



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

ENDOMETRİOZİS ÖN TANILI 69 OLGUNUN
TEDAVİ MODALİTELERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.Elif AĞAÇAYAK

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç.Dr. Nurten AKDENİZ

DİYARBAKIR-2008

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL VE METOD	29
BULGULAR	31
TARTIŞMA	43
SONUÇ	47
ÖZET	48
İNGİLİZCE ÖZET	49
KAYNAKLAR	50

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Olguların uygulanan tedavi tiplerine göre dağılımı

Tablo 2: Farklı tedavi yöntemi uygulanan olguların yaş özelliklerine göre dağılımı

Tablo 3: Olguların medeni durumlarına göre dağılımı

Tablo 4: Farklı tedavi yöntemleri kullanılan olguların sigara kullanım durumlarına göre dağılımı

Tablo 5: Olguların mesleklerine göre dağılımı

Tablo 6: Olguların fertilité durumlarına göre dağılımı

Tablo 7: İnfertil çiftlerin tedavi sonrası gebe kalma oranlarına göre dağılımı

Tablo 8: İnfertil çiftlerden gebelik oluşmaların spontan, ovulasyon indüksiyonu, İVF ile gebelik oluşmalar

Tablo 9: Olgulardan ağrı anamnezi olanların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı

Tablo 10: Olguların tedavi öncesi ve sonrası CA-125, CA19-9 ve CA 15-3 değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası USG bulgularının değerlendirilmesi

KISALTMALAR

PGE2: Prostoglandin E2

İVF: İnvitro Fertilizasyon

MPA: Medroksiprogesteron Asetat

GnRH a: Gonadotropin Releasing Hormon Agonistleri

LH: Luteinize Hormon

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

SÖRM: Spesifik Östrojen Reseptör Modülatörleri

SPRM: Spesifik Progesteron Reseptör Modülatörleri

LUNA: Laparoskopik Uterosakral Sinir Ablasyonu

OKS: Oral Kontraseptif

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile her zaman bize destek olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Umur KUYUMCUOĞLU'na ve Anabilim Dalımızın Değerli hocaları; Sayın Prof.Dr. Talip GÜL'e, Sayın Doç.Dr. Ahmet YALINKAYA'ya tez çalışmalarım sırasında bana destek olan danışman hocam Sayın Yrd. Doç.Dr. Nurten AKDENİZ'e, Sayın Yrd. Doç.Dr. Ahmet KALE'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Mahmut ERDEMOĞLU'na teşekkür eder sonsuz saygılarımı sunarım.

Tezimdeki istatistik verilerin değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Sayın Doç. Dr. İsmail Hamdi KARA'ya, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Beni büyütüp yetiştiren değerli aileme ve her konuda bana destek olan değerli eşime sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Elif AĞAÇAYAK

GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis dismenore, disparanü, pelvik ağrı ve infertilite gibi sosyal, cinsel ve üretkenlik açısından olumsuz sonuçlara neden olabilen önemli bir jinekolojik hastalıktır (1). Fonksiyon gören endometrium benzeri dokunun uterusun içinde olması gereken yerden başka yerde olması halidir. Genellikle doğurganlık çağında görülen bir hastalık olmakla beraber, nadiren menopoz sonrası dönemde rastlanmaktadır (2).

Sıklıkla endometriozis, bir başka hastalığın parçası gibi kabul ve kayıt edildiğinden görülme sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Üreme çağındaki kadınların %3-10'unda, infertililerin %25-35'inde endometriozis bulunduğu tahmin edilmektedir. Histerektomi yapılanların %10'unda, laparoskopilerin % 16-31'inde, pelvik şiddetli ağrısı olan erişkinlerin % 53'ünde saptanmaktadır (2).

Endometriozisin tedavisinde şu an uygulanmakta olan çeşitli cerrahi ve hormonal tedavileri destekleyici elimizde kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Diğer taraftan endometriozisin sıklıkla müphem ve değişken görünümü, tanınmasını ve cerrahi evrelendirmesini güçleştirmektedir (1).

Bu çalışmamızda amaç, kliniğimize endometriozis ön tanısıyla yatırıp tedavilerini planladığımız hastalara laparoskopik (endometriotik odakların koterizasyonu, kist fenestrasyonu, kist extirpasyonu), laparotomi (kist extirpasyonu), perioperatif medikal tedavi alan hastalar olmak üzere 3 ayrı tedavi yöntemi uygulandı. Bu tedavi modaliteleri preoperatif ve postoperatif USG bulguları, laboratuvar tetkik sonuçları (tümör belirteçleri), semptomların şiddeti ve prognozu takip edilerek karşılaştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Endometriozis, endometrial dokunun (bezlerin ve stromanın) uterus dışındaki varlığı olarak tanımlanır. En sık implantasyon yerleri pelvik organlar ve peritondur. Endometriozis, görünüm olarak birkaç minimal lezyondan, tuba-ovarian anatomiye bozan büyük endometriotik kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara varan değişik varyasyonlar gösterir (3).

Endometriozis, dismenore, dispanü, pelvik ağrı ve infertilite gibi sosyal, cinsel ve üretkenlik açısından olumsuz sonuçlara neden olabilen önemli bir jinekolojik hastalıktır (1).

İNSİDANS

Endometriozis, ilk kez 1860 yılında von Rokitansky tarafından tanımlanmış olup endometrial stroma ve bez yapılarının uterin kavite dışında bulunması ile karakterli jinekolojik bir patolojidir (1). Üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 10-20'sinde, infertilite problemi olan kadınların ise yaklaşık % 40-50'sinde bulunduğu gösterilmiştir (4). İnatçı dismenore ve pelvik ağrısı olan adolesanların da % 50'sinin endometriozisi olduğu belirtilmektedir (5). Asemptomatik endometriozis sıklığı ise, tubal ligasyon uygulanan kadınlarda ortalama olarak % 4 oranında bulunmuştur (6). Endometriozisin siyahlarda beyazlara oranla daha az izlendiği, en yüksek oranda Asyalılarda görüldüğü belirtilmektedir (7).

PATOGENEZİS

Endometriozis, tıp literatüründe ilk olarak 1800'lü yıllarda tanımlandı. Endometriozis, peritoneal lezyonları overdeki hastalıktan kaynaklanan ekimler şeklinde tanımlayarak ilk olarak bu terimi açıklayan ve 1921 yılında çikolata kisti adını verdiği perfore olmuş bir dizi hemorajik over kistini tanımlayan John Sampson'dur. Endometriozis vakalarını açıklayacak tek bir mekanizma

olmamasına karşılık birçok kanıt Sampson'un canlı endometrial dokunun retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisinin, endometriozis vakalarının patogenezinde primer mekanizma olabileceğini desteklemektedir (8).

Retrograd menstruasyon ve İmplantasyon teorisi

Retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisini destekleyen hipotezler mevcuttur. Obstrüktif tipte müllerien anomalisi olan hastalarda, menstruel kan akımının engellenmediği malformasyonlara göre endometriozisle daha sık karşılaşılır. Erken menarş, kısa menstruel siklus ya da menorajili kadınlarda endometriozis insidansı daha yüksektir (29). İmplantasyon teorisini destekleyen bir hipotezde adet döneminde peritoneal sıvıdan elde edilen canlı endometrial hücreler, hücre kültüründe üretilebilir ve peritonun mezotelial yüzeyine tutunabilir ve penetre olabilirler.

Endometriozis, sıklıkla pelvisle bağlantılı olan bölümlerde, en sık overler olmak üzere anterior ve posterior "cul de sac", uterosakral ligamentler, uterus posterioru ve posterior broad ligamentlerde gözlenir (8).

Çölemik Metaplazi

Çölemik epitelin (periton ve plevrada lokalize) endometrial dokuya metaplazisi endometriozis orijini için düşünülen bir başka mekanizmadır. Bu teori kuvvetli klinik ve deneysel verilerle desteklenmemiştir. Aksine rete ovarii ve epooforonların yapısal ve hücre yüzey antijenlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada endometriozis ve over yüzey epiteli arasında benzerlik tespit edilememiştir (3).

İndüksiyon Teorisi

Çölemik metaplazi teorisinin bir uzantısı olup menstruel debris ya da diğer stimuluslar sonucu indüklendiği fikrini öngörür. Sampson, kendi yazısında, peritoneal endometriozis odağının aynı zamanda "kist içerisinde mevcut bazı

spesifik iritanlar tarafından" peritoneal endotelin hem yapısal hem de fonksiyonel özellikleri içeren tipik endometrial dokuya metaplazisinin stimüle edilmesi sonucunda gelişebileceğini belirtmiştir (8).

Endometriozis, hiç menstruasyon olmamış kadınlarda, menarş öncesi kız çocuklarında ve rölatif olarak az menstruel siklüsleri olan adolesan kızlarda da gözlemlenmiştir (9)

İmplantasyon teorisi, anatomik bir defekt olmadığı sürece sağlam endometrial hücreler toraksa giremeyecekleri için plevral ve pulmoner endometriozis vakalarını açıklayamaz. Steroid hormonlar ya da dejenere olmuş endometrial hücrelerden peritoneal sıvıya salınan kimyasal stimulus tarafından indüklenmiş plevral metaplazi bu durumu açıklayabilecek makul bir mekanizmadır (8).

Ekstrapelvik endometriozis nadir olmasına rağmen (%1-2) potansiyel olarak endometrial hücrelerin vasküler veya lenfatik disseminasyonu ile birçok jinekolojik (vulva, vagen, serviks) ve nonjinekolojik bölgeye (apendiks, rektum, sigmoid kolon, ileum, akciğerler, epizyotomi, cerrahi skarlar, inguinal bölge, ekstremiteler, umblikus, lenf bezleri, beyin) ulaşması ile oluşmaktadır (3).

Endometrial dokunun sezaryen, pelvik cerrahi ya da epizyotomi onarımı sırasında istenmeden direk transplantasyonu cerrahi skarlar ve perinede rastlanan endometriozisin en muhtemel açıklaması gibi gözükmektedir (10).

Yüksek doz östrojenle tedavi edilen erkeklerde nadir de olsa endometriozis gözlenmiştir (8).

. Pelvik endometriozisin, canlı endometrial dokunun menses esnasında peritoneal kaviteye regürjitasyonu sonucunda ya da hormonlar veya dejenere olmuş endometrial hücrelerden salınan diğer kimyasal stimuluslar nedeniyle oluştuğu bilirse de, halen geriye cevaplanması gereken birkaç soru kalmaktadır. Retrograd menstruasyon hemen tüm kadınlarda görülmesine karşılık endometriozis neden sadece bazı kadınlarda gelişir? Hastalığın farklı prezentasyon şekilleri nasıl açıklanır? Neden ağır hastalık bazı kadınlarda gelişirken diğerlerinde gelişmez? Neden hastalığın yaygınlığı ile eşlik eden semptomların ciddiyeti arasında zayıf korelasyon mevcuttur? Endometriozisli

kadınların genetik, immun fonksiyonları ve çevresel özellikleri üzerine yapılan çalışmalar bazı yanıtları vermeye başlamıştır.

ENDOMETRİOZİSİN GENETİĞİ

İnsanlarda ve insan dışı primipatlarda, aynı aileden olan kişilerde daha fazla endometriozis görülme eğilimi vardır. Endometriozis, etkilenmiş kadınların birinci derece akrabaları arasında genel popülasyona oranla 6-7 kat daha sık izlenir (11). Anne ve kız kardeşlerde endometriozis rölatif riski % 7.2 olarak bulunmuştur. Endometriozisli homozigot ikiz hastalarda insidans %75 olarak belirtilmiştir. Endometriozis gelişen kadınların ötopik endometrial hücreleri, apoptozise dirençlidir. Apoptozis siklusun geç sekretuar ve menstruel fazlarında endometriumun dökülmesi ve tekrar oluşmasına katkıda bulunan, normal fakat kompleks gen aracılığıyla regüle edilen fizyolojik ve programlı hücre ölümüdür. Ektopik endometrium, apoptozise daha dirençli gibi gözükmektedir. Apoptozise direnç peritoneal kaviteye giren endometrial hücrelerin hayatta kalmasını artırabilir ve aynı zamanda ektopik endometriumun neden makrofaj-aracılı immun denetim ve klirens dirençli olduğunu açıklamaya yardım eder (8).

Endometriozis gelişim ve büyümesi östrojen bağımlıdır ve bugün için hem östrojen üretiminin hem de metabolizmasının, endometrioziste hastalığı ilerletecek şekilde değişikliğe uğradığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur (12). Orta ve ağır endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda androjenlerin östrojenlere dönüşümünü sağlayan aromataz enzimi, anormal olarak yüksek düzeyde eksprese edilir. Hastalık bulunmayan kadınlarda genellikle endometrial aromataz aktivitesi saptanamamıştır. Endometriomalar ve peritoneal endometriotik implantlar son derece yüksek aromataz aktivitesi sergilerler (13).

Endometriotik dokular östrojen üretim ve metabolizmasıyla ilişkili bir seri moleküler anormallikler sergilerler. Lokal östrojenin indüklediği PGE2 üretimi sonrasında stimüle edilen anormal aromataz aktivitesi, lokal östrojen konsantrasyonu artışına yol açarak hastalık oluşumu ve ilerlemesini sağlayabilir (8).

Matriks metalloproteinazlar, ekstrasellüler matriksi yıkan ve normal endometrial yıkım ve östrojenin stimüle ettiği yeniden büyümenin düzenlenmesine yardımcı olan enzimlerdir. Matriks metalloproteinaz ekspresyonu siklusun erken döneminde artar ve sıklıkla sekretuar fazda progesteron etkisiyle süprese olur. Matriks metalloproteinazların anormal ekspresyonu invaziv ve yıkıcı hastalıklarla ilişkilidir. Dökülen endometrial hücrelerde devam eden matriks metalloproteinaz ekspresyonu, peritoneal yüzeye invazyonu ve takiben hücresel proliferasyonu kolaylaştıracak şekilde reflü olan endometriuma invaze olabilmeye potansiyeli sağlar (8).

ENDOMETRİOZİS İMMUNOBİYOLOJİSİ

Retrograd menstruasyon kadınlarda sık görülen bir olay olsa da retrograd menstruasyonu olan her kadında endometriozis gelişmez. Endometriozisli kadınlarda immunolojik değişiklikler olabilir ve hastalık pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immunolojik klirensi sonucu gelişebilir. Endometrioziste hem hücresel hem de humoral immünitadaki değişikliklerle etkilenmiş immun yanıt sonucu geriye kaçan menstruel kalıntının temizlenmesindeki yetersizliğin hastalığın oluşum nedeni olabileceği düşünülmektedir. Endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında artmış miktarda immun hücreler içermeleri veya klirensin azalması, immun hücrelerin hastalığı ilerletme yönünde etki gösterdiklerine dair kanıt olarak gösterilebilir (8).

Natural killer hücreler doğal immun sistemin diğer bir önemli komponentini oluştururlar ve iki şekilde etki ederler. Natural killer hücreler öldürücü aktivatör ve öldürücü inhibitör reseptörlere sahiptirler ve bu reseptörler tutulduğu zaman sitotoksik aktiviteyi yönetir ya da inhibe ederler. Endometriozisi olan hastaların olmayanlara göre daha düşük natural killer hücre aktivitesine sahip olup olmadığı tartışmalıdır. Yapılan çalışmalarda ileri evre endometrioziste azalmış sitotoksik aktivite gözlemlenmiştir. Natural killer hücre aktivitesi normal bireylerde dahi geniş varyasyon gösterir. Endometriozisli kadınlarda natural killer inhibitör reseptörlerin hem periferik hem de peritoneal

natural killer hücrelerinde aşırı eksprese edilmesi sorumlu mekanizmalardan biri olarak görülmektedir (15).

Makrofajlar, immun sistemin antijen-spesifik olmayan ve immunolojik hafızayı içermeyen kısmı olan doğuştan immun cevabın, anahtar elemanıdır. Endometriozisli kadınlardaki aktive olmuş peritoneal makrofajlar ve dolaşımdaki monositler, ektopik endometriumun proliferasyonunu stimüle eden ve çöpçü fonksiyonlarını inhibe eden büyüme faktörleri ve sitokinler sekrete ederek hastalığın ilerlemesine neden olurlar (14). Makrofajlar epidermal büyüme faktörü, makrofaj-derived büyüme faktörü, fibronektin ve anjiogenetik faktörler ve integrinler gibi adezyon molekülleri sekrete ederek endometrial hücrelerin büyümesini sağlar.

Sitokinler ve büyüme faktörleri, lökosit ve diğer hücreler tarafından ekstrasellüler çevreye salınarak, peritoneal yüzeye tutunmayı kolaylaştırıp proliferasyon ve anjiogenezi stimüle ederek ektopik endometriumun implantasyon ve gelişimine katkıda bulunurlar (8).

Lenfositler kazanılmış immun cevabı yönetirler. B- lenfositler kemik iliğinde olgunlaşırlar ve ekstrasellüler mikroorganizmalara karşı immunglobulinleri sekrete ederler. T-lenfositler B-hücrelerine antikor yapımında yardımcı olurlar. T hücreleri iki tiptir: Sitotoksik/Süpressör T-hücreler (hücreSEL immun cevaba katılırlar) ve yardımcı T-hücreler (humoral immun cevaba katılırlar). Her iki tip T hücrelerinin sayıları endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında ve ektopik endometriumun stromasında artmıştır (16).

Vasküler endotelial büyüme faktörü monosit ve makrofajlar tarafından üretilen lokal anjiogenezisin önemli bir medyatörüdür. Endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıda vasküler endotelial büyüme faktörü konsantrasyonları artmıştır ve hastalığın ileri evrelerinde en yüksek düzeydedir. Vasküler endotelial büyüme faktörü aynı zamanda, aktif kırmızı lezyonlarda, inaktif "barut yanığı" implantlardan daha fazla olmak üzere endometriotik lezyonlarda da eksprese edilir (8).

Endometriozisli kadınlarda çok çeşitli immünolojik anormallikler tanımlanmıştır. Etkilenmiş kadınların peritoneal sıvıları artmış sayıda immün hücreler içerir. Ancak, bu hücreler peritoneal kaviteden reflü olan endometrial

hücreleri uzaklaştırmak yerine ektopik endometriumun tutunma ve proliferasyonunu ve lokal anjiogenezisi stimüle eden çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri salgılayarak hastalığın ilerlemesine neden olurlar. Bu immünolojik anormalliklerin hastalığın sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu henüz kesin olmamasına karşılık, endometriozis patogenezinde önemli rol oynadıkları hemen hemen kesindir (8).

AĞRI MEKANİZMASI

Endometriozisle ilişkili ağrı 3 primer mekanizmayla açıklanmıştır:

- Sitokinlerin oluşturduğu lokal peritoneal inflamasyon
- Endometriotik implantlarda menstruel kanın kolleksiyonu
- Pelvik tabandaki sinirlerin irritasyonu ya da direkt infiltrasyonu

Bu 3 mekanizma arasında en fazla sorumlu tutulan nöral irritasyon ya da invazyon olmuştur. Derin infiltrate endometriozis tanısında cul de sak'ta ve uterosakral ligamentler boyunca hassas nodülerite endometriozis tanısında %85 sensitivite ve %50 spesifiteye sahiptir (19). Dismenore ve disparanü eşlik eden semptomlar olup lezyonun rektal duvara yakın olarak bulunduğu kişiler ağrılı defekasyon tarifleyebilirler.

Derin infiltrate endometriozisli hastalardaki ağrıyı nöral inflamasyon ya da invazyon açıklayabilir. Derin infiltrate endometriozise eşlik eden ağrının şiddeti, penetrasyon derinliği, yakınlık ya da direkt olarak sinirin invazyonuyla ilişkilidir (8).

Yüzeyel endometriozisli hastalarda ağrıyı oluşturan mekanizma, endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarındaki fazla sayıdaki makrofajlar veya diğer immun hücreler tarafından salınan inflamatuvar sitokinlerin etkisi ya da peritoneal implantlar içerisinde veya etrafındaki siklik fokal kanama sonucunda gelişmesi muhtemeldir. Pelvik endometriozis ve ağrı arasında evre, lokalizasyon ya da morfolojik karakteristikler açısından hiçbir ilişki yoktur (20).

İNFERTİLİTE MEKANİZMASI

Endometriozis, infertil kadınların yaklaşık % 20-40'ında mevcuttur. Hafif endometriozisteki infertilite mekanizması netleşmemiş olup, ağır endometrioziste bozulmuş pelvik anatomi ya da tubal tıkanıklık infertilite etyolojisinden sorumlu tutulabilir (8).

Endometriozisle ilişkili infertilite 3 mekanizmayla açıklanabilir:

- Oyum yakalanmasını engelleyen bozulmuş adneksial anatomi
- Oosit gelişimi ya da erken embriyogenezin engellenmesi
- Azalmış endometrial reseptivite

İnfertil kadınlarda endometriozis prevalansı, fertil kadınlardan çok daha fazla gözükmetedir. Orta ya da ciddi hastalığa yakalanmaya infertil kadınlar fertil kadınlardan daha fazla eğilimlidirler (21).

Tedavi edilmemiş minimal ve hafif endometriozisli kadınlardaki aylık fekundabilitenin açıklanamayan infertilitesi olan kadınlardakine benzer oranda azaldığı, ancak hastalığın ciddiyetinin artmasıyla fekundabilitenin daha da azaldığı şeklinde veriler mevcuttur (22). Ancak tedavi denemeleri sonuçları minimal ve hafif endometriozisin bile fertilitayı olumsuz yönde etkileyebildiğini göstermektedir. Minimal ve hafif endometriozisli kadınların eksojen gonadotropin stimülasyonu ve intrauterin inseminasyonu ile tedavi süresince, aylık fekundabilite oranları hastalığa sahip olmayanlarda gözlenen fekundabilite oranlarının yarısından daha azdır (23). Minimal ve hafif endometriozisli kadınlarda donör sperm inseminasyonu ile elde edilen aylık fekundabilite oranları da normal pelvise sahip kadınlardan belirgin olarak daha azdır (24). Endometriozisli kadınlarla tubal hastalığı olan kadınlarda invitro fertilizasyon (İVF) ile elde edilen başarı oranları karşılaştırıldığında endometriozisli kadınlarda tubal hastalığı olanlara göre yaklaşık yarısı kadar başarı elde edilmiştir (25). Sonuç olarak minimal ve hafif endometriozisli kadınların cerrahi tedavi sonrası gebe kalmaya, tedavi edilmeyen kadınlardan belirgin bir biçimde daha yatkın olduklarına dair kanıtlar mevcuttur (26).

Endometriozisli kadınlarda İVF ile ilgili yapılmış birçok çalışma sonuçları mevcuttur. İVF başarı oranları genelde endometriozisli kadınlarda tubal

hastalığı olanlardan daha düşüktür ve prognoz ağır hastalıkta hafif hastalıktan daha kötüdür. Bu görüş ile beraber endometriozisli hastalarda yapılan çalışmalarda embriyo başına fertilizasyon oranlarının normal olduğu ancak implantasyon oranlarının düşük olduğu saptanmıştır (25). Endometriozisli kadınlarda gonadotropin stimülasyonuna over cevabı tubal hastalığı olanlara göre daha zayıftır. Gonadotropin stimülasyonu ile oluşacak olan hem pik östrojen konsantrasyonu, hem de elde edilen oosit sayısı daha azdır. Bu gözlemler endometriozisin fertilité üzerindeki olumsuz etkilerinin sadece üreme sistemi anatomisi anormalliklerine bağılı olmadığını aynı zamanda oosit gelişiminin ve endometrial implantasyonun endometriozisli hastalarda engellendiğininide gösterir. Direkt olarak karşılaştırıldığında, ciddi endometriozisli kadınlar hafif hastalığı olanlara göre daha düşük pik östrojen seviyesi, oosit sayısı, gebelik ve implantasyon oranlarına sahiptir.

Mevcut kanıtlar hem hafif hem de ciddi endometriozisin fertilité üzerine olumsuz etkileri olduğu şeklindedir. İntrensek veya hastalık tarafından indüklenmiş oosit gelişimi, embriyogenez ve endometrial fonksiyon anormalliklerini içeren mekanizmalar hastalığın evresinden bağımsız olarak infertilitéye katkısı muhtemel olup ileri evre endometriozisli hastalarda genellikle üreme sistemi anatomisinin bozulması önemli etkilere sahip olduğu düşünülmektedir (8).

ENDOMETRİOZİSİN EPİDEMİYOLOJİSİ

Endometriozisin tanısı için tek güvenilir metod cerrahi olduğu için gerçek prevalansı bilinmemektedir. Laparoskopi, tanı için operasyon seçeneğidir ve minimal ve hafif endometriozis tanısında genelde laparotomiden daha iyi bir metod olduğu kabul edilmektedir. Elektif sterilizasyon için cerrahi uygulanan kadınlarda asemptomatik endometriozis prevalansı %4'tür (6).

Endometriozis prevalansının, pelvik ağrılı ve dismenoreli hastalarda %50 oranında görüldüğü bildirilmektedir (5). İnfertil kadınlarda %40-50 arasında değişmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda prevalans %10-20 arasında değişmektedir (4).

Endometriozis tanısı ortalama 25 ile 30 yaşları arasında konur (29). Endometriozis kronik pelvik ağrı ve disparanü şikayetleri olan adolesanların ve 20 yaşından küçük genç kadınların %50'sinden fazlasında tespit edilebilir ve premenarşial kızlarda nadirdir (5). 17 yaşından küçük genç kadın vakalarının birçoğu müller kanalı anomalisi, servikal ve vaginal kanal tıkanıklığıyla ilişkilidir. Endometriozis nedeniyle cerrahiye ihtiyaç gösteren kadınların %5'inden azı postmenapozaldır ve çoğu östrojen tedavisi almıştır (2). Asemptomatik endometriozis prevalansı siyah kadınlarda beyaz kadınlardan düşük ve Asyalılarda beyaz kadınlardan yüksektir (7).

Erken menarş, kısa menstruel siklüsler, şiddetli menstruasyon ve uzun kanama zamanı endometriozis için artmış riskle beraberdir (29). İnfertil kadınlarda endometriozis prevalansı vücut kitle indeksi ile korelasyon gösterir. Endometriozis için risk, term gebeliklerin sayısı ile ters orantılıdır (30). Alkol ve kafeinin endometriozis riskini artırdığı sigara ve düzenli egzersizin endometriozis riskini azalttığı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiştir (29).

ENDOMETRİOZİSİN TANISI

Endometriozis, ektopik yerleşimli endometrial gland ve stromanın histolojik olarak gösterilmesini gerektirir ancak bugün tanıyabildiğimiz farklı endometriotik lezyonların görünümleri ve doğal progresyonlarına yönelik güncel yaklaşımlar nedeniyle bu tarz bir yaklaşımın gereksiz olduğu kanaatine varılmıştır. Endometriozisin patogenezindeki gelişmeler henüz hastalığın tanısı için laparoskopiyeye alternatif olabilecek güvenilir noninvaziv bir yöntem sunamamıştır (8).

ENDOMETRİOZİSİN KLİNİK TANISI

Endometriozisli kadınlarda kronik pelvik ağrı en sık başvuru şikayetidir. En sık görülen semptom dismenore olup disparanü ve intermenstruel ağrı diğer başlıca semptomlardır. Dismenore başlangıçta mevcutsa, ilerleyici tarzda ise veya ciddi ise kuvvetle endometriozisi akla getirir (31). Endometriozise eşlik

eden dismenore sıklıkla menstruel kanamanın başlamasından önce gerçekleşir ve genellikle menses boyunca ve bazen sonrasında devam eder. Dismenore sıklıkla pelviste derin yerleşimli, diffüz, sırt ve uyluğa yayılabilir tarzda ya da rektal basınç hissi, bulantı ve epizodik diare ile birliktelik gösterir. Endometriozisli hastaların yarısıyla, ağrı tarifleyen hastaların üçte ikisinde intermenstruel ağrı mevcuttur (20). Endometriozisle ilişkili disparanü sıklıkla hastalığın ilk başlangıcında mevcuttur, en şiddetli olarak hemen menstruasyon öncesinde derin penetrasyonla birlikte ve cul de sac ve rektovaginal septumu içeren hastalıkla ilişkilidir (8).

Endometriozisin evresiyle lokalizasyonunun, hastalığın yayılımı ve ağrının ciddiyeti arasında paradoksal ilişki tanımlanmıştır. Minimal veya hafif hastalığı olanlarda dayanılmaz ağrı, ağır hastalıklı kadınlarda ise hafif rahatsızlık hissi olabilir ya da hiç rahatsızlık hissi olmayabilir. Derin infiltrate endometriozisli hastalarda, ağrının ciddiyeti derinlik ve infiltrasyon hacmi ile korelasyon gösterir. Hastalık rektovaginal septumu içeriyorsa bu hastalarda disparanü daha sıktır (20).

Endometriozisli hastalarda eksternal genital organların fizik muayenesi genellikle normaldir. Bazen spekulum muayenesinde genellikle posterior fornikte izlenebilen tipik mavi renkli implantlar veya dokunma ile kanayan kırmızı proliferatif lezyonlar bulunabilir. Rektovaginal septumu içeren derin infiltrate endometriozisli kadınlarda lezyon palpe edilebilir. Over kaynaklı endometrioması olanlarda fikse adneksial kitle saptanabilir. Uterus sıklıkla retroverttir ve hareket kabiliyeti azalmış veya fikse halde izlenir. Uterosakral ligamentlerde fokal duyarlılık ve nodularite kuvvetle hastalığı çağırır ve çoğunlukla tek fizik muayene bulgusudur. Fizik muayenenin menstruasyon esnasında yapılması en yüksek tanısal sensitiviteye sahiptir. Fizik muayene bulgularının normal olması endometriozis tanısını ekarte ettirmez (8). Cerrahi, endometriozis tanısında altın standart olup fizik muayene rölatif olarak daha zayıf sensitivite ve spesifiteye sahiptir (32).

GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Endometriozisli hastaların tespitinde histerosalpingografide dolma defekti görüldüğünde (hipertrofik veya polipoid endometrium) endometriozisle yüksek oranda korelasyon gösterilmiştir. Pozitif prediktif değeri % 84 ve negatif prediktif değeri %75'tir (3).

Over kaynaklı endometriomaların tespitinde transvaginal ultrasonografi faydalı olabilir ancak pelvik adezyonları veya hastalığın yüzeysel peritoneal odaklarını görüntüleyemez. Endometriomalarda ultrasonografik olarak ekojenik kapsülle çevrili, diffüz düşük internal ekoda kistik yapılar olarak görülür. Bazılarında internal septasyonlar veya kalınlaşmış nodüler cidarlar izlenebilir. Endometriomanın teşhisinde transvaginal ultrasonografi %90 sensitiviteye, %100 spesifiteye sahiptir (36). Rektovaginal septum ya da uterosakral ligamentleri tutan derin infiltrate hastalıktan şüphelenilen kadınların değerlendirilmesinde transrektal ultrasonografi faydalı olabilir.

Kompüterize tomografi, manyetik rezonans görüntüleme over kaynaklı endometriomaların tanısında ve diğer kistik over kaynaklı kitlelerle ayırıcı tanısında faydalı olabilir. Peritoneal implantların tanısında MRI, transvaginal ultrasonografiye üstündür. Histopatolojik dökümante edilmiş hastalığın belirlenmesinde MRI'nin sensitivitesi %70 ve spesifitesi %75'tir. Endometriomalar T1 ağırlıklı kesitlerde homojen yüksek sinyal yoğunluğu ve T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens görüntü sergilerken, akut hemoraji hem T1 hem T2 ağırlıklı kesitlerde genellikle düşük sinyal yoğunluğu sergiler (8).

CA-125

Endometriozisin tanısı için bir kan testi mevcut değildir. CA-125, endometriumu içeren çölemik epitel deriveleri tarafından eksprese edilen ve müsinöz olmayan epiteliyal over kanserli kadınların monitorizasyonunda faydalı bir belirteç olduğu net bir şekilde tanımlanmış bir hücre yüzey antijenidir. Orta ve ileri endometriozisli kadınlarda CA-125 düzeyleri artmış olarak saptanır, minimal ve hafif endometriozisi olanlarda normal olarak bulunmuştur. Erken

gebelikte, normal menstruasyon sırasında, akut pelvik inflamatuvar hastalıkta ya da leiomyoma gibi durumlarda artmış olarak tespit edilir (33). Serum CA-125 tayininin endometriozis tanısında tarama testi olabileceği savunulmuştur. Ancak cerrahi olarak tanı konulmuş hastalığı altın standart olarak kabul eden 23 farklı çalışmayı içeren meta analizde, bu belirtecin nispeten zayıf etkili olduğu sonucuna varılmıştır. İleri evre endometriozis tarama testi olarak kullanıldığında, %90 spesifite ile ilişkili değerlerin sensitivitesi % 50'den düşüktür. Sonuçta, CA-125 testinin endometriozis tanısında etkin bir tarama testi olarak kullanılması için sensitivitesi oldukça düşüktür (34).

CA -125 düzeylerinin orta ve şiddetli endometrioziste artış sebebi açık değildir. Normal endometriuma göre endometriozis lezyonlarının daha fazla CA-125 kapsadığı ve beraberindeki inflamasyonun CA-125'in dökülmesinde artmaya sebep olduğu hipotezi ileri sürülmüştür.

Serum CA-125 düzeyleri, özellikle transvaginal ultrasonografi ile kombine edildiği zaman over kaynaklı endometriomaların diğer benign kistik oluşumlardan ayırımında yardımcı olabilir. Tedaviye cevabı takip amaçlı kullanıldığında, persiste eden veya düşüp tekrar yükselen postoperatif serum CA-125 yüksekliği rölatif olarak kötü prognozu öngörebilir ve hastalığın yeniden ortaya çıkışını tahmin etmede kullanılabilir. Ancak seviyeler, genellikle medikal tedavinin güvenilir belirteçleri değildir (35) .

CA-125 seviyeleri kombine medikal ve cerrahi tedavi sonrası veya endometriozis danazol, gonadotropin-releasing hormon (GnRH) analogları veya gestrinon medikal tedavisi sırasında düşer fakat medroksiprogesteron asetat (MPA) ve plaseboda bu düşüş izlenmez. Danazol, GnRH analogları ve ya Gestrinon tedavisi kesildikten sonra 3-4-6 ay gibi dönemlerde CA-125 düzeyleri tedavi öncesi düzeye yükselir (61).

CERRAHİ TANI

Endometriozis tanısında altın standart laparoskopiyile birlikte eksize edilen lezyonun histolojik incelenmesidir. Peritoneal implant lezyonu değişen miktarda fibrozisle çevrili mavi-siyah "barut yanığı" dır (sızan kandan kaynaklanan

hemosiderin depozitleri içerir), ancak implantların büyük çoğunluğu beyaz ve opak, kırmızı ve alev şeklinde veya veziküller şeklinde 'atipik' tarzdadır. Kırmızı lezyonlar ileri derecede vasküler, proliferatif ve erken dönem hastalığı gösterirler. Pigmente lezyonlar daha yerleşik ya da ileri hastalığı temsil eder. Her ikisinde metabolik olarak aktiftir ve semptomlarla daha sık ilişkilidir (8). Kesin histolojik kriterler endometriozisin cerrahi olarak konulan tanısını hastaların sadece yarısında konfirme ederler (37). Asemptomatik infertil kadınlarda hastalık olsun ya da olmasın normal görünümlü peritonda endometriozisin mikroskopik kanıtı sıktır (%6-13). Ancak bunun klinik önemi kesin değildir, çünkü birçok kadında görülebilmemesine karşılık sadece bazılarında ilerleme gösterir (8).

Over kaynaklı endometriomalar sıklıkla diğer görünür peritoneal lezyonlarla birliktelik gösterir. Her iki overin bütün yüzeylerinin dikkatli inspeksiyonu tanı için gerekli olup ileri derecede hastalık durumunda adezyonların mevcudiyetinde bu işlem zor olabilir. Bu ovaryan endometriotik kistler kalın, visköz koyu kahverengi sıvı (çikolata mayı) içerir. Bu, önceki intraovaryan hemorajiden kaynaklanan hemosiderinden oluşur. Bu sıvı hemorajik korpus luteum kistleri veya neoplastik kistlerde de bulunabileceği için histolojik konfirmasyon için ovaryan kistin çıkarılması gerekebilir. Bu mümkün değilse ovaryan endometriotik kistin varlığı şöyle gösterilebilir: Kistin 12 cm.den küçük olması, pelvik yan duvara veya broad ligamente yapışıklık olması, over yüzeyinde endometriozis olması, kalın çikolata renginde sıvı varlığı. Ovaryan endometriozis izole olması nadirdir. Çoğunlukla yaygın pelvik ve intestinal endometriozisle beraberdir (3). Derin infiltrate endometriozis sıklıkla retroperitonealdir, görülmez ve çoğunlukla izoledir (8).

TEDAVİ

ÖNLEME

Endometriozisi önlemek için tek başına başarılı bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Erken yaşta egzersize başlayan kadınlarda endometriozis insidansında azalma rapor edilmesine rağmen, egzersizin olası koruyucu etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Oral kontraseptif kullanımının endometriozis gelişimini önlediğine dair yetersiz veriler mevcuttur.

Endometriozis tedavisine klinik profilden bağımsız olarak başlanmalıdır. Çünkü tanı konduktan sonra 1 sene içerisinde hastaların % 30-60'ında ilerleme olacağı tahmin edilmektedir. Endometriotik implantların cerrahi veya medikal tedavisi geçici rahatlama sağlar. Bu nedenle tedavide amaç, endometriotik lezyonların eliminasyonu, ağrı ve infertilitenin tedavisidir.

MEDİKAL TEDAVİ

Endometriozisin medikal tedavisi, retrograd menstruasyon teorisine ve ektopik endometriumunun tedaviye normal ötopik endometriumla benzer şekilde cevap vermesinin beklendiği şeklindeki görüşe dayanmaktadır. Östrojen, endometriozisin büyümesini stimüle ettiği için östrojen sentezini süprese etmek için hormonal tedavi uygulanır. Tedavinin amacı, siklik menstruasyonu azaltarak veya ortadan kaldırarak peritoneal ekilmeyi ve gelişebilecek olası yeni implantları azaltmak ve endometriumdan kaynaklanan endometriotik odaklarda da aynı şeyin görülebileceği düşünülerek endometriumun gelişimi ve aktivitesinin baskılanması olmuştur (8).

Danazol

Endometriozis tedavisi için Amerika Birleşik Devletlerinde ilk onay alan ilaç olup, oral uygulanabilen, primer olarak siklüs ortası idrar LH artışını inhibe

ederek ve kronik anovulatuvar durumu indükleyerek etki eden bir 17 α -etiniltesteron'un isoksazol türevidir. Etki mekanizması, GnRH veya gonadotropin sekresyonunun süpresyonu, steroidogenezisin direk inhibisyonu östradiol ve progesteronun metabolik klirensinde artış, endometrial androjen ve progesteron reseptörlerinin direkt antagonistik ve agonistik etkileşim ve potansiyel olarak ters reproduktif etkilerinin immünolojik zayıflamasıdır. Danazol tedavisine eşlik eden amenore, uterustan peritoneal kaviteye hücre dökülmesini inhibe eder (38).

Endometriozis tedavisinde günlük önerilen doz 600-800 mgr.olup pratikte, tedaviye 400 mg/gün doz ile başlamak, amenoreyi sağlamak ve semptomların ortadan kalkması için gerekli ise dozu arttırmak amaçlanır. Yan etkileri, androjenik ve hipoöstrojenik etkilerine bağlı olup bunlar; kilo artışı, sıvı retansiyonu, halsizlik, akne, ciltte yağlanma, hirsütismus, atrofik vaginitis, meme hacminde azalma, sıcak basması, kas krampları ve emosyonel labilitedir. Danazol, gebelik varlığında önerilmemelidir. Danazol, irreversibl olarak seste kalınlaşmaya sebep olabilir. Lipid profilinde değişikliklere sebep olur. Total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri artar, yüksek dansiteli lipoprotein konsantrasyonu ise azalır (8).

Progestasyonel İlaçlar

Progestinler, semptomatik endometriozisin tedavisinde ilk seçenektir. Çünkü, ağrıyı azaltmada danazol kadar etkili olup yan etkileri danazolden azdır ve maliyet olarak da daha ucuzdur. Medroksiprogesteron asetat gibi progesterondan köken alan ya da prototipi norethindrone olan 19-nortestesterondan kökenli ilaçlar olmak üzere farklı gruplardan birçok ilaç mevcuttur. Progesteronun endometrioziste etki mekanizması, endometriumda incelmeye yol açan desidualizasyondur. Progestinler yüksek dozlarda ovulatuvar fonksiyonları inhibe ederler ve amenoreye sebep olurlar. Endometriozis patogenezinin katkısı olduğu bilinen enzimler endometrial matriks metalloproteinazların ekspresyonunda progestinlerin baskılayıcı etkisi diğer bir faydalı özelliktir (39).

Endometriozis tedavisinde medroksiprogesteron asetat hem oral (günlük 20-100 mgr.), hem de parenteral tedavisi (her 3 ayda 150 mgr. intramuskuler) kullanılmıştır. Yan etkiler kilo artışı, sıvı retansiyonu, göğüslerde duyarlılık, epizodik kırılma kanaması ve depresyonu içermektedir. Noretindrone asetat (günlük 5-20 mgr.) ve megestrol asetat (günlük 40 mgr.) endometriozis tedavisinde kullanılan diğer progestinlerdir. Levonorgestrel içeren rahim içi araçlar yakın zamanda rektovaginal endometriozis tedavisinde kullanılmıştır. Levonorgestrel ile beraber lokal progesteron tedavisi verildiğinde dismenore, pelvik ağrı ve disparanüde anlamlı azalma saptanmıştır. Progestinler serum lipoprotein seviyeleri üzerinde olumsuz etkiler gösterebilir. 19-nortesteron derivesi progestinler HDL'yi belirgin olarak azaltırlar, medroksiprogesteron asetatın etkileri daha az ciddidir. Progestinler endometriozisli kadınlarda dismenore, disparanü ve iki menstruasyon dönemi arasındaki ağrıların tedavisinde kullanılabilir. Ancak danazolde olduğu gibi fertilité üzerine olumsuz etkileri gebelik isteyen infertil kadınlarda kullanımını kısıtlamaktadır (8).

Oral Kontraseptifler

Kombine östrojen-progestin tedavisi amenoreyi ve endometrial desidualizasyonu indüklediği için, devamlı tedaviye, yalancı gebelik adı verilir. Kombine östrojen-progesteron tedavisi, gebelikteki gibi yüksek östrojen ve progesteron etkisine benzer şekilde endometriozisi baskıladığı ve dismenore ve pelvik ağrıyı azaltmada efektif olduğu görülmüştür. Oral kontraseptifler endometriozisli kadınlarda ötopik endometrial dokunun apoptozisini artırır (8). Dismenore ve pelvik ağrının ortadan kalkması hastaların %60-95'inde bildirilmiştir. Takip eden ilk yılda rekürrens oranı %17-18, daha sonra ise yıllık rekürrens oranı %5-10 olarak gözlenmiştir (3).

Devamlı tedavide kullanılan doz 6-12 ay süreyle günde bir tablet olup devamlı tedaviye oranla siklik tedavide daha sık karşılaşılan epizodik kırılma kanamalarının kontrolünde gerekli görülürse, östrojen (1 hafta süreyle günde 1.25 mgr.konjuge östrojen) tedaviye eklenebilir (8).

Gonadotropin-Serbestleştirici Hormon Agonistleri

Gonadotropin-serbestleştirici hormon agonistleri kısa yarı ömrü (3-5 dakika) olan doğal GnRH'nın aksine, hipofizer gonadotropik hücrelerde geniş oranda bulunan GnRH reseptörlerine bağlanan modifiye GnRH formlarıdır. GnRH-a uzun ömürlü olup (3-8 saat), GnRH reseptörleriyle devamlı bir etkileşiminde olup down regülasyona sebep olurlar. Böylece FSH ve LH düzeylerinde azalma meydana gelir. Uzun etkili GnRH agonistleri aynı etkiye sahip olup en sonunda hipogonadotropik hipogonadal durum ile sonuçlanır. GnRH agonistleri ile tedavi gören kadınlar östrojen üretemezler, çünkü overleri yeterli gonadotropin uyarısı almaz, hem FSH hem LH seviyeleri çok düşüktür. GnRH agonistlerinin endometriozis tedavisindeki etki mekanizması, mevcut hastalığı östrojen desteğinden yoksun bırakmak ve amenore ile yeni peritoneal hücre dökülme olasılığını ortadan kaldıran indüklenmiş hipogonadotropik durumu içermektedir (8).

Değişik GnRH agonistleri geliştirilmiş olup endometriozis tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar leuprolide, buserelin, naferelin, goserelin, triptorelindir. GnRH agonistleri oral olarak inaktif olup ilacın tipine bağlı olarak intramuskuler, subkutan veya intranasal uygulanabilir. En iyi terapötik etki 20-40 pg/ml'dir. İlacın yan etkileri hipogonadizm belirtileri, sıcak basması, vaginal kuruluk, azalmış libido, depresyon, yorgunluk, baş ağrısı, azalmış kemik mineral dansitesi içermektedir. Danazol ve progestinler gibi lipid metabolizmasına olumsuz etkileri yoktur (8).

GnRH agonistleri 6 aylık tedavi rejiminde kemik kaybı hem lomber vertebralarda (trabeküler kemik) hem de femur boynunda (kortikal kemik) izlenir ayda %1'e ulaşabilir. Tedavinin sonlandırılmasından itibaren kemik kaybı yavaşça düzelir. Kemik kaybını önlemek için ilave tedavi rejimleri mevcut olup kombine düşük doz östrojen-progestin tedavisi (günlük 0.625 mgr.östrojen ve 2.5 mgr.medroksiprogesteron asetat) endometriozise neden olan östrojen düzeyinin, kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın önlenmesi için gerekli düzeyden daha fazla olacağı prensibine dayanır (40). Tek başına progestinler (noretindrone günlük 2.5-5 mgr.), tibolon (günlük 2.5 mgr.), bifosfanatlar (2 ayda

bir 2 hafta süre ile günlük 400 mgr. siklik etidronat, alendronat günlük 10 mgr.), selektif östrojen reseptör modölatörleri (raloksifen günlük 60 mgr.) çok sayıda ilave rejimler bulunmaktadır. Kombine östrojen-progestin tedavisi kemiği korur, sıcak basması ve genitoüriner atrofi gelişimini önler (8).

Gestrinone

Gestrinon androjenik, antiprogestojenik ve antiöstrojenik antigonadotropik özellikleri olan 19-nortestesteron derivesidir. Gestrinon endometriotik implantların hücresele düzeyde inaktivasyonuna ve dejenerasyonuna sebep olur. Kadınların %50-100'ünde doza bağımlı amenore oluşur. Gestrinon yan etkileri danazole benzer ancak daha az bildirilmiştir. Kullanımı haftada iki ya da üç kez 2.5-10 mgr.şeklindedir (8).

TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedavi sonuçları değerlendirilirken;

-Hastalık şiddeti

-Ağrı

-İnfertilite v.b. ana başlıkları altında medikal ve cerrahi tedavi uygulamaları ve tedaviye verdiği cevaplar incelenmelidir.

Medikal Tedavilerin Sonuçları (Hastalık şiddeti):

Medikal tedavinin endometriozis tedavisindeki etkinliğini yorumlamak güçtür. Çünkü hastalık kendiliğinden gerileyebilir veya tedavi bırakıldıktan sonra tekrar edebilir veya ilerleyebilir. Danazol tedavisinin endometriotik implantlardaki etkisini inceleyen çalışmalarda (tedavinin 6. ayında değerlendirildiğinde) hastalığın şiddetinde %40-90 arasında değişen oranda azalma izlenmiştir (41). GnRH agonist tedavisinde kontrolsüz bir çalışmada, leuprolide ile kadınların neredeyse %90'ında endometriozis şiddetinde azalma tespit edilmiştir (42).

GnRH agonistiyle danazolu karşılaştıran birçok çalışmada eşit yararlılık sağladıkları sonucuna varılmıştır (43).

Progestinlerle yapılan bir çalışmada, yüksek doz medroksiprogesteron asetat (MPA) (6 ay süreyle günde 100 mgr.) alan kadınlarda tedavi sonrası %50 oranında tam remisyon sağlanmıştır. Plasebo grubunda ise %12'sinde tam remisyon sağlanmıştır (44). MPA ile GnRH agonistlerini (leuprolid) karşılaştıran diğer bir çalışmada agonistle tedavi edilen kadınlarda hastalığın daha fazla oranda gerilediği gösterilmiştir (45). Gestrinone ile yapılan çalışmalarda endometriozis şiddetini azaltmada en az danazol kadar etkili olduğunu ortaya çıkartmıştır.

Medikal tedavilerin endometriozis üzerindeki etkileri benzerdir. Ancak medikal tedaviler overdeki endometriomaların en küçükleri haricinde (1 cm.'den küçük) etkili değildir. Danazol ya da GnRH agonisti ile tedavi endometriomaların boyutunu azaltabilir ancak ortadan kaldırmaz (46).

Medikal Tedavilerin Sonuçları (Ağrı):

Danazolle tedavi edilen hastaların %90'ından fazlasında endometriozisle ilişkili ağrının (dismenore, disparanü, intermenstruel ağrı) azalmasında etkili olduğu gösterilmiştir (8-43). Tedavi bırakıldıktan sonra ağrı 6 ay içerisinde tekrar ortaya çıkar (43). Progestinlerle yapılan çalışmalarda ağrı giderilmesi gerçekleştirilebilir. Kombine oral kontraseptiflerin yararlılığı araştırıldığında kadınların %75-90'ında ağrıya iyileşme gözlemlenmiştir. GnRH agonistleri ile kombine oral kontraseptiflerin yapılan karşılaştırılmalı çalışmada GnRH agonistinin dismenoreye bağlı ağrıya daha fazla azalma sağladığı gözlenmiştir (47). Gestrinone en az danazol ve GnRH agonistleri kadar ağrının giderilmesinde etkilidir.

GnRH agonistleri ile yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda ve karşılaştırmalı çalışmalarda, tüm agonistlerin eşdeğer yararlılıkta ve danazol kadar etkili gibi görünmektedir.

Rektovaginal septumu da içine alan derin infiltrate endometriozise eşlik eden ağrı ve disparanü medikal tedaviyle tedavi edilebilir. Ancak tedaviye tam olarak devam edilmezse semptomlar kaçınılmazdır (8).

Medikal tedavi bırakıldıktan kısa süre sonra daha hafif ya da eşit yoğunlukta ağrı tekrar edebilir. Ağrının tekrar etme oranı minimal ve hafif endometriozisli kadınlarda ileri hastalığa göre %37 daha düşüktür. İleri endometriozisin tekrarlama oranı % 74'tür. Danazol, progesterinler, oral kontraseptiflerle tedavi sonrası ağrı tekrarlama oranları benzerdir (47).

Medikal Tedavilerin Sonuçları (Fertilite):

Endometrioziste kullanılan medikal tedavilerin hepsi ovulasyonu inhibe ettikleri için tedavi esnasında fertilite engellenir ve tedavinin sonlanmasından bir süre sonra fertilite değerlendirilir.

Bir kontrollü çalışmada medikal tedavi rejimini diğer bir medikal tedavi rejimiyle, plaseboyla ya da hiç tedavi uygulanmamasıyla karşılaştırmış. Medikal tedavilerin endometriozisli infertil kadınlarda fertiliteyi iyileştireceğine dair bir kanıt bulunamamıştır (48).

CERRAHİ TEDAVİ

Endometriozisin cerrahi tedavisinde amaç, görülebilen tüm endometriotik lezyonları ve beraberindeki adezyonları, peritoneal lezyonlar, ovaryan kistler, derin rektovaginal endometriozis odaklarını eksize etmek, koagule etmek veya normal anatomiyi restore etmektir. Orta ya da ciddi endometriozisi olup üreme anatomisini bozan hastalığı olanlarda tedavi seçeneği cerrahidir. Çünkü medikal tedavi cerrahi kadar başarılı olamaz. Medikal tedavi hastalığın ciddiyeti daha az olduğunda ağrıyı etkin bir şekilde kontrol edebilir, ancak fertilite üzerine etkisi yoktur. Cerrahi tedavi ağrının giderilmesinde medikal tedavi kadar etkilidir ve fertiliteyi de iyileştirir (8).

Cerrahi tedavi laparoskopik ya da laparotomik olarak gerçekleştirilebilmesine karşılık geniş enterolizis veya bağırsak rezeksiyonuna ihtiyaç duyanlar hariç hepsinde endoskopik yaklaşıma izin verir. Laparoskopi daha iyi görüntü, daha az doku travması, daha küçük insizyon ve daha hızlı postoperatif iyileşme avantajlarına sahiptir. En önemlisi laparoskopiyle, laparotomiye göre eşit ya da daha iyi sonuçlar elde edilir (49).

Endometriozisteki peritoneal implantlar unipolar ya da bipolar elektrocerrahi enstrümanlarıyla ortadan kaldırılırlar veya keskin diseksiyonla eksize edilebilirler. Bir metodun diğerine üstünlüğüne yönelik düşünceler mevcuttur. Ancak direkt karşılaştırmalı sonuçlarla ifade edilmemiştir. Eksizyonu ablasyona tercih edenler, ablasyon tedavisinin yetersiz olma riskinin daha fazla olduğunu ileri sürmektedirler. Adezyonlar çoğunlukla hastalığı içerdikleri için, basit lizis yerine eksizyon tercih edilir (23).

Overdeki endometriomaların cerrahi yönetimi konusunda çelişkiler mevcuttur. Endometriomalar, kama rezeksiyon, kist kapsülünün soyulması, kist duvarının ablasyonu veya drenaj yöntemiyle tedavi edilebilirler (50). İkincil bakış laparoskopi çalışmalarının sonuçlarında drenaj yapılan hastalarda kistektomi, fenestrasyon ve ablasyondan daha fazla rezidu hastalık kaldığı gösterilmiştir (51). Kistektomi sonrası tekrar operasyon oranları drenaj ve ablasyon yapılanlardan daha azdır. Drenaj ve ablasyonu savunanlar daha fazla over dokusu bırakabilmek için bu yöntemleri tercih ederler. Ancak kistektomi sonrası overlerin gonadotropinlere cevabı değerlendirilmiş ve cevabın iyi olduğu gözlenmiştir. Endometriomaların laparoskopik kistektomi sonrası tekrar etme oranı %7'dir (52). Kistektomi ve fenestrasyon+koterizasyon'un karşılaştırıldığı bir çalışmada kümülatif gebelik ve rekürrens oranlarının yakın olduğu, ancak fenestrasyon+koterizasyon grubundaki hastaların daha çabuk gebe kaldıkları saptanmıştır. Yapılan başka bir çalışmada eksizyon grubunda reoperasyon oranları daha düşük bulunmuştur (3).

Laparoskopik uterosakral sinir ablasyonunun (LUNA) ve presakral nörektomi, endometriozise eşlik eden dismenore ve pelvik ağrının tedavisinde uygulanabilir. Presakral nörektomi, uterusun sempatik innervasyonunu süperior hipogastrik pleksus seviyesinde kesmeyi, LUNA ise uterosakral ligamentleri orta

noktasından tahrip etmeyi içerir. Yapılan kontrollü çalışmalarda bu işlemlerin konservatif cerrahiye ek katkı sağlayacağı konusunda kesin kanıtlar yoktur (8).

Derin rektovaginal ve rektosigmoidal endometriozisli vakalar geniş cerrahi gerektirir. Cerrahi diseksiyonla anterior rektum, posterior vagina ve nodüler hastalığın gösterilmesini içerir. Posterior vaginanın bir kısmı eksize edilmelidir ve rektumun kısa bir segmenti rezeke edildikten sonra anastomoz yapılmalıdır.

Fertilitesini tamamlamış, medikal ve konservatif tedaviden fayda görmeyen vakalarda radikal cerrahi (histerektomi ve bilateral salpingooferektomi) uygulanabilir (8).

Cerrahi Tedavinin Sonuçları (Ağrı):

Randomize kontrollü bir çalışmada, endometriozise eşlik eden pelvik ağrının tedavisinde laparoskopik cerrahinin sonuçlarını, hiç tedavi uygulanmamış, diğer tedaviler ve plaseboyla karşılaştırılmıştır. Laparoskopik cerrahiden 6 ay sonra minimal, hafif, orta endometriozisli vakalardan lazer tedavisi alan kadınların %60'ından fazlasında ve ablasyon yapılmayan kadınların %25'inden azında ağrı ortadan kalkmış ya da iyileşmiş olarak tespit edilmiştir. Cerrahi sonrası ortalama 6 yıllık süreçte, çalışmadaki hastaların üçte ikisinin takibi sonucunda hastaların yaklaşık %75'inde ortalama 20 ay içerisinde (5-60 ay) tekrar eden ağrının ortaya çıktığı anlaşılmış, ancak hastaların %50'nden çoğunda tatmin edici şekilde ağrının kaybolduğu, geri kalan yarısında ağrının tatmin edici şekilde kaybolmaması nedeniyle kesin cerrahi tedaviyi tercih etmişlerdir (53). Bu veriler endometriozise bağlı pelvik ağrının giderilmesinde laparoskopik cerrahinin etkinliğini en iyi şekilde ortaya koymaktadır (54). Medikal tedavide olduğu gibi konservatif cerrahi sonrası rekürren hastalık ve ağrı bir istisnadan ziyade kuraldır. Tedavi edilen kadınların yılda en az %10-20'inde semptomlar nüks eder.

Endometriomalı vakalarda uygulanan cerrahi yöntemin şekliyle bağımsız olarak postoperatif ağrının kaybolması vakaların %60-100'ünde gözlenmiştir (55). Ancak kistektomi, drenaj ve ablasyondan sonra ağrı

karşılaştırıldığında kistektomi sonrası daha uzun süre ağrının giderildiği tespit edilmiştir.

Presakral nörektomi ve LUNA için adaylar ciddi orta hat pelvik ağrısı, medikal veya önceki konservatif cerrahi tedaviye cevapsız dismenoresi olan kadınlardan oluşmaktadır. Her iki işlemin sonuçlarını inceleyen randomize kontrollü çalışmalarda, mensesle ilişkili dismenore ve orta hat ağrının giderilmesinde etkili oldukları ancak disparanü ve intermenstruel ağrı semptomlarına çok az faydalı olabileceklerini göstermiştir (8).

Rektovaginal hastalığın derin infiltrate endometriozisli vakalarda geniş cerrahi eksizyon genellikle mükemmel sonuçlar sağlar. 3 yıl süresince dismenore, disparanü, pelvik ağrı için postoperatif rekürrens oranları %15-30 arasındadır (8).

Medikal tedavi veya konservatif tedavi yetersiz kaldığı zamanlarda endometriozisli hastalarda radikal cerrahi (histerektomi ve bilateral salpingooferektomi) endometriozise eşlik eden ağrının giderilmesinde etkilidir. Radikal cerrahi sonrası ağrı persiste edebilir ya da nüks edebilir. Bu durum genellikle hastalığın eksik eksizyonu veya overlerin korunması sonucu oluşur. Bu durum postoperatif karşılanmamış östrojen tedavisinin uygulanmasını içermektedir (8).

Cerrahi Tedavi Sonuçları (Fertilite):

Minimal ve hafif endometriozisli kadınlarda cerrahinin fertilite üzerine etkileri iki randomize kontrollü çalışmada incelenmiştir (56,57). Birinci çalışmada açıklanamayan infertilitesi olup minimal ya da hafif endometriozis bulguları ile laparoskopik cerrahi (lezyonun eksizyonu ya da ablasyonu) uygulanan grupta, beklemeye alınan grup 36 hafta boyunca takip edilmiştir. Takip sırasında gebelik oluştu ise gebeliğin ilk 20.haftasına kadar takip edilmiş, tedavi edilen grupta gebelik oranları %29, tedavi edilmeyen grupta ise gebelik oranları %17 olarak tespit edilmiştir. Tedavi edilenlerde gebelik oranları tedavi edilmeyenlerden 2 kat daha fazla bulunmuştur (56). Diğer bir çalışmada tedavi edilenlerle edilmeyenler arasında fark bulunmamıştır (57). Bu iki çalışma sonucunda

minimal ve hafif endometriozisin cerrahi tedavisinin fertilitiyi iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır.

Minimal veya hafif endometrioziste laparoskopik cerrahi sonrası fertilité oranları %44-62 arasında değişmektedir. Orta ve ağır endometriozisli infertil kadınlarda çeşitli vaka serilerinde cerrahi tedavi sonrası 1-3 yıl sonraki gebelik oranları endometriomalı kadınlarda % 50 ve komplet cul de sac obliterasyonu olan kadınlarda yaklaşık %30 civarında bulunmuştur (49). Bu gebelik oranlarının tedavi edilmeyenlerden yüksek olması orta ve ağır endometrioziste anatominin bozulmasıyla açıklanabilir.

Cerrahi tedavi laparoskopik veya laparotomik olarak uygulanabilir. Laparoskopik cerrahinin avantajları vardır:

Hastanede daha kısa süre kalma, daha az komplikasyon oranı ve sonuçta daha ucuz bir yöntem olarak görünmektedir.

-Bir yıldan fazla süredir infertilitesi olanlara

-Tıbbi tedaviye 3-6 aydır cevap vermeyen pelvik ağrısı bulunanlara

-Endometrioma düşündüren adneksial kitlesi olan hastalarda laparoskopi yapılmalıdır (2).

Laparoskopik cerrahiyle hafif endometrioziste gebe kalma oranları 3 yılda %30.7 olarak bulunmuştur (2,60).

Laparotomik ile konservatif cerrahi uygulanabilir. Konservatif olma şartıyla laparoskopik ve laparotomik cerrahilerde yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar birbirine çok yakındır (60). Laparotomi uygulanması 5 cm.den büyük endometriomalar, yoğun pelvik yapışıklıklar ve ileri evrelerde çok yararlıdır. Laparotomi ile tedaviden sonra gebelik oranları hafif hastalıkta %75, orta derecede hastalıkta %50-60, ağır vakalarda %30-40 olarak bulunmuştur (2,59).

PERİOPERATİF MEDİKAL TEDAVİLER

Orta ve ağır endometrioziste preoperatif ve postoperatif medikal tedavilerin yeri tartışmalıdır. GnRH agonistinin preoperatif başlanması hastalığın boyutunda azalma, fonksiyonel over kistlerinin ortadan kaldırılması, cerrahi zamanlamanın daha kolay belirlenmesinden dolayı preoperatif medikal tedaviyi savunmuşlardır. Derin rektovaginal endometrioziste preoperatif medikal tedavinin rekürren hastalık ve semptomları azaltması haricinde preoperatif medikal tedavinin tek başına cerrahi tedaviyle karşılaştırıldığında ağrı kontrolünü ya da fertilitiyi iyileştireceğine dair yeterli kanıt yoktur (55).

Postoperatif medikal tedaviler tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda postoperatif medikal tedaviler sonucunda sadece cerrahi tedaviye kıyasla daha uzun ağrısız dönem ve daha yüksek gebelik oranları gözlemlenmiştir (59). Çok sayıda çalışmalarda cerrahi tedavi sonrası 1-3 yıl boyunca postoperatif medikal tedavi alan ve almayan kadınlarda rekürren ağrı ya da gebelik oranları arasında fark olmadığı gözlemlenmiştir (58). İnfertil kadınlarda cerrahi sonrası gebelik oranlarının genellikle operasyon sonrası ilk bir yılda gerçekleştiği gözönüne alarak, çoğu klinisyen cerrahi tedavi sonrası gebeliği önleyebilecek medikal tedaviden uzak kalmaktadır. Endometrioziste primer amaç, ağrının giderilmesi ise ve gebelik istenmiyorsa postoperatif medikal tedavi faydalı olabilir. Minimal ve hafif endometriozisli hastalarda cerrahi sonrası orta düzeyde artmış gebelik oranları dikkate alınırsa kısa süreli açıklanamayan infertilitesi olanlar 6-9 aydan daha uzun olmamak kaydıyla bekleyerek tedavi edilebilirler. Uzun süreli infertil ya da daha ileri endometriozisli ve daha yaşlı kadınlarda postoperatif klomifen sitrat, ekzojen gonadotropinler, intrauterin inseminasyon hatta İVF'i içeren daha agresif yaklaşımlara başvurabilirler (8).

Cerrahi ve hemen Danazol (6 ay) verilerek, yalnız cerrahi uygulanan ama Danazol verilmeyen iki grup hastada gebelik oranı % 32 ve %40 olarak saptanmıştır. Postoperatif 3 ay süreli GnRH –a verilmesi, hem ağrının azalması hem de nüks açısından yetersiz kalmıştır. Laparoskopik tedaviden sonra gebelik oranları % 42, cerrahiye GnRH-a ilavesiyle bu oran %50'ye çıkmıştır. Cerrahi+GnRH-a ile tedaviden sonra 10-12 ayda gebelik olmazsa İVF-ET

tavsiye edilmelidir. Reoperasyonla gebelik oranı % 24.4 iken, iki kere İVF-ET ile bu oran % 69.9'a ulaşmıştır (2,59).

Radikal cerrahi uygulanan endometriozisli hastalara postoperatif semptomların rekürrensini önlemek için postoperatif hormon tedavisine başlanabilir. Progestinler (medroksiprogesteron asetat 20 mgr., norethindrone günlük 5-10 mgr.) hem endometriozis odaklarını baskılamak için, hem de overlerin çıkarılmasıyla açığa çıkan vazomotor semptomları hafifletilmesinde önemlidir. Rezidüel endometriozisin yenileyerek büyüme riski ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak bu riski düşürmek için hormon replasman tedavisini 3 aya kadar bekletmek gerekir. Histerektomize vakalarda düşük doz östrojen-progestin tedavisi, tek başına östrojen tedavisi yerine önerilmektedir. Çünkü sadece östrojenle tedavi edilen kadınlarda endometriozisten gelişen adenokarsinom vakaları bildirilmiştir (8).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Haziran 2006-Haziran 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na kronik pelvik ağrı veya infertilite nedeniyle başvurup intraoperatif endometriozis tespit edilen hastalar ile endometrioma nedeniyle polikliniğimize refere edilen 69 hasta dahil edildi.

Hastanemize başvuran bu hastaların yaşları, pariteleri, şikayetleri, fizik muayene bulguları, sigara kullanıp kullanmadıkları, USG bulguları, tümör belirteçleri, daha önceden aldığı tedaviler, daha önceden yapılan operasyon varsa, kliniğimizde uygulanan tedaviler veya operasyonlar, intraoperatif hastalığın durumu, operasyon sonrası aldığı tedaviler kaydedildi. Postoperatif 6.ay hastalar kontrole çağrıldı. Şikayetlerinin devam edip etmediği sorgulanıp kaydedildi. USG tekrar bakılıp kaydedildi. Preop tümör belirteçleri yüksek olan hastaların tümör belirteçleri tekrar edilip kaydedildi. İnfertilite nedeniyle başvuran hastalar çalışmanın sonunda telefonla aranıp gebelik durumları takip edildi.

Bu çalışmamızda amacımız 3 grup tedavi modalitesini karşılaştırmaktır.

Grup 1: Laparoskopik yöntemler (Eksizyon, drenaj, endometriotik implantların koterizasyonu)

Grup 2: Laparotomi (Eksizyon)

Grup 3: Perioperatif medikal tedavi uygulanan hastalar (GnRH analogları, Oral Kontraseptif, Danazol, Aromataz inhibitörleri)

Grup 1: Bu yöntem daha çok kronik pelvik ağrı, infertilite nedeniyle polikliniğimize başvuran ve ovaryan kisti olan genç hastalara uygulandı. Genellikle 2 adet 5'lik, 1 adet 10'luk trokarla batına girildi. İntraoperatif endometriotik implantlarla (kırmızı veya siyah barut yanığı tarzında) veya endometrioma kisti tespit edilince implantların yaygınlığına, derinliğine, hastanın fertilitte durumuna göre eksizyon, drenaj ve koterizasyon yöntemlerinden biri uygulandı.

Grup 2: Bu yöntem daha çok ileri yaş, infertilite ve ovaryan kisti olanlar, tümör belirteçleri yüksek olup malignite şüphesi olan vakalara uygulandı. Malignite şüphesi olan, ovaryan kisti 10 cm.den büyük olanlar göbek altı median kesiyle batına girildi. İnfertilite anamnezi olup, ovaryan kisti 10 cm.den küçük olan hastalarda pfannenstiel insizyonla batına girildi. Kist ekstirpasyonu yapıp patolojiye gönderildi. Endometriozis vakalarının çoğunun tanısı operatör tarafından tipik, karakteristik görünümüleri ile konuldu.

Grup 3: Bu yöntemde cerrahi tedaviden önce endometriozis tanısı alıp semptomları baskılamak amacıyla GnRH analogları, OKS tedavisi alan hastalarla, postoperatif GnRH analogları, OKS tedavisi, Danazol, Aromataz inhibitörleri alan hastaları içermektedir. Preop medikal tedavi alan hastalar; GnRH analogu alan hastalara 3 aylık tedavi, OKS tedavisi alan hastalar 6 ay sürekli tedavi şeklinde almışlardır. Postoperatif medikal tedavide infertilite anamnezi olmayan hastalara semptomları baskılamak amacıyla verilmiştir. GnRH analogları 3 ay, OKS tedavisi kesintisiz 6 ay, Danazol 400-800 mgr. 3 ay, Aromataz inhibitörleri 3 aylık tedaviler şeklinde verildi.

3 grup hastada 6 ay sonra kontrole çağrıldı. 16 hasta ovulasyon indüksiyonu tedavisi için 2 ay sonra kontrole çağrıldı. 6 ay sonra kontrolde preop şikayetlerinin devam edip etmediği sorgulandı. USG bakıldı patoloji olup olmadığı kaydedildi. Tümör belirteçleri preop yüksek olanlar tekrar kontrol amaçlı gönderildi. İnfertilite anamnezi olanlar çalışmanın sonuna kadar takip edildi. Gebelik oluşanlar (spontan, ovulasyon indüksiyonu, İVF ile gebe kalanlar) kaydedildi.

BULGULAR

69 olguya ilişkin verilerin değerlendirilerek yapılan tedavilere göre dağılımı:

Tablo 1: Olguların uygulanan tedavi tiplerine göre dağılımı:

Gruplar	n	%
Laparoskopi	40	58.0
Laparotomi	16	23.2
Kombine (Cerrahi+Medikal)	13	18.8
Toplam	69	100

Tablo 2: Farklı tedavi yöntemi uygulanan olguların yaş özelliklerine göre dağılımı:

Gruplar	n	Ortalama Yaş Değerleri
Laparoskopi	40	27.7±5.7 (19.0-44.0)
Laparotomi	16	33.9±7.5 (14.0-43.0)
Kombine	13	27.0±5.6 (16.9-34.0)
Toplam	69	29.0±6.6(14.0-44.0)

Her 3 tedavi grubu arasında yaşların dağılımının homojen olmadığı, yaş ortalamaları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. En anlamlı farkın laparotomi grubunda olduğu görüldü ($p=0.002$).

Tablo 3: Olguların medeni durumlarına göre dağılımı:

Gruplar		Bekar	Evli
Laparoskopi	Hasta Sayısı	16	24
	Gruptaki Oranı (%)	40	60
	Toplamda Oranı (%)	23.2	34.8
Laparotomi	Hasta Sayısı	4	12
	Gruptaki Oranı (%)	25	75
	Toplamda Oranı (%)	5.8	17.4
Kombine	Hasta Sayısı	4	9
	Gruptaki Oranı (%)	30.8	69.2
	Toplamda Oranı (%)	5.8	13.0
Toplam	Hasta Sayısı	24	45
	Toplamdaki Oranı (%)	34.8	65.2

Gruplar arasında medeni durumlarına göre istatistiksel olarak bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.536$).

Tablo 4: Farklı tedavi yöntemleri kullanılan olguların sigara kullanım durumlarına göre dağılımı:

Gruplar		Sigara Kullanmayan	Sigara Kullanan
Laparoskopi	Hasta Sayısı	25	15
	Gruptaki Oranı (%)	62.5	37.5
Laparotomi	Hasta Sayısı	10	6
	Gruptaki Oranı (%)	62.5	37.5
Kombine	Hasta Sayısı	11	2
	Gruptaki Oranı (%)	84.6	15.4
Toplam	Hasta Sayısı	46	23
	Toplamdaki Oranı (%)	66.7	33.3

Gruplar arasında sigara kullanma durumlarına göre istatistiksel bir fark olmadığı tespit edildi ($p=0.313$).

Tablo 5: Olguların mesleklerine göre dağılımı:

Gruplar	Olgular	Çalışan +Öğrenci (n) %	Çalışmayan (n) %
Laparoskopi	Hasta Sayısı	5	35
	Gruptaki Oranı (%)	12.5	87.5
Laparotomi	Hasta Sayısı	1	15
	Gruptaki Oranı (%)	6.2	93.8
Kombine	Hasta Sayısı	0	13
	Gruptaki Oranı (%)	0	100
Toplam	Hasta Sayısı	6	63
	Toplamdaki Oranı (%)	8.6	91.4

Gruplar arasında mesleklerine göre dağılımda istatistiksel bir fark tespit edilmedi (p=0.699).

Tablo 6: Olguların fertilitte durumlarına göre dağılımı:

Gruplar		İnfertilite anamnezi olmayanlar	İnfertilite anamnezi olanlar
Laparoskopi	Hasta Sayısı	24	16
	Gruptaki Oranı%	60	40
	Toplamdaki Oranı%	34.8	23.2
Laparotomi	Hasta Sayısı	9	7
	Gruptaki Oranı%	56.3	43.7
	Toplamdaki Oranı%	13.0	10.1
Kombine	Hasta Sayısı	5	8
	Gruptaki Oranı%	38.5	61.5
	Toplamdaki Oranı%	7.3	11.6
Toplam	Hasta Sayısı	38	31
	Toplamdaki Oranı%	55.1	44.9

Gruplar arasında fertilitte durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.396$).

Tablo 7: İnfertil çiftlerin tedavi sonrası gebe kalma oranlarına göre dağılımı:

Gruplar		Gebelik oluşanlar	Gebelik oluşmayanlar
Laparoskopi	Hasta Sayısı	5	11
	Grupta İnfertil Hastalarda Oranı%	31.3	68.7
	Toplam İnfertil Hastalarda Oranı%	16.1	35.5
Laparotomi	Hasta Sayısı	2	5
	Grupta İnfertil hastalarda Oranı%	28.6	71.4
	Toplam İnfertil Hastalarda Oranı%	6.5	16.1
Kombine	Hasta Sayısı	3	5
	Grupta İnfertil Hastalarda Oranı%	37.5	62.5
	Toplam İnfertil Hastalarda Oranı%	9.7	16.1
Toplam	Hasta Sayısı	10	21
	Toplam İnfertil Hastalarda Oranı (%)	32.3	67.7

Gruplar arasında infertil çiftlerden tedavi sonrası gebe kalma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.390$).

Tablo 8: İnfertil çiftlerden gebelik oluşmaların spontan, ovulasyon indüksiyonu, İVF ile gebelik oluşmaların dağılımı:

Gruplar		Spontan	Ovulasyon İndüksiyonu	İVF	Toplam
Laparoskopi	Hasta Sayısı	2	1	2	5
	Gruptaki Oranı (%)	12.5	6.2	12.5	31.2
	Toplamdaki Oranı (%)	6.45	3.2	6.45	16.1
Laparotomi	Hasta Sayısı	1	0	1	2
	Gruptaki Oranı (%)	14.3	0	14.3	28.6
	Toplamdaki Oranı (%)	3.2	0	3.2	6.4
Kombine	Hasta Sayısı	0	1	2	3
	Gruptaki Oranı (%)	0	12.5	25	37.5
	Toplamdaki Oranı (%)	0	3.2	6.5	9.7
Toplam	Hasta Sayısı	3	2	5	10
	Toplamdaki Oranı (%)	9.7	6.4	16.1	32.2

Her 3 grupta spontan, ovulasyon indüksiyonu, İVF ile gebe kalma oranları arasında laparotomi grubu lehine anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.036$).

Tablo 9: Olgulardan ağrı anamnezi olanların tedavi öncesi ve sonrası dağılımı:

Gruplar		Tedavi Öncesi ağrı anamnezi olanlar	Tedavi Sonrası ağrı anamnezi devam edenler
Laparoskopi	Hasta Sayısı	21	4
	Gruptaki Oranı (%)	52.5	10
	Toplamdaki Oranı (%)	30.4	5.8
Laparotomi	Hasta Sayısı	8	1
	Gruptaki Oranı (%)	50	6.25
	Toplamdaki Oranı (%)	11.6	1.4
Kombine	Hasta Sayısı	11	2
	Gruptaki Oranı (%)	84.6	15.9
	Toplamdaki Oranı (%)	15.9	2.9
Toplam	Hasta Sayısı	40	7
	Toplamdaki Oranı (%)	57.9	10.1

Gruplar arasında tedavi öncesi ağrı anamnezi olan vakalar ile tedavi sonrası ağrı anamnezi devam eden vakalar arasında her 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0.199$).

Tablo 10: Olguların tedavi öncesi ve sonrası CA-125, CA19-9 ve CA 15-3 değerlerinin karşılaştırılması:

Gruplar		n	Tedavi Öncesi Ortalama Değerler	Tedavi Sonrası Ortalama Değerler
Laparoskopi	CA-125	40	84.1±79.0 (30-409)	37.7±21.5 (30-123)
	CA15-3		24.4±10.6 (20-53)	21.2±3.7 (20-32)
	CA19-9		34.6±21.1 (1-86)	25.8±2.2 (5-32)
Laparotomi	CA-125	16	80.4±45.0 (30-169)	32.5±5.0 (30-42)
	CA15-3		23.5±4.9 (20-27)	20.0±0 (20-21)
	CA19-9		34±21.7 (2-95)	30.8±12.9 (5-54)
Kombine	CA-125	13	117±92 (53-322)	46±23 (30-88)
	CA15-3		33±53 (33-157)	20±20 (20-20)
	CA19-9		46±34 (46-114)	25±295 (25-615)

Grup 1’de tedavi öncesi ve sonrasında tümör belirteçleri karşılaştırıldığında CA-125 değerlerinde fark ($p<0.0001$) saptanırken, CA15-3 ve CA19-9 değerlerinde fark bulunmadı ($p=0.180$ ve $p=0.180$).

Grup 2'de tedavi öncesi ve sonrasında tümör belirteçleri karşılaştırıldığında CA-125 değerlerinde fark ($p=0.012$) saptanırken, CA15-3 ve CA19-9 değerlerinde fark bulunmadı ($p=0.317$ ve $p=0.715$).

Grup 3'de tedavi öncesi ve sonrasında tümör belirteçleri karşılaştırıldığında CA-125 ve CA15-3 değerlerinde fark ($p=0.028$ ve $p=0.015$) saptanırken, CA19-9 değerlerinde fark bulunmadı ($p=0.715$).

Her 3 grup tedavi öncesi ve sonrasında tümör belirteçleri karşılaştırıldığında her 3 grupta CA-125 düzeylerinde istatistiksel fark tespit edildi. CA15-3 düzeyinde sadece 3.grupta istatistiksel fark tespit edildi. CA19-9 düzeylerinde her 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Tablo 11:Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası USG bulgularının değerlendirilmesi:

Gruplar		Tedavi Öncesi USG bulgusu patolojik olanlar	Tedavi sonrası USG bulgusu patolojik olanlar
Laparoskopi	Hasta Sayısı	37	9
	Gruptaki Oranı (%)	92.5	22.5
	Toplamdaki Oranı (%)	53.6	13
Laparotomi	Hasta Sayısı	16	4
	Gruptaki Oranı (%)	100	25
	Toplamdaki Oranı (%)	23.2	5.8
Kombine	Hasta Sayısı	10	3
	Gruptaki Oranı (%)	76.9	23.1
	Toplamdaki Oranı (%)	14.5	4.3
Toplam	Hasta Sayısı	63	16
	Toplamdaki Oranı (%)	91.3	23.1

Gruplar arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası patolojik USG bulgusu olan vakalar içinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.08$).

TARTIŞMA

Endometriozis dismenore, disparanü, pelvik ağrı ve infertilite gibi sosyal, cinsel ve üretkenlik açısından olumsuz sonuçlara neden olabilen önemli bir jinekolojik hastalıktır. Şu an uygulanmakta olan çeşitli cerrahi ve hormonal tedavileri destekleyici elimizde kısıtlı bilgi bulunmaktadır. Günümüzde endometriozis tedavisinde uygulanan birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Ancak hangi tedavinin hangi hasta için uygun olduğuna karar verebilmek için hastanın yaşı, semptomların şiddet ve süresi, fertilitate arzusu, menopozal durumu gibi birçok faktörün göz önüne alınması gerekmekte olup bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Prospektif randomize çalışmamızda amacımız laparoskopik cerrahi uygulanan, laparotomik cerrahi uygulanan ve cerrahiyle beraber preoperatif ve/veya postoperatif medikal tedavi alan üç hasta grubunun tedavi sonrası 6.ayda kontrole çağırıp tedavi modalitelerini karşılaştırmaktır.

Kuohung ve ark. (29), yapmış olduğu çalışmada; endometriozis tanısının ortalama 25 ile 30 yaşları arasında konulduğunu belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda 1.grup: 27.7 ± 5.7 , 2.grup: 33.9 ± 7.53 , 3.grup: 27 ± 5.6 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak 2.grupta anlamlı fark tespit edildi ($p=0.002$).

Endometriozis premenarşial kızlarda nadir olup Cholnoky ve ark. (5), yapmış olduğu çalışmada; kronik pelvik ağrı ve disparanü şikayetleri olan adolesanlarda ve 20 yaşından küçük genç kadınlarda tanı ve yönetim için yapmış oldukları laparoskopik cerrahi sonrası hastaların %50'sinden fazlasında endometriozis tespit edilmiştir. Bulgaristan'da yapılan diğer bir çalışmada kronik pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan hastaların % 56.98'inde endometriozis tespit edilmiştir (17). Çalışmamızda ağrı şikayetiyle başvuran hastalardan 1.grup hastaların %50'si, 2.grup hastaların %52.5'u, 3.grup hastanın %84.5'u ağrı şikayetiyle başvurmuşlardı. Tedavi sonrası 1.grup hastada % 10, 2.grup hastada % 6.25, 3.grup hastada % 15.9 ağrı şikayeti devam ediyordu. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.199$).

Kaupilla ve ark. (61), yapmış olduğu çalışmada bir grup hastaya kombine medikal ve cerrahi tedavi, diğer bir grup hastaya da danazol, gonadotropin-releasing hormon (GnRH) analogları veya gestrinon verildiği ve tedavi sonrası serum CA-125 değerlerinin düştüğü bildirilmiştir. Fakat medroksiprogesteron asetat (MPA) ve plaseboda bu düşüşün izlenmediği tespit edilmiştir. Danazol, GnRH analogları veya Gestrinon tedavisi kesildikten sonra 3-4-6 ay gibi dönemlerde CA-125 düzeylerinin tedavi öncesi düzeye yükseldiğini saptamışlardır. Mohammed ve ark. (65), Ca-125 düzeylerinin endometriozisin erken evrelerinde tanıda ve tedavi sonrası yönetimde sensitivitesinin düşük olduğu ancak endometriozisin ileri evrelerinde tanı ve tedavi takibinde faydalı olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmamızda, 6.ayda kontrole çağrılan hastaların tedavi öncesi yüksek olan tümör belirteçleri tekrarlandı. 3 grup hastada tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum CA-125 değerlerinde istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edildi (1.grup $p=0.0001$, 2.grup $p=0.012$, 3.grup $p:0.028$). CA 19-9 düzeyinde her 3 grup arasında istatikselsel olarak fark tespit edilmedi (1.grup $p=0.180$, 2.grup $p=0.715$, 3.grup $p=0.715$). CA 15-3 düzeyinde 3.grupta istatikselsel olarak anlamlı fark tespit edildi (1.grup $p=0.180$, 2.grup $p=0.317$, 3.grup $p=0.015$).

Olive ve ark. (2, 59), yapmış olduğu bir çalışmada laparotomik tedaviden sonra gebelik oranları hafif hastalıkta %75, orta derecede hastalıkta %50-60, ağır vakalarda %30-40 olarak bulunmuştur. Laparoskopik tedaviden sonra gebelik oranları % 42, cerrahiye GnRH-a ilavesiyle bu oranın %50'ye ulaştığı tespit edilmiştir. 729 hastayı kapsayan diğer bir çalışmada 222 hastada minimal veya hafif endometriozis tespit edilmiş olup laparoskopik cerrahi sonrası fertilitte oranları %47 olarak bildirilmiştir (64). Adamson ve ark. (49), yapmış olduğu bir çalışmada orta ve ağır endometriozisli infertil kadınlarda cerrahi tedaviden 1-3 yıl sonraki gebelik oranları endometriomalı kadınlarda % 50 ve komplet cul de sac obliterasyonu olan kadınlarda yaklaşık %30 civarında bulunmuştur. Parazzini ve ark. (58), yapmış olduğu diğer bir çalışmada cerrahi tedavi sonrası 1-3 yıl boyunca postoperatif medikal tedavi alan ve almayan iki grup kadınlarda rekürren ağrı ya da gebelik oranları arasında fark olmadığı gözlemlenmiştir. Gords ve ark. (27), yapmış olduğu diğer bir çalışmada cerrahi ve hemen

Danazol 6 ay verilerek tedavi edilen grup ile, yalnız cerrahi uygulanan ama Danazol verilmeyen ikinci grup hastalarda gebelik oranları sırasıyla % 32 ve %40 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda laparoskopik tedavi sonrası gebelik oranları %31, laparotomik tedavi sonrası gebelik oranları %28.5, kombine tedavi sonrası gebelik oranları %37.5 olarak tespit edilip istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.390$). Laparoskopik tedavi sonrası oluşan gebeliklerin % 12.5'i spontan, % 6.2'si ovulasyon indüksiyonu, %12.5'i İVF ile meydana gelmiştir. Laparotomik tedavi sonrası oluşan gebeliklerin %14.2'si spontan, %14.2'si İVF ile meydana gelmiştir, ovulasyon indüksiyonu ile gebelik oluşmamıştır. Kombine tedavi sonrası oluşan gebeliklerin %12.5'i ovulasyon indüksiyonu ile, %25'i İVF meydana gelmiştir, spontan gebelik oluşmamıştır. Gruplar arasında gebe kalma yöntemleri açısından 1.grup lehine istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (1.grupta $p=0.036$, 2.grupta $p=0.267$, 3.grupta $p=0.296$).

Endometriomalı vakalarda, hangi cerrahi yöntemin uygulandığından bağımsız olarak postoperatif ağrının kaybolması olguların %60-100'ünde gözlenmiştir (55). Jacobson ve ark. (54), tarafından yapılan bir çalışmada kistektomi sonrası ağrı, drenaj ve ablasyondan sonra ağrıdaki düzelme ile karşılaştırılmış, kistektomi sonrası daha uzun süre ağrının giderildiği tespit edilmiştir. Roman ve ark. (28), yapmış olduğu bir çalışmada endometriozis ön tanılı 3 hasta grubundan 1.gruba sadece medikal tedavi, 2.grup hastaya cerrahi tedavi (endometriotik lezyonlara yönelik), 3.grup hastaya komplet cerrahi eksizyon (derin endometriotik lezyonlarla beraber uterus ve overler alındı) yapıldı. Endometriozis rekürrensi 1.grup hastada en sık görülmekle birlikte ağrının giderilmesinde komplet cerrahi eksizyon en iyi tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Çalışma sonuçlarına göre ağrının giderilmesinde medikal ve cerrahi tedavi sınırlı bir etkiye sahiptir. Yarar/zarar oranı, yan etkilere bağlı olup vakadan vakaya değişiklik göstermektedir. Bizim çalışmamızda laparoskopik tedavi sonrası ağrı semptomu % 80.9, laparotomi sonrası % 87.5, kombine tedavi sonrası %81.8 oranında düzelmiştir. Ancak gruplar arasında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p=0.199$).

Endometriozis, eğer tam bir cerrahi uygulanmadı ise yeniden ortaya çıkma eğilimindedir. Endometriomaların laparoskopik kistektomi sonrası tekrar etme oranı %7'dir. Rekürrens oranı her yıl için yaklaşık %5-20 olup, 5 yıl sonrasında % 40'lık bir kümülatif orana ulaşır. Rekürrens oranı hastalığın evresi, takip süresi ve daha önce cerrahi yapıp yapılmamasına göre değişmektedir (3,61). Busacca ve ark. (3,62), yapmış olduğu bir çalışmada rekürren endometriozis nedeniyle ikinci bir operasyon gereken hasta grubunda laparoskopi ve laparotominin rekürrens oranlarının aynı olduğu tespit edilmiştir. Muzii ve ark. (3,63), yapmış olduğu randomize kontrollü bir çalışmada postoperatif düşük doz siklik oral kontraseptif kullanımı ile 1 yıl içinde kümülatif rekürrens oranı düşmekle beraber 2.ve 3.yıllar için bir fark saptanmamıştır. Vercellini ve ark. (18), 277 hastayı kapsayan çalışmalarında laparoskopik eksizyondan sonra 102 hasta sürekli oral kontraseptif kullanmış, 129 hasta oral kontraseptifi düzenli kullanmamış ve 46 hasta ise tedaviyi reddetmiş. 36 ay sonra endometrioma rekürrensi araştırıldığında, sürekli kullanan grubun % 94'ünde nüks saptanmamıştır. Tedaviyi reddeden grubun ise % 51'inde nüks saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise laparoskopik cerrahi sonrası % 24, laparotomi sonrası rekürrens oranı % 25, kombine tedavi sonrası ise %30 oranında rekürrens tespit edildi. Ancak gruplar arasında istatistiksel bir fark tespit edilmedi ($p=0.08$).

SONUÇ

Jinekolojik hastalıklar içinde endometriozis oldukça müphem ve değişken görünüme sahip olup bu yüzden tanınması ve tedavi yöntemine karar verilmesi oldukça zordur.

Çalışmamıza, kliniğimize endometriozis ön tanısıyla sevk edilen ve kronik pelvik ağrı, dismenore, disparanü şikayetiyle başvuran reproduktif çağdaki hastalara tanısız olarak yapılan laparoskopik cerrahi sırasında endometriozis tanısı konan 69 hasta alınmıştır. Genç hastalara, kronik pelvik ağrı, dismenore, disparanü şikayetiyle başvuran hastalara, malign düşünülmeyen ovaryan kistlere laparoskopik cerrahi; ileri yaş hastalara, ovaryan kisti 5 cm.den büyük olan hastalara, malignite ön tanısı olan hastalara laparotomi, cerrahi öncesi ve sonrasında semptomları baskılamak için medikal tedavi verilen kombine grup olmak üzere 3 grup bulunmaktadır.

Çalışmamız sonucunda her 3 grupta tümör belirteçlerinden CA-125'in tedavi öncesi ve sonrası değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. Ancak her 3 grup arasında farklılık tespit edilmedi. CA 15-3 değerinde 3.Grupta anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0.015$). 3 grup arasında tedavi sonrası USG'ik rekürrens açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmedi. Tedavi sonrası ağrı rekürrensi açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmedi. İnfertilite anamnezi olan hastalardan gebelik oluşması açısından istatistiksel olarak farklılık izlenmedi. Gebelik oluşanlardan gebelik oluş yöntemi açısından (spontan, ovulasyon indüksiyonu, İVF) 1.grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0.036$).

ÖZET

Çalışmamızın amacı Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde endometriozis tedavisinde uygulanan tedavi modalitelerinin etkinlik, güvenilirlik açısından karşılaştırılmasıdır.

Çalışmamızda endometriozis ön tanısıyla tedaviye karar verilen 69 hastanın 40'ına laparoskopi, 16'sına laparotomi, 13'üne kombine tedavi (preoperatif medikal tedavi veya postoperatif medikal tedavi) uygulandı.

Her 3 gruptaki olguların dağılımında yaş, medeni durumu, meslek, sigara kullanıp kullanmadığı, şikayetleri, fertilitate durumu, infertil hastaların tedavi sonrası gebelik durumu, gebelik oluşmaların hangi yöntemle gebe kaldığı, tedavi öncesi ve sonrası tümör belirteçleri, tedavi öncesi ve sonrası USG'ik bulgular kaydedildi. 3 grup arasında yaş dağılımının homojen olmadığı görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p=0.002$). Laparotomik cerrahi grubu daha ileri yaştaki hastalara, laparoskopik cerrahi daha genç hastalara uygulanmıştı. Gruplar arasında tümör belirteçleri tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. CA 15-3 düzeyinde 3.grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ($p=0.015$). Gruplar arasında medeni durum, meslek, sigara kullanıp kullanmadığı, tedavi öncesi ve sonrası ağrı şikayetine durumu, tedavi öncesi infertilite şikayeti olanların gebelik durumu ve tedavi öncesi ve sonrası USG bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi. Tedavi sonrası gebelik oluşmaların gebelik meydana gelme yöntemi açısından 1.grup lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlendi ($p=0.036$).

SUMMARY

The aim of this study is to compare the efficiency and safety of the treatment modalities of endometriosis administered in Obstetrics and Gynecology department of Dicle University Faculty of Medicine Hospital.

In our study, 40 of 69 patients whom were treated with the pre-diagnosis of endometriosis had laparoscopy, while 16 had laparotomy and 13 had combined treatment (preoperative medical treatment or postoperative medical treatment).

Age, marital status, occupational status, cigarette smoking, complaints, fertility status, the presence of pregnancy of infertile patients after appropriate treatment, the method used in those became pregnant, tumor marker levels before and after treatment, and sonografical findings before and after treatment were registered in the distribution of all 3 patient groups. It was detected that the age distrubition among 3 groups was not homogeous and statistically significant difference was seen among the groups ($p=0.002$). Laparotomical surgical intervention was performed to older patients and laparoscopical surgical intervention was performed to younger patients. Ca 15-3 levels of the third group was found to be statistically significant when tumor marker levels before/after treatment were compared among the groups ($p=0.015$). No statistical significance were shown in marital status, occupational status, cigarette smoking, pain complaints of before and after treatment; the presence of pregnancy in those with infertility before treatment and subsequent sonografical findings among the groups. The method used in those who conceived after treatment in the first group were established to be statistically significant ($p=0.036$).

KAYNAKLAR

1. Aydın ARICI, Türkan ÖRNEK, Murat ULUKUŞ, Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite 1.Baskı, 109-129, 2006
2. Cemalettin AKYÜREK, Endometriozis:, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Tıp Kitapevi; 899-911, 2006
3. Thomas M, D'Hooghe, Joseph A, Hill Endometriosis, Dr.Rifat GÜRSOY, D.Çağatay Taşkiran (Çeviri Editörleri), Novak's Gynecology, Nobel Tıp Kitapevi, 12.Baskı 931-972, 2004
4. Arici, A. and E. Oral. The peritoneal environment in endometriosis. Endometrium and endometriosis. M.Diamond and K.Osteen. Massachussets, Blackwell Science: 161-173, 1997
5. Goldstein, D.P., C. deCholnoky, et al. "Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvik pain in adolescents." J Reprod Med 24(6): 251-6, 1980
6. Missmer, S.A. and D.W.Cramer. The epidemiology of endometriosis. 'Obstet Gynecol Clin North Am 30(1):1-19, 2003.
7. Arumugam, K. and A.A. Templeton Endometriosis and race. 'Aust N Z J Obstet Gynaecol 32(2):164-5, 1992
8. Dr.Birol Vural Endmetriosis, Ahmet ERK, Serdar GÜNALP (Çeviri Editörü) Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, 7.Baskı, Güneş Tıp Kitapevleri, 1103-1135, 2007
9. El-Mahgoub S, Yaseen S, A positive prof for the theory of coelomic metaplasia, Am J Obstet Gynecol 137:137, 1980
10. Scholefield HJ, Sajjad Y, Morgan PR, Cutaneous endometriosis and its association with caesarean section and gynaecological procedures. J Obstet Gynaecol 22:553, 2002
11. Coxhead D, Thomas EJ, Familial inheritance of endometriosis in a British population: a case control study, J Obstet Gynaecol 13:42, 1993
12. Gurates B, Bulun SE, Endometriosis: the ultimate hormonal disease, Semin Reprod Med 21:125, 2003

13. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H, Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium, *Biol Reprod* 57:514, 1997
14. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN, Immunobiology of endometriosis, *Fertil Steril* 75:1, 2001
15. Maeda N, Izumiya C, Yamamoto Y, Oguri H, Kusume T, Fukaya T, Increased killer inhibitory receptor KIR2DL1 expression among natural killer cells in women with pelvic endometriosis, *Fertil Steril* 77:297, 2002
16. Dmowski WP, Gebel HM, Braun DP, The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis, *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 159:7, 1994
17. Akush Ginekolo(Sofia), Laparoscopic findings in women with chronic pelvic pain, *47(3):32-9*, 2008
18. Vercellini, Paolo MD a,b; Somigliana, Edgard MD, PhD b,c; Dapuoti, Raffaella MD, PhD a,b; Vignani, Paolo PhD a,b; Merani, Francesca MD a; Crosignani, Pier Giorgia MD a. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(5):504e1-504e5, May 2008
19. Donnez J, Nisolle M, Smoes P, Gillet N, Beguin S, Casanas-Roux F, Peritoneal endometriosis and 'endometriotic' nodules of the rectovaginal septum are two different entities. *Fertil Steril* 66:362, 1996
20. Dell'Endometriosi GIPI, Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain, *Hum Reprod* 16:2668, 2001
21. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C, Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved?, *Semin Reprod Med* 21:243, 2003
22. Garcia CF, Davis SS, Pelvic endometriosis: infertility and pelvic pain, *Am J Obstet Gynecol* 129:740, 1977
23. Hughes EG, The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis, *Hum Reprod* 12:1865, 1997.

24. 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* 80:253, 1992
25. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C, Effect of endometriosis on invitro fertilization, *Fertil Steril* 77:1148, 2002
26. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C, Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis, *Cochrane Database Syst Rev*:CD001398, 2002
27. Gords S, Compo R, Brosens I, Puttemans P: Endometriosis: Modern surgical management to improve fertility. *Clin Obstet Gynecol* 17-275-87, 2003
28. Roman H, Puscasiv L, *Clinica Obstetrica and Gynecologia*, 108 (3): 265-74, 2008
29. Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, Cramer DW, Kennedy SH, Thomas D, Hornstein MD, Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom , *Fertil Steril* 78:767, 2002
30. Gruppo Italiano per lo Studio Dell'Endometriosi, Risk factors for pelvic endometriosis in women pelvic pain or infertility, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 83:195, 1999
31. Mahmood TA, Templeton AA, Thomsan L, Fraser C, Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis, *Br J Obstet Gynaecol* 98(6):558, 1991
32. Spaczynski RZ, Duleba AJ, Diagnosis of endometriosis, *Semin Reprod Med* 21:193, 2003
33. 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* 57:523, 1992
34. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, Bossuyt PM, The performance of CA 125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis, *Fertil Steril* 70:1101, 1998
35. Chen FP, Soong YK, Lee N, Lo SK, The use of serum CA 125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis, *Acta Obstet Gynecol Scand* 77:665, 1998

36. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB, The efficiency of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrioma, *Fertil Steril* 60:776, 1993
37. Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF, Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy, *Am J Obstet Gynecol* 184:1407, 2001
38. Barbieri RL, Hornstein MD, Medical Therapy for endometriosis, In:Wilson EA, ed. *Endometriosis*, Alan R, Liss, Inc., New York, 111-140,1987
39. Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F, Osteen KG, Progesterone and transforming growth faktor-beta coordinately regulate supression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis, *Steroids* 64:648, 1999
40. Barbieri RL, Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis, *Am J Obstet Gynecol* 166:740, 1992
41. The Nafarelin European Endometriosis Trial Group, Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up, *Fertil Steril* 57-514, 1992
42. Gerhard I, Schindler AE, Buhler K, Winkler U, Meinen K, Mancarella D, Hoffman G, Schussler B, Kimmig R, Kranzfelder D, Treatment of endometriosis with leuprorelin acetata depot: a German multicentre study, *Clin Ther* 14 (Suppl A):3, 1992
43. Shaw RW, An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis, *Zoladex Endometriosis Study Team, Fertil Steril* 58:265, 1992
44. Tellima S, Danazol and medroksiprogesterone acetate inefficacious in the treatment of infertility in endometriosis, *Fertil Steril* 50:872, 1988
45. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, Ruwe B, Lubben G, Fortig P, Kienie E, Schindler AE, Prospective randomized study comparing the GnRH agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrenol in the treatment of severe endometriosis, *Gynecol Endocrinol* 15:202, 2001
46. Chapron C, Vercellini P, Barakat H, Vieira M, Dubuisson JB, Management of ovarian endometriomas, *Hum Reprod Update* 8:591, 2002

47. 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* 60:75, 1993
48. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P, Ovulation suppression for endometriosis, *Cochrane Database Syst Rev*: CD000155,2003
49. Adamson GD, Pasta DJ, Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis, *Am J Obstet Gynecol* 171:1488,1994
50. Fayez JA, Vogel MF, Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy, *Obstet Gynecol* 78:660,1991
51. Canis M, Mage G, Wattiez A, Chapron C, Pouly JL, Bassil S, Second-look laparoscopy after laparoscopic cystectomy of large ovarian endometriomas, *Fertil Steril* 58:617,1992
52. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C, Bianchi S, Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision, *Am J Obstet Gynecol* 180:519,1999
53. Jones KD, Haines P, Sutton CJ, Long-Term follow-up of a controlled trial of laser laparoscopy for pelvic pain, *JSL* 5:1111,2001
54. Jasobsan TZ, Barlow DH, Garry R, Koninckx P, Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis, *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD001300,2001
55. Adamson D, Surgical management of endometriosis, *Semin Reprod Med* 21:223, 2003
56. Marcous S, Maheux R, Berube S, and the canadian Collaborative Group on endometriosis, Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis, *New Engl J Med* 337:217,1997
57. Gruppo Italiano per lo Studio Dell'Endometriosi, Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial, *Hum Reprod* 14:1332, 1999

58. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Fasletti L, Pellegrini S, Venturini PL, Stella M, Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial, *Am J Obstet Gynecol* 171:1205, 1994
59. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA: Endometriosis and Infertility: what do we do for each stage? *Curr Womens Health Rep.* 3:389-94, 2003
60. Donnez J, Chantraine F, Nisolle M,: The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum reprod Update* 8:89-94, 2002
61. Kauppila A, Telimaa S, Ronnberg L, et al. Placebo-controlled study on serum concentrations of CA 125 before and after treatment with danazol or high dose medroksiprogesterone acetate alone or after surgery. *Fertil Steril* 49:37-41,1988
62. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, et al. Surgical treatment of recurrent endometriosis. *Hum Reprod* 13:2271-2274,1998
63. Muzii L, Marana R, Caruana P, et al. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 183:588-592, 2000
64. Paolo Vercellini, Luigi Fedale, Giorgie Aimi, Olga De Giorgi, Dario Consanni, and pier Giorgia Grosignani, *Human Reproduction* 21(10):2679-2685, 2006
65. Mohammed A. Bedaiwy and Tommaso Falcone, Department of Obstetrics and Gynecology; 2003

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.