

Endometriyozisde güncel yaklaşım

Belgin Selam (*)

Özet

Endometriyozis, endometriyal dokunun uterus dışında yerleşimi olarak tanımlanır. En sık pelvisteki organlara ve peritona lokalize olmakta ve üreme dönemindeki kadınları etkilemektedir. Ufak lezyonlardan, mesane, üreter ve barsakları içeren adezyonlara, tuba ve overlerin anatomisini bozan büyük çaplı endometriyomalara kadar değişik klinik yelpazede izlenmektedir. Endometriyozis hastalarında sıklıkla pelvik ağrı ve infertilite gözlenmektedir. Bu derlemede endometriyozisin patogenezi, tanı yöntemleri, endometriyozise bağlı ağrı ve infertilite ile güncel tedavi yaklaşımları özetlenmektedir.

Anahtar kelimeler: Endometriyozis, endometriyoma, infertilite, pelvik ağrı

Summary

Current approach to endometriosis

Endometriosis is defined as the presence of endometrial tissue outside the uterus. It is mostly localized to the pelvic viscera and the peritoneum in women during the reproductive period. Endometriosis is observed in a wide spectrum of clinical presentations such as minimal lesions, adhesions involving bladder, ureter, bowel, and massive endometriomas distorting the tuboovarian anatomy. Pelvic pain and infertility are frequently observed in patients with endometriosis.

The present review summarizes the pathogenesis and diagnosis of endometriosis, pelvic pain and infertility related to endometriosis and their current therapeutic approach.

Key words: endometriosis, endometrioma, infertility, pelvic pain

Giriş

Endometriyozis, endometriyal dokunun uterus dışında lezyonlar ya da plaklar halinde yerleşimi olarak tanımlanır. Düz kasların düzensiz proliferasyonu da, endometriyozis lezyonlarının tipik bir bileşenini oluşturmaktadır (1). Mülleryen kanal dışında bulunan derin endometriyozis, fibromüsküler hiperplazi ile adenomiyoz nodül ve mikroendometriyomaların oluşumu ile karakterizedir (2). Periton ve over yerleşimli endometriyozisde hemorajik lezyonlar, fibrozis, adezyonlar ve endometriyomaların oluşumuna yol açan kronik kanamalar yer almaktadır. Endometriyozisde değişmiş immün hücre cevabı, inflamasyon, neoanjyogenez, over ve uterusda fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Endometriyozis, sadece ektopik implantlarla sınırlı olmayıp, tüm reproduktif sistemi etkileyen karmaşık bir patolojiyi içermektedir (3). Semptomlar, siklik kanamaların çevre dokularda meydana getirdiği inflamasyon, skar ve adezyonlar sonucu ortaya çıkar. Lezyonlar, aktif ya da inaktif olabilir, renksiz ya da beyaz, kırmızı, mavimsiyah pigmentli olarak izlenebilir.

Semptom ve bulgular; ağrılı menstürasyon (dismenore), mens dönemleri dışındaki pelvik ağrı, ağrılı koit (disparanü), idrar yaparken ağrı (dizüri), ağrılı barsak hareketleri (diskezia) olarak sıralanır. Endometriyozis prevalansı, tüp ligasyonu uygulanan hastalarda %2-%18, infertil hastalarda %5-%50, pelvik ağrı nedeniyle hastaneye yatan hastalarda %5-%21 ve şiddetli dismenore ya da pelvik ağrı şikayeti olan adölesanlarda %50 olarak bildirilmektedir (4).

Patogenez

Endometriyozis patogenezinde değişik teoriler öne sürülmektedir (4).

Retrograd menstürasyon: 1927 yılında Sampson tarafından öne sürülen teoride retrograd menstürasyon sonrası endometriyal dokunun uterus dışındaki yapılara implante olarak büyümesi tariflenmektedir. Retrovert uterus ve servikal stenoz, mülleryen anomaliler gibi anatomik komplikasyonların varlığında endometriyozisin daha sık görülmesi, bu teoriyi desteklemektedir. Menstürasyon ve periton sıvılarında canlı endometriyum hücreleri yer almaktadır ve endometriyum periton kavitesi içerisinde deneysel olarak implante edilerek büyütülebilmektedir. L/S ile kadınların %90'ından fazlasında retrograd menstürasyon saptanmasına rağmen, endometriyozis implantasyon oranlarının farklı olmasına hormonların ve immünolojik faktörlerin yol açtığı öne sürülmektedir.

*Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD

Ayrı basım isteği: Dr. Belgin Selam, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, 14280, Bolu
E-mail: bsalam@hotmail.com

Makalenin geliş tarihi: 12.05.2004
Kabul edilme tarihi: 26.10.2004

Hormon dengesi: Endometriyozisin dolaşımdaki steroid hormonlarına bağlı olduğuna dair bilimsel veriler bulunmaktadır. Menarş öncesi dönemde ve hormon replasman tedavisi kullanmayan menopoz sonrası kadınlarda görülmemektedir. Östrojen dengesini etkileyen faktörlerden menarş yaşı, vücut kitle indeksi, vücut yağ dağılımı, menstürasyon döngü özellikleri, doğum ağırlığı, sigara kullanımı ve oral kontraseptif kullanımı, endometriyozis insidansını etkileyebilmektedir (4).

Östrojen dengesini etkileyen faktörlerin endometriyum dokusunun uterus dışında canlı kalmasına olanak tanıdığı düşünülmektedir. Endometriyozis plaklarında östrojen, progesteron ve androjen reseptörleri bulunmakta, östrojen varlığında implantlarda büyüme, androjenlerin varlığında ise atrofi gözlenmektedir.

İmmün sistem: Endometriyozisli hastalarda immün sistem morbiditeleri daha sık görülmektedir. Endometriyozisli hastaların periton sıvılarında makrofajlar, T lenfositler, NK ("natural killer") hücrelerinin konsantrasyonlarında artış mevcuttur. Makrofajların sekresyonlarındaki büyüme faktörlerinde ve inflamasyon öncesi sitokinlerde artış izlenmektedir (2). Endometriyozisin doğal immün fonksiyondaki bozukluğa bağlı oluşan otoimmün bir patoloji de olduğu düşünülmektedir (5).

Endometriyozis, hormon etkileri ve immün sistemle bağlantılı bir patolojidir, hormon tedavileri inflamasyon nedenli semptomlarda etkili olmaktadır (6). Hormonlar, sitokinler ve immün sistem arasındaki iletişime bağlı olarak, hormon ve cerrahi tedavilerinin yanı sıra sitokin antikorları ya da sitokin reseptör antagonisti ajanlar, tedavi alternatifleri oluşturabilir. Maymunlarda anti-tümör nekrosis faktör tedavisi, aktif endometriyozis lezyonlarını azaltmaktadır (7).

Endometriyozisin apoptozis ve proliferasyon arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (8). Ektopik endometriyumun proliferasyon hızı, steroid hormon seviyeleri ve apoptozis belirteçleri, normal endometriyumdan farklıdır. Ektopik dokunun apoptozise sensitivitesinin azalması, yayılmasını ve implante olmasını kolaylaştırabilir.

Genetik: Son yıllarda yapılan genetik çalışmalarda ciddi endometriyozis vakalarındaki ektopik dokularda klonal genetik değişiklikler ve yaklaşık %50'sinde 1. kromozom'da delesyon izlenmektedir (9). Birinci kromozomda en sık izlenen delesyonlar, endometriyozisin her tipinde, evresinde, periton implantlarında, endometriyomalarda ve umbilikusdaki nodüllerde tespit edilebilmektedir. Kromozom 1p, 6q ve 22q üzerindeki çeşitli bölümler, tümör baskılayıcı genler içermektedir ve endometriyozis patogenezinde rol aldıkları düşünülmektedir. Bu bölgelerdeki kromozom anomalileri endometriyozis ile bağlantılı olabilir. DNA "microarray" analizi ile de ektopik ve normal endometriyumda ekspres edilen genler arasında farklılıklar izlenmektedir (10).

Tanı Yöntemleri

Transvajinal sonografi (TVS)-manyetik rezonans görüntüleme (MRG): TVS, periton yüzeyindeki ve over yüzey epitelindeki endometriyozis implantlarını ayırt etmekte yararlı olmamaktadır. Beş mm'den küçük hemorajik lezyonların tespit edilebilme oranı, yağ-satüre MRG tekniği ile %50, konvansiyonel MRG ile %4 olarak bildirilmektedir (11). Overde endometriyoma 10 mm ve üzerinde ölçülerde ise, tanı ve takibinde TVS yararlıdır. Yoğun, düşük seviyede internal ekolar ve kitle duvarında hiperekojen odaklar izlenir. Overde endometriyoma ayırıcı tanısında hemorajik kist, dermoid kist ve overin epitel tümörleri yer alır. TVS tekrarı ile düşük seviyede internal ekolar içeren, kitle duvarında nodüller ya da hiperekojen odaklar bulunmayan kitlelerin tespiti önemlidir. Kist duvarından içeriye uzanan papiller yapılar varlığında, endometriyoid adenokarsinoma gibi overin malign tümörleri ayırt edilmelidir (12). TVS'e Doppler eklenmesinin tanıda etkinliği artırdığı tartışmalıdır. Aleem ve ark.nın yaptığı çalışmada dağınık vaskülarizasyon endometriyoma, yoğun vaskülarizasyon ise korpus luteum kisti ve over tümörleri lehine değerlendirilmektedir (13). Guerriero ve ark.nın çalışmasında da zayıf vaskülarizasyon endometriyoma lehine, zengin vaskülarizasyon ile papiller yapılarda ya da kistteki ekojen

alanlarda arter akımı endometriyoma aleyhine değerlendirilmektedir (14).

TVS eşliğinde endometriyoma aspirasyonu overde endometriyoma için etkili bir tedavi değildir, ancak daha önce cerrahi geçirmiş ve nükle başvuran hastalarda yararlı olabilir. Cerrahi sonrası tekrarlayan hemorajik kistlerin %73'ü, disfonksiyonel kistlerdir. Aspirasyon materialinde CA-125 ölçümleri endometriyoma ve disfonksiyonel hemorajik kist ayırımında yararlı olabilir (15).

Retroperitonda derin endometriyozis varlığında, TVS ile ön rektum duvarına yapışan 0.5-4 cm arasında solid, hipoekojenik lezyonlar tespit edilebilir. Bu lezyonlar, özellikle menstürasyon sırasında çok ağrılıdır. Rektovajinal aralıktaki endometriyozis nodülleri, zamanla rektovajinal septumun üst tarafına ulaşabilir fakat MRG'de septum genellikle ayrı ve düzgün görünümündedir (16). Derin endometriyozisde uterusakral ligamentlerin kalınlığını ve rektal infiltrasyonların varlığını değerlendirmede rektal endoskopik sonografi kullanılmaktadır (17,18).

Mesane endometriyozis varlığında mesanedeki nodüller, pelvik muayene ile tespit edilemeyebilir (19). Dismenore, özellikle beraberinde pollaküri gibi üriner semptomları bulunan hastalarda izlenir. Mesane bir miktar dolu iken mesane arka duvarında TVS ile solid nodüller tespit edilebilir. Renkli Doppler inceleme ile düşük ya da orta düzeyde vaskülarite izlenebilir. Vajinal prob ile baskı uygulandığında fokal ağrı mevcuttur.

Parametriyumdaki endometriyozisin MRI ile tespit edilmesi güçtür. Normal anatomik yapıların yanlış yorumlanması, yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. Chapron ve ark.nın çalışmasında 2-2.5 cm'lik rektovajinal endometriyozis nodüllerinin MRI görüntüleri tanımlanmaktadır (16).

Endometriyozise bağlı gelişen obstrüktif üropati, peritonda derin endometriyozisin sık görülmeyen bir komplikasyonudur. İnternalden çok eksternal endometriyozisde görülür ve laparoskopik üreterolizis ile tedavi edilebilir (20). TAH-BSO sonrası ERT alan bazı hastalarda hemorajik endometriyomaya bağlı obstrüktif üropati tanımlanmıştır. Periüretal endometriyoma tanı

ve medikal tedaviye cevap takibinde MRI yararlı olabilir (21).

Elimizdeki görüntüleme teknikleri, endometriyozisin kesin olarak derecelendirilmesinde yeterli olmamaktadır (19). Bu tekniklerin rezolüsyonları, periton ve overlerdeki yüzeysel küçük implantları, adezyonların varlığını ve derecesini tespit etmede yetersizdir. Daha çok laparaskopide izlenemeyen retroperiton alanı ve yoğun adezyonlarla görülemeyen lezyonları görüntülemeye kullanılabilmektedir. TVS ve MRI, rekürrenslerin ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yararlı olmaktadır.

Endometriyozis belirteçi olarak endometriyumda aromataz ekspresyonu: C19 steroidlerinin (androstenedion ve testosteron) estrona (E1) dönüşümünde rol alan aromataz P450 enzimi ekspresyonu, endometriyozisli kadınların ötopik endometriyumunda izlenirken, hasta olmayan kontrol hastalarının endometriyumunda görülmemektedir (22). Kitawaki ve ark.nın retrospektif çalışmasında, endometriyumdan alınan biyopsi örneklerinde aromataz P450 enziminin saptanmasının endometriyozis ve adenomyozis ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (23). Yazarlar, bu yöntemin endometriyozis tarama testi olarak sensitivitesinin %91, spesifitesinin %100 olduğunu belirtmişlerdir (23). Dheenadayalu ve ark.nın prospektif çalışmasında ise endometriyumda aromataz P450 enzimi ekspresyonunun sadece endometriyozisde değil, myoma uteri, adenomyozis gibi uterusun hormon-bağımlı proliferasyonunda ve proksimal tüba hastalıklarında da izlendiği, dolayısıyla endometriyozis için spesifik bir belirteç olmadığı bildirilmiştir (24).

Endometriyozisde serum belirteçleri: CA-125, endometriyozisde serum belirteçi olarak en sık kullanılan yüksek moleküler ağırlıkta membran glikoproteinidir. Embriyoda çölem epitelinde kaynaklanan endometriyum, endoserviks, fallop tüpleri, periton ve plevrada eksprese edilmektedir. İleri evre endometriyozisde CA-125 özellikle menstrüel siklüsün ilk günlerinde artmaktadır (25). Artmış serum CA-125 seviyeleri, endometriyozis için spesifik değildir, pek çok epitel doku kanserlerinde, adneksit, pankreatit, peri-

donit, gebelik ve over hiperstimülasyonu sendromunda da artış gözlenmektedir. Kronik pelvik ağrı ya da infertilite izlenen hastalarda rutin olarak serumda CA-125 değerlendirilmesi endometriyozis tanısının ekarte edilmesi için yararlı değildir (26). CA-125 seviyeleri, endometriyozisin tekrarlamasını ya da cerrahi tedavinin başarısını değerlendirmede daha yararlı olmaktadır. İnfertil hastalarda endometriyozisin cerrahi tedavisi sonrasında takip edilen CA-125 değerleri, gebelik için prognostik değer taşımaktadır (27).

Bedaiwy ve ark.nın çalışmasında serumda interleukin-6 (IL-6) seviyeleri için 2 pg/ml değeri kriter alındığında, endometriyozisi olan ve olmayan hastaların ayırımının mümkün olduğu rapor edilmektedir (28). Serumda IL-6 ve periton sıvısında TNF- α ölçümlerinin tanı için sensitivitesi %90-100, spesifitesi %67-89 olarak belirtilmektedir (29).

Endometriyozise bağlı ağrı: Dismenoreli kadınların %60'ında ve pelvik ağrı ya da dispanü ile başvuran kadınların %40-50'sinde, endometriyozis rapor edilmektedir (30). Ağrı, farklı dönemlerde ve bölgelerde hissedilmektedir. En sık menstrüasyonla birlikte görülürken, bunu ovülasyon ile, düzensiz, sürekli, barsak hareketleri ile birlikte ve cinsel ilişki sırasında ve sonrasında görülen ağrı takip etmektedir. Ağrının en sık hissedildiği bölgeler karın orta, sağ ve sol alt kadrantlar, bögür, genitaler ve baş ağrısı olarak sıralanmaktadır. Ağrı semptomları ile endometriyozis lezyonlarının sayısı arasında korelasyon bulunmamaktadır. Aynı evre lezyonlara rağmen hastalarda ağrı şiddeti farklı algılanabilmektedir. Hastaların %16'sı ağrının derecesini hafif, %30'u orta, %26'sı şiddetli, %18'i çok şiddetli, %9'u dayanılmaz olarak tariflemektedir. Endometriyozis tedavisinde kullanılan hormon tedavileri ağrı skorlarını azaltmada ve lezyonların gerilemesinde eşit etki göstermektedir.

Tedavi

Endometriyozise bağlı ağrıda önerilen tedavi yaklaşımı: 1. tercih; sürekli düşük doz monofazik OK+NSAID (gerektiğinde), 2. tercih; progestinler (oral başlayıp, tolere edilirse levonorgestrelli

RIA ya da depo formuna geçiş), 3. tercih; GnRH agonist+add-back tedavi, 4. tercih; cerrahi (1, 2, 3'ün ardından).

Sürekli düşük doz monofazik OK: Her 21 günde, yeni bir pakete başlanır. Endometriyum üzerinde progestinin baskılayıcı etkisiyle amenore oluşur. Tedavinin etkinliği %60-70 arasındadır (31). Hastaların %10'unda tedavi sırasında düzensiz kanama, bulantı, kilo artışı ve baş ağrısı görülür. Üç aylık denemede OK ve NSAID'lere cevap yoksa, daha etkili hormon tedavileri ve cerrahi düşünülmemelidir.

NSAID: Dismenore, prostaglandin sentezi ile bağlantılıdır (32). NSAID'ler, siklojenaz inhibisyonu ile PG üretimini ve ağrıyı azaltır. Bu amaçla en sık kullanılan NSAID'ler, ibuprofen ve naproksendir. Her ikisi de, pelvik ağrı ve dismenorede benzer etkinliğe sahiptir. En önemli yan etkileri gastrik irritasyondur, peptik ülsera yol açabilir. Uzun süreli kullanımda böbreklerde papiller nekroz ve böbrek yetmezliği görülebilir. Özellikle siklojenaz-2yi inhibe eden yeni jenerasyon NSAID'ler, son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Pelvik ağrı ve dismenorede diğer NSAID'ler ile benzer etkinliğe sahiptir. Peptik ülser riskleri çok daha düşük olarak rapor edilmektedir (33). En önemli dezavantajları ise, pahalı olmaları ve klinik kullanımlarının yeni olması nedeniyle yan etkileri hakkında henüz yeterli verinin bulunmamasıdır.

Projestinler: Oral medroksiprogesteron asetat (MPA) sürekli 2.5 mg/gün ya da ayda 10 gün süre ile 5-10 mg/gün uygulanır, hastaların %80-90'ında semptomatik iyileşme görülür (34). Projestin tedavisi beraberinde normal ve ektopik endometriyumda atrofik değişiklikler ve psödodisidüalizasyon reaksiyonu izlenmektedir. Depo MPA (Depoprovera) üç ay arayla 150 mg/ay uygulanır, 6-12 ay süresinde amenore gelişir. Dezavantaj olarak, tedavi bitiminde ovülatuar siklüslerin gelişmesi 6-9 ay gecikebilir. Yan etkileri; ara kanamalar, sıvı tutulumu, kilo artışı, memelerde hassasiyet ve ruh hali değişiklikleridir (35).

Levonorgestrel-salınımı RIA (Mirena) günlük 20 mg levonorgestrel salınımı ile beş sene etkilidir. Hipomenore ya da

amenoreye yol açar (36). Endometriyozise bağlı ağrı tedavisinde hastanın tatmin olma oranı %85-95 olarak ve ağrı skorlarında anlamlı ölçüde azalma rapor edilmiştir (34,37). Projestin seviyeleri pelviste lokal olarak konsantre olur, sistemik yan etkileri minimumdur. Özellikle rektovajinal septum endometriyozis tedavisi için uygundur.

GnRH agonist: Depo GnRH agonistler tedavide sık kullanılır. Hipoöstrojenik tablo ve amenoreye yol açar. Hastaların %80-90'ında sıcak basmaları ve cerrahi menopoz benzeri klinik semptomlar görülür. Uygulama şekillerine göre preparatlar seçilir; depot leuprolide (Lupron®) i.m., goserelin asetat (Zoladex®) s.c., nafarelin (Synarel®) nazal sprey olarak uygulanmaktadır.

GnRH agonist tedavisi ile pelvik ağrı ve hassasiyette plaseboya göre anlamlı azalma rapor edilmektedir (38). Hipofiz bezinin baskılanması daha hızlı olması nedeniyle, tedavinin luteal faz ortasında başlanması önerilmektedir. Tedavi sırasında hastaların %80-90'ında vazomotor semptomlar ve diğer menopoz semptomları görülmektedir (39).

GnRH agonist+add-back tedavi: GnRH agonist tedavisinin hipoöstrojenik etkilerini önlemek amacıyla uygulanır. Bu rejimler, bir senelik sürekli GnRH agonist tedavisinde kemik dansitesini korumaktadır (40). Son yıllarda GnRH agonist tedavide geçen bir senelik sürekli GnRH agonsit kullanımı geçerliliğini kaybetmesi nedeniyle altı ayı geçen rejimler önerilmemektedir. Beraberinde, mutlaka oral kalsiyum tedavisi de eklenmelidir. Uzun süreli kullanımlarda kemik mineral dansitesi ve lipid profilleri takip edilmelidir.

GnRH agonist+add-back tedavisinde kullanılan rejimler şöyle sıralanmaktadır (30): 1. Norethindrone acetate 5-10 mg/gün, 2. Premarin 0.625-1.25 mg+oral norethindrone acetate 5 mg/gün, 3. Siklik etidronate 400 mg+Os Cal 500 mg+norethindrone acetate 2.5 mg/gün

Medikal tedavi, baskılayıcı tedavidir. Hastaların %80-90'ında endometriyozis ağrısında, evrelendirme skorlarında, ektopik implantların boyutlarında ve yayılımında gerileme görülür (30). Fakat, implantları yok edici özelliği yoktur. Vakaların %30-70'inde tedavi kesildikten

sonra 6-18 ay içerisinde nüksler görülür.

Son yıllarda endometriyozis tedavisinde hormon tedavileri ile ilgili öne sürülen farklı bir yaklaşımda endometriyozisin malign potansiyeli vurgulanmakta ve bu tedavilerin, ektopik dokularda kromozomal bozukluklar içeren diskaryotik hücrelere oranla normal hücreleri daha çok baskılayacağı vurgulanmaktadır (41). Dolayısıyla, ektopik dokularda diskaryotik hücrelerin oranında ve malign transformasyonda artış olabileceği öne sürülmektedir.

Endometriyozis-infertilite ilişkisi: İnfertil hastalarda endometriyozis oranı %5-%50 arasında rapor edilmektedir. İnfertil hastalarda ve dismenore ile disfonksiyonel kanamalı hastalarda hafif ve orta derecede endometriyozis daha sık görülmektedir (42).

Endometriyozisde normal reproduktif fizyolojinin tüm evrelerinde değişiklikler mevcuttur. Hastalarda düşük implantasyon kapasitesi ve gebelik oranları izlenmektedir (43). Endometriyozisde foliküllerin mikro-ortamı ve oosit kalitesinde bozukluklara bağlı embriyo kalitesinde değişiklikler meydana gelmekte ve embriyolarda düşük implantasyon kapasitesine yol açmaktadır (42). Bunların gen düzeyinde değişikliklere bağlı olup olmadığı, henüz net olarak bilinmemektedir.

Endometriyozise bağlı infertilite tedavisi: Endometriyozise bağlı infertilitede önerilen tedavi yaklaşımları şöyle sıralanmaktadır (34); 1- İzleme, 2- Cerrahi (Ablasyon-rezeksiyon), 3- Cerrahi sonrası bekleme (minimal-mild olgularda), 4- Kontrollü over hiperstimülasyonu (KOH)±intrauterin inseminasyon (IUI), 5. IVF.

İnfertil ve tübaları intakt olan endometriyozisli hastalar, spontan gebe kalabilirler fakat gebelik oranları, fertil popülasyona göre düşüktür. Anatomik bozukluklar olmasa da, cerrahi ablasyon ve rezeksiyon yararlı olmaktadır. Cerrahinin amacı hastalığı tümüyle bertaraf etmek değil, normal pelvik anatomiye sağlamaktır. Gebeliklerin büyük bir kısmı, cerrahi izleyen 1-2 sene içerisinde gerçekleşmektedir (44). Guzick ve Bross, lazer laparoskopisi sonrası toplam gebelik oranını %56 olarak belirtmektedir (45). Bu nedenle, postoperatif GnRH agonist veya OC uygulaması önerilme-

mektedir.

Rekonstrüksiyon sonrası ve evresi düşük olan hastalarda KOH ve IUI etkili olabilir. Normal pelvik anatomi, over rezervi olan endometriyozis hastalarında ileri teknikler öncesi kısa süreli (3 aylık) KOH±IUI denemesi önerilmektedir (40). Yardımcı üreme teknikleri, özellikle IVF öncesi GnRH agonist tedavisi, endometriyozisin infertilite üzerindeki etkilerini anlamlı olarak etkilemektedir.

Endometriyozisli vakalarda IVF'de KOH öncesi 2-3 hafta süreyle GnRH agonisti kullanımı sonuçları olumlu etkilemektedir (46). Endometriyozis hastalarında GnRH agonistleri ile uzun ve kısa protokolleri karşılaştıran prospektif karşılaştırmalı çalışmalar bulunmamaktadır. İki-üç hafta süren uzun protokole göre, daha uzun süreli GnRH agonist tedavisi ile endometriyozisin kontrol altına alınarak, IVF sikluslarının başlanması daha yararlı olmaktadır. Endometriyozis hastalarında GnRH antagonist kullanımı sonuçları henüz değerlendirilmemiştir.

Endometriyoma vakalarında cerrahi ya da transvajinal aspirasyon tedavisinin sonuçları ve over rezervi üzerine etkileri son yıllardaki tartışma konularından birisini oluşturmaktadır. Endometriyomalı hastalarda daha düşük sayıda MII oositler elde edilmektedir. IVF öncesi endometriyomaların alınmasının gebelik oranlarında yararlı olabileceği savunulsa da, endometriyoma için laparoskopik kistektomi uygulanması, rezidü over hacminde anlamlı düşüşe, dolayısıyla over rezervi ve fonksiyonunda azalmaya yol açmaktadır (47,48). ICSI öncesi endometriyomaların aspirasyonu, kullanılan gonadotropin miktarını, 17 mm üzerinde folikül ve elde edilen MII oosit sayıları ile implantasyon ve gebelik oranlarını etkilememektedir (49). IVF öncesi endometriyoma için laparoskopik kistektomi uygulaması da siklüs başına elde edilen embriyo sayısını, fertilizasyon, implantasyon, gebelik ve düşük oranlarını etkilememekte, dolayısıyla semptomatik olmayan hastalarda cerrahi komplikasyon riski ve maliyetin düşük olması nedeniyle doğrudan kontrollü over hiperstimülasyona geçilmesi önerilmektedir (50).

Endometriyozis fizyopatolojisini araştırmada kullanılan moleküler biyoloji ve

genetik teknikler, elimizdeki verileri her geçen gün artırmaktadır. Üreme dönemindeki infertil kadınların önemli bir kesimini etkileyen endometriyozis için araştırmaların sunduğu alternatif yeni tanı ve tedavi yöntemleri, muhtemelen bugünkü girişimlerin yerini alacaktır.

Kaynaklar

1. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000; 15: 767-771.
2. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585-596.
3. Brosens IA, Brosens JJ. Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease? *Hum Reprod* 2000; 15: 1-3.
4. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 1-19.
5. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223-231.
6. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003; 9: 223-228.
7. Barrier BF, Bates GW, Leland MM, Leach DA, Robinson RD, Propst AM. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril* 2004; 81: 775-779.
8. Beliard A, Noel A, Foidart JM. Reduction of apoptosis and proliferation in endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: 80-85.
9. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M, Stojkoski A, Levardon M. Cellular and genetic constitution of human endometriosis tissues. *J Soc Gynecol Invest* 2000; 7: 79-87.
10. Eyster KM, Boles AL, Brannian JD, Hansen KA. DNA microarray analysis of gene expression markers of endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 38-42.
11. Takahashi K, Okada M, Okada S, Kitao M, Imaoka I, Sugimura K. Studies on the detection of small endometrial implants by magnetic resonance imaging using a fat saturation technique. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 203-206.
12. Timmerman D, Bourne TH, Taylor A, et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 57-65.
13. Aleem F, Pennisi J, Zeitoun K, Predanic M. The role of color Doppler in diagnosis of endometriomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 51-54.
14. Guerriero S, Ajossa S, Mais V, Risalvato A, Lai MP, Melis GB. The diagnosis of endometriomas using colour Doppler energy imaging. *Hum Reprod* 1998; 13: 1691-1695.
15. Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, Cornillie FJ. CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 57: 523-530.
16. Chapron C, Liaras E, Fayet P, et al. Magnetic resonance imaging and endometriosis: deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53: 204-208.
17. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 2266-2270.
18. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 444-448.
19. Brosens J, Timmerman D, Starzinski-Powitz A, Brosens I. Noninvasive diagnosis of endometriosis: the role of imaging and markers. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 95-114.
20. Donnez J, Brosens I. Definition of ureteral endometriosis? *Fertil Steril* 1997; 68: 178-180.
21. Deprest J, Marchal G, Brosens I. Obstructive uropathy secondary to endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1174-1175.
22. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997; 57: 514-519.
23. Kitawaki J, Kusuki I, Koshihara H, Tsukamoto K, Fushiki S, Honjo H. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 1999; 72: 1100-1106.
24. Dheenadayalu K, Mak I, Gordts S, et al. Aromatase P450 messenger RNA expression in eutopic endometrium is not a specific marker for pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 825-829.
25. Abrao MS, Podgaec S, Pinotti JA, de Oliveira RM. Tumor markers in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66: 19-22.
26. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1101-1108.
27. Pittaway DE, Rondinone D, Miller KA, Barnes K. Clinical evaluation of CA-125 concentrations as a prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 321-324.
28. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002; 17: 426-431.
29. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004; 340: 41-56.
30. Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 133-150.
31. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 52-61.
32. Dawood MY. Dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1985; 30: 154-167.
33. Weaver AL. Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. *Clin Ther* 2001; 23: 1323-1338.
34. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, De Giorgi O, Pesole A, Crosignani PG. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72: 505-508.
35. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997; 68: 393-401.
36. Hidalgo M, Bahamondes L, Perrotti M, Diaz J, Dantas-Monteiro C, Petta C. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception* 2002; 65: 129-132.
37. Fedele L, Bianchi S, Zancanato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485-488.
38. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 702-708.
39. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Franchi D. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. *Fertil Steril* 1993; 59: 516-521.
40. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 709-719.
41. Blumenfeld Z. Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health. *Fertil Steril* 2004; 81: 487-492.
42. Navarro J, Garrido N, Remohi J, Pellicer A.

- How does endometriosis affect infertility? *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 181-192.
43. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remoh J, Pellice A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 95-103.
44. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1488-1504.
45. Guzick DS, Bross D. Convenient numerical procedures for estimating cumulative pregnancy curves. *Fertil Steril* 1992; 57: 85-91.
46. Zikopoulos K, Kolibianakis EM, Devroey P. Ovarian stimulation for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 651-655.
47. Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmauer LA. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 597-606.
48. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, et al. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 68-72.
49. Pabuccu R, Onalan G, Goktolga U, Kucuk T, Orhon E, Ceyhan T. Aspiration of ovarian endometriomas before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 82: 705-711.
50. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1194-1197.