

## ENDOMETRIOSİS, İNFERTİLİTE VE PELVİK AĞRI

Mesut ÖKTEM, Hulusi B ZEYNELOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Sağlığı Bölümü, Ankara

### ENDOMETRIOSİS VE İNFERTİLİTE

Endometriosis, endometrial dokunun endometrial kavite dışında bulunması olarak tanımlanabilir. Myometrium içinde bulunması ise adenomyosis olarak adlandırılmaktadır. Endometrial dokunun en önemli özelliği her ay kendini yenileyebilmesi ve bir benign olay olmasına rağmen malign dokular gibi birçok mekanizma ile yayılma eğilimi gösterebilmesidir.

Endometriosis vakaları genellikle pelvik ağrı, infertilite ve adneksiyal kitle gibi belirti ve bulgularla karşımıza çıkarlar. Persiste eden adneksiyal kitleler cerrahi olarak tedavi edilirken, endometriosis kaynaklı pelvik ağrılar cerrahi veya medikal yöntemlerle tedavi edilirler. Bunun yanında infertilite problemi olan endometriosis vakalarının tedavisi ise karmaşık ve tartışmalıdır.

Normal çiftlerin fekdite oranları %15–20 civarında değişmekte ve yaşla beraber azalmaktadır<sup>(1)</sup>. Yapılan çalışmalarda infertil vakaların %25-50'i endometriosis tanısı almakta, endometriosisi olan vakaların da %30-50'inde infertilite sorunları bulunmaktadır. Tedavi edilmemiş endometriosis vakalarındaki fekdite oranları % 2-10'lara düşmektedir<sup>(2)</sup>. Tubal sterilizasyon için cerrahiye giden fertil hastalarda endometriosis prevalansı %5 iken, bu oran infertil hastalarda % 48'lere yükselmektedir<sup>(3)</sup>.

Endometriosisin infertiliteye nasıl neden olduğunu açıklamaya yönelik hipotezler karmaşık ve tartışmalıdır. Yapılan prospektif bir çalışmada, terapotik donör inseminasyonu yapılan endometriosisi olmayan gruptaki fekdite oranı % 12 iken, minimal endometriosisi olan grupta ise bu oran % 0,36 bulunmuştur<sup>(4)</sup>.

Endometriosisi olan hastalara laparoskopik ablasyon veya bekleme tedavisi uygulandığı iki önemli randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Kanada grubunun çalışmasında, evre I/II endometriosisli 341 vaka

laparoskopi sonrası 36 hafta izlenmiş, tedavi edilen grupta fekdite oranı binde 47 iken, tedavi edilmeyen grupta ise binde 24 bulunmuştur<sup>(5)</sup>. İtalya grubunun çalışmasında ise evre I/II endometriosisli 101 vaka laparoskopi sonrası 52 hafta izlenmiş, ablasyon uygulanan grupta fekdite oranı binde 16 iken, tedavi edilmeyen grupta ise binde 19 bulunmuştur<sup>(6)</sup>. Kanada grubu çalışmasında cerrahi tedavi uygulanan grupta fekdite oranı anlamlı derecede artmış bulunmasına rağmen, fekdite oranı fertil olan normal kadınlara göre daha düşük bulunmuştur.

### Endometriosis ve infertilite; olası mekanizmalar

Günümüze kadar birçok mekanizma endometriosis ile infertilite arasındaki ilişkiye açıklık getirmek için öne sürülmesine rağmen, hiçbiri kesin olarak bu ilişkiye net olarak açıklık getirememiştir. Bu mekanizmalar aşağıda kısaca özetlenmiştir.

### Bozulmuş pelvik anatomi

Özellikle endometriosis'e bağlı oluşan yaygın pelvik adezyonlar sonucu oositin atılması, oositin fimbriya tarafından tutulması ve transportu bozulabilmektedir<sup>(7)</sup>.

### Periton fonksiyonundaki değişiklikler

Yapılan çalışmalarda periton sıvı hacminde artış, aktive olmuş makrofaj konsantrasyonunda artış, periton sıvısındaki prostaglandin, interlökin-1, tümör nekrosis faktör, ve proteas konsantrasyonlarında artış bulunmuştur. Ayrıca endometriosisli hastaların peritoneal sıvılarında normal kumulus-fimbriya ilişkisini bozan "ovum capture inhibitor" faktörün varlığından bahsedilmektedir<sup>(8)</sup>. Tüm bu değişiklikler sonucunda oosit, sperm, embryo, ve fallop tüp fonksiyonlarına karşı negatif etki olmaktadır<sup>(9)</sup>.

**Hormonal ve Hücresel fonksiyonlardaki değişiklikler**

Endometriosisli vakaların endometriumunda IgG, IgA antikolarıyla lenfosit sayılarında artış mevcuttur. Bazı vakalarda endometrial antijenlere karşı otoantikör oluşumu da gösterilmiştir. Tüm bu değişiklikler sonucunda endometrial reseptivite ve embryo implantasyonu etkilenmektedir<sup>(9)</sup>.

**Endokrin ve ovulatuvar değişiklikler**

Endometriosisli hastaların bazılarında luteinize rüptüre olmamış follikül sendromu, luteal faz disfonksiyonu, anormal folliküler gelişimi ve prematüre/birden fazla LH piki gibi anormal endokrin ve ovulatuvar değişiklikler görülebilmektedir<sup>(7)</sup>.

**İmplantasyon sorunları**

Bazı endometriosisli vakalarda bir hücre adezyon molekülü olan  $\alpha_5\beta_1$  integrin'in endometrial ekspresyonunun implantasyon süresince azaldığı gözlenmiştir<sup>(10)</sup>. Yine blastosist safhasında trofoblastların yüzeyini kaplayan bir protein olan L-selectin'in sentezinde rol oynayan bir enzimin endometriosisli infertil hastalarda çok azaldığı gösterilmiştir<sup>(11, 12)</sup>.

**Endometriosisin medikal tedavisi**

Endometriosis sonucu oluşan pelvik ağrının tedavisinde medikal tedavi başarılı olurken, infertil hastalarda fekundite oranlarının iyileştirilmesinde medikal tedavinin pek başarısı yoktur. Danazol, GnRHa ve antagonistleri, progestinler, ve kombine östrojen-progestin gibi bazı medikal tedavi ajanları endometriosisli hastalarda kullanılmaktadır. Birçok randomize kontrollü çalışmada danazol, GnRHa, ve progestinlerin hafif ve orta dereceli endometriosisli infertil hastalarda tedavi etkilerinin olmadığı ortaya konmuştur<sup>(13,14)</sup>. İki randomize kontrollü çalışmada hafif ve orta dereceli 105 endometriosisli infertil hastada danazol kullanılması ile bekleme tedavisine göre gebelik oranlarının artmadığı gösterilmiştir<sup>(13,15)</sup>. Yine randomize kontrollü bir çalışmada hafif ve orta dereceli 71 endometriosisli infertil hastada GnRHa tedavisi bekleme tedavisine göre bir ve iki yıllık kümülatif gebelik oranlarında artış sağlamamıştır<sup>(14)</sup>. 37 hafif ve orta dereceli endometriosisli infertil vakalı randomize kontrollü bir çalışmada progestin tedavisi ve bekleme tedavisine bir yıl sonunda benzer gebelik oranları elde edilmiştir<sup>(16)</sup>. Medikal tedavi ve plasebo tedavilerini içeren bir meta-analiz sonucunda gebelik için ortak odd ratio 0.85 bulunmuştur

(%95 CI 0.95, 1.22)<sup>(2)</sup>. Bu sonuçlara göre evre I/II endometriosisli infertil vakalarda medikal tedavinin fekundite oranlarını iyileştirmediği söylenebilir.

**Endometriosisin cerrahi tedavisi**

Evre I/II endometriosisli vakalarda endometrial implantların laparoskopik ablasyonu ile canlı doğum oranlarında küçük ama anlamlı bir artış sağlanmıştır. Bu konuda iki tane randomize kontrollü çalışma vardır<sup>(5, 6)</sup>. İtalyan çalışması laparoskopiden bir yıl sonra oluşan canlı doğum oranlarını analiz etmektedir. Kanada çalışması ise laparoskopiden 36 hafta sonra oluşan ve 20.gebelik haftasını aşan gebelikleri analiz etmektedir. İtalyan çalışmasında bu oranlar ablasyon/rezeksiyon yapılan grupta 10/51(%20) iken, tedavisiz grupta 10/45(%22) bulunmuştur<sup>(6)</sup>. Kanada çalışmasında ise ablasyon/rezeksiyon yapılan grupta 50/172(%29) iken, tedavisiz grupta 29/169(%17) bulunmuştur<sup>(5)</sup>. Bu çalışmalarda ablasyonun hangi metod ile yapıldığının sonuçlar üzerine etkili olup olmadığına dair bir veri yoktur. Bu çalışmalar beraberce değerlendirildiğinde her 12 ablasyon/rezeksiyon yapılması sonucu ilave bir canlı doğum elde edilebilmektedir( number to treat 12, % 95 CI 7, 49).

Randomize olmayan bir çalışmada, ileri evre endometriosisli 216 infertil vakaya laparoskopi veya laparotomi uygulanmış ve iki yıl sonunda kümülatif gebelik oranları değerlendirilmiştir. Bu oranlar laparoskopi grubunda %45, laparotomi grubunda % 63 olarak bulunmuş, yani anlamlı derecede oranlarda artış izlenmiştir<sup>(17)</sup>. Genel olarak evre III/IV endometriosisli hastalarda diğer infertilite sorunları yokluğunda laparaskopi veya laparotomi ile konservatif cerrahi tedavi uygulandığında fertilitenin artacağı düşünülmektedir<sup>(18)</sup>.

**Kombine tedavi**

Endometriosis vakalarında kombine tedavinin preoperatif veya postoperatif yapılması önem kazanmaktadır. Gerçekte literatürde kombine tedavinin fertilitayı arttırdığı veya fertilitate tedavisini gereksiz yere uzattığına dair kesin bilgiler yoktur. Preoperatif tedaviyle pelvik vaskülarite ve endometriotik implantların çapı azalmakta, böylece intraoperatif kan kaybı ve yapılacak rezeksiyon miktarı azalmaktadır. Postoperatif medikal tedaviyle yaygın endometriosisli hastalardaki rezidü endometriotik implantlar tedavi edilmektedir. Postoperatif hormonal tedaviyle mikroskopik düzeydeki endometriosis vakaları da tedavi edilebilmektedir.

Süperovulasyon ve intrauterin inseminasyon(COH/IUI) Gonadotropinlerle süperovulasyon ve intrauterin inseminasyon infertil hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Büyük bir randomize kontrollü çalışmada evre I/II endometriosisli ve açıklanamayan infertil 932 hasta intraservikal inseminasyon(IC), IUI, gonadotropin/IC, veya gonadotropin/IUI yöntemlerine göre randomize edilmişlerdir. Sonuç olarak aylık fekdite oranları gonadotropin/IUI grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur<sup>(19)</sup>. Yine yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, klomifen sitrat/IUI ile preovulatuvar cinsel ilişkinin karşılaştırıldığı açıklanamayan infertil veya cerrahi olarak düzeltilmiş endometriosisli hastaların oluşturduğu hasta grubunda, 4 siklus klomifen sitrat/IUI tedavisinin kontrol grubuna göre fekdite oranlarını arttırdığı gözlenmiştir(0.095 vs 0.033<sup>(20)</sup>). Endometriosisli hastalara önceden laparoskopik laser cerrahisinin yapıldığı bir çalışmada, hastalar gonadotropin/IUI ve gonadotropin/cinsel ilişki gruplarına randomize edilmiş ve fekdite oranları gonadotropin/IUI grubunda daha yüksek bulunmuştur (0.129, n=109 vs 0.066, n=76)<sup>(21)</sup>. Evre I/II endometriosisli 40 hastada 3 siklus gonadotropin/IUI tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı randomize kontrollü çalışmada bekleme tedavisine göre 3 siklus gonadotropin/IUI grubunda fekdite oranı 0.15 iken kontrol grubunda 0.045 bulunmuştur(p<0.05)<sup>(22)</sup>.

### Asiste reproduktif teknoloji

Endometriosisli hastalarda evreye göre IVF-ET'in bekleme tedavisine göre daha etkili olduğunu gösteren geniş katımlı randomize kontrollü çalışmalar henüz yoktur. 21 vakalı bir çalışmada 15 hastaya IVF-ET uygulanmış, 6 hasta ise bekleme tedavisine alınmıştır. Bekleme tedavisinde hiç gebelik yokken, IVF-ET grubunda 5 hastada gebelik elde edilmiştir ( %33, P=NS)<sup>(23)</sup>.

Bazı çalışmalarda özellikle şiddetli endometriosisli vakalarda siklus öncesi uzun süreli GnRHa uygulanmasıyla fekdite oranının arttığı bildirilmektedir. Ciddi endometriosisli hastalarda 6 ay süreyle GnRHa uygulanmasıyla daha fazla oosit elde edilmiş, daha çok embryo transfer edilmiş ve daha fazla gebelik elde edilmiştir<sup>(24)</sup>. Uzun süreli GnRHa uygulamasıyla prelinik abortus oranlarında azalma sağlanabileceği belirtilmektedir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 51 hastaya IVF-ET öncesi uzun süreli GnRHa uygulanmış ve daha yüksek devam eden gebelik oranları elde edilmiştir<sup>(25)</sup>.

Endometriosisli infertil hastalara klinik yaklaşım Evre I/II endometriosisli infertil hastadan şüphelenildiğinde klomifen, gonadotropin veya IVF-ET tedavilerden önce laparoskopi yapıp yapılmaması konusunda mutlaka bir karara varılmalıdır. Burada hastanın yaşı, infertilite süresi, aile hikâyesi ve pelvik ağrı durumu açıkça irdelenmeli ve karar bu bulgulardan sonra verilmelidir. Laparoskopi sırasında görülebilir endometriosis odakları ablate veya eksize edilmelidir. Pelvik ağrı varlığında cerrahi tedavi düşünülmelidir. Laparoskopi sonrası bekleme tedavisi özellikle genç hastalara önerilmeli, bununla beraber süperovulasyon/ IUI da düşünülmelidir. 35 yaşın üzerinde azalmış fekdite oranları ve artmış spontan abortus oranları nedeniyle daha agresif tedaviler, süperovulasyon/IUI veya IVF-ET düşünülmelidir.

Evre III/IV endometriosisli vakalarda konservatif cerrahi uygulanmasıyla fertilitate oranlarının arttığı düşünülmektedir. İnfertil evre III/IV endometriosisli önceden bir veya birden fazla infertilite operasyonu geçiren vakalarda yeni bir operasyon yerine IVF-ET önerilmelidir. Yapılan bir çalışmada evre III/IV endometriosisli 23 hastaya IVF-ET, 18 hastaya ise yeniden cerrahi işlem yapılmıştır. 2 siklus IVF-ET sonrası gebelik oranı % 70 iken, cerrahi işlem yapılan grupta ise 9 ay içindeki gebelik oranı %24 olarak izlenmiştir<sup>(26)</sup>.

## ENDOMETRİOSİS VE PELVİK AĞRI

Endometriosis pelvik ağrının en sık nedenlerinden biri olup, hasta yaşam kalitesini önemli şekilde etkilemektedir. Endometriosisle bağlı pelvik ağrının tedavisinde amaç ağrının giderilmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

### Endometriosisle bağlı ağrı tipleri

İyi bir jinekolojik anamnez ile endometriosis bağımlı ağrı tipleri ortaya konabilir. Cinsel ilişki sırasında derin ağrı duyulması(derin disparanü), ovulasyon sırasındaki ağrı, menstrüel siklus ile ilgisi olmayan pelvik ağrı (kronik pelvik ağrı), menstrüasyon sırasında ağrı (dismenore), defekasyon veya işeme sırasında duyulan ağrı endometriosisle bağlı ağrı tipleridir.

### Endometriosis prevalansı

Kronik pelvik ağrısı olan adölesanların %45-70'inde

görülmektedir<sup>(27)</sup>. A.B.D’de her 7 kadından biri kronik pelvik ağrıdan şikâyet etmektedir<sup>(28)</sup>. Dismenoreisi olan kadınların %60’ında, pelvik ağrısı ve disparanüsü olan kadınların % 40-50’inde endometriosis’e bağlı ağrı mevcuttur<sup>(29)</sup>.

#### **Endometriosis’e bağlı ağrının medikal tedavisi**

Pelvik ağrının tedavisinde genellikle ilk tercih medikal tedavidir. Önceden geçirilen operasyonlar, medikal tedaviler, ağrının şiddeti ve tedavilerin yan etkileri tedavi seçimini etkilemektedir.

#### **Non-steroid antiinflatuar ajanlar (NSAID)**

NSAID tedavisi endometriosisi tedavi etmezler, yalnızca endometriosis’e bağlı pelvik ağrı tedavisinde etkilidirler. NSAID ajanlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin üretimi azaltılır ve pelvik ağrı giderilmiş olur. En sık naproksen ve ibuprofen bu amaçla kullanılmaktadır. Mefanamic acid de günde 3 kez 500 mg alınmak kaydıyla dismenore tedavisinde etkili olmaktadır. NSAID ajanların kullanılmasıyla peptik ülser ve renal hasara neden olabileceği akılda tutulmalıdır<sup>(30)</sup>. Bununla beraber her ay 5 günlük bir tedavi ile bu gibi yan etkilerin görülmesi oldukça nadirdir. NSAID ajanlardan yeni jenerasyon olarak adlandırılan siklooksijenaz-2 inhibitörleri özellikle daha az görülen gastrointestinal yan etkilerden dolayı tercih edilebilirler. Fakat bunların daha pahalı ajanlar oldukları akılda tutulmalıdır<sup>(31)</sup>.

#### **Oral kontraseptifler(OKS)**

Birçok doktor endometriosis’e bağlı ağrının giderilmesinde OKS ajanları ilk tercih olarak kullanmaktadır. Bu ajanlar psödogebelik hali oluşturarak menstruel kanamayı kontrol etmekte, kanama miktarını azaltmakta ve dismenoreyi önlemektedir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada devamlı monofazik OKS kullanımı ile endometriosis’e bağlı tekrarlayan pelvik ağrı kontrol altına alınmıştır<sup>(32)</sup>. Yine yapılan bir çalışmada düşük doz OKS ile GnRHa laparoskopik olarak tanımlanmış endometriosisli hastalarda 6 ay süreyle ağrı için verilmiş ve etkili bulunmuştur. Hastalarda GnRHa kullananlarda görülen hipoöstrojenik sorunlar gözlenmemiştir<sup>(33)</sup>. OKS ajanlar endometriosis’e bağlı pelvik ağrıda, derin disparanüde ve de dismenorede tek başlarına veya NSAID ajanlarla birlikte kullanılabilirler.

#### **Progesterinler**

Progesterinler etkilerini endometrium ve endometriosis’e psödodesidualizasyon ve atrofi sağlayarak oluştururlar. En sık oral medroksiprogesteronasetat 30-50 mg günlük dozlarda kullanılır. Kırılma kanamaları, meme hassasiyeti, kilo alımı gibi yan etkiler görülebilir. Yapılan bir çalışmada progesterinler danazol ile karşılaştırılmış ve endometriosis’e bağlı ağrının tedavisinde danazol kadar etkili oldukları görülmüştür<sup>(34)</sup>. İntramusüler Depo-provera günlük 100mg dozda verildiğinde kontrasepsiyon sağlamakta ve endometriosis’e bağlı pelvik ağrıyı azaltmaktadır. Fakat kilo alımı, uzamış adet görmeme gibi yan etkiler görülebilmektedir. Levonorgestrel salgılayan intrauterin araç (Mirena, Schering, Türkiye) menstrüel kan akımını azaltmakta, bazı vakalarda amenore oluşmakta ve endometriosis’e bağlı ağrıyı azaltmaktadır. Yapılan bir çalışmada pelvik ağrıda, özellikle dismenorede etkili olmuştur. Fakat çalışmada hasta sayısı az, yan etkiler minimal ve hasta memnuniyeti yüksek olarak belirtilmiştir<sup>(35)</sup>.

#### **Danazol**

Danazol bir sentetik 17-etiniltosteron türevidir, hipofizer gonadotropin üretimini ve ovaryan steroid salınımını inhibe eder. Böylelikle ovulasyonu suprese eder, endometriumda ve endometriosis odağında atrofiye neden olur. Yapılan bir plasebo kontrollü çalışmada 600mg danazol ile endometriosis’e bağlı ağrıda etkili olmuştur<sup>(36)</sup>. Fakat ateş basmaları, kırılma kanamaları, akne, hirsutizm, kas krampları ve meme çapında küçülme gibi istenmeyen yan etkiler görülebilir. Gonadotropin relasing hormon agonistleri (GnRHa) GnRHa ön hipofizde gonadotropin reseptörlerine bağlanarak down regülasyona neden olurlar ve hipoöstrojenik durum oluştururlar. Goserilin asetat (Zoladex) ve leuprorelin asetat(lucrin) subkutan olarak aylık enjekte edilirler. Nafarelin (Synarel) nasal yoldan 12 saat arayla uygulanırken, leuprolide aylık intramüsküler kullanılır. GnRHa ile iki randomize kontrollü çalışma mevcut olup, endometriosis’e bağlı ağrıda etkili bulunmuşlardır, fakat vazomotor semptomlar yüksek oranlarda izlenmiştir<sup>(37, 38)</sup>. 6 aydan uzun süren tedavilerde %3-5 oranında kemik mineral dansitesinde kayıp olabilmektedir. Bu nedenle GnRHa 6 aydan uzun kullanılmamalıdır. Ayrıca GnRHa laparoskopi öncesi kısa süreli olarak kronik pelvik ağrı için kullanılabilir<sup>(39)</sup>. GnRHa ajanlarının yan

etkilerini önlemek için add-back tedavi adı altında östrojen-progestajen tedavisi uygulanmaktadır. Geniş randomize bir çalışmada 1 yıl süreyle leuprolide ile beraber 5mg/gün norethindrone, norethindrone ve premarin 0.625mg/gün, norethindrone ve premarin 1.25mg/gün verilmiş ve pelvik ağrı en güçlü şekilde norethindrone ve premarin 1.25mg/gün grubunda önlenmiştir(40). Yine bir çalışmada GnRHa ile beraber tibolon (Livial) verilmesi de endometriosis'e bağlı ağrının önlenmesinde etkili bulunmuştur(41).

### **Diğer medikal tedaviler**

**Gestrinone**, 19-nortestosterone türevidir. Endometriumda ve endometriosis implantlarında atrofi yapar. Serum progesteronu azalır, fakat ciddi androjenik yan etkileri vardır. Haftada 2,5mg dozda pelvik ağrıda azalmaya neden olur.

**Mifepristone** (RU486), antiprogestindir. Ovulasyonu önler ve amenoreye neden olur. Endometriosis'e bağlı ağrının önlenmesinde başarılıdır.

**Aromatase inhibitörleri:** Son zamanlarda ciddi endometriosis olgularının aromatase inhibitörleri ile başarılı şekilde tedavi edildikleri bildirilmektedir. Özellikle standart tedavilere yanıt vermeyen ve postmenoposal ciddi endometriosis olan olgularda aromatase inhibitörlerinin etkili olabileceği bildirilmektedir(42,44).

### **Endometriosis'e bağlı ağrının cerrahi tedavisi**

Laparoskopi ile endometriosis tanısı konmakta, teknikteki ve ekipmanlardaki ilerlemeler bu işlemin daha efektif ve emniyetli yapılmasına olanak vermektedir. Yaygın ve ileri evre endometriosis hallerinde laparotomi gerekebilmektedir. Cerrahide amaç, görülen veya palpe edilen endometriosis odaklarını yok etmek, ağrıyı azaltmak ve fertilitiyi sağlamaktır. Yapılan bir çalışmada laparoskopik olarak endometriosis odaklarının eksizyonu ile anlamlı ölçüde ağrı azalmış yaşam kalitesi 5 yıl için artmıştır(45).

### **Hafif ve orta endometriosis**

Yüzeyel implantlar koagüle edilebilir veya laser ile vaporeze edilebilirler.

### **Ağır ve ciddi-yaygın endometriosis**

Hastalığın yaygınlığı ile ağrının özellikle de dismenore arasında her zaman klinik korelasyon olmaz(46). Derin yerleşimli endometriosis'te (DIE) endometriosis periton

yüzeyini 5mm'den fazla infiltre etmektedir. DIE varlığında uterosakral ligament, arka forniks, bazen barsak tutulumu olduğundan derin disparanü ve siklik olmayan kronik pelvik ağrı ile hasta karşımıza gelebilir. Ağrının giderilmesi için endometriotik odağın eksizyonu gerekmektedir(47-50).

### **Endometrioma**

Overdeki endometriotik kistler orta ve ciddi endometriosisle birliktelik gösterebilir. 5 mm'nin altındaki kistler drene edip koagüle veya vaporeze edilebilirler. Yapılan randomize bir çalışmada endometrioma kisti eksizyonu ile ağrı ve rekkürrens'in önlenmesinde drenaja göre daha başarılı bulunmuştur(51). Ayrıca endometrioma kistin'in laparoskopik fenestrasyonu ve kapsülün ablasyonu pelvik ağrının giderilmesinde başarılı olmuştur(52).

### **Laparoskopik uterine sinir ablasyonu (LUNA)**

Bu teknikle iki taraflı uterosakral ligamentleri tekniğe uygun olarak keserek uterusun efferent sinir fibrillerini bloke edilmektedir. Yapılan bir çift kör çalışmada laparoskopik endometriosis vaporezasyonuna ek olarak LUNA eklenmesinin ağrıyı gidermede ek bir yarar sağlamamıştır(53). Uterosakral ligamentler normal görünümdeyse LUNA'nın yapılmaması önerilmektedir.

### **Laparoskopik presakral nörektomi (LPN)**

Bu teknikle hipogastrik plexus tahrip edilmekte ve kronik pelvik ağrı tedavi edilmektedir. Seçilmiş vakalarda LPN dismenore ve kronik pelvik ağrıda etkili bulunmuştur. Prospektiv 15 vakalık bir çalışmada laparoskopik phenol kullanılarak presakral kimyasal nörolisis yapılmış, pelvik ağrı, dismenorede azalma ve seksuel fonksiyonda iyileşme sağlanmıştır(54).

### **Histerektomi**

Özellikle barsak ve mesane tutulumu olan yaygın endometriosis hallerinde laparotomi ile histerektomi yapılabilir. Ailesini tamamlayan ve ciddi pelvik ağrısı olan vakalarda histerektomi bir tedavi seçeneği olarak durmalıdır. Overler gerçekten pelvik ağrı nedeni olarak düşünüldüklerinde alınmalıdır.

### **Kombine tedavi**

Orta ve ciddi endometriosis vakalarında cerrahi öncesi medikal tedavinin yapılması ile iyi sonuçlar alınabileceği belirtilmiştir(55). Özellikle postoperatif 6 ay süreyle

GnRHa tevdisiyle pelvik ağrının azaldığı ve nükslerin 1 yıldan fazla süre için önlendiği bildirilmektedir<sup>(56, 57)</sup>.

## KAYNAKLAR

- Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation CECOS. N Engl J Med 1982;306:404-406.
- Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 1993;59:963-970.
- Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ, 3rd. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. Fertil Steril 1982;38:667-672.
- Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. Fertil Steril 1986;46:141-143.
- Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med 1997; 337:217-222.
- Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod 1999;14:1332-1334.
- Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions, and spontaneous abortions. Fertil Steril 1984;41:122-130.
- Suginami H, Yano K. An ovum capture inhibitor (OCI) in endometriosis peritoneal fluid: an OCI-related membrane responsible for fimbrial failure of ovum capture. Fertil Steril 1988;50:648-653.
- Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril 2001;75:1-10.
- 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; 79:643-649.
- Genbacev OD, Prakobphol A, Foulk RA, Krtolica AR, Ilic D, Singer MS, et al. Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. Science 2003;299:405-408.
- Kao LC, Germeyer A, Tulac S, Lobo S, Yang JP, Taylor RN, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. Endocrinology 2003;144:2870-881.
- 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;33:179-183.
- Fedele L, Parazzini F, Radici E, Bocciolone L, Bianchi S, Bianchi C, et al. Buserelin 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: 1345-1350.
- Telimaa S. Danazol and medroxyprogesterone acetate inefficacious in the treatment of infertility in endometriosis. Fertil Steril 1988; 50:872-875.
- Thomas EJ, Cooke ID. Successful treatment of asymptomatic endometriosis: does it benefit infertile women? Br Med J (Clin Res Ed) 1987;294:1117-11179.
- Al-Inany HG. Evidence may change with more trials: concepts to be kept in mind. Hum Reprod 2000;15:2447-2448.
- Schenken RS. Modern concepts of endometriosis. Classification and its consequences for therapy. J Reprod Med 1998;43:269-275.
- Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. N Engl J Med 1999;340:177-183.
- Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. Fertil Steril 1990;54:1083-1088.
- Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. Fertil Steril 1991;55:252-257.
- Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. Fertil Steril 1992;58:28-31.
- Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. Fertil Steril 1993;59:1239-1244.
- Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer.

- Fertil Steril 1992;57:597-600.
25. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:699-704.
  26. Kemmann E, Ghazi D, Corsan G, Bohrer MK. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993;38:16-21.
  27. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10:199-202.
  28. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol* 1996;87:321-327.
  29. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76:929-935.
  30. Hamann GO. Severe, primary dysmenorrhea treated with naproxen. A prospective, double-blind, crossover investigation. *Prostaglandins* 1980;19:651-657.
  31. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999;94:504-508.
  32. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52-61.
  33. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-79.
  34. Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:363-371.
  35. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Portuese A, Raffaelli R. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:485-458.
  36. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:13-23.
  37. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril* 1990;54:419-427.
  38. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:702-708.
  39. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Pelvic Pain Study Group. Obstet Gynecol* 1999;93:51-58.
  40. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol* 1998;91:16-24.
  41. Schattman GL. Treatment of chronic pelvic pain in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2002;17:1128-9; author reply 1129.
  42. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998;69:709-713.
  43. Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *Bjog* 2004;111:182-184.
  44. Shippen ER, West WJ, Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004;81:1395-1398.
  45. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18:1922-1927.
  46. Porpora MG, Koninckx PR, Piazzè J, Natili M, Colagrande S, Cosmi EV. Correlation between endometriosis and pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999;6:429-434.
  47. Koninckx PR, Martin D. Treatment of deeply infiltrating endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994;6:231-241.
  48. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003;18:157-161.
  49. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Breart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod* 2003;18:760-766.
  50. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Breart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2002;

- 78:719-726.
51. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176-1180.
  52. Jones KD, Sutton C. Patient satisfaction and changes in pain scores after ablative laparoscopic surgery for stage III-IV endometriosis and endometriotic cysts. *Fertil Steril* 2003;79:1086-1090.
  53. Sutton C. A prospective, randomized, double-blind controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Gynaecological Endoscopy* 2001;10:217-222.
  54. Soysal ME, Soysal S, Gurses E, Ozer S. Laparoscopic presacral neurolysis for endometriosis-related pelvic pain. *Hum Reprod* 2003;18:588-592.
  55. Donnez J, Lemaire-Rubbers M, Karaman Y, Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux F. Combined (hormonal and microsurgical) therapy in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 1987;48:239-242.
  56. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:672-677.
  57. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:860-864.