometriotik lezyonların önlenmesi ve regresyonunda etkili olabileceği, endometriotik implantların tutunmasını ve gelişmesini engelleyerek, endometriozisten koruyabileceği ileri sürülmüştür (Paul ve ark. 2008; Bruner-Tran ve ark. 2009; Swarnakar and Paul 2009; Jana ve ark. 2012).

Endometriozis anjiyogenез bağımlı bir hastalıktır. Deneysel modellerde antianjiyogenik ajanlardan sorafenib, yeşil çayın endometriotik implantların gelişimini, büyümesini ve anjiyogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (Hull ve ark. 2009; Xu ve ark. 2009; Moggio ve ark. 2012; Wang ve ark. 2013). Resveratrol, üzüm, kırmızı şarap, fındık, çeşitli meyvelerde bulunan, proliferasyon, apoptosis ve oksijen radikal oluşumunu etkileyen bir fitokimyasal bileşiktir. Yeni mikrovasküler gelişimi suprese etmektedir (Chen and Tseng 2007, Rudzitis-Auth ve ark. 2013). Bu doğal maddelerin endometriozis önleyici ajan olarak potansiyel kullanımı söz konusu olabilir.

Antienflamatuar, antioksidan ve antianjiyogenik ajanların endometriozisde kullanımı henüz deneysel düzeydedir, ileride potansiyel kullanımı söz konusu olabilir.

Gebelik, Doğum, Laktasyon; Gebelikte beslenme ve çevresel faktörlerin endometriozisin primer önlenmesinde yeri var mıdır?

İnfertilite endometriozis için önemli bir risk faktörüdür (Peterson ve ark. 2013). İnfertil kadınlarda endometriozis, fertil kadınlara göre 6-8 kat daha fazla görülmektedir (Verkauf 1987). Gebelik, artmış progesteron seviyesi ile endometriotik lezyonların büyümesini ve enflamasyonunu suprese etmektedir. Multipar kadınlarda parite ve laktasyon süresi, düşük endometriozis riski ile ilişkilidir (Missmer ve ark. 2004). Multipar kadınlarda, canlı doğan çocuk sayısı ve laktasyon süresi ile risk azalmaktadır (Missmer ve ark. 2004). Endometriozis nüks oranı vajinal doğum yapan kadınlarda nulliparlara ve sezaryen ile doğum yapanlara göre daha düşük bulunmuştur (Bulletti ve ark. 2010).

Laktasyon esnasında maternal depolardan toksik kimyasallar atılmaktadır, laktasyon süresi uzadıkça daha fazla toksin atılmakta, meme kanseri

endometriozis riski muhtemelen azalmaktadır. Emzirmenin faydalarından birisi azalmış meme kanseri riski, endometriozis nüks riskinde azalmadır. Son 5 yıl içerisinde çocuğu olan ve emziren endometriozis olgularında endometriozis nüks riski azalmaktadır (Missmer ve ark. 2004).

Gebelik esnasında beslenme ya da kimyasallara maruziyet ile ilgili olarak literatür özetlenirse embriyogenez esnasında endokrin sistemi bozan kimyasallara maruziyet endometriozise yatkınlığı arttırmakta, fakat hastalığın başlaması için erişkin dönemde hormon, immün düzensizlikler ya da yine endokrin sistemi bozan kimyasallara maruziyet gerekmektedir (Cummings ve ark. 1999).

Barker hipotezine göre, erken gelişim dönemlerinde özellikle intrauterin hayatta, kötü etmenler muhtemelen epigenetik mekanizmalarla fizyoloji ve metabolizmada kalıcı değişikliklere sebep olarak erişkin dönemde hastalık riskini arttırmaktadır (Dexinger and Whitelaw 2012). Endometriozis ile ilgili olarak, gebelikte bisphenol-A maruziyeti olduğunda artmış östrojen sensitivitesi geliştiği bildirilmiştir. Örneğin diş dolguları bisphenol-A içermektedir (Taylor 2008).

Gebelikte, intrauterin hayatta iken endometriozisin önlenmesine yönelik bilgiler henüz net değildir.

Endometriozisin primer önlenmesinde diyetin yeri var mıdır?

Yüksek meyve ve sebze tüketimi, antioksidandan zengin olduğundan immün sistemin fonksiyonunu arttırmakta ve serbest radikallere bağlı hasarı engellemektedir (Parazzini ve ark. 2004). Bazı çalışmalarda bitkisel ağırlıklı, lif oranı yüksek diyetin östrojen ekskresyonunu arttırarak endometriozis riskini azalttığı bildirilmiştir (Armstrong ve ark. 1981; Kaneda ve ark. 1997). Yüksek yağ içerikli diyetin ise estradiol seviyelerini arttırdığı ifade edilmiştir (Longcope ve ark. 1987; Kaneda ve ark. 1997). Dolayısıyla yağ içeriği düşük, lif oranı yüksek diyetin endometriozis riskini etkileyebileceği ileri sürülmüştür. Balık yağı tüketiminin endometriozis önlenmesinde faydası ise bilimsel olarak desteklenmemiştir. Lahana, karnabahar, brokoli, brüksel lahanası östrojeni azaltan gıdalar olup yoğun tüketilmesi önerilmiştir (Zeligs 1998).

Çalışmalardan elde edilen data diyetle yağ alımının endometriozis riski ile ilişkisinin klinik olarak anlamlı olmadığını göstermektedir (Missmer ve ark. 2010; Trabert ve ark. 2011).

Bitkisel içerikli, lif oranı yüksek, yağ oranı düşük diyetin endometriozis riskini azalttığı bildirilmekle birlikte diyetin endometriozis riski üzerine etkisi ileri çalışmalarla değerlendirildikten sonra endometriozis önlenmesinde diyet modifikasyonları ile ilgili stratejiler belirlenmelidir.

Fiziksel aktivite; endometriozisin primer önlenmesinde fiziksel aktivitenin yeri var mıdır?

Düzenli fiziksel aktivite seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini arttırarak östrojen seviyesini azaltmakta, antienflamatuar/antioksidan sitokin düzeylerini arttırmakta, böylece östrojen bağımlı bir hastalık olan endometriozis için koruyucu etki göstermektedir (Dhillon and Holt 2003; Missmer and Cramer 2003). Düzenli egzersizin endometriozis riskinde %40-80 azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (Cramer ve ark. 1986; Dhillon and Holt 2003). Haftada 3 kere veya daha fazla, 30 dak ya da daha uzun süreli, 2 yıl boyunca yılda 10 ay ya da daha fazla süreli düzenli egzersizin endometrioma riskini %70 azalttığı bildirilmiştir (Dhillon and Holt 2003). Düzenli fiziksel aktivite ile endometriozis riski arasındaki ters ilişki kuvvetli olmamakla birlikte mevcuttur (Vitonis ve ark. 2010). Diğer yandan 12-21 yaşlarında, özellikle erken adolesan dönemde yoğun fiziksel aktivitenin endometriozis riskini arttırabildiği ileri sürülmüştür (Vitonis ve ark. 2009).

Endometriozis kendiliğinden geriler mi?

Gebeliğin endometriozis ve endometrioma için faydalı etkisi olduğu, doğum sonrası endometrioma kistlerinin tespit edilemeyecek boyutlara gerileyebildiği ifade edilmiştir (Benaglia ve ark. 2013).

Sonuç olarak, literatürde endometriozisin primer önlenmesine yönelik bilgiler henüz net değildir. Öte yandan endometriozis sistemik enflamatuar, endokrin, immünolojik bir hastalık olarak değerlendirildiğinde, önlenmesinde kullanılabilecek yoğun klinik ve bilimsel bilgi mevcuttur.

Tablo 3. Endometriozis ile İlişkili Risk Faktörleri

Yüksek Kalite Kanıt	Orta Kalite Kanıt	Düşük Kalite Kanıt
<i>Müllerian Anomaliler (retrograd menstrüasyona neden olan obstruktif anomaliler)</i>	<i>Aile Öyküsü</i>	<i>Fiziksel özellikler (kızıl saç, mavi ve yeşil göz, çilli olmak)</i>
<i>İnfertilite</i>	<i>Menstrüel siklus karakteristikleri (erken menarş, erken yaşta dismenore öyküsü, kısa siklus döngüsü, uzun süren menstrüasyon)</i>	<i>Bitkisel ağırlıklı, lif oranı yüksek, yağ oranı düşük diyet</i>
<i>Düşük Parite</i>	<i>Düşük BKİ, düşük bel kalça oranı</i>	<i>Sigara</i>
	<i>Kimyasallara maruziyet</i>	<i>Kafein</i>
	<i>Alkol</i>	<i>Antiinflamatuvar ajanlar</i>
	<i>KOK</i>	<i>Antioksidan ajanlar</i>
	<i>Progestinler, LNG-IUS</i>	<i>Antianjiojenik ajanlar</i>
	<i>Laktasyon süresi</i>	<i>Myom varlığı</i>
	<i>Allerjik, enflamatuvar ve otoimmün hastalık öyküsü</i>	
	<i>Fiziksel aktivite</i>	

Referanslar

Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfier MM, Diedrich K, Friedrich M, Taylor RN, Hornung D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci.* 2007; 14: 486-497

Altan ZM, Denis D, Kagan D, Grund EM, Palmer SS, Nataraja SG. A long-acting tumor necrosis factor alpha- binding protein demonstrates activity in both in vitro and in vivo models of endometriosis. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 334: 460-466

Armstrong BK, Brown JB, Clarke HT, Crooke DK, Hähnel R, Masarei JR, Ratajczak T. Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 1981; 67: 761-767

Balasch J, Creus M, Fabregas F, Carmona F, Martínez-Román S, Manau D, Vanrell JA. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 1997; 12: 2046-2050

Belaisch J. Progestins and medical treatment of endometriosis - physiology, history and society. *Gynecol Endocrinol.* 2009; 25: 751-756

Benaglia L, Somigliana E, Calzolari L, Busnelli A, Cardellicchio L, Ragni G, Fedele L. The vanishing endometrioma: the intriguing impact of pregnancy on small endometriotic ovarian cysts. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29: 863- 866

Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: Why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138: 127-134

Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin Protects against the Development of Endometriosis in a Nude Mouse Model. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 2489-2494

Bulletti C, Montini A, Setti PL, Palagiano A, Ubaldi F, Borini A. Vaginal parturition decreases recurrence of endometriosis. *Fertil Steril.* 2010; 94: 850-855

Chapron C, Souza C, de Ziegler D, Lafay-Pillet MC, Ngô C, Bijaoui G, Goffinet F, Borghese B. Smoking habits of 411 women with histologically proven endometriosis and 567 unaffected women. *Fertil Steril.* 2010; 94: 2353-2355

Chen Y, Tseng SH. Review. Pro- and anti-angiogenesis effects of resveratrol. *In Vivo.* 2007; 21: 365-370

Chiaffarino F, Bravi F, Cipriani S, Parazzini F, Ricci E, Viganò P, La Vecchia C. Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2014 Jan 31 [Epub ahead of print]

Christodoulakos G, Augoulea A, Lambrinouadaki I, Sioulas V, Creatsas G. Pathogenesis of endometriosis: the role of defective 'immunosurveillance'. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2007; 12: 194-202

Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *JAMA.* 1986; 255: 1904-1908

Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: time-dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996; 138: 131-139

Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci.* 1999; 52: 45-49

D'Angelo EK, Singer HA, Rembold CM. Magnesium relaxes arterial smooth muscle by decreasing intracellular Ca²⁺ without changing intracellular Mg²⁺. *J Clin Invest.* 1992; 89: 1988-1994

Daxinger L, Whitelaw E. Understanding transgenerational epigenetic inheritance via the gametes in mammals. *Nat Rev Genet.* 2012; 13: 153-162

Dhillon PK, Holt VL. Recreational physical activity and endometrioma risk. *Am J Epidemiol.* 2003; 158: 156-164

Di Zerega GB, Barber DL, Hodgen GD. Endometriosis: role of ovarian steroids in initiation, maintenance and suppression. *Fertil Steril.* 1980; 33: 649-653

Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect.* 2007;115: 1264-1270

ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update.* 2008; 14:197-208

Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997; 24: 235-258

Fenster L, Waller K, Chen J, Hubbard AE, Windham GC, Elkin E, Swan S. Psychological stress in the workplace and menstrual function. *Am J Epidemiol.* 1999; 149: 127-134

Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 121: 94–98

Fraser IS. The promise and reality of the intrauterine route for hormone delivery for prevention and therapy of gynecological disease. *Contraception.* 2007; 75: S112-7

Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013; 177: 420-430

Hediger ML, Hartnett J, Buck Louis. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril.* 2005; 84: 1366-1374

Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BD, Fan TP, Smith SK. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 2889-2899

Jana S, Rudra DS, Paul S, Snehasikta S. Curcumin delays endometriosis development by inhibiting MMP-2 activity. *Indian J Biochem Biophys.* 2012; 49: 342-348

Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 2007; 8: 253–262

Kaneda N, Nagata C, Kabuto M, Shimizu H. Fat and fiber intakes in relation to serum estrogen concentration in premenopausal Japanese women. *Nutr Cancer.* 1997; 27: 279-283

Keller JJ, Liu SP, Lin HC. A case-control study on the association between rheumatoid arthritis and bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *NeuroUrol Urodyn.* 2013; 32: 980-985

Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocr.* 2003; 1: 1-9

Lan S, Ling L, Jianhong Z, Xijing J, Lihui W. Analysis of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with endometriosis. *J Int Med Res.* 2013; 41: 548-558

Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent Endometriosis: Diagnosis and Treatment Approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003; 16: S3-11

Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing. *Mol Cell Endocrinol.* 2013; 370: 138-148

Longcope C, Gorbach S, Goldin B, et al. The effect of a low fat diet on estrogen metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64: 1246–1250

Lu D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; CD007677

Mabray CR, Burditt ML, Martin TL, Jaynes CR, Hayes JR. Treatment of common gynecologic-endocrinologic symptoms by allergy management procedures. *Obstet Gynecol.* 1982; 59: 560-564

Mariani M, Viganò P, Gentilini D, Camisa B, Caporizzo E, Di Lucia P, Monno A, Candiani M, Somigliana E, Panina-Bordignon P. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod.* 2012; 27: 2010-2019

Marino JL, Holt VL, Chen C, Davis S. Lifetime occupational history and risk of endometriosis. *Scand J Work Environ Health.* 2009; 35: 233–240

Mataliotakis IM, Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G, Mahutte NG. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 278: 507-511

Mataliotakis I, Cakmak H, Mataliotakis M, Kappou D, Arici A. High rate of allergies among women with endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2012; 32: 291-293

Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends in Molecular Medicine.* 2003; 9: 223-228

Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Dallel R, Okamura K, and Mage G. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of ectopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertil Steril.* 2004; 82: 1609–1615

Meresman GF, Auge L, Baranao RI, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C. Oral contraceptive suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002; 77: 1141–1147

Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003; 30: 1-19

Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, Hunter DJ. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol.* 2004; 11: 965-974

Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, Barbieri RL, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod.* 2010; 25: 1528–1535

Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993; 72: 560-564

Moggio A, Pittatore G, Cassoni P, Marchionni GL, Revelli A, Bussolati B. Sorafenib inhibits growth, migration, and angiogenic potential of ectopic endometrial mesenchymal stem cells derived from patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 2012; 98: 1521-1530

Muzii L. Medicated intrauterine systems for treatment of endometriosis-associated pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006; 13: 535-538

Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta analysis of case-control studies. *Fertil Steril.* 2012; 98: 702-712

Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update. *Am J Reprod Immun.* 2011; 66: 101-104

Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, Benzi G, Fedele L. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1755-1759

Parazzini F, Cipriani S, Bravi F, Pelucchi C, Chiaffarino F, Ricci E, Viganò P. A metaanalysis on alcohol consumption and risk of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209: 106.e1-10.

Paul S, Sharma AV, Mahapatra PD, Bhattacharya P, Reiter RJ, Swarnakar S. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res.* 2008; 44: 439-449

Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, Stanford JB, Varner MW, Kennedy A, Chen Z, Sun L, Fujimoto VY, Hediger ML, Buck Louis GM; ENDO Study Working Group. Risk factors associated with endometriosis: importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: 451.e1-11

Rudzitis-Auth J, Menger M, Laschke MW. Resveratrol Is a Potent Inhibitor of Vascularization and Cell Proliferation in Experimental Endometriosis. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1339-1347

Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S, Foster WG. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol.* 2010; 40: 633–652

Seaman SE, Ballard KD, Wright JT, de Vries CS. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study- part 2. *BJOG.* 2008; 115: 1392-1396

Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod.* 2013; 28: 1783-1792

Simsa P, Mihalýi A, Schoeters G, Koppen G, Kyama CM, Den Hond EM, Fülöp V, D'Hooghe TM. Increased exposure to dioxin-like compounds is associated with endometriosis in a case-control study in women. *Reprod Biomed Online.* 2010; 20: 681–688

Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod.* 2002; 17: 2715-2724

Somigliana E, Panina-Bordignon P, Murone S, Di Lucia P, Vercellini P, Viganò P. Vitamin D reserve is higher in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2007; 22: 2273-2278

Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Gentilini D, Parazzini F, Benaglia L, Vercellini P, Fedele L. 'Here comes the sun': pigmentary traits and sun habits in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2010; 25: 728-733

Swarnakar S, Paul S. Curcumin arrests endometriosis by downregulation of matrix metalloproteinase-9 activity. *Indian J Biochem Biophys.* 2009; 46: 59-65

Taylor HS. Endocrine disruptors affect developmental programming of HOX gene expression. *Fertil Steril.* 2008; 89: e 57-58

Tietjen GE, Bushnell CD, Herial NA, Utley C, White L, Hafeez F. Endometriosis is associated with prevalence of comorbid conditions in migraine. *Headache*. 2007; 47: 1069-1078

Trabert B, Peters U, De Roos AJ, Scholes D, Holt VL. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *Br J Nutr*. 2011; 105: 459-467

Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: 534.e1-6

Ugur M, Turan C, Mungan T, Kuşçu E, Senöz S, Ağış HT, Gökmen O. Endometriosis in association with müllerian anomalies. *Gynecol Obstet Invest*. 1995; 40: 261-264

Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update*. 2003a; 9: 387-396

Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Aimi G, Zaina B, Crosignani PG. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril*. 2003b; 80: 305-309

Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011; 17: 159-170

Verkauf BS. The incidence, symptoms, and signs of endometriosis in fertile and infertile women. *J Fla Med Assoc*. 1987; 74: 671-675

Vitonis AF, Maruti SS, Hankinson SE, Hornstein MD, Missmer SA. Adolescent physical activity and endometriosis risk. *J Endometriosis*. 2009; 1: 157-163

Vitonis AF, Hankinson SE, Hornstein MD, Missmer SA. Adult physical activity and endometriosis risk. *Epidemiology* 2010;21:16-23

Wang L, Wang X, Wang W, Chen C, Ronnennberg AG, Guang W, Huang A, Fang Z, Zang T, Wang L, Xu X. Stress and dysmenorrhoea: a population based prospective study. *Occup Environ Med*. 2004; 61: 1021-1026

Wang CC, Xu H, Man GC, Zhang T, Chu KO, Chu CY, Cheng JT, Li G, He YX, Qin L, Lau TS, Kwong J, Chan TH. Prodrug of green tea epigallocatechin-3-gallate (Pro-EGCG) as a potent anti-angiogenesis agent for endometriosis in mice. *Angiogenesis*. 2013; 16: 59-69

Weuve J, Hauser R, Calafat AM, Missmer SA, Wise LA. Association of exposure to phthalates with endometriosis and uterine leiomyomata: findings from NHANES, 1999-2004. *Environ Health Perspect*. 2010; 118: 825-828

Wieser F, Wu J, Shen Z, Taylor RN, Sidell N. Retinoic acid suppresses growth of lesions, inhibits peritoneal cytokine secretion, and promotes macrophage differentiation in an immunocompetent Mouse model of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 97: 1430-1437

Woodworth SH, Singh M, Yussman MA, Sanfilippo JS, Cook CL, Lincoln SR. A prospective study on the association between red hair color and endometriosis in infertile patients. *Fertil Steril*. 1995; 64: 651-652

Xu H, Lui WT, Chu CY, Ng PS, Wang CC, Rogers MS. Anti-angiogenic effects of green tea catechin on an experimental endometriosis mouse model. *Hum Reprod*. 2009; 24: 608-618

Zeligs MA. Diet and estrogen status: the cruciferous connection. *Journal of Medicinal Food*. 1998; 1: 67-82

Zhong Y, Carmella SG, Upadhyaya P, Hochalter JB, Rauch D, Oliver A, Jensen J, Hatsukami D, Wang J, Zimmerman C, Hecht SS. Immediate consequences of cigarette smoking: rapid formation of polycyclic aromatic hydrocarbon diol epoxides. *Chem Res Toxicol*. 2011; 24: 246-252.

ADENOMYOZİS

Adenomyozis nedir ve ne sıklıkta görülür?

Adenomyozis, ektojik endometrial stroma ve glandlerin myometrium içinde farklı derinliklerde bulunması ile karakterize selim karakterde bir patolojik durumdur (Benagiano ve Brosens 2006).

Adenomyozis reproduktif çağıdaki kadınların %1-20'sinde görülmektedir (Garcia ve Isaacson 2011). Derin endometriozis olgularının %50'sinde adenomyozis mevcuttur (Lazzeri ve ark. 2014). Endometriozis olgularının %20'sinde adenomyozis eşlik ettiği gösterilmiştir (Di Donato ve ark. 2014).

Klasik olarak bilinen adenomyozis tanısının histerektomi spesimeninde histolojik inceleme ile konulabildiğidir.

Adenomyozis ile ilişkili risk faktörleri nelerdir?

Yaş 40-50 olması, multiparite, uterin cerrahi öyküsü, tamoxifen tedavisi, irregüler adet düzeni, kronik sigara kullanımı (>10 yıl) adenomyozis için risk faktörleridir (Parazzini ve ark. 1997; Shrestha 2012).

Hangi semptomlar adenomyozis düşündürür?

Dismenore, menoraji, kronik pelvik ağrı adenomyozis tanısını akla getirebilir fakat non-spesifikdir (Shrestha ve Sedai 2012). Disparoni olmadan şiddetli dismenore olması ve beraberinde irregüler/yoğun adet kanamalarının olması kuvvetle adenomyozis düşündürür (Shrestha ve Sedai 2012; Li ve ark. 2014).

Adenomyozis nasıl tanınabilir?

Adenomyozis genellikle asemptomatiktir. Adenomyozis ilişkili semptomlar ağrı (dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı) ve menometroraji (çoğunlukla menoraji) olup non-spesifikdir. Bu sebeple klinik tanısı zordur. Pelvik ağrı, dismenore ve tedaviye dirençli menoraji özellikle 35 yaş sonrası başlamışsa adenomyozis

düşündürmelidir. Adenomyozisin klinik tanısında pelvik muayenede homojen büyük uterus tanısı düşündürülebilir. Fakat olguların %35-50'sinde birlikte leiomyom da mevcuttur (Azziz 1989; Bazot ve ark. 2002). Tanıda kullanılan görüntüleme yöntemleri MRI, TVS ve 3D-TV'S'dir.

Adenomyozis tanısında MRI yeri nedir?

Tanıda kullanılan en güvenilir görüntüleme yöntemi MRI'dir. Fakat tanı amaçlı MRI önerilmemekte olup sadece eşlik eden uterin patolojilerin varlığında önerilebilir. MRI, uterin zonal anatomiye göstermekte olup, junctional zone kalınlığının artmasında (normalde 2-8 mm) adenomyozis düşünülebilir. Fakat menstrüel siklusda junctional zone kalınlığı değişim göstermektedir, yine myometrial kontraksiyonlar ve hormonal tedavi adenomyozis MRI görüntüsünde değişimlere yol açabilir. Junctional zone kalınlığı 12 mm üzeri ise adenomyozis kuvvetle muhtemeldir (Reinhold ve ark. 1998; Bazot ve ark. 2001; Novellas ve ark. 2011). Yine fokal adenomyoma tanısında da MRI doğruluğu yüksektir. Adenomyozis tanısında MRI doğruluk oranı %85-90'dır (Reinhold ve ark. 1996; Novellas ve ark. 2011).

Adenomyozis tanısında transvajinal sonografinin yeri nedir?

TVS, adenomyozis tanısında güvenle kullanılabilir. Adenomyozisin sonografik bulguları irregüler, özellikle arka duvarda myometrial kistik alanlar, arka duvarı daha geniş büyük uterus, kenara itilmiş uterin kavite, ekojenik lineer çizgilenmeler, kontur anomalileri ve kitle etkisi olarak ifade edilebilir (Reinhold ve ark. 1995; Kepkep ve ark. 2007). Adenomyozis tanısında TVS sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşüktür (Meredith ve ark. 2009). Adenomyozis tanısında TVS doğruluk oranı %71'dir (Hanafi 2013).

3D TVS özellikle junctional zone değerlendirmesinde ve dolayısıyla adenomyozis tanısında kullanılmaktadır. 3D TVS ile adenomyozis tanısında doğruluk oranı %90 olarak bildirilmiştir (Luciano ve ark. 2013).

Myom ve fokal adenomyom ayırıcı tanısı preoperatif yapılabilir mi?

MRI adenomyozis tanısında ve myoma uteri ile ayırıcı tanısında faydalıdır (Byun ve ark.1999). TVS'nin adenomyozis tanısında sensitivitesi yüksek spesifitesi düşük olmasına rağmen kombine leiomyoma ve adenomyozis tanısında doğruluğu yüksektir (Hanafi 2013).

Adenomyozis ağrıya neden olur mu?

Adenomyozisde en sık rastlanan şikayetlerden birisi dismenoredir, sıklığı %70-80'lerdedir (Li ve ark. 2014). Fakat eşzamanlı endometriozis varlığı bu ilişkinin değerlendirilmesini zorlaştırır. Dismenore ve kronik pelvik ağrısı olan bir kadında muayenede büyük uterus tespit edildiğinde adenomyozis akla gelmelidir. Myomato uterusu olan bir kadında ağrı şikayetleri ön planda ise adenomyozisin birlikteliği sözkonusu olabilir. Fokal adenomyozis sayısı ve adenomyozisde myometrial tutulum derinliği arttıkça dismenore görülme sıklığı artmaktadır (Levgur ve ark. 2000). Disparoni olmaksızın şiddetli dismenore kuvvetle adenomyozis düşündürür.

Adenomyozis menorajiye neden olur mu?

Adenomyozis menoraji ilişkisini değerlendiren literatürde eşlik eden myom varlığının ilişkiyi değerlendirmeyi zorlaştırdığı belirtilmektedir (Naftalin ve ark. 2014). Adenomyozis varlığından ziyade şiddetinin menoraji ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Naftalin ve ark. 2014). Adenomyozisde myometrial tutulumun derinliği menoraji ile ilişkili bulunmuştur (Levgur ve ark. 2000). Sonuç olarak literatürde adenomyozis-menoraji ilişkisi üzerinde fikir birliği yoktur (Naftalin ve ark. 2014).

Adenomyozis infertiliteye neden olur mu? İnfertil olgularda adenomyozis araştırılmalı mıdır?

Adenomyozis olgularının önemli bir kısmında endometriozis de eşlik ettiğinden fertilite problemine yol açtığı konusu tartışmalıdır. Fakat infertiliteye katkısı olduğu ifade edilmektedir (Gordts ve ark. 2008; Campo ve ark. 2012; Tomassetti

ve ark. 2013). İnfertilite nedeniyle değerlendirilen çiftlerde adenomyozis teşhis ve tedavisinin yeri olmadığı da ileri sürülmüştür (Maheshwari ve ark. 2012). Özetle, bu konuda görüş birliği yoktur.

Adenomyozisin IVF sonuçlarına etkisi var mıdır?

Adenomyozisin IVF sonuçlarına etkisi tartışmalı olmakla birlikte yeni bir meta-analizde adenomyozisin IVF sonuçlarını negatif yönde etkilediği ifade edilmiştir (Vercellini ve ark. 2014). Klinik gebelik ve implantasyonu azaltmakta, erken gebelik kaybı riskini arttırmaktadır (Thalluri ve Tremellen 2012; Vercellini ve ark. 2014; Yan ve ark. 2014). Bu sebeple yardımla üreme tedavilerine geçmeden önce adenomyozis açısından değerlendirme yapılması önerilmektedir (Vercellini ve ark. 2014). Yardımla üreme tedavilerine geçmeden önce adenomyozis olgularında uzun süre down-regulasyon yapılmasının da faydalı olabileceği ileri sürülmektedir (Vercellini ve ark. 2014). Tedavi öncesi en az üç ay GnRH agonist tedavisi ile down-regulasyon uygulandığında IVF başarıları artmaktadır (Mijatovic ve ark. 2010).

Eşzamanlı endometriozis yine önemli bir faktördür. Diğer taraftan TVS ile adenomyozis tanısı konulan asemptomatik kadınlarda implantasyon oranlarının etkilenmediği ileri sürülmüştür (Benaglia ve ark. 2014).

Adenomyozis tedavisi IVF başarı oranını artırır mı?

Adenomyomektomi, uterus koruyucu adenomyozis cerrahisi olup mümkün olan maksimum myometrial doku korunarak yapıldığında dismenorenin ve menorajinin azaldığı, gebelik oranlarının iyileştiği ileri sürülmüştür (Wang ve ark. 2009; Osada ve ark. 2011; Grimbizis ve ark. 2014). Adenomyomektomi, subfertilitesi olan, IVF başarısızlıkları olan adenomyozis olgularında fertilitiyi arttırabilir (Pepas ve ark. 2012; Kishi ve ark. 2014). Özellikle 39 yaş ve altı grupta IVF başarısızlıkları sonrası laparoskopik adenomyomektomi gebelik oranlarını arttırabilir (Kishi ve ark. 2014).

Adenomyozis tedavisinde uygulanan yöntemler nelerdir?

Adenomyozis tedavisi semptomlara, şiddetine ve fertilitate isteğine göre şekillenmektedir. Asemptomatik adenomyozis takip ve tedavi edilmesi önerilmemektedir.

Cerrahi tedavi

Semptomatik olan ve fertilitatesini tamamlamış kadınlarda tedavi histerektomidir. Semptomatik olgularda bir minimal invazif yöntem olarak uterin arter embolizasyonu alternatif olabilir (Liang ve ark. 2012). MRI eşliğinde fokuslanmış ultrason cerrahisi de termal ablatif etkisi olan minimal invazif bir yöntemdir (Fukunishi ve ark. 2008). Menoraji şikayeti olan adenomyozis olgularında yine minimal invazif bir yöntem olarak histeroskopik endometrial rezeksiyon/destrüksiyon/ablasyon teknikleri kısa dönemde etkili olabilir. Bu yöntem fertilitate arzusu olmayan, izole menoraji şikayeti olan adenomyozis olgularında histerektomiye alternatif olarak düşünülebilir (Preutthipan and Herabutya 2010).

İnfertil 39 yaş altı kadınlarda uterus koruyucu (laparoskopik) adenomyomektomi, fertilitiyi arttırabilir (Pepas ve ark. 2012; Kishi ve ark. 2014). Adenomyozisde uterus koruyucu cerrahi tedavi yöntemleri komplet adenomyomektomi ve sitoreduktif/inkomplet adenomyoma rezeksiyonu olarak ikiye ayrılmış ve her ikisi de dismenore, menoraji ve gebelik oranları için etkin bulunmuştur (Grimbizis ve ark. 2014).

Medikal tedavi

Semptomatik olgularda kullanılan medikal tedavi ajanları NSAİİ, LNG-IUS, GnRH agonistleri, aromataz inhibitörleri ve progestinlerdir (Cho ve ark. 2008; Schweppe 2009; Badawy ve ark. 2012).

LNG-IUS, literatürde en başarılı bulunan medikal tedavi yöntemidir. Dismenore ve menoraji şikayetleri anlamlı düzeyde düzelmekte, uterus volumu azalmaktadır (Cho ve ark. 2008).

Adenomyozise bağlı dismenore ve menoraji tedavisinde medikal ajanların kullanımı, özellikle LNG-IUS'in etkin olduğuna dair orta kalitede kanıt vardır ve kılavuz hazırlama kurulu adenomyozis tedavisinde kullanılmaları yönünde kuvvetli tavsiyede bulunmaktadır.

Adenomyozis kanser ile ilişkili midir?

Malign olguların patoloji spesimenlerinde adenomyozis en sıklıkla endometrioid adenokarsinom ile ilişkili bulunmuştur (Musa ve ark. 2012). Adenomyozis ile birlikteliği olan endometrial kanser düşük grade, hormon kullanım öyküsü, negatif lenf nodları ve iyi prognoz ile ilişkilidir (Musa ve ark. 2012). Adenomyozisin malign transformasyonu çok nadir bir durumdur.

Adenomyozis gebelik komplikasyonlarını arttırır mı?

Adenomyozis olgularında, gebelik esnasında erken gebelik kaybı, erken doğum, gelişme geriliği, hipertansiyon ve plasenta yapışma anomalileri gibi gebelik komplikasyonları %70'e varan oranlarda bildirilmiştir (Minegishi ve ark. 2014). Diffuz adenomyozisde gebelik komplikasyonları fokal adenomyozise göre daha siktir. Adenomyozis cerrahisi sonrası gebelik komplikasyonları özellikle diffuz tipte azalmaktadır (Minegishi ve ark. 2014). Fakat adenomyozis cerrahisi sonrası gebelikler tüm trimesterlerde rüptür açısından yakın takip edilmelidir. Gebelikte uterus rüptür riski çok yüksek olmamasına rağmen (%0.4) takiplerde akılda tutulmalıdır (Nikolaou ve ark. 2013).

Referanslar

- Azziz R. Adenomyozis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1989; 16: 221-235.
- Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyozis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91:489-495.
- Bazot M, Cortez A, Daraï E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, Uzan S. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyozis: correlation with histopathology. *Hum Reprod.* 2001; 16:2427-2433.
- Bazot M, Daraï E, Rouger J, Detchev R, Cortez A, Uzan S. Limitations of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyozis, with histopathological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20: 605-611.
- Benagiano G, Brosens I. History of adenomyozis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 449-463.
- Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, Somigliana E, Fedele L. Asymptomatic adenomyozis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online.* 2014 Aug 12. [Epub ahead of print]
- Byun JY, Kim SE, Choi BG, Ko GY, Jung SE, Choi KH. Diffuse and focal adenomyozis: MR imaging findings. *Radiographics.* 1999; 19: S161-170.
- Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyozis and infertility. *Reprod Biomed Online.* 2012; 24: 35-46.
- Cho S, Nam A, Kim H, Chay D, Park K, Cho DJ, Park Y, Lee B. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyozis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 373.e1-7.
- Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, Leonardi D, Bertoldo V, Monti G, Raimondo D, Seracchioli R. Prevalence of adenomyozis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014; 181C: 289-293.
- Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, Yamaguchi K, Maeda T, Kaji Y. Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyozis: analysis of 20 cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008; 15: 571-579.
- Garcia L, Isaacson K. Adenomyozis: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18: 428-437.
- Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyozis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online.* 2008; 17: 244-248.
- Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyozis. *Fertil Steril.* 2014;101:472-487.Hanafi M. Ultrasound diagnosis of adenomyozis, leiomyoma, or combined with histopathological correlation. *J Hum Reprod Sci.* 2013; 6: 189-193.
- Kepkep K, Tuncay YA, Göynümer G, Tatal E. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyozis: which findings are most accurate? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 341-345.
- Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. Who will benefit from uterus-sparing surgery in adenomyozis-associated subfertility? *Fertil Steril.* 2014 Jun 19. [Epub ahead of print]
- Lazzeri L, Di Giovanni A, Exacoustos C, Tosti C, Pinzauti S, Malzoni M, Petraglia F, Zupi E. Preoperative and Postoperative Clinical and Transvaginal Ultrasound Findings of Adenomyozis in Patients With Deep Infiltrating Endometriosis. *Reprod Sci.* 2014; 21: 1027-1033.
- Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyozis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol.* 2000; 95: 688-691.
- Li X, Liu X, Guo SW. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyozis who underwent hysterectomy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40: 485-494.
- Liang E, Brown B, Kirsop R, Stewart P, Stuart A. Efficacy of uterine artery embolisation for treatment of symptomatic fibroids and adenomyozis - an interim report on an Australian experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012; 52: 106-112.
- Luciano DE, Exacoustos C, Albrecht L, LaMonica R, Proffer A, Zupi E, Luciano AA. Three-dimensional ultrasound in diagnosis of adenomyozis: histologic correlation with ultrasound targeted biopsies of the uterus. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013; 20: 803-810.
- Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyozis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update.* 2012; 18: 374-392.
- Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyozis: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201: 107.e1-6.

Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 151: 62-65.

Minegishi T, Sugino N, Ishihara O, Kitawaki J, Harada T, Murakami T. Annual report of Reproductive Endocrinology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, 2013. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40:349-352.

Musa F, Frey MK, Im HB, Chekmareva M, Ellenson LH, Holcomb K. Does the presence of adenomyosis and lymphovascular space invasion affect lymph node status in patients with endometrioid adenocarcinoma of the endometrium? *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207: 417.e1-6.

Naftalin J, Hoo W, Pateman K, Mavrelou D, Foo X, Jurkovic D. Is adenomyosis associated with menorrhagia? *Hum Reprod.* 2014; 29: 473-479.

Nikolaou M, Kourea HP, Antonopoulos K, Geronatsiou K, Adonakis G, Decavalas G. Spontaneous uterine rupture in a primigravid woman in the early third trimester attributed to adenomyosis: a case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39: 727-732.

Novellas S, Chassang M, Delotte J, Toullalan O, Chevallier A, Bouaziz J, Chevallier P. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 196: 1206-1213.

Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaiishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online.* 2011; 22: 94-99.

Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod.* 1997; 12: 1275-1279.

Pepas L, Deguara C, Davis C. Update on the surgical management of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012; 24: 259-264.

Preuthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic rollerball endometrial ablation as an alternative treatment for adenomyosis with menorrhagia and/or dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36: 1031-1036.

Reinhold C, Atri M, Mehio A, Zakarian R, Aldis AE, Bret PM. Diffuse uterine adenomyosis: morphologic criteria and diagnostic accuracy of endovaginal sonography. *Radiology.* 1995; 197: 609-614.

Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, Glaude Y, Liang L, Seymour RJ. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology.* 1996; 199: 151-158.

Reinhold C, Tafazoli F, Wang L. Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 1998; 4: 337-349. Schweppe KW. The place of progesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas.* 2009; 65 Suppl 1: S23-7.

Shrestha A. Risk factors for adenomyosis. *J Nepal Health Res Counc.* 2012; 10: 229-233.

Shrestha A, Sedai LB. Understanding clinical features of adenomyosis: a case control study. *Nepal Med Coll J.* 2012; 14: 176-179.

Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. *Hum Reprod.* 2012; 27: 3487-3492.

Tomassetti C, Meuleman C, Timmerman D, D'Hooghe T. Adenomyosis and subfertility: evidence of association and causation. *Semin Reprod Med.* 2013; 31: 101-108.

Vercellini P, Consonni D, Drudi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2014; 29: 964-977.

Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res.* 2009; 35: 495-502.

Yan L, Ding L, Tang R, Chen ZJ. Effect of adenomyosis on in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women: a retrospective cohort study. *Gynecol Obstet Invest.* 2014; 77: 14-18.

EK: DİĞER KILAVUZLAR

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion. Endometriosis in adolescents. *Obstet Gynecol.* 2005;105:921-7.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. ACOG committee opinion. Noncontraceptive uses of the levonorgestrel intrauterine system. *Obstet Gynecol.* 2006;107:1479-82.

Appleyard TL, Mann CH, Khan KS. Guidelines for the management of pelvic pain associated with endometriosis: a systematic appraisal of their quality. *BJOG.* 2006;113:749-57.

Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;3:CD009590.

Candiani M. Current guidelines for treatment of endometriosis without laparoscopy. *Drugs Today (Barc).* 2005;41 Suppl A:11-5.

CNGOF Guidelines for the Management of Endometriosis. 2006 (Roman H. Guidelines for the management of painful endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2007;36:141-50.)

Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Management of Women with Endometriosis. 2013 (Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W; European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29:400-12.)

Hoshiai H. Current guidelines for treatment of endometriosis. The present status in Japan. *Drugs Today (Barc).* 2005;41 Suppl A:17-21.

Johnson NP, Hummelshoj L; World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28:1552-68.

Koch J, Rowan K, Rombauts L, Yazdani A, Chapman M, Johnson N. Endometriosis and infertility - a consensus statement from ACCEPT (Australasian CREI Consensus Expert Panel on Trial evidence). *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52:513-22.

Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Schenck-Gustafsson K, Tremolieres F, Vujovic S, Rozenberg S; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas.* 2010;67:94-7.

Practice bulletin no. 114: management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:223-36.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98:591-8.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2014;101:927-35.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of endometriosis. Green-top Guideline No. 24, October 2006.

SOGC Guideline-Endometriosis: Diagnosis and Management. *J of Endometriosis.* 2010;2: 107-34.

Ulrich U, Hucke J, Schweppe KW. Recommendations for diagnosis and treatment of endometriosis. *Zentralbl Gynakol.* 2005;127:338-45.

notlar

notlar



TÜRKİYE
ENDOMETRİOZİS
TANI VE YÖNETİM
KILAVUZU
2014

ENDOMETRİOZİS &
ADENOMYOZİS
DERNEĞİ
2009

www.endometriozisdernegi.com
www.endometriozis.org