

Endometriyozis ve İnfertilite Yönetimi

Endometriosis and Infertility Management

Yavuz Emre ŞÜKÜR,^a Hüseyin GÖRKEMLİ,^b Murat SÖNMEZER^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

ÖZET

Endometriyozis infertilite pratiğinde sık karşılaşılan bir problemdir. Patogenezi henüz tam olarak anlaşılammış olsa da olası infertilite mekanizmaları arasında pelvik anatominin, folikülogenezin, fertilizasyonun ve/veya implantasyonun bozulması yer alır. Endometriyozisli infertil hastaların yönetiminde laparoskopik cerrahi, kontrollü ovaryen stimülasyon ve intrauterin inseminasyon ve yardımcı üreme teknikleri kullanılmaktadır. Ağrının eşlik etmediği durumlarda infertilite yönetiminde medikal tedavinin yeri yoktur. Bu hastalarda cerrahi kararı verirken klinisyen çok dikkatli olmalıdır. Endometriyozis cerrahisi sırasında geri dönüşümsüz olarak ovaryen rezervi azaltma riski vardır. Endometriyozisli hastalarda infertilite tedavisi planlanırken hastanın yaşı, infertilite süresi, eşlik eden pelvik ağrı varlığı, ve hastalığın evresi göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyozis; infertilite; laparoskopi; yardımcı üreme teknikleri

ABSTRACT

Endometriosis is a frequently encountered problem in infertility practice. Although the pathogenesis has not been well understood yet, the mechanisms of infertility include disturbances in pelvic anatomy, folliculogenesis, fertilization and/or implantation. Laparoscopic surgery, controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination and assisted reproductive technologies are used in the management of patients with endometriosis and infertility. There's no place for medical treatment in infertility management of cases without concomitant pain. Clinicians should be very cautious when deciding surgery for these patients. There's risk of irreversibly decreasing ovarian reserve during endometriosis surgery. While planning infertility treatment in patients with endometriosis decision should be made by taking into consideration the age of patient, duration of infertility, presence of accompanying pelvic pain and disease stage.

Key Words: Endometriosis; infertility; laparoscopy; assisted reproductive technologies

TJRMS 2018;2(2):60-8

Endometriyozis uterus dışında ektopik endometrium benzeri doku varlığı ile karakterize östrojen bağımlı ve inflamatuvar bir durumdur. Sıklıkla ciddi ve kronik ağrı ve infertilite ile ilişkilidir.¹ Esas olarak pelvik periton, overler ve rektovajinal septum tutulur. Nadiren de diyafram,

plevra ve perikard tutulumu görülebilir. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6 ile 10'unda endometriyozis ile karşılaşılır. Tubal sterilizasyon yapılan hastaların %1-7'sinde rastlantısal endometriyozis tespit edilir.² İnfertilite nedeniyle tanısal laparoskopi yapılanların ise %9-50'sinde

Geliş Tarihi/Received: 28.12.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 15.01.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Murat SÖNMEZER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
msonmezer@gmail.com

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

izlenir.² Genellikle 25 ile 35 yaşlar arasında tanı koyulur. Adolesanlarda daha nadir görülmekle birlikte 20 yaşından genç ve kronik pelvik ağrı, dismenore veya disparoni şikayeti olanların %62'sinde tespit edilir.³ Hastaların yaklaşık %50-60'ında esas belirti pelvik ağrı iken, %50'sinde infertilitedir.⁴ İnfertilite tanısı almış hastaların yaklaşık %25 ile 50'sinde endometriyozis tespit edilir.

ENDOMETRİYOZİS PATOGENEZİ

Endometriyozis patogenezi açıklayan birkaç mekanizma tanımlanmıştır. Bunlar retrograd menstruasyon ve implantasyon, çöломik metaplazi, direkt transplantasyon, multifaktöriyel-epigenetik değişiklikler ve vasküler/lenfatik yayılımdır. Tüm bu olası mekanizmalardan hiçbiri endometriyozis patogenezi tek başına açıklamaya yetmese de günümüzde en çok kabul gören mekanizma retrograd menstruasyon teorisidir. Bu teoriye göre menstruasyon sırasında endometrial doku fallop tüpleri aracılığı ile peritoneal boşluğa taşınır ve steroid duyarlı endometrial hücreler pelvik organlar üzerine implantasyon yolu ile yerleşir ve inflamatuvar cevaba neden olur. Bu cevap sırasında anjiogenez, adezyon, fibrozis ve skar oluşumu ile nöronal infiltrasyon ve anatomik bozukluk gerçekleşir ki tüm bunlar ağrı ve infertilite ile sonuçlanır.¹ Ayrıca immün sistem bozukluğuna bağlı olarak peritoneal yüzeylerden implantların temizlenememesinin de hastalığın gelişiminde rol sahibi olduğu düşünülmektedir.

Normalde peritoneal boşluğa dökülen endometrial hücreler immün sistem aracılığıyla temizlenir. Ancak, bu temizleme mekanizmasının bozulması endometrial hücrelerin implantasyon ve büyümesi ile sonuçlanır. Endometriyozisli kadınların endometrial dokuları natural killer (NK) hücre yıkımına daha dirençlidir. Ayrıca, endometrial stromal hücrelerden intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) dökülür ki bu da bu hücrelerin NK hücre aracılı temizlenme işleminden etkilenmemesine yol açar.⁵ NK hücre fonksiyonlarının bozulması da hastalığın daha belirgin hale gelmesinde etkili olabilir. Endometriyozisli kadınlarda makrofaj fonksiyon bozukluğu da lezyonların daha az temizlenmesi ile sonuçlanabilir. Hastalığın otoimmün hastalıklarla (sistemik lupus

eritematozus, romatoid artrit, Sjogren sendromu, otoimmün tiroid hastalığı) ve atopik hastalıklarla (allerji, astım, ekzema) sık birlikteliği endometriyozis patofizyolojisinde immün sistem değişikliklerini destekler.

Endometriyozis her ne kadar benign bir hastalık olsa da endometrial hücrelerin peritoneal yüzeye tutunması ve invazyonu malignite özellikleri taşır. Bu bakımdan endometrial stromal hücreler ile peritonun mezotel tabakası arasındaki etkileşim önemlidir. İmplantasyondaki esas etkinin peritoneal hücrelerden çok endometrial stromal hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak peritoneal hasarın da implantasyona zemin hazırladığı düşünülebilir. İn vitro çalışmaların sonuçlarına göre endometrial fragmanlar sadece periton bazal membran veya ekstrasellüler matriks hasarı olan bölgelere yapışır.⁶ Her ne kadar mezotel hasarının nedeni bilinemesi de menstrüel akıntının lokal yaranlanmaya neden olabileceği öne sürülmüştür. Menstruasyon sırasında endometriyozisli kadınların peritonunda ICAM-1, transforming büyüme faktör-b (TGF-b) ve interlökin-6 (IL-6) ekspresyonu artar ve lutel fazda da matriks metalloproteinaz-3 (MMP-3) artışı görülür.⁷ Bu sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin farklı ekspresyonu endometrial hücrelerin implantasyonuna yol açan veya immün sistemin savunma mekanizmalarını engelleyen bir mikroçevre oluşumuna neden olabilir.

Endometriyotik lezyonların oluşumu ve devamlılığı için zengin bir vasküler ağ gereklidir. Ancak periton ötopik endometrium ile karşılaştırıldığında rölatif olarak avaskülerdir. Endometriyotik lezyonlarda neoanjiogenez ve ek olarak yeni sinir dokusu oluşumu görülür.⁸ Endometriyozisli hastaların endometriumunda tümör nekroz faktörü-a (TNF-a), IL-8 ve MMP-3 ekspresyonu artmaktadır.⁹ Bu sitokinlerden IL-8 ve TNF-a'nın aşırı artışı endometriyotik lezyonun büyümesinde ve lokal neovaskülarizasyonda etkilidir. Ayrıca, endometriyozisli kadınların peritoneal sıvısında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) daha yüksek konsantrasyonlarda izlenir. Endometriyozis patofizyolojisinde etkin olabileceği düşünülen diğer anjiogenik faktörler ise anjiogenin, platelet-derive endotelial büyüme faktörü ve makrofaj göç inhibitör faktörüdür.

Endometriyozis pelvik inflamatuvar bir durum olarak kabul edilebilir. Peritoneal sıvıda aktive makrofaj sayısı önemli oranda artar ve sitokin/ke-mokin profilinde belirgin değişiklikler olur. Endometriyoziste peritoneal sıvıda artış tespit edilen sitokinler arasında makrofaj göç inhibitör faktörü, TNF-a, IL-1b, IL-6, IL-8 ve monosit kemotaktik protein-1 yer alır. Ayrıca peritoneal sıvı prostaglandinlerinde de artış görülür. Endometriyoziste peritoneal makrofajlardan siklo-oksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonu artar. Bu şekilde PGE₂ sentezi artar ve pozitif feed-back mekanizmayı arttırarak lokal östradiol sentezine katkı sağlar.¹⁰ İnflamasyon sadece peritoneal ortamda değil ötopik endometri-umda da mevcuttur. Endometriyozisli hastaların endometriumunda makrofaj ve IL-6 artışı izlenir.¹¹

Endometriyozis patogeneğinde östrojenin göz ardı edilemeyecek bir rolü vardır. Endometriyozisli kadınlarda östrojenin üç temel kaynağı vardır. Birincisi normal kadınlarda olduğu gibi overlerden dolaşıma salınması ve ovülasyon sırasında peritoneal kaviteye geçiştir. İkinci olarak, endometriyotik dokularda lokal östrjen üretimi söz konusudur. Ayrıca, artan PGE₂'ye bağlı olarak kolesterolden östrojen sentezi için gerekli steroidojenik enzim-leri kodlayan genlerin ekspresyonu artar. Östroje-nin endometriyozisi alevlendirici etkisinin aksine, progesteron sekretuar fazda normal endometrial stromal hücre çoğalmasını sağlar. Endometriyotik hücrelerden bir miktar progesteron salgılsa da bu dokuda normal endometriumu göre çok daha az progesteron reseptörü bulunur. Normal endomet-riumda progesteron parakrin anti-östrojenik etki gösterse de endometriyotik dokuda progesteron re-septör azlığı nedeniyle progesteron rezistansından bahsedilebilir.

ENDOMETRİYOZİSTE TANI VE EVRELEME

Endometriyozisin klinik belirtileri arasında disme-nore, siklik olmayan pelvik ağrı, disparoni, siklik bağırsak ve mesane semptomları, subfertilite, anor-mal kanama ve yorgunluk yer almaktadır. Ancak tüm bu belirtilere rağmen endometriyozis tanısı 4-10 yıl gecikmeyle koyulabilmektedir. Klinisyenler bu semptomların varlığında endometriyozisten şüphelenmelidirler. Pelvik fizik muayene ile vaji-

nal ve/veya rektal muayene bulguları endometri-yozis tanısına yönlendirebilir. Posterior vajinal for-nikte nodül izlenmesi, rektovajinal duvarın ağırlı endürasyonu veya ele gelen nodüller ve adneksiyel kitle varlığı olası muayene bulgularıdır.

Endometriyozis tanısından hikaye ve fizik muayene ile şüphelenilir ve görüntüleme yön-temleri ile olası tanı desteklenir. Transvajinal ult-rasonografi rektal endometriyozis tanısı için kullanılabilir ancak rektal endometriyozis tanısı için ultrasonografi tecrübeli klinisyenlerce yapılmadıkça önerilmemektedir. Manyetik rezonans gö-rüntüleme daha kesin bilgiler veriyor olsa da peritoneal endometriyozis tanısında yeri sınırlıdır. Tanı için kullanılacak CA-125 de dahil olmak üzere herhangi bir biyokimyasal belirteç bulunma-maktadır. Endometriyozisin kesin tanı laparoskopisi ve histopatolojik doğrulama ile koyulur. Biyopsi alınmadan tek başına laparoskopinin negatif tanı için doğruluğu yüksektir. Ancak, biyopsi alınma-dığında sadece laparoskopisi ile pozitif sonuç daha az tanısallığa sahiptir.

Günümüzde en çok kullanılan endometriyo-zis sınıflandırması Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından geliştirilmiş ve 1996'da güncel-lenmiştir.¹² Bu sınıflandırmada tip, yerleşim yeri, görünüm, invazyonun derinliği, ve hastalık ve adezyonların yaygınlığı kullanılır. Endometriyozis, minimal (evre I), hafif (evre II), orta (evre III) ve ciddi (evre IV) olarak sınıflandırılır. Ancak bu sınıflandırma sisteminin en önemli dezavantajı infertilite ve tedavi prognozuyla bir korelasyon göstermemesidir. Her ne kadar yeni sınıflandırma sistemleri geliştirilse de, endometriyozisle ilişkili infertilitenin patofizyolojisi tam anlaşılmadan en doğru evreleme yöntemi belirlenemeyecektir.¹³

ENDOMETRİYOZİSTE İNFERTİLİTE MEKANİZMALARI

Endometriyozis üreme çağındaki tüm kadınların %10'undan azında görülürken, infertil hasta popü-lasyonunun %25'inden fazlasında tespit edilir. Bu nedenle, her ne kadar kesin mekanizmalar belirle-nememiş olsa da bir sebep-sonuç ilişkisinden bah-setmek mümkündür. Sağlıklı kadınlarda aylık

TABLO 1: Endometriyoziste infertilite ile ilişkili mekanizmalar.

Bozulmuş pelvik anatomi
Bozulmuş peritoneal fonksiyonlar Prostaglandin, proteaz, IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , VEGF artışı Oosit, sperm, embriyo ve tubal fonksiyonlarda bozulma
Bozulmuş hücrel ve hormonal immünite
Endometrial lenfositlerde artmış IgA ve IgG
Endokrinolojik ve ovulatuvar anormallikler
Luteinize rüptüre olmamış folikül sendromu Luteal faz disfonksiyonu Prematür multipl LH surge Uzun foliküler faz
Bozulmuş implantasyon-reseptivite
Azalmış α v β 3 integrin Azalmış endometrial ligand L-selectin Bozulmuş progesteron sekresyonu
Kötü oosit ve embriyo kalitesi
Subklinik enfeksiyon
Anormal tubal-uterin transport
Ovum capture inhibitör Anatomik distorsiyon

fekundite %20 iken endometriyozis varlığında %2-3'tür. İleri evre endometriyoziste anatomik distorsiyona, adezyonlara ve tubal motilitenin bozulmasına bağlı olarak infertilite gelişmesi açıklanabilir de erken evrelerde herhangi bir adezyon oluşmadan önce patofizyoloji bu mekanizma ile tam olarak açıklanamaz. Bu nedenle, endometriyozis ile ilişkili infertilitede bozulmuş pelvik anatomiye ek olarak inflamatuvar ve immünolojik faktörlerden şüphelenilir.¹⁴ Tablo 1 infertilite ile ilişkili olduğu düşünülen mekanizmaları özetlemektedir.

Endometriyozis prostaglandinlerin, metalloproteinazların, sitokinlerin, kemokinlerin, makrofaj ve NK hücrelerin üretiminde artış ve bu artışa bağlı inflamatuvar cevaba neden olur.¹⁵ Tüm bu inflamatuvar süreç sonunda peritoneal sıvı sperm ve tubal silier fonksiyonları bozar. Ayrıca, endometrium fonksiyonlarında bozulma ve progesteron rezistansı nedeniyle implantasyon şansı azalır.¹⁶ Ek olarak, endometriyozisli kadınların foliküllerinde bir takım değişiklikler sonucu oosit kalitesinde ve buna bağlı olarak embriyogenezde bozulma olur. Tubal hastalık nedeniyle tedavi gören kadınların embri-

yoları ile karşılaştırıldığında, endometriyozisli kadınların embriyoları daha yavaş gelişim gösterir.¹⁷ Endometriyozisli donörlerle yapılan tedavi sikluslarında embriyo kalitesinin düşük olduğu ve transfer endometriyozisi olmayan kadınlara yapılmasına rağmen implantasyon oranlarının düşük olduğu tespit edilmiştir.¹⁸ Sonuç olarak, endometriyoziste ovaryen, peritoneal, tubal ve endometrial fonksiyonlar bozulur ve bu da folikülogenez, fertilizasyon ve/veya implantasyonda hasara neden olur.

ENDOMETRİYOZİSTE İNFERTİLİTE TEDAVİSİ

1. MEDİKAL TEDAVİ

Endometriyozise bağlı ağrının tedavisinde medikal tedavi faydalı olsa da fertilitenin artmasına katkı sağladığına dair kanıt bulunmamaktadır. Gerçekte, tüm medikal tedaviler ovülasyonu baskıladığından tedavi sırasında fertilitenin engellenmektedir. Progesterinler, kombine östrojen-progesterin tedavileri, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist ve antagonistleri, danazol ve aromataz inhibitörleri kullanılabilir tedavi seçenekleridir. Birkaç randomize kontrollü çalışmada progesterinler veya GnRH agonistlerinin evre I-II endometriyozis ile ilişkili infertilitenin tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir.^{19,20} Altı ay GnRH agonist tedavisi ile bekle-gör yönetiminin bir ve iki yıllık kümülatif gebelik sonuçları arasında fark bulunmamaktadır.²⁰ Benzer şekilde, danazol ve progesterinler ile tedavi de bekle-gör yönetimiyle karşılaştırıldığında gebelik oranlarını arttırmamaktadır.²¹ On üç randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde farklı evrelerde endometriyozisi olan kadınlarda kombine oral kontraseptifler, danazol, GnRH agonistleri ve medroksiprogesteron asetat ile ovaryen baskılama plasebo veya tedavi-siz izlem ile karşılaştırılmıştır.²² Spontan gebelik şansı ve canlı doğum oranları açısından fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, evre I/II endometriyoziste veya ileri hastalıkta medikal tedavi fekunditeyi arttırmamaktadır ve tek başına infertilite endikasyonu ile hormonal tedavilerin başlaması uygun değildir.

Hormonal supresyon, cerrahi öncesi veya sonrasında tedavi şemasına eklenebilir. Ancak medi-

kal ve cerrahi tedavi kombinasyonunun fertilitiyi arttırdığına dair bir kanıt yoktur. Cerrahi öncesinde hormonal baskılama ile pelvik damarlanma ve endometriyotik implantların boyutu azalabilir ve intraoperatif kan kaybı ve rezeksiyon ihtiyacı azalır. Ancak, lezyonların belirlenme ve tedavi edilme şansının azalması da olasıdır. Postoperatif medikal tedavi ise mikroskobik hastalığı veya rezidüel implantları baskılamak için kullanılabilir ancak bu tedavi de fertilitate artışına katkı sağlamaz.

2. CERRAHİ TEDAVİ

a. Minimal/Hafif Endometriyoziste Cerrahi

Minimal ve hafif endometriyoziste cerrahi tedavi ile canlı doğum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış sağlanır. Konu ile ilgili yapılan iki randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır.^{23,24} İtalyan çalışmasında cerrahi sonrası ilk bir yılda oluşan gebelikleri ve canlı doğum oranlarını incelemiştir.²³ Operatif ve tanısal laparoskopi gruplarında canlı doğum oranları sırasıyla %20 ve %22 olarak tespit edilmiştir. Kanada çalışmasında ise cerrahi sonrası hastalar 36 hafta takip edilmiş ve 20. haftada devam eden gebelik oranları incelenmiştir.²⁴ Operatif ve tanısal laparoskopi gruplarında devam eden gebelik oranları sırasıyla %29 ve %17 olarak tespit edilmiştir. Bu iki randomize kontrollü çalışmanın dahil edildiği bir Cochrane derleminde evre I/II endometriyozisi olan hastalarda tanısal laparoskopi ile operatif laparoskopinin fertilitate üzerine etkileri değerlendirilmiştir.²⁵ Devam eden gebelik ve canlı doğum oranları açısından operatif laparoskopi için odds oranı 1,64 (%95 güven aralığı 1,05-2,57) olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre fazladan bir gebelik elde etmek için 12 evre I/II endometriyozisli kadının cerrahi tedavisi gereklidir. Asemptomatik infertil kadınların %30'unda endometriyozis tespit edildiği göz önünde bulundurulacak olursa, fazladan bir gebelik elde etmek için 40 kadına cerrahi tedavi gerekecektir. Farklı tekniklerin birbirlerine üstünlüğünü araştıran bir çalışmada CO₂ lazer ile ablasyonun monopolar elektrokoter ile karşılaştırıldığında daha yüksek kümülatif spontan gebelik oranıyla sonuçlandığı bulunmuştur.²⁶

b. Orta/Ciddi Endometriyoziste Cerrahi

İleri evre endometriyoziste cerrahi ile bekle-gör yaklaşımını karşılaştıran herhangi bir randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır. İki prospektif kohort çalışma orta/ciddi endometriyozis vakalarında cerrahinin faydasını değerlendirmiştir.^{27,28} Bu çalışmaların sonuçlarına göre orta derece endometriyoziste bekle-gör yaklaşımı ile %33 gebelik elde edilirken, laparoskopik cerrahi yapılan hastalarda spontan gebelik oranı %57-69'a yükselmektedir. Ciddi endometriyoziste ise bekle-gör yaklaşımı ile gebelik elde edilemezken, laparoskopik cerrahi yapılan hastalarda spontan gebelik oranı %52-68'e yükselmektedir.

c. Endometriyoma Cerrahisi

Ovaryen endometriyomaya bağlı infertilite veya ağrı nedeniyle cerrahi yapılan kadınlarda drenaj veya endometriyoma duvarının elektokoagülasyonu ile karşılaştırıldığında kist kapsülünün eksizyonu daha yüksek gebelik oranları ile sonuçlanır.²⁹ Ancak, endometriyoma cerrahisi ile birlikte antral folikül ve oosit sayısında azalma, ovaryen stimülasyona yanıtta azalma görülebilir.³⁰ Çünkü, pek çok vakada endometriyotik kist ile birlikte normal over dokusu da çıkarılır. Eksize edilen dokuların %69'unda primordial dokular tespit edilmiştir.³¹ Sonuç olarak, her ne kadar deneyimli laparoskopistlerce ve dikkatli bir şekilde cerrahi yapılsa da ovaryen rezerv azalır.³² Bilateral ovaryen endometriyoma cerrahisi sonrası ise bu hasar daha fazladır.³³ Endometriyoma çıkarılması sonrasında erken postoperatif dönemde antimülleryan hormon (AMH) seviyesinde belirgin azalma görülür.³²⁻³⁴ Sağlıklı primordial foliküllerin gelişimiyle yaklaşık üç ayda restore olsa da preoperatif seviyeye geri dönmez.^{32,33} Ovaryen rezervin azalmasındaki muhtemel mekanizmalar yanlışlıkla normal ovaryen dokunun çıkarılması, elektokoagülasyona bağlı hasar, ovaryen damarlanmadaki hasar ve yaralanmaya bağlı inflamasyondur.

Endometriyoma cerrahisinde ovaryen rezerve daha az zarar vermek adına kombine teknik önerilmiştir.³⁵ Bu teknikte, endometriyoma kapsülünün büyük bir kısmı eksize edilerek çıkarılır ve ovaryen hilusa yakın bölgelerdeki kapsül CO₂ lazer

veya monopolar elektrot ile koagüle edilir. Bu tekniğin overe zarar vermediği gösterilmiştir.³⁵ Yakın zamanlı ve çok merkezli bir randomize kontrollü çalışmada 3 cm'den daha büyük endometriyomasi olan 51 hastaya kombine teknik ve konvansiyonel kist eksizyon teknikleri uygulanmıştır.³⁶ Her iki teknik arasında, cerrahiden 6 ay sonraki rekürrens oranları ve antral folikül sayıları arasında fark bulunmamıştır.

Endometriyoma cerrahisinde kist kapsülü çıkarıldıktan sonra kanama kontrolü amacıyla elektrokoagülasyon yerine hemostatik matriks kullanılması daha az akut ovaryen hasara neden olmaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada postoperatif 1. ayda ortalama AMH değeri hemostatik matriks kullanıldığında $2,72 \pm 1,49$ ng/mL bulunurken, bipolar elektrokoagülasyon yapıldığında $1,64 \pm 0,93$ olarak tespit edilmiştir.³⁷ Her iki değer de preoperatif AMH seviyesinden daha düşük olsa da hemostatik matriks grubunda düşüşün daha az olduğu izlenmiştir.

Endometriyomaların cerrahi sonrası rekürrensi nedeniyle yapılan ikincil cerrahilerde ovaryen rezerv daha fazla azalmaktadır. Yakın zamanlı bir çalışmada 17 ilk endometriyoma cerrahisi ve 11 ikincil cerrahi sonuçları karşılaştırılmıştır.³⁸ İkinci kez cerrahi uygulanan hastalarda kist duvarının daha kalın olduğu ve daha fazla normal over dokusu içerdiği izlenmiştir. Ayrıca, ikinci kez cerrahi uygulanan overde kontralateral overe göre antral folikül sayısında belirgin azalma izlenmiştir. Ancak, aynı çalışmanın ilk cerrahi alt grubunda bu fark izlenmemiştir. Dolayısıyla, daha önce cerrahi geçirmiş hastalarda yeni bir cerrahi yerine yardımcı üreme tekniklerinin uygulanması daha başarılı sonuçlanabilir.

Sonuç olarak, in vitro fertilizasyon (IVF)/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) planı varlığında asemptomatik endometriyomasi olan kadınları cerrahiden fayda gördüğü kanıtlanamamıştır. Ancak, 4 cm'den büyük endometriyoma varlığında, histopatolojik tanıyı kesinleştirmek ve maligniteyi dışlamak için veya oosit toplanması işlemi zorlaştıracak bir endometriyomanın çıkarılması için cerrahi yapılabilir.

3. KONTROLLÜ OVARYEN STİMÜLASYON (KOS) VE İNTRAUTERİN İNSEMİNASYON (IUI)

Endometriyozisli birçok hasta aslında KOS-IUI tedavisi öncesinde cerrahi geçiriyor. Klinik olarak tanı koyulan hastaların ise aslında bir kısmında endometriyozis mevcut değil. Bu problemler nedeniyle endometriyozisli infertil hastalarda KOS ve IUI tedavisinin yeri kesin olarak belirlenememektedir. Randomize kontrollü bir çalışmada minimal/hafif endometriyozisli kadınlarda gonadotropinlerle KOS ve IUI yapılan hastalarda bekle-gör yaklaşımıyla karşılaştırıldığında canlı doğum şansı 5.6 kat artmaktadır (%95 güven aralığı 1,18-17,7).³⁹ IUI işlemine gonadotropinlerle KOS eklenmesi gebelik şansını yaklaşık 5 kat arttırmaktadır.⁴⁰ Evre I/II endometriyoziste cerrahi sonrası ilk 6 ayda KOS-IUI uygulaması ile gebelik oranları açıklanamayan infertilite ile benzer olduğundan tedavinin cerrahi sonrasında ilk 6 ayda planlanması uygun yaklaşımdır.⁴¹ KOS-IUI uygulamasından önce GnRH agonistleri ile ovaryen baskılama tedavi başarı şansını arttırmamaktadır.²²

4. YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT)

Endometriyozisli infertil hastalarda diğer tedavilerle başarı sağlanamazsa veya eşlik eden tubal veya erkek faktör varlığında YÜT uygulanabilir. Endometriyozisin IVF/ICSI başarısı üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Geniş bir veri tabanı sonuçlarının değerlendirmesinde tüm tanımlar için IVF ile %33,2 doğum oranı bildirilirken, endometriyozisli hastalarda doğum oranı %39,1 olarak tespit edilmiştir.⁴² Ancak, 22 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde endometriyozisle ilişkili infertilitede tubal faktör ile karşılaştırıldığında IVF ile gebelik şansının belirgin şekilde daha az olduğu tespit edilmiştir (OR 0,56; %95 güven aralığı 0,44-0,70).⁴³ Ayrıca, ciddi endometriyozis hastalarında hafif hastalıkla karşılaştırıldığında gebelik şansı daha azdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre endometriyozisli hastalarda toplanan oosit sayısı ile fertilizasyon ve implantasyon oranları daha düşüktür. Her ne kadar endometriyozis IVF başarısını etkiliyor olsa da, özellikle pelvik anatominin bozulmasına neden olan evre III/IV hastalıkta IVF ile fekdüte şansı en yükseğe çıkar.

Minimal/hafif endometriyozisli hastalarda YÜT ile tedavi öncesinde laparoskopik olarak lezyonların ablasyonu sadece tanısal laparoskopi ile karşılaştırıldığında implantasyon, gebelik ve canlı doğum oranlarını artırır.⁴⁴ Ancak bu, YÜT ile tedavi planlanan her hastaya endometriyozisin tespiti ve cerrahi ablasyonu için laparoskopi yapılmasını gerektirmez. Derin endometriyoziste YÜT ile tedavi öncesinde nodüllerin cerrahi yöntemle çıkarılması gebelik şansını artırmaz.⁴⁵ Benzer şekilde, YÜT ile tedavi öncesinde 3 cm'den büyük endometriyomaların çıkarılmasının gebelik oranlarına katkısı bulunmamaktadır.^{29,46} Bu nedenle, cerrahi planlaması hastaya tüm riskler anlatılarak yapılmalıdır.

Endometriyozisli hastalarda YÜT cerrahiden hemen sonra uygulanabilir. Tedavi sırasında uygulanan ilaçlar hastalık rekürrens riskini artırmaktadır.⁴⁷ Endometriyozisli infertil hastalarda YÜT ile tedavi öncesinde 3-6 ay GnRH agonistleri ile hormonal baskılama klinik gebelik oranlarını en az 4 kat arttırır.⁴⁸ GnRH agonist ve antagonist protokolleri arasında başarı oranları açısından belirgin fark yoktur.⁴⁹ Oosit toplama işleme sırasında endometriyoma varlığında gerçekleştiriliyor ise ovaryen apse riskini azaltmak için profilaktik antibiyotik kullanılması uygun olabilir.⁵⁰

SONUÇ

- Endometriyozis üreme çağındaki kadınların %6-10'unda ve infertilite nedeniyle değerlendirilen kadınların %25-50'sinde görülür.

- Endometriyozis patogeneğinde hormonal değişiklikler, inflamasyon, multifaktöryel genetik

değişiklikler ve immün sistem bozuklukları yer almaktadır.

- Endometriyozisin evresi ile infertilite ve tedavi prognozu arasında ilişki yoktur.

- Endometriyoziste ovaryen, peritoneal, tubal ve endometrial fonksiyonlar bozulur. Folikülogenez, fertilizasyon ve/veya implantasyonda bozulma sonucu infertilite gelişir.

- Endometriyozisle ilişkili infertilitede medikal tedavinin yeri yoktur.

- Endometriyozisli hastalarda infertilite tedavisi planlanırken hastanın yaşı, infertilite süresi, eşlik eden pelvik ağrı varlığı ve hastalığın evresi göz önünde bulundurulmalıdır.

- İnfertilite değerlendirmesi sırasında yapılan cerrahide tespit edilen lezyonların ablasyonu veya eksizyonu hem spontan gebelik şansını hem de IUI veya IVF ile gebelik şansını arttırır.

- Endometriyoma eksizyonu deneyimli cerrahlar tarafından uygulansa da over rezervinin azalması ile sonuçlanır. Hasarı azaltmak için elektrokoagülasyon yerine hemostatik matriks uygulanması faydalıdır.

- Yardımcı üreme teknikleri ile tedavi uygulanacak hastalarda ancak oosit toplama işlemini kolaylaştırmak ya da olası maligniteyi dışlamak için endometriyoma cerrahisi önerilir.

- Yardımcı üreme teknikleri ile tedavi öncesinde başka bir endikasyon yoksa derin endometriyozis cerrahisi gerekli değildir.

- İleri yaşta ve daha önce cerrahi geçirmiş evre III/IV hastalığa sahip kadınlarda tekrar cerrahi yerine YÜT ile tedavi daha uygun olabilir.

KAYNAKLAR

1. Giudice LC, Swiersz LM, Burney RO. Endometriosis. In: *Endocrinology*. Eds: Jameson JL, De Groot LJ. 6th ed. New York: Elsevier; 2010. p.2356-70.
2. Endometriosis. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Eds: Fritz MA, Speroff L. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.1221-48.
3. Janssen EB, Rijkers AC, Hoppenbrouwers K, Meuleman C, D'Hooghe TM. Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhea or chronic pelvic pain: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013;19:570-82.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58.
5. Somigliana E, Viganò P, Gaffuri B, Guameri D, Busacca M, Vignali M. Human endometrial stromal cells as a source of soluble intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 molecules. *Hum Reprod* 1996;11:1190-4.
6. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* 1991;6:338-45.
7. Liu YG, Tekmal RR, Binkley PA, Nair HB, Schenken RS, Kirma NB. Induction of endometrial epithelial cell invasion and c-fms expression by transforming growth factor beta. *Mol Hum Reprod* 2009;15:665-73.
8. Asante A, Taylor RN. Endometriosis: the role of neuroangiogenesis. *Annu Rev Physiol* 2011;73:163-82.
9. Kyama CM, Overbergh L, Debrock S, Valckx D, Vander Perre S, Meuleman C, et al. Increased peritoneal and endometrial gene expression of biologically relevant cytokines and growth factors during the menstrual phase in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2006;85:1667-75.
10. Bulun SE, Yang S, Fang Z, Gurates B, Tamura M, Zhou J, et al. Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;79:19-25.
11. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:325-32.
12. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-21.
13. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94:1609-15.
14. Harada T, Yoshioka H, Yoshida S, Iwabe T, Onohara Y, Tanikawa M, et al. Increased interleukin-6 levels in peritoneal fluid of infertile patients with active endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:593-7.
15. Thiruchelvam U, Wingfield M, O'Farrelly C. Natural Killer Cells: Key Players in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2015;74:291-301.
16. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643-9.
17. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10:91-7.
18. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remohi J, Pellice A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002;8:95-103.
19. Bayer SR, Seibel MM, Saffan DS, Berger MJ, Taymor ML. Efficacy of danazol treatment for minimal endometriosis in infertile women. A prospective, randomized study. *J Reprod Med* 1988;33:179-83.
20. Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C, et al. Buser-elin acetate versus expectant management in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1345-50.
21. Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate ineffective in the treatment of infertility in endometriosis. *Fertil Steril* 1988;50:872-5.
22. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000155.
23. 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;14:1332-4.
24. 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;337:217-22.
25. 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.
26. 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;4:219-23.
27. Nezhat C, Crowgey S, Nezhat F. Video-laserscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. *Fertil Steril* 1989;51:237-40.
28. 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;21:2679-85.
29. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992.
30. Pados G, Tsolakidis D, Assimakopoulos E, Athanatos D, Tarlatzis B. Sonographic changes after laparoscopic cystectomy compared with three-stage management in patients with ovarian endometriomas: a prospective randomized study. *Hum Reprod* 2010;25:672-7.
31. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo MA, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005;20:1987-92.
32. Biacchiardi CP, Piane LD, Camanni M, Deltetto F, Delpiano EM, Marchino GL, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas negatively affects ovarian follicular reserve even if performed by experienced surgeons. *Reprod Biomed Online* 2011;23:740-6.
33. Sugita A, Iwase A, Goto M, Nakahara T, Nakamura T, Kondo M, et al. One-year follow-up of serum antimüllerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms causing damage to the ovarian reserve? *Fertil Steril* 2013;100:516-22.
34. Iwase A, Hirokawa W, Goto M, Takikawa S, Nagatomo Y, Nakahara T, et al. Serum antimüllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2010;94:2846-9.
35. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 2010;94:28-32.

36. Muzii L, Achilli C, Bergamini V, Candiani M, Garavaglia E, Lazzeri L, et al. Comparison between the stripping technique and the combined excisional/ablative technique for the treatment of bilateral ovarian endometriomas: a multicentre RCT. *Hum Reprod* 2016;31:339-44.
37. Sönmez M, Taşkın S, Gemici A, Kahraman K, Özmen B, Berker B, et al. Can ovarian damage be reduced using hemostatic matrix during laparoscopic endometrioma surgery? *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:1251-7.
38. Muzii L, Achilli C, Lecce F, Bianchi A, Franceschetti S, Marchetti C, et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril* 2015;103:738-43.
39. 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.
40. 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;82:780-6.
41. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006;86:566-71.
42. Society for Assisted Reproductive Technology, the American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2010 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproduction registry. Available at: www.sart.org. Last accessed May 24, 2012.
43. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
44. Opoien HK, Fedorcsak P, Byholm T, Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011;23:389-95.
45. Papaleo E, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F, et al. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:878-84.
46. 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.
47. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod* 2011;26:2368-72.
48. 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.
49. 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;88:832-9.
50. Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE, Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication?. *Fertil Steril* 2008;89:1263-6.