

Endometriozisli Kadında İnfertilitenin Yönetimi

Management of Infertility in Women with Endometriosis

Ertan SARIDOĞAN,^a Erdiñç SARIDOĞAN^b

^aUniversity College London Hospital, Reproductive Medicine and Minimal Access Surgery Units, London

^bSağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Zekai Tahir Burak Sağlık Uygulama Araştırma Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

ÖZET

Endometriozisin gelecekte infertilite riskini artırdığına dair ikna edici birçok kanıt vardır. Erken evre endometrioziste azalmış fertilitenin patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte evre III ve IV endometriozisteki pelvik anatomi distorsiyonunun infertiliteden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hem erken ve hem de ileri evre endometriozis için yapılan laparoskopik cerrahi spontan gebelik oranlarını iyileştirmekte yararlıdır. Açıklanamayan infertilitesi olanlar dışındaki iyi over rezervli genç kadınlarda cerrahi ilk seçenek olabilir. Erkek faktör infertilitesi veya tubal hasar birlikteliği ya da diğer yaklaşımların başarısızlığı söz konusu olduğunda endometriozis ilişkili subfertilitede yardımcı üreme teknikleri tercih edilecek tedavidir. Diğer tanısal kategorilere kıyasla endometriozisli kadınlarda yardımcı üreme tekniklerinin klinik gebelik oranları daha düşük görünse de, geniş ulusal veritabanlarından alınan verilerin sonuçları bunun aksini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis; infertilite; yönetim

ABSTRACT

There is convincing evidence that endometriosis increases future risk of infertility. The pathogenesis of reduced fertility in early endometriosis is not clearly known but distortion to pelvic anatomy in stage III and IV endometriosis is likely to be responsible for infertility. Laparoscopic surgery for both early and advanced endometriosis is beneficial in improving spontaneous conception rates. Surgery may be the first choice in young women with good ovarian reserve and otherwise unexplained infertility. However, assisted reproductive technology (ART) is the preferred treatment in endometriosis associated subfertility when there is concomitant male factor infertility or tubal damage or when other approaches have failed. Clinical pregnancy rates of ART may be lower in women with endometriosis compared to other diagnostic categories, however this is disputed on the basis of data from large national databases. ART does not appear to increase the risk of recurrent endometriosis.

Key Words: Endometriosis; infertility; management

TJRMS 2017;1(2):87-91

Endometriozis, infertil kadınlarda sıklıkla karşılaştığımız bir durumdur ancak endometriozisle infertilite arasındaki bağlantı hala tartışmalıdır. Laparoskopi, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi kullanılan tanısal yöntemlerin zaman içinde gelişimi, tetkik edilen endometriozis tipini giderek değiştirmiştir. Bunun yanında, laparoskopik cerrahi ve yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeler de kullanılan tedavi yaklaşımlarını giderek değiştirmekte, bazen bu değişimin hızı

Geliş Tarihi/Received: 18.04.2017

Kabul Tarihi/Accepted: 10.05.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:

Ertan SARIDOĞAN

University College London Hospital, Reproductive Medicine and Minimal Access Surgery Units, London

ertan.saridogan@uclh.nhs.uk

Copyright © 2017 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

klınısyenlerde kafa karışıklığına da yol açmaktadır. Son zamanlarda klinik uygulamaya giren over rezervi kavramı konuyu daha da karmaşık hale getirmiştir. Bu yazıda endometriozis tanısı konulan infertil kadınlarda tedavinin nasıl olması gerektiğine ilişkin güncel bir yaklaşımı özetlemeye çalışacağız.

Endometriozis daha önceden çocuk sahibi olmuş kadınların yaklaşık %4'ünde bulunurken, infertil kadınların %13,5'inde görülmektedir.¹ Endometriozisi olan kadınların infertilite riskinin daha fazla olduğunu düşündüren ama kesin kanıtlanmayan bu bulgu, yakın zamanda yayınlanan yeni bir bulgu ile daha da açığa çıkarılmıştır. 2016'da yayınlanan bir araştırma ile Nurses Health Study II prospektif kohortunda daha önceden endometriozis tanısı olan kadınların, endometriozisi olmayan kadınlara göre infertilite riskinin iki kat olduğu gösterilmiştir. İlginç olarak aradaki fark sadece 35 yaş altı kadınlarda görülmüş, bu da yaşla gelen diğer faktörlerin endometriozisin getirdiği farkı silerek anlamsız hale getirdiğini düşündürmüştür.²

İleri evre endometriozisin (ASRM Evre III ve IV) neden infertiliteye yol açtığını açıklayacak nedenler bellidir. Bu kadınlarda pelvik anatomi, oluşan yapışıklıklar nedeniyle ciddi derecede hasara uğrar. Endometriomalar ovulasyonu önlemese bile yapışıklıklar nedeniyle tüplerin, salınan oositi yakalama ve fertilizasyon bölgesine taşıma şansını azaltır ya da kaybolur. Çok ileri dönemlerde fallop tüplerinde hidrosalpinks, hatta distal tubal obstrüksiyon görülebilir.

Erken evre endometriozisteki infertilite nedenleri henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Bu kadınlarda pelvik anatomi genelde normaldir. Periton sıvısında konsantrasyonunun arttığı bilinen prostaglandin 2, interlökinler ve tümör nekroz faktörü - α gibi pro-inflamatuar maddeler gametler, embriyo ve tubal fonksiyon üzerine toksik etki gösterebilir. Bunun dışında, endometriozisli kadınların periton sıvısında oosit yakalama inhibitörü (ovum capture inhibitor) gibi bir maddenin varlığından da söz edilmiştir.³ Endometriozis, sperm ile endosalpinks etkileşimini de bozabilmekte; endometriozisli kadınlarda sperm, tubal mukoza epiteline yapışıp ayrılamayabilmektedir.⁴

HORMONAL TEDAVİ

Endometriozise bağlı infertilitede hormonal tedavinin yeri yoktur. Endometriozisin tedavisinde kullanılan hormonal tedavilerin hemen hepsi ovulasyon baskılanmasına neden olur. Bu yüzden tedavi sırasında hamilelik olması söz konusu değildir. Bunun ötesinde tedavi kesildiğinde infertilitenin arttığına ilişkin bir veri de yoktur.⁵

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavi mümkün olduğunca endometriozisi elimine etmeyi, yapışıklıkları açıp pelvik anatomiye düzeltmeyi amaçlar. Endometriozisin eliminasyonu kistektomi, yüzeysel ya da derin lezyonların eksizyonu gibi yöntemlerle olabileceği gibi; yüzeysel lezyonların ya da kist duvarının lazer, plazma enerji ya da diatermi ile koagülasyonu/ablasyonu yoluyla de yapılabilir. Eskiden laparotomi sıklıkla kullanılırken, günümüzde cerrahi çoğunlukla laparoskopik olarak yapılmaktadır.

Erken endometriozise bağlı infertilitede cerrahinin yararı, üç randomize kontrollü çalışmada araştırılmıştır ve bu araştırmalar bir Cochrane derlemesinde değerlendirilmiştir.⁶ Bu derleme laparoskopik cerrahiyle yapılan endometriozis tedavisinin, tanısız laparoskopiyeye göre canlı doğum ya da devam eden gebelik şansını iki kat arttırdığını göstermiştir.

İleri evre endometrioziste cerrahinin yerini araştıran randomize kontrollü bir çalışma henüz yayınlanmamıştır ve yakın gelecekte planlanan bir çalışma da yoktur. Ancak ileri evre endometriozisli kadınlarda cerrahi sonuçları bildiren olgu serileri, cerrahinin bu grupta da gebelik şansını arttırdığını düşündürmektedir. Bazı yayınlar, cerrahinin tüm evrelerde aynı derecede yararlı olduğunu göstermektedir.⁷ Evre III ve IV endometriozise karşılık gelen endometriomaların tedavisinden sonra bildirilen gebelik oranları çoğunlukla %30-70 arasında değişmektedir.⁸ Başarı düzeylerindeki değişkenlik, hasta popülasyonundaki farklılıklara (hasta yaşı, daha önce infertilite hikayesinin olup olmaması, infertilite süresi) ve de klinisyenin deneyimine bağlı olabilir.

3 santimetreden büyük endometriomaların tedavisinde kistektomi ile bipolar elektrokoagülasyonu karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışmanın meta-analizi, kistektomi sonrasında spontan gebelik oranlarının yaklaşık beş kat fazla olduğunu göstermiştir (OR 5.21, %95 CI 2,04-13,29).⁹ Ek olarak kistektomi sonrasında kist ve ağrı tekrarlama riski de daha düşük bulunmuştur.

Cerrahi tedavinin olası dezavantajları arasında, cerrahi komplikasyonlar ve endometrioma cerrahisi sonrası over rezervinde azalma sayılabilir. Cerrahi komplikasyonlar, özellikle erken evre endometriozis tedavisinde seyrek görülür. Ancak evre ilerledikçe, özellikle kolorektal tutulma olan derin endometriozisin tedavisinde cerrahinin riskleri daha fazladır. Derin endometriozise bağlı infertilitede cerrahinin yararı da tam gösterilememiştir. Bu yüzden bu grup hastalarda cerrahi kararı verirken iyi düşünmek gerekmektedir.¹⁰

Endometriomaların eksizyon ya da koagülasyonla cerrahi tedavisi sonrası over rezervinde azalma kaçınılmazdır. Son yıllarda endometrioma cerrahisi sonrası antimüllerian hormon düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Ek olarak endometrioma cerrahisi geçiren overlerin stimülasyona, cerrahi geçirmeyen overler kadar iyi yanıt vermediği de bilinmektedir. Bu azalmanın cerrahiye mi bağlı olduğu, yoksa orijinal endometriomanın etkisi mi olduğu ise hala tartışmalıdır. Ön çalışmalar her iki olasılığın da katkıda bulunduğunu düşündürmektedir çünkü antral folikül sayısı endometriomalı overlerde, kist olmayan karşı taraf overe göre hem ameliyat öncesinde hem de ameliyat sonrasında daha düşük bulunmaktadır.¹¹

Cerrahinin over rezervi üzerine olumsuz etkisi nedeniyle; daha önce ameliyat olmuş kadınlarda, over rezervi zaten düşük olanlarda ve bilateral endometrioma olgularında cerrahi kararı verirken iyi düşünmek gerekmektedir.

Bazı klinisyenler cerrahi sonrası GnRH analogu verse de, bunun spontan gebelikleri arttırmak açısından yararlı olmadığı gösterilmiştir.¹²

İNTRAUTERİN İNSEMINASYON (IUI)

İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinin giderek daha başarılı hale gelmesi ve daha yaygın olarak ulaşılabilmesi, IUI'yı daha az kullanılabilir hale getirmiştir. Ancak geçmişte yayınlanan yayınlar IUI'nın, evre I ve II endometrioziste gebelik oranlarını arttırdığını göstermiştir.¹³ Ek olarak, kontrollü over stimülasyonunun (ya da süperovulasyonun) endometriozisli kadınlarda IUI başarısını, doğal siklus IUI'ya göre daha fazla arttırdığı bilinmektedir.¹⁴ Süperovulasyonlu IUI, endometriozisin cerrahi tedavisi sonrasında da kullanılabilir.¹⁵

YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT)

YÜT, endometriozise bağlı infertilitenin tedavisinde başka tedavi seçenekleri başarısız olduğunda, ilave sperm faktörü bulunduğu ya da tubal hasar söz konusu olduğunda sıklıkla kullanılmaktadır.¹⁵ Endometriozisli kadınlarda IVF'nin daha az başarılı olup olmadığı konusunda süregelen bir tartışma söz konusudur. Son yıllarda yayınlanan iki meta-analiz, klinik gebelik oranlarının endometriozisli kadınlarda daha düşük olduğunu gösterse de, canlı doğum oranları farklı görünmemektedir.^{16,17} Bunun ötesinde, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nin ulusal kayıt sistemleri, endometriozisi olan ve olmayan kadınlarda canlı doğum oranlarının aynı olduğunu göstermektedir.

YÜT ile ilgili bir diğer çekince de bu tedavilerin endometriozis rekürrens riskini artırma olasılığıdır. Ancak literatürde yayınlanan olgu serileri, endometriozis rekürrens riskinin IVF tedavisi alan ve almayan kadınlarda aynı olduğunu göstermektedir.¹⁸ Bu yüzden gerektiğinde YÜT gecikmeksizin kullanılmalıdır.

Endometrioma varlığı bazen overlerdeki folliküllere ulaşmayı güçleştirebilir ve bazı oositler toplanamayabilir. Bunun yanında endometriomalar seyrek de olsa yumurta toplanması sonrasında infekte olabilir. Bu yüzden bazı klinisyenler, YÜT öncesinde endometriomaların cerrahi ile tedavi edilmesini düşünme eğilimindedirler. Ancak randomize kontrollü çalışmalar YÜT öncesi cerrahinin, başarı şansını arttırmadığını göstermiştir.¹⁹⁻²¹

Ayrıca cerrahi yapılan kadınlarda, cerrahi yapılmayanlara göre stimülasyon daha uzun sürmekte, daha fazla gonadotropin gerektirmekte ve de toplanan oosit sayısı daha az olmaktadır.²⁰ Bu yüzden bu kadınlarda cerrahi, sadece overlere ulaşamadığında ya da ağır tedavisi için düşünülmelidir.

Üç küçük randomize kontrollü çalışma uzatılmış GnRH agonist kullanımının, endometriozisli kadınlarda YÜT ile elde edilen gebelik oranlarını ciddi olarak arttırdığını göstermiştir (klinik gebelik oranları için OR=4.28, %95 CI 2,00-9,15).²² Bu çalışmalarda GnRH agonistleri, YÜT öncesinde 3-6 ay süre ile kullanılmıştır. Bu verilere rağmen birçok klinisyen bu tedaviden, over stimülasyonunu zorlaştırması ve yüksek maliyeti nedeniyle uzak durmaktadır.

SONUÇ

Erken evrelerdeki etki mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa da, endometriozisin infertilite nedeni olduğu açıkça görülmektedir. Cerrahi tedavi,

IUI ve YÜT; endometriozise bağlı infertilitenin tedavisinde etkinliği gösterilmiş seçeneklerdir. Başka bir etyolojik faktörü olmayan, over rezervi iyi hastalarda cerrahi; en iyi ilk seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır. Cerrahi sonrası iyi bir anatomik sonuç elde edilebildiği ve tüpler hasara uğramadığı sürece bu yaklaşım, endometriozisin bütün aşamaları için geçerli görünmektedir. Endometriotik kistlerin cerrahi tedavisinde kistektominin, drenaj ve elektrokoagülasyondan daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak endometrioma cerrahisinin over rezervini azalttığı göz önüne alınmalı ve bu yüzden; over rezervi azalmış olan, daha önceden cerrahi geçirmiş olan, tubal hasar ya da erkek faktörü bulunan çiftlerde öncelik YÜT'e verilmelidir. Endometriozisli kadınlarda YÜT sonrası klinik gebelik oranları daha az görünse de, ulusal kayıt sistemlerinden gelen veriler bunu doğrulamamaktadır. YÜT tedavilerinin, endometriozis rekürrens riskini de beklenenden daha fazla arttırmadığını göz önünde bulundurarak bu tedaviler gerektiğinde gecikmeksizin uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21(2):243-54.
2. Prescott J, Farland LV, Tobias DK, Gaskins AJ, Spiegelman D, Chavarro JE, et al. A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Hum Reprod* 2016;31(7):1475-82.
3. Sugimami H, Yano K. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. *Fertil Steril* 1988;50(4):648-53.
4. Reeve L, Lashen H, Pacey AA. Endometriosis affects sperm-endosalpingeal interactions. *Hum Reprod* 2005;20(2):448-51.
5. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(3): CD000155.
6. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(4): CD011031.
7. 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* 2006;21(10):2679-85.
8. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24(2): 254-69.
9. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(2): CD004992.
10. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Dagupati R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(5): 1303-10.
11. Muzii L, Di Tucci C, Di Felicianantonio M, Marchetti C, Perniola G, Panici PB. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29(10):2190-8.
12. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *The Cochrane database of systematic reviews* 2004(3):CD003678.
13. 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(1):8-12.
14. 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(5):780-6.
15. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29(3): 400-12.
16. Harb HM, Gallos ID, Chu J, Harb M, Coomarasamy A. The effect of endometriosis on in vitro fertilisation outcome: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120(11):1308-20.

17. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21(6): 809-25.
18. D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006;86(2):283-90.
19. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010(11):CD008571.
20. Demirel A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006;12(5):639-43.
21. Pabuccu R, Onalan G, Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2007;88(4):832-9.
22. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006(1):CD004635.