

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE OPERE EDİLEN BENİGN OVER
KİSTLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
HİSTOPATOLOJİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.ÖZGE ÇAM

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.ERKAN ALATAŞ


2007 – DENİZLİ

İş bu çalışma jürimiz **KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan


Prof. Dr. M. Babür KALELİ

Üye


Prof. Dr. M. Emin SOYSAL

Üye


Prof. Dr. S. Erkan ALATAŞ


Üye


Prof. Dr. Seyide SOYSAL

Üye


Doç. Dr. Habip ATALAY

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.


30/01/2008

Prof. Dr. Zafer AYBEK

Dekan

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
ENDOMETRİOZİS	2
İnsidans	2
Epidemiyoloji	2
Patogenez	3
Teoriler	3
1-Transplantasyon Teorisi	4
2-Çölemik Metaplazisi Teorisi	4
3-İndüksiyon Teorisi	5
4-Embriyonik Kalıntı Teorisi	5
5-Lenfatik ve Vasküler Metastaz Teorileri	5
Ovarian Endometriozis Patogenezi	7
TANI	8
Semptom ve Bulgular	8
Endometriozis ve İnfertilite	9
Laboratuar Bulguları	10
Serum Belirteçleri	10
Görüntüleme Yöntemleri	10
Cerrahi Tanı	11
TEDAVİ	11
Medikal Tedavi	11
Cerrahi Tedavi	11
Ovarian Endometriomalarda Cerrahi Tedavi	13
Laparoskopik Kistektomi ve Laparoskopik Ablasyon	13
MATÜR KİSTİK TERATOM (DERMOİD KİST)	15
BENİGN EPİTELİAL OVER TÜMÖRLERİ	16
FOLİKULOGENEZ	17
GEREÇ VE YÖNTEM	18
İstatistiksel Analiz	23
BULGULAR	24

TARTIŞMA	33
SONUÇ	42
ÖZET	44
SUMMARY	46
KAYNAKLAR	48

TABLULAR ÇİZELGESİ

Tablo-1:Grupların Yaş Ortalamaları ve Obstetrik Öykülerine Ait Özellikler	24
Tablo-2:Grupların Dismenore ve İnfertilite Öykülerine Ait Özellikler	25
Tablo-3:Gruplar Arasında L/S, L/T Oranları	25
Tablo-4:Grupların Kist Çapı ve Kist Duvarına Bağlı Folikül Sayısı Ortalamaları	26
Tablo-5:L/S, L/T'ye Göre Kist Çapı Ortalamaları	26
Tablo-6:Grup I'in L/S, L/T'ye Göre Folikül Sayısı ve Duvar Kalınlığı Ortalamaları	27
Tablo-7:Grup I'deki hastaların Operasyon Tipine Göre Yaş Dağılımı	27
Tablo-8:Gruplar Arasında Ovarian Dokunun Morfolojik Özellikleri	28
Tablo-9:Grup I ve Grup III'ün Kist Duvar Kalınlığına Göre Dağılımı	29
Tablo-10:Endometrioma Kist Duvarına Bağlı Korpus Albicansın Yaş Gruplarına Göre Oranı	30
Tablo-11:Endometrioma Çapı ve İlişkili Parametrelerin Korelasyon Analizi	30
Tablo-12:Endometrioma Duvar Kalınlığı ve İlişkili Parametrelerin Korelasyon Analizi	31
Tablo-13:Endometrial Glandların Maksimum Penetrasyon Derinliği ve İlişkili Parametrelerin Korelasyon Analizi	31
Tablo-14: İnfertilite Süresi ve İlişkili Parametrelerin Korelasyon Analizi	32

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1: Endometrioma kist duvarından 1 mm penetrasyon derinliğinde endometrial gland ve stroma. Hematoksilen-eozin, X 40'lık büyütme	19
Şekil-2: Endometrioma kist duvarından 1 mm penetrasyon derinliğinde endometrial gland ve stroma. Hematoksilen-eozin, X 40'lık büyütme	20
Şekil-3: Endometrioma kist duvarında gözlenen primordial foliküller. Hematoksilen-eozin, X 200'lük büyütme	20
Şekil-4: Endometrioma kist duvarında primordial ve sekonder foliküller. Hematoksilen-eozin, X 200'lük büyütme	21
Şekil-5: Endometrioma duvarı iç yüzeyinde %80 oranında gözlenen endometrial epitel. Hematoksilen-eozin, X 40'lık büyütme	21
Şekil-6: Matür kistik teratom. Hematoksilen-eozin, X 40'lık büyütme	22
Şekil-7: Seröz kistadenoma kist duvarı. Hematoksilen- eozin, X 40'lık büyütme	22

KISALTMALAR ÇİZELGESİ

E₂: Estradiol

FSH: Folikül Stimule Edici Hormon

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

GnRH_a: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Agonisti

YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

IVF: In Vitro Fertilizasyon

KOH: Kontrollü Ovarian Hiperstimülasyon

L/S: Laparoskopi

L/T: Laparotomi

KTP: Potasyum Titanil Fosfat

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme

GİRİŞ

Benign over kistleri reproduktif dönemdeki kadınlarda sıklıkla karşılaşılan jinekolojik patolojilerden biridir. Ovarian kitlelerin yaklaşık %85'i benignedir ve üçte ikisi 20-44 yaş arası kadınlarda görülür. Endometrioma, matur kistik teratom (dermoid), seröz kistadenomlar en sık görülen over kistleridir. Kesin tedavi cerrahidir. Ancak özellikle endometriomalarda hangi cerrahi tekniğin seçilmesi gerektiği konusu tartışmalıdır.

Endometriozisin infertilite ile birliktelik göstermesi, bu hastaların çoğunlukla reproduktif yaş gruplarında olması ovarian kistektomiye şüphe ile bakılmasına neden olmuştur. Endometrioma fibrozis ile çevrili olduğu ve çoğu zaman klivaj planını bulmak zor olduğu için ayrıca oositler kapsülün çok yakınında kapsülü çevrelediği için kistektominin ovarian doku kaybına sebep olduğu ileri sürülmektedir. Böylece ovarian rezervin azalacağı ve zaten infertilite potansiyeli olan hastaların ileri dönemdeki reproduktif performansının etkileneceğine dair endişe duyulmaktadır. Bu araştırmacılar kistektomi yerine fenestrasyon ve koagülasyon/ablasyon yönteminin tercih edilmesi gerektiğini bildirmektedir.

Biz çalışmamızda kliniğimizde opere edilen benign over kistlerini retrospektif olarak histopatolojik açıdan değerlendirdik. Endometriomalarda fibrozis oranı, eşlik eden korpus albicans varlığı, kist duvarı iç yüzeyini döşeyen endometrial epitel varlığını, endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliğini araştırmayı ayrıca kist duvarıyla birlikte eksize edilen folikül sayısı ve morfolojisini dermoid kist ve seröz kistlerle karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ENDOMETRİOZİS

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın uterus dışında bulunması olarak tanımlanan, kronik nonmenstruel ağrı ve subfertiliteye yol açabilen en sık görülen jinekolojik hastalıklardan biridir. Tipik implantasyon yerleri pelvik organlar ve peritondur. Ayrıca barsak, mesane, üreteri de içine alan yaygın adezyonlara yol açabileceği gibi akciğer, insizyon yeri gibi pek çok ekstrapelvik alanlarda da izlenebilir (1).

İnsidans

Endometriozisin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Çünkü kesin tanı ancak cerrahi ile koyulabilmektedir. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda prevalansın %3-10 arasında olduğu düşünülmektedir. Pelvik ağrılı kadınlarda %5-20, infertil kadınlarda ise %20-40 arasında değişmektedir (2-4). Endometriozis infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda %2,1-78 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise %4,5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir (4). Tuba ligasyonu yapılan asemptomatik kadınlarda endometriozis prevalansı %3 ile 43 arasında bildirilmiştir (5).

Epidemiyoloji

Endometriozis primer olarak reprodüktif çağıdaki kadınlarda olmakla birlikte adölesanlarda ve postmenapozal kadınlarda da görülebilir (6,7). Missmer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada endometriozis insidansı en çok 25-29 yaş arasındaki kadınlardayken en düşük 44 yaş üzeri kadınlarda saptanmıştır (8).

Adölesan dönemde saptanan endometriozis vakalarının birçoğu müllerien anomali, servikal veya vaginal stenozla ilişkilidir (9). Endometriozis nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen hastaların %5'inden azı postmenapozal dönemdedir ve bu kadınların çoğu östrojen replasman tedavisi almıştır (10).

Endometriozisin sıklıkla reproduktif çağıdaki kadınlarda görülmesi patogenezinde östrojenik ortamın rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Hormonal faktörlere ek olarak menstruel siklus özellikleri, reproduktif öykü, vücut özellikleri, yaşam stili ve çevresel faktörler endometriozis için risk faktörleridir. Erken menarş, kısa menstruel siklus, menses süresinin uzun olması, menses miktarının fazla olması, nulliparite endometriozis için artmış riskle ilişkilidir. Parite ile olan ilişki endometriozisi olan kadınlardaki infertilite prevalansı ile ilgili olabilmesine rağmen, multipar kadınlarda endometriozis gelişme riskinin daha düşük olduğu öne sürülmektedir. Her gebeliğin menstruel kanamaya maruziyeti azaltması ve doğum sırasında serviksin dilate olması ile postpartum menstruel akışın artması olası mekanizmalar olarak düşünülmektedir (4).

Hayvan çalışmalarında poliklarine bifenillere veya dioksinlere maruziyetin immun sistem yoluyla endometriozise yol açabileceği savunulmuş ancak insanlarda kanıtlanmamıştır (11).

PATOGENEZ

Endometriozis oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Beş teori ileri sürülmesine rağmen hiçbiri tüm endometriozis vakalarını tek başına açıklamaya yetmez.

Teoriler

1. Transplantasyon teorisi
2. Çölemik metoplazi teorisi
3. İndüksiyon teorisi
4. Embriyonik kalıntı teorisi
5. Lenfatik ve vasküler invazyon teorisi

1-Transplantasyon Teorisi

İlk kez Sampson tarafından 1927’de menstruasyon gören bir hastaya uygulanan cerrahi sırasında fallop tüplerinin fimbrial uçlarından kanın kaçışının fark edilmesiyle ortaya konmuştur. Bu teori menstruasyon sırasında endometrial dokunun fallop tüplerinden kaçarak peritoneal yüzeylere veya pelvik organlara implante olmasına dayanır (12).

Birçok kanıt Sampson’un canlı endometrial dokunun retrograd menstruasyon ve implantasyonu teorisinin endometriozisin patogenezinde primer mekanizma olabileceğini desteklemektedir. Fallop tüpleri açık olan kadınların %76-90’ında laparoskopi ile retrograd menstruasyon olduğu gösterilmiştir (13). Van der Linden ve arkadaşları, tüm hastalarda menstrual sikluslarının erken foliküler fazında periton sıvısında endometrial hücrelere rastlamışlardır (14). Kruitwagen ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %59-79 olarak bildirilmiştir (15). Periton sıvısından elde edilen endometrial hücrelerin viabilite, implantasyon ve büyüme yeteneğine sahip oldukları saptanmıştır (15,16). Endometrial hücrelerin periton üzerine tutunmalarını sağlayan adheziv hücre yüzey moleküllerini (integrinler) eksprese ettikleri tespit edilmiştir (17). Ayrıca lokal neovaskülarizasyon için gerekli anjiogenetik faktörleri de üretirler (18). Serviksin intraabdominal menstruasyonuna izin verecek şekilde cerrahi transpozisyonu sonrası rheses maymunlarının %50’sinde endometriozis gözlenmiştir (19). Daha sık ve uzun süreli mensesli kadınlarda, retrograd menstruasyon dolayısıyla endometriozis gelişme riski daha yüksek görülmektedir (20). Müllerian anomalileri ve menstrüel kanın akışını engelleyen obstruksiyonu olan hastalarda endometriozis insidansı daha yüksektir (21). Endometriotik lezyonlar pelviste sıklıkla over, cul-de sac, uterosakral ligamentler, posterior uterus, posterior broad ligamentlerde gözlenir. Bu da retrograd menstruasyon teorisini desteklemektedir (22).

2-Çölemik Metaplazisi Teorisi

Çölemik metaplazi teorisine göre endometriozis çölemik epitelin endometrial dokuya transformasyonu sonucu gelişmektedir. Erkeklerde, prepubertal ve adölesan kızlarda, primer amenoreik kadınlarda ve plevral

kavite gibi alışılmadık bölgelerde görülen endometriozis vakaları çölemik metaplazi teorisini destekleyen kanıtlar olarak değerlendirilmektedir. Pelvik periton, müllerian kanal, overin germinal epiteli, plevranın çölemik epitelden kaynaklandığı gösterilmiştir. Plevral endometriozisin endometrial hücrelerin transdiafragmatik geçişi ile gelişebileceği de düşünülmektedir. Ayrıca endometriozisi olan erkeklerin östrojen tedavisi alıyor olmaları nedeniyle hastalığın müler kanal artığı olan prostatik utriküldeki endometrial hücre atıklarının hiperplazisi sonucu gelişebileceği fikri ileri sürülmüştür (23). Bu nedenle bu teoriyi destekleyen kanıtlar yeterli görünmemektedir (24,25).

3-İndüksiyon Teorisi

Çölemik metaplazi teorisinin bir uzantısıdır. Bu teoriye göre endojen biyokimyasal veya immunolojik faktörleri indiferansiye peritoneal hücrelerin endometrial dokuya diferansiyasyonunu indüklemektedir. Bu teoriyi destekleyen tavşanlarla yapılmış çalışmalar vardır. Ayrıca Matsuura ve arkadaşları over yüzey epitelinin in vitro olarak endometrial stromal hücreler ve 17 β estradiol ile kültüre ederek in vitro çölemik metaplazi gelişimini göstermişlerdir. Kullanılan estradiol konsantrasyonunun periton sıvısındaki yaklaşık on katı olduğu belirtilmiştir. Bu yüksek konsantrasyon over yakınında bulunabileceğinden ovarian endometriozisi açıklayabileceği ileri sürülmüştür (26).

4-Embriyonik Kalıntı Teorisi

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Van Recklinghausen ve Russel tarafından ortaya atılan teoriye göre, müllerian orjinli hücre kalıntıları spesifik bir uyarı ile aktive olarak endometrial dokuya dönüşebilmektedir. Premenarşal kızlardaki endometriozisin (27) ve östrojen alan erkeklerde görülen ender vakaların bu teori ile açıklanabileceği düşünülmüştür (28).

5-Lenfatik ve Vasküler Metastaz Teorileri

Endometrial hücrelerin hematojen ve lenfatik disseminasyonu sonucunda endometriozis gelişebileceği ileri sürülmüştür. Endometrial hücrelerin lenfatik sistem yoluyla plevra, umblikus, retroperiton, alt

ekstremiteler, vajen ve serviks metastazları bu yapılar arasındaki lenfatik bağlantı nedeniyle anatomik olarak mümkündür.

Kemik, kas, beyin, akciğer parankimi ve ekstremiteler gibi nadir endometriozis vakalarının lenfatik ve vasküler metastaz ile açıklanabileceği düşünülmektedir (24). Cerrahi skarlarında görülen endometriozisin ise, sezaryen veya diğer pelvik cerrahiler sırasında endometrial dokunun direkt transplantasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Endometriozis patogeneğinde en yaygın kabul gören teori retrograd menstruasyon teorisi'dir. Ancak hemen tüm kadınlarda retrograd menstruasyon görülmesine rağmen niçin bazı kadınlarda endometriozis gelişiyor sorusu başka predispozan faktörlerin araştırılmasına neden olmuştur. Endometriozis, etkilenmiş kadınların birinci derece akrabaları arasında genel popülasyona oranla 6-7 kat daha sık izlenir (29). Belirgin Mendelyen kalıtım paterni belirlenemediğinden multifaktöriyel kalıtım kabul edilmiştir.

Endometrial hücrelerin mezotele tutunmasında, integrinler, intraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1, TNF- α ve periton hücrelerinden ekspres edilen hyaluranik asidin endometrial hücrelerde ekspres edilen CD4 reseptörüne bağlanmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Matriks metalloproteinazların ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörlerinin aberran ekspresyonu, peritoneal yüzeye invazyonu ve reflü olan endometriuma invaze olabilme potansiyelini sağlar. Endometriozisli kadınlarda artan makrofajlardan salınan sitokinler, büyüme faktörleri peritoneal yüzeye tutunmayı kolaylaştırarak ve proliferasyon ve angiogenezisi stimüle ederek ektopik endometriumun implantasyon ve gelişimine katkıda bulunurlar. Makrofajlardan köken alan Transforme Edici Büyüme Faktörü- β , Vasküler Endotelial Büyüme Faktörleri (VEGF) ve İnterlökin-1 (IL-1) ve İnterlökin 8 (IL-8) gibi sitokinlerin peritonea yapışık olan endometrial hücrelerin neovaskülarizasyonunu başlatarak, endometriozis gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir (30).

Natural killer hücrelerin sitotoksik aktivitelerinin azalması, T-hücre immunitesindeki fonksiyonel bozulma, aberran aromataz ekspresyonu ile lokal östrojen düzeylerinin yükselmesi, lokal östrojenin indüklediği PGE₂ üretimi sonrasında stimüle olan anormal aromataz aktivitesi, 2, 3, 7, 8 tetraklorodibenzodiyoksine (TCDD) gibi çevresel toksinler patogeneizde rol oynadığı düşünülen diğer mekanizmalardır (24).

Ovarian Endometriozis Patogenezi

Endometriotik ovarian kist ilk kez 1899'da adenokarsinom nedeniyle opere edilen premenopazal bir kadının diğer overinde uterin gland ve interglandüler bağ dokusunun görülmesi ile Russel tarafından tanımlanmıştır (31).

Endometrioma patogenezinde üç teori ileri sürülmüştür:

1-Over yüzeyinde yer alan ve peritona adezyon gösteren yüzeysel endometrial implantların kanaması ile over korteksinin inversiyonu ve progresif invaginasyonu (Hughesdon'ın hipotezi,1957).

2-İnvagine olan epitelial inklüzyonların çölemik metaplazisi (32).

3-Fonksiyonel over kistlerinin over yüzeyindeki endometriotik implantlarla sekonder olarak tutulumu.

Hughesdon endometriotik overlerin kesitlerinin incelenmesi ile vakaların %90'ında endometriotik kist duvarında primordial folliküllerin ve over korteksinin varlığını göstermiştir (31). Brosen ve arkadaşları endometriotik kistlerin iç yüzeylerinin laparoskopi ile inspeksiyon ve insitu biopsisi ile aktif endometriotik implantların kist inversiyonunun olduğu bölgelerde lokalize olduğunu göstermişler (33). Brosen'in ovarioskopi ve biopsi sonuçları Hughesdon'ın teorisiyle uyumaktadır. Brosen; endometriomayı, ovarian yüzeye tutunan serbest superficial implantların kanaması sonucu ovarian korteksin progresiv invaginasyonu ve pseudokist formasyonu oluşumu olarak tanımlamaktadır (33).

Nisolle ve Donnez endometriozis patogenezinin endometriotik odakların yeri ve tipine göre değiştiğini belirtmişlerdir. Peritoneal endometriozisin implantasyon yolu ile endometriomaların ovarian korteksten invagine olan mezotelial inklüzyonların çölemik metaplazisi ile geliştiğini ileri sürmüşlerdir. Rektovaginal endometriozisin ise implantasyon yolu ile oluşmadığını, rektovaginal septumdaki müllerian kalıntıların metaplazisi sonucu geliştiğini öne sürmüşlerdir (32). Bazı büyük endometriomaların foliküler ve luteal over kistlerinin histolojik özelliklerinin gösterdiğinin tespit edilmesi fonksiyonel over kistlerinin endometrioma patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (34).

TANI

Endometriozisin kesin tanısı histopatolojik değerlendirme ile koyulur. Tanı için endometrial epitel, endometrial glandlar, endometrial stroma ve hemosiderin yüklü makrofajlardan en az iki tanesinin varlığı gereklidir (35).

Semptom ve Bulgular

İnfertilite, nonmenstruel pelvik ağrı, dismenore, disparoni şikayeti ile başvuran her kadında endometriozisten şüphelenilmektedir. Pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan kadınların %45-82'sinde ve infertilite nedeniyle L/S yapılanların %2,1-78'inde endometriozis saptandığı bildirilmiştir (4).

Daha önceki yıllarda dismenore ve disparoni tariflemeyen kadınlarda sekonder dismenore ve disparoni varlığı klinik olarak endometriozis şüphesini artırır. Endometriozise eşlik eden dismenore sıklıkla menstruel kanamanın başlangıcından önce gerçekteşir, genellikle menses boyunca ve bazen sonrasında da devam edebilir. Ağrı derin pelvis yerleşimli, diffüz, bel ve bacaklara yayılır tarzdadır. Disparoni sıklıkla rektovaginal septum ve uterosakral ligamanları içine alan hastalıkla ilişkilidir. Çoğu çalışmada endometriozis şiddeti ile pelvik ağrının derecesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır (36,37).

Endometriozisin rektum, üreter, mesane gibi komşu organları tutmasına bağlı semptomlarda görülebilir. Hastaların %15'inde barsak tutulumu, %4'ünde ise mesane ve üreter tutulumu görülmektedir. Plevral ve pulmoner tutulum, bilateral pnömotoraks ve bronşial obstrüksiyon olguları da tanımlanmıştır. Bunlar dışında umblikus, rektus abdominis kası, omentum, karaciğer, safra kesesi, sezaryen skarları, epizyotomi skarı, laparoskopik trokar giriş yerleri, siyatik sinir, santral sinir sistemi nadir tutulduğu bildirilen bölgelerdir (38).

Endometriozis ve İnfertilite

Halen endometriozis tanısı olan kadınlarda infertilitenin nedenine yönelik bilgiler netleşmemiştir. İleri evre endometriozisli kadınlarda bozulmuş pelvik anatomisinin, adezyonların; distal tubal obstrüksiyon, fimbrial aglütinasyon, proksimal tubal oklüzyon yaparak fertilitiyi düşürmesi beklenebilir. Masif dens adezyonlar oosit salınımını, tubal fonksiyonları engelleyebilir. IVF sonrası elde edilen sonuçlara göre hastalığın oosit kalitesi embriyogenez ve endometrial reseptivite gibi çeşitli basamaklarda fertilitiyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Minimal ve hafif endometriozisli kadınlarda IVF ile elde edilen aylık fekundabilite oranları normal pelvise sahip kadınlardan belirgin olarak az bulunmuştur (39,40). Bernhart ve arkadaşları yayınladığı metaanalizde IVF başarı oranları endometriozisli kadınlarda, tubal faktörü olan kadınlardan daha düşük bulunmuştur ve prognoz stage III-IV hastalarda stage I-II'ye göre daha kötüdür. Endometriozisli kadınlar tubal faktör infertilitesi olan kadınlarla karşılaştırıldığında pik östrojen konsantrasyonu, elde edilen oosit sayısı, implantasyon ve fertilizasyon oranları endometriozisli hastalarda düşük bulunmuştur (41).

Pellicer ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada endometriozisli kadınlardan toplanan oositlerin, endometriozisi olmayan kadınlardan elde edilenlere göre daha az sayıda blastomere sahip oldukları gözlenmiş, bu embriyolarda arrest ve anormal morfolojik gelişime daha sıklıkla rastlanmıştır

(42). Bu sonuçlar endometriozis ve fertilité ilişkisinin sadece anatomik anormalliklere bağlanamayacağını göstermektedir. Ayrıca hücre adezyon moleküllerden integrinlerin endometriumdaki siklik ekspresyonunun bozulması, uterin reseptivitenin azalması ve infertilite ilişkili olabilir (43).

Endometriozis olgularında ovulatuvar disfonksiyon, azalmış folikülgenézis, luteal faz defekti de infertilite nedeni olarak suçlanmıştır (44).

Laboratuvar Bulguları

Serum Belirteçleri

CA 125 çölemik epitel kaynaklı hücrelerde bulunan bir hücre yüzey antijenidir. Endometrium, endoserviks, fallop tüpleri periton, plevra, perikard gibi embriyonik çölemik epitelden köken olan tüm dokularda eksprese edilmektedir. Pek çok ileri evre endometriozis vakalarında yüksek serum CA 125 değerlerine rastlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, endometriozisli hastalarda CA125 düzeylerinin yüksek seyrettiği ve CA 125 düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunduğu görülmüştür (45). Bununla birlikte yüksek CA 125 düzeyleri endometriozis için spesifik değildir. Sensitivitesi %27-94, spesifitesi %83-93 arasında değiştiği için tarama testi olarak kullanılması uygun değildir (46). Tedavi sonrası hastalığın takibinde ve rekürrenslerin belirlenmesinde önemlidir.

CA 19-9 düzeylerinin endometriozisli hastalarda yüksekliğine dair bazı çalışmalar bulunmaktadır (47). Plasental protein 14 (glikodelin), IL-6, leptin, karbonik anhidraz antikörleri, antiendometrial antikörler endometriozis tanısında çalışılan diğer belirteçlerdir.

Görüntüleme Yöntemleri

Endometrioma tanısında görüntüleme yöntemleri arasında ilk başvuru ultrasonografidir. Transvaginal, transrektal veya transabdominal yolla uygulanmakta olup sensitivitesi %97, spesifitesi %96'dır (48,49). Ovarian endometriomaların %95'i ultrasonografi ile diffüz düşük internal eko içeren homojen hipoekoik lezyonlar olarak görülmektedir. Manyetik

Rezonans Görüntüleme (MRI) endometrioma tanısını doğrulamada yararlı iken peritoneal lezyonları tanımlamada veya hastalığın yaygınlığını belirlemede faydalı görülmemektedir.

Cerrahi Tanı

Laparoskopi ile çıkartılan lezyonun histolojik incelemesi, endometriozis tanısı için “altın standart” olarak kabul edilen bir yöntemdir. Tanısal laparoskopi sırasında endometriozis açısından pelvik ve abdominal kavite sistematik şekilde değerlendirilmelidir. Bu inceleme; mesanenin, barsakların, uterusun, tüplerin, overlerin, cul-de-sac'ın ve broad ligamentin tam inspeksiyonu ve künt bir proba palpasyonunu gerektirir.

Karakteristik bulgular; peritonun serozal yüzeyinde rastlanan tipik barut yanığı lezyonlarını içerir. Bunlar siyah, koyu kahverengi, mavimsi nodüller ve değişen derecelerde fibrozisle çevrili eski kan içiren küçük kistlerdir. Endometriozis, ayrıca kırmızı implantlar (peteşial, veziküler, polipoid, hemorajik, alev gibi), seröz veya berrak veziküller, beyaz plaklar ya da skarlaşma, sarı-kahverengi peritoneal diskolasyon ve subovarian adezyonlar şeklinde de görülebilir (50,51).

TEDAVİ

Medikal Tedavi

Endometriozisin medikal tedavisi ektopik endometrium ile normal ötopik endometriumun tedaviye benzer şekilde cevap vereceği şeklindeki görüşe dayanmıştır. Günümüzde progestinler, danazol, oral kontraseptifler, GnRHa ,GnRHa ve estrogen/progestin kombinasyonu, gestrinon, aromataz inhibitörleri ve GnRH antagonistleri tedavide kullanılan ilaçlardır.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı, normal anatomik ilişkileri sağlamak ve görülebilen tüm endometriotik odakları yok etmektir. Tedavide üç ana kriter önemlidir; ağrıyı azaltmak, gebelik olasılığını arttırmak, rekürrensi

olabildiğince geciktirmek. Cerrahi tedavi laparotomi veya laparoskopi ile yapılmaktadır. Sekiz çalışmanın metaanalizinde iki teknik arasında fark gözlenmemiştir (52). Bu çalışmalarda laparotomilerin çoğu ileri evre hastalık için yapılmıştır. Laparoskopi, daha kısa hastanede kalış süresi, daha hızlı iyileşme, azalmış maliyet, daha düşük adezyon formasyonu insidansı sağlaması nedeniyle laparotomiye tercih edilmektedir (53).

Peritoneal implantlar unipolar veya bipolar aletlerle veya lazer ile keskin diseksiyonla yok edilebilir. Ancak hastalığın derinliği ve ablasyonun derinliği tam olarak tespit edilemediği için eksizyonun ablasyona göre daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Minimal ve hafif endometriozisle ilişkili infertilitenin tedavisinde cerrahinin yeri tartışmalıdır. Marcoux ve arkadaşlarının çok merkezli prospektif randomize Kanada çalışmasında açıklanamayan infertilitesi olup minimal veya hafif endometriozis saptanan 341 kadın (20-39 yaşları arasında) rezeksiyon/ablasyon (n:172) ya da diagnostik laparoskopi (n:169) olarak randomize edilmişler. Hastalar postoperatif 36 hafta takip edilmiş. Gebe kalan hastalar gebeliğin ilk 20 haftasına kadar takip edilmişler. Tedavi grubundaki hastaların %30,7'si gebe kalırken, diagnostik laparoskopi grubunda %17,7 olarak saptanmış. Minimal ve hafif endometriozisli infertil kadınlarda laparoskopik rezeksiyon veya ablasyonun fekunditeyi artırdığı sonucuna varılmıştır (54). Tersine benzer şekilde tasarlanan İtalyan çalışması bu hipotezi desteklememiştir (55). İki çalışmanın sonuçlarının farklı olması; İtalyan çalışmasında hasta sayısının azlığı (54'e 47 hasta), hastaların infertilite sürelerinin daha uzun olması, endometriozis tanısının histolojik olarak doğrulanmaması, aktif kırmızı lezyonların veya non-aktif siyah, fibrotik lezyonların yüzdelerinin bilinmemesi nedeniyle olabilir (56). İki çalışmadan çıkan veriler birleştirildiğinde minimal ve hafif endometriozisin cerrahi tedavisinin fertilitiyi iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (57).

İleri evre endometrioziste normal pelvik anatomiye sağlamak için cerrahi uygulanmalıdır. İleri evre endometriozisli hastalarda konservatif

laparoskopik cerrahinin değerlendirildiği 15 çalışmayı kapsayan 206 hastadan oluşan araştırmada gebelik oranları %47,6, aylık fekundite oranları ise %2,1-3,3 olarak bildirilmiştir (58).

Ovarian Endometriomalarda Cerrahi Tedavi

Ovarian endometriomaların tedavisinde medikal tedavinin yeri yoktur. Cerrahi tedavi standart olarak kabul edilmektedir. Kistektomi, drenaj, drenaj ve lazer veya bipolar ile koagülasyon, ooferektomi tedavi seçenekleridir.

Laparoskopi ve laparotomi arasında gebelik oranları, aylık fekundite, kist rekürrensi açısından farklılık bulunmamıştır (59,60). Laparoskopi ile hastanede kalış süresi, iyileşme süresi ve maliyet daha az olduğu için ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.

Laparoskopik Kistektomi ve Laparoskopik Ablasyon

Endometriomaların cerrahi tedavisinde hangi tekniğin seçilmesi gerektiği halen tartışma konusudur. Kist duvar eksizyonu sonrası foliküler rezervin, ovarian volumun dolayısıyla fertilitenin azalabileceğini, kist eksizyonunun *overtreatment* olduğunu bildiren bazı araştırmacılar fenestrasyon/ablasyon yöntemi ile ovarian rezervi etkilemeden endometriomaların etkin bir şekilde tedavi edilebileceğini bildirmektedir.

Beretta ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, klinik çalışmada ileri evre endometriozisli 64 hasta; kistektomi ve laparoskopik drenaj ve bipolar koagülasyon olarak randomize edilmiş. 24 ay sonunda kümülatif rekürrens ve gebelik oranları değerlendirilmiş. Kistektomi grubunda dismenore, derin disparoni, menstruel olmayan pelvik ağrının 24 aylık kümülatif rekürrens oranı daha düşük bulunmuş. Operasyon ile orta dereceden şiddetli dereceye kadar ki pelvik ağrının ortalama tekrarlama süresi drenaj ve koagülasyon grubuna göre (9,5 ay), kistektomi grubunda daha uzun (19 ay) bulunmuş. 24 aylık kümülatif gebelik oranları kistektomi grubunda, drenaj ve koagülasyon grubuna göre daha yüksek bulunmuş (%66,7'ye karşı %23,5) (62).

Alborzi ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, randomize, kontrollü çalışmada 52 hastaya endometrioma kist eksizyonu, 48 hastaya fenestrasyon ve koagülasyon uygulanmış. 2 yılın sonunda pelvik ağrı, dismenore gibi rekürrens semptomları kistektomi grubunda %15,8, drenaj ve koagülasyon grubunda %56,7 olarak saptanmış. Reoperasyon oranı kistektomi grubunda %5,8, drenaj ve koagülasyon grubunda %22,9 olarak bulunmuş. Ayrıca bir yılda kümülatif gebelik oranları kistektomi grubunda önemli oranda yüksek bulunmuş (%59,4'e karşı %23,3) (63).

Saleh ve Tulandi, 161 endometrioma kist eksizyonu, 70 fenestrasyon/ablasyon yapılan hastayı reoperasyon oranları açısından incelemişler. 18. ve 42. ayda kist eksizyonu sonrası sırasıyla %6,1 ve %23,6, fenestrasyon/ablasyon sonrası %21,9 ve %57,8 olarak reoperasyon oranları bulmuşlar. Fenestrasyon grubunda yüksek reoperasyon oranları hasta yaşı ve kist çapı ile ilişkisiz bulunmuş. Eksizyon grubunda ise büyük kistlerde daha yüksek reoperasyon oranı saptanmış (61).

Hemmings ve arkadaşları 156 hastayı içeren vaka kontrol çalışmasında laparoskopik fenestrasyon ve koagülasyon ile laparoskopik ve laparotomik kistektomiye karşılaştırmışlar. Üç yıllık takip sonunda kümülatif gebelik oranları ve rekürrens oranları açısından üç grup arasında anlamlı fark bulunmamış. Fenestrasyon ve koagülasyon grubunda gebeliklerin anlamlı olarak daha erken olduğu bildirilmiş (sırasıyla 1,4 yıl, 2,2 yıl, 2,4 yıl) (64).

Loh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kistektomi yapılmış kadınlar ile aynı yaş grubundaki (35 yaş altı) kistektomi yapılmayan kadınlar karşılaştırılmış kistektomi sonrası foliküler yanıtın spontan ve klomifen sitratla indüklenen siklularda anlamı düzeyde azaldığı, ancak gonadotropin kullanımı ile bu farkın ortadan kalktığı bildirilmiştir (65). Donnez ve arkadaşları da laparoskopik kist duvar vaporizasyonu yapılan hastalarla, infertilite nedeni tubal faktör olan kadınların IVF sonuçlarını 820 siklusta incelemişler ve gebelik oranları arasında fark tespit etmemişler (66).

Sonuç olarak; laparoskopik kistektomi ve ablasyon tedavi seçenekleridir. Ancak hangi tedavi seçeneğinin seçilmesi gerektiği tartışma konusudur.

MATÜR KİSTİK TERATOM (DERMOİD KİST)

Dermoid kist olarak da adlandırılan matür kistik teratoma sıklıkla reproduktif çağda tespit edilir ve bu gruptaki over tümörlerinin %5-25'ini oluşturur (67,68). Ortalama görülme yaşı 30'dur. Overin germ hücreli tümörleridir. Tipik olarak matür kistik teratom, embriyonal her üç germ tabakasını da içerir (endoderm, mezoderm, ektoderm). Yaşlılarda ektodermal orjinli deri, saç, sebace materyal gibi dokular belirgindir. Bazen kemik, kıkırdak dokusu, diş formasyonları da gözlenebilir. Olgunlaşmış gastrointestinal epitel, respiratuar dokular, tiroid dokusu bulunan teratomlar vardır. Malign transformasyon %1 oranında görülür. 40 yaş altında malignite oldukça enderdir, 40 yaş üzerinde malignite araştırılmalıdır. Malign tranformasyon en sık skuamoz hücreli karsinom olarak görülür (67-69).

Günümüzde teratomlar kolaylıkla erken evrede saptanabilmektedir. Özellikle transvaginal sonografi en önemli tanısal araçtır. BT ve MRI'da önemli katkılar sağlamaktadır. Transvaginal sonografi, ovarian neoplazmaların tespitinde yüksek bir sensitiviteye sahiptir. Dermoid kistin ultrasonografi görüntüsü içerdiği yağ partiküllerine bağlı olarak patognomiktir. Non-homojen kitle ile birlikte hipoekoik ve hiperekoik alanlar veya homojen hiperekoik düzgün kapsüllü kitle şeklinde karşımıza çıkar (69).

Dermoid kistlerde torsiyon en sık rastlanan komplikasyon olup %15 oranında görülür. Gebelik ve puerperiumda siktir. Dermoid kist içeriğindeki yüksek yağ oranı abdominal ve pelvik kavitede yüzmesini sağlar. %10 oranında bilateral görülür. Ancak karşı taraf overin değerlendirilmesinin oluşabilecek adezyonlar nedeniyle fertilitiyi etkileyebileceği öne sürülmüştür. Rüptür ve enfeksiyon daha ender görülen komplikasyonlardır. Spontan veya cerrahi esnasında rüptür sonrası kimyasal peritonit gelişebilir. Dermoid

kistler; büyümeleri, rüptür, torsiyon, enfeksiyon, malignite veya malign dejenerasyon gibi komplikasyonları nedeniyle cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Standart tedavisi laparotomi veya laparoskopik yöntemlerle ovarian dermoid kistektomi veya premenapozal veya postmenapozal kadınlarda uygulanan ooferektomi ve salpenjektomidir (70). Genç hastalarda çok küçük miktarda over dokusu kalacak olsa bile ovarian kistektomi uygulanmalıdır. Laparoskopik kistektomi çoğunlukla mümkün olabilir ancak laparoskopik cerrahi ile ilgili birkaç önemli nokta bulunmaktadır. Bunlar; dermoid kist içeriğinin rüptürü ve malign teratom ihtimalidir. Malign teratom ihtimali; malign element içeren dermoid kistlerde tümöral hücrelerin abdominal kaviteye yayılması ve tümöral disseminasyondur.

Dermoid kist içeriğinin abdominal kaviteye yayılması kısa ve uzun dönem problemlere yol açar. Kist içeriğindeki yüksek inflamatuvar materyal postoperatif kimyasal peritonit ve sonucunda febril morbiditeye, ileus veya reoperasyona yol açabilir. Uzun dönem komplikasyonları ise teorik olarak granüloma, yaygın adezyon ve fistül formasyonudur (68-70).

BENİGN EPİTELİAL OVER TÜMÖRLERİ

Tüm over tümörlerinin yaklaşık %25'ini oluştururlar. Epitelial tümör riski yaşla artar. Genellikle kistik yapıdadırlar ve bu nedenle kistadenom olarak adlandırılmaktadır. Benign epitelial over tümörlerinin çoğunluğu seröz veya musinözdür. Seröz tümörler genellikle benignidir. %5-10 borderline, %20-25 malign olurlar. Seröz kistadenomlar sıklıkla multilokülerdir, bazen papiller komponent içerebilirler. Kalsifiye psammoma cisimcikleri görülebilir. Seröz kist adenomlar genellikle asemptomatiktir. Musinöz over tümörleri çok büyük çaplara kadar büyüyebilirler. Benign musinöz kistler lobule, düzgün yüzeyli ve multilokülerdir. %10 sıklıkta bilateral olabilirler. Musinöz tümörlerin %5-10'u maligndir.

FOLİKULOGENEZ

Over rezervi, ovarian folikül havuzunun boyutu ve kalitesini tanımlamaktadır. Primordial germ hücrelerinde gebeliğin 6-8. haftalarında hızlı mitotik çoğalma meydana gelerek, 16-20. haftalarda maksimum oosit sayısına ulaşılır (her iki overde total 6-7 milyon). Maksimum sayıya ulaşıldıktan sonra oosit sayısı gittikçe azdır ve doğumda 1-2 milyon değerine iner. Puberteye gelindiğinde oosit sayısı 300.000-500.000'dir. Menapozda ise 1.000'den az sayıda folikül kalacaktır. Kadının üreme çağı boyunca sadece 400-500'den az sayıda folikül ovulasyona kadar ulaşabilecektir (71).

Primordial folikül mayotik profazın diploten aşamasında durmuş oosit ve bunun çevresinde iç biçimli tek sıralı granüloza hücrelerinden oluşmaktadır. 50 µm boyutundadır. Foliküler gelişmenin ilk belirtileri oositin boyutlarının büyümesi ve granüloza hücrelerinin skuamoz şekilden küboidol biçime dönüşmesidir. Küboidol granüloza hücrelerinin çoğalması ile primordial folikül primer foliküle dönüşmektedir. Ardından granüloza tabakası bazal laminaria aracılığı ile stromal hücrelerden ayrılır. Çevredeki stromal hücreler teka interna ve teka eksterna adlı iki tabakaya farklılaşır. Teka tabakaları 3-6 granüloza hücre tabakası oluştuğunda görülmektedir.

Sekonder folikül; bu safhada oosit büyür ve zona pellucida adı verilen membran ile çevrilidir. Granüloza hücreleri çok katlı bir düzeni oluşturmak üzere proliferer olur, teka tabakası çevredeki stromadan farklılaşmaya devam eder. Sekonder folikül 200 µm boyuta ulaşmıştır (72).

Tersiyer folikül; östrojen ve FSH'nın etkisiyle granüloza hücrelerinin interselüler boşluklarında biriken folikül sıvısının yapımı çoğalır, kavite oluşma eğilimi belirir. Oositi çevreleyen granüloza hücreleri kümülüs ooforus'u oluşturur. Tersiyer folikül 500 µm boyutundadır (92).

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2004 - Haziran 2007 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında benign ovarian kist nedeniyle cerrahi geçirmiş olan hastalar arasından endometrioma, dermoid kist ve seröz kistadenom nedeniyle kistektomi yapılan uygun kriterleri taşıyan ve tanıları histopatolojik olarak teyid edilmiş toplam 101 hasta çalışmaya dahil edildi. Borderline tümörler , bilateral endometriomalar, eşlik eden adenomyozis, myom uteri olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların yaş, gravide, parite, dismenore, infertilite anamnezleri kaydedildi. Kist çapı ve operasyon tipi belirlendi. Endometrioma kist eksizyonu yapılan 63 hasta Grup I, dermoid kist eksizyonu yapılan 25 hasta Grup II ve seröz kistadenom eksizyonu yapılan 13 hasta Grup III olarak tanımlandı. Tüm operasyonlar genel anestezi altında laparoskopi ya da laparotomi ile kist duvarı soyularak gerçekleştirilmiştir.

Bu olgulara ait Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan, formaldehitte fikse edilmiş, parafinde gömülmüş kist duvarı spesmenlerinin 3 µm kalınlığında kesilmiş, rutin hematoksil-eozin ile boyanmış preparatları Yard.Doç.Dr. Metin Akbulut ile birlikte değerlendirildi. Endometrioma grubunda kist duvarıyla birlikte eksize edilen folikül sayısı, bu foliküllerin morfolojik özellikleri, kist duvarı kalınlığı, kist duvarı iç yüzeyini kaplayan endometrial epitelin yüzdesi, fibrozis gözlenen kist duvar sayısı, korpus albicans bağlı olan kist duvar sayısı ve saptanabilen olgularda endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği histolojik olarak değerlendirildi. Kistektomi yapılan dermoid kistlerde eşlik eden folikül sayısı ve morfolojik özellikleri, seröz kistlerde kist duvar kalınlığı, folikül sayısı ve morfolojik özellikleri belirlendi.

Endometriozis tanısı için American College of Obstetricians and Gynecologists'de yayınlanan kriterler kullanıldı (35). Endometrial epitel, endometrial glandlar, endometrial stroma ve hemoriderin yüklü makrofaj

kriterlerinden iki ya da daha fazlası endometriozis için tanı koydurucu kabul edildi.

Ovarian dokunun morfolojik karakterini belirlemede Maneschi ve arkadaşları tarafından önerilen 0 ile 4 arasında semikantitatif skala kullanıldı (73).

Grade 0, folikül yok

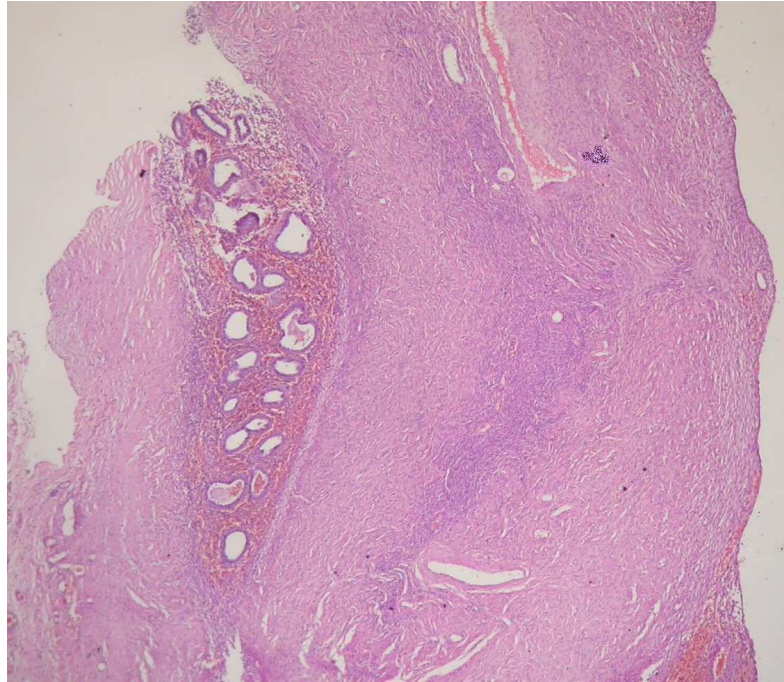
Grade 1, yalnızca primordial folikül

Grade 2, primordial ve primer folikül

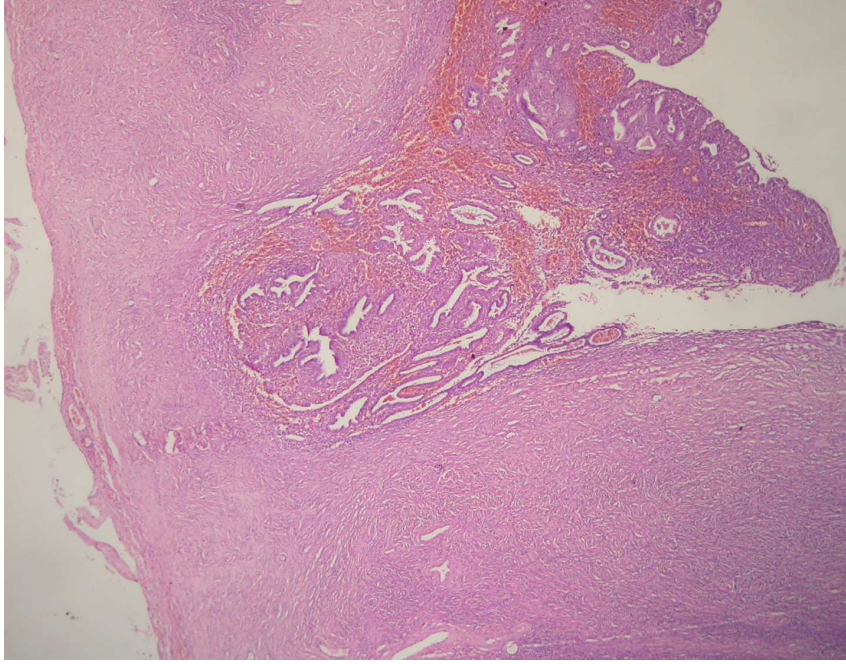
Grade 3, bazı sekonder foliküller

Grade 4, primer ve sekonder foliküllerin görüldüğü normal ovarian patern

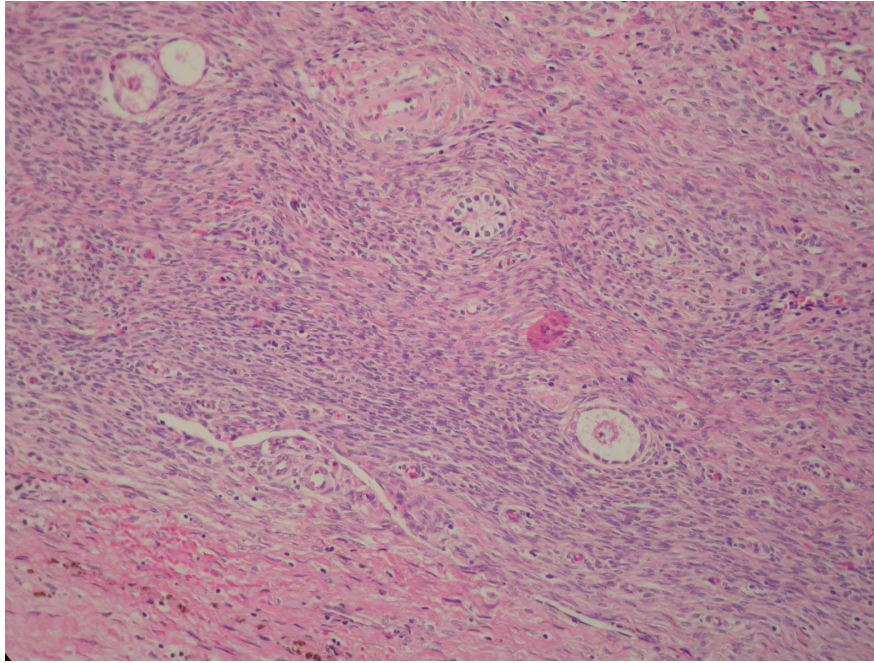
Endometrioma, dermoid kist ve seröz kistadenom olgularına ait görüntüler şekil 1,2,3,4,5,6,7'de gösterilmiştir.



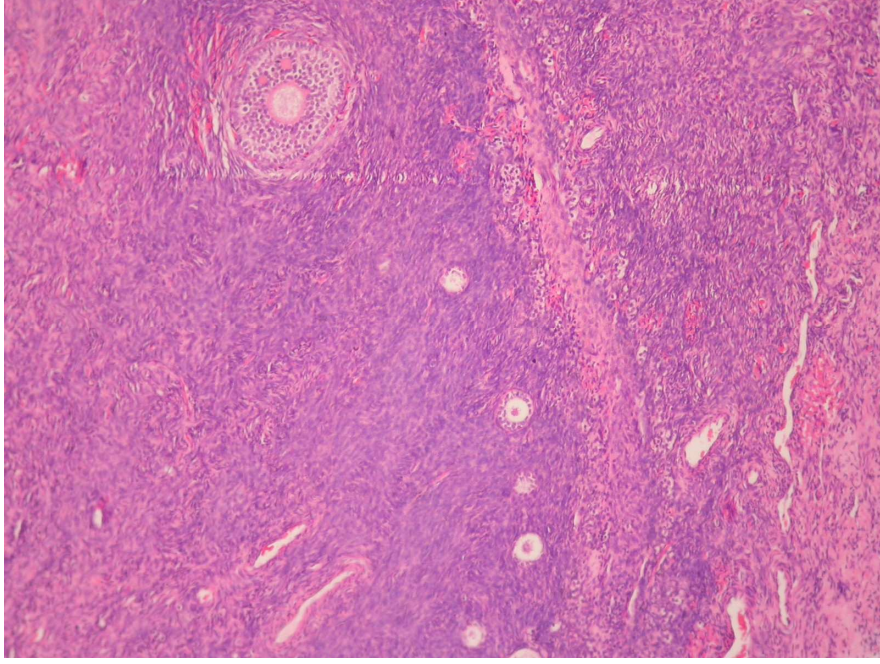
Şekil 1: Endometrioma kist duvarından 1 mm penetrasyon derinliğinde endometrial gland ve stroma. Hematoksilen-eozin, X 40'lık büyütme



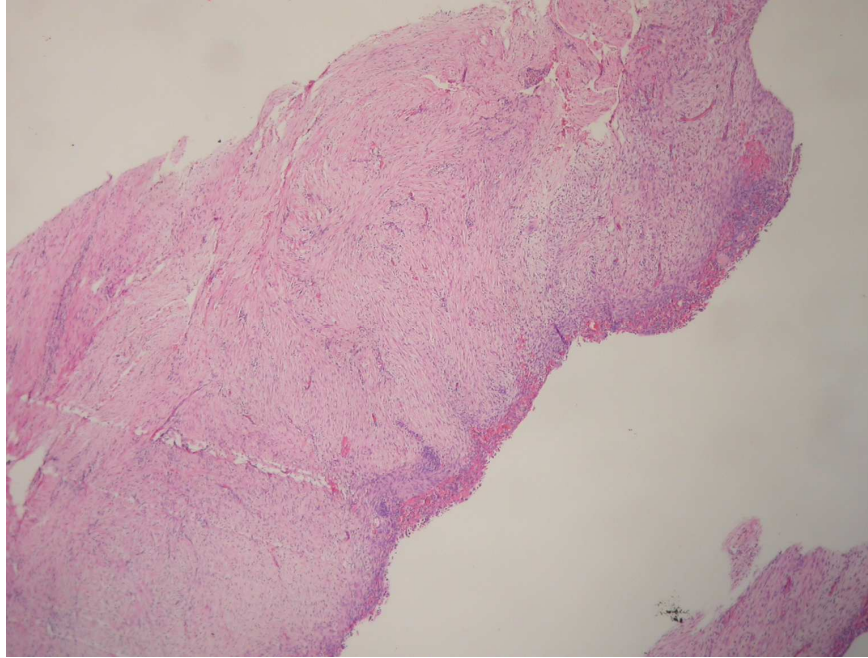
Şekil 2: Endometrioma kist duvarından 1 mm penetrasyon derinliğinde endometrial gland ve stroma. Hematoksilen-eozin, X 40'lık büyütme.



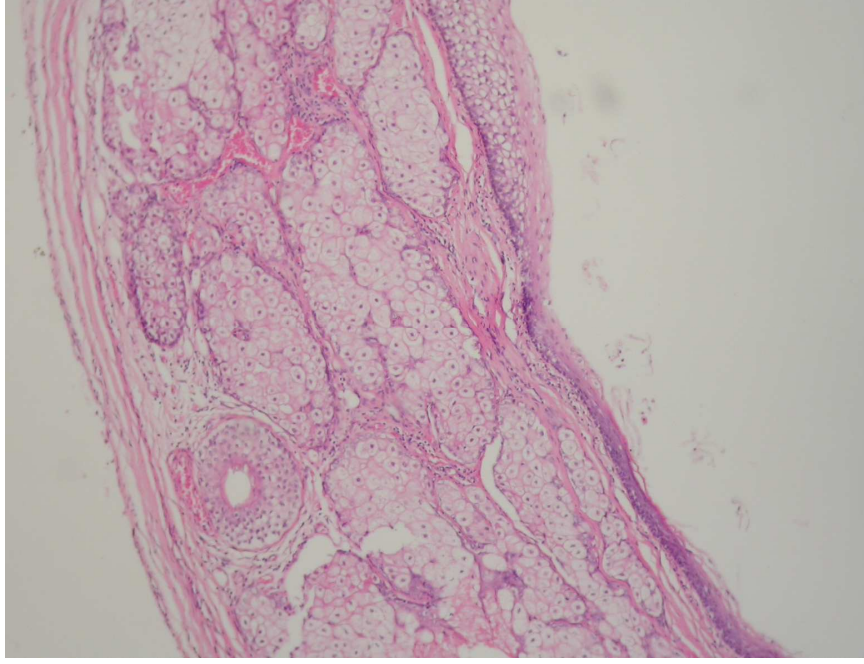
Şekil 3: Endometrioma kist duvarında gözlenen primordial foliküller. Hematoksilen-eozin, X 200'lük büyütme.



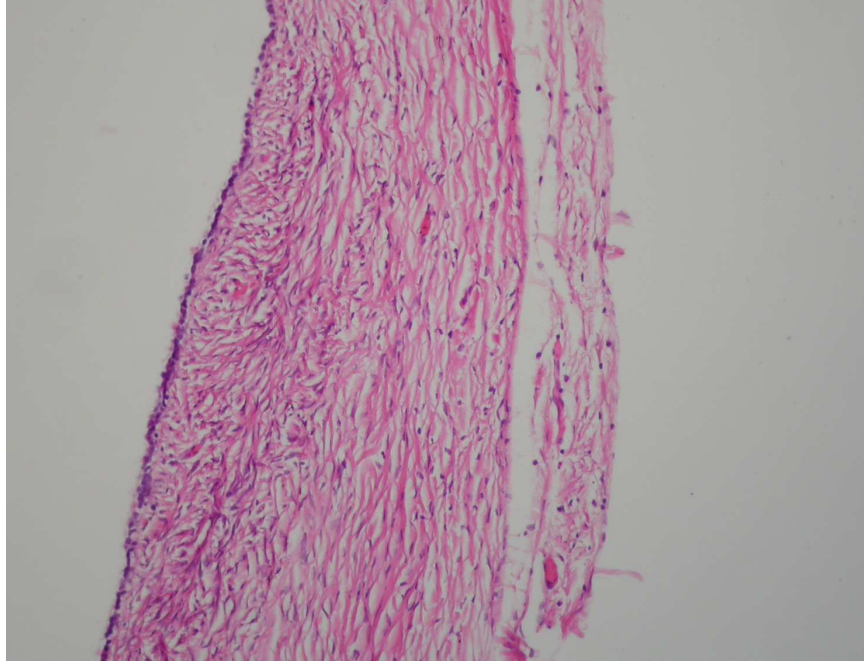
Şekil 4: Endometrioma kist duvarında primordial ve sekonder foliküller. Hematoksilen-eozin, X 200'lük büyütme



Şekil 5: Endometrioma duvarı iç yüzeyinde %80 oranında gözlenen endometrial epitel. Hematoksilen-eozin, X 40'lık büyütme.



Şekil 6: Matür kistik teratom. Hematoksilen-eozin, X 40'lık büyütme



Şekil 7: Seröz kistadenoma kist duvarı. Hematoksilen-eozin, X 40'lık büyütme

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 12 programı kullanılarak yapılmıştır. Kruskal-Wallis, Mann Whitney U, Chi-Square testi ve Korelasyon analizi uygulanmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada; endometrioma eksizyonu yapılan hasta grubu Grup I, dermoid kist eksizyonu yapılan grup Grup II ve seröz kist adenom eksizyonu yapılan grup Grup III olarak tanımlanmıştır.

Grup I'deki hastaların ortalama yaşı $29,6\pm 5,46$ (20-44), Grup II'deki hastaların $29,08\pm 7,40$ (18-43), Grup III'teki hastaların ise $26,7\pm 7,20$ (19-42) idi. Gruptaki olgular yaş ortalamaları, gravida ve paritelerine göre karşılaştırıldığında benzer özellikte olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Grupların bu özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo-1: Grupların Yaş Ortalamaları ve Obstetrik Öykülerine Ait Özellikler

	Grup I N=63	Grup II n=25	Grup III n=13	p değeri
Yaş (yıl)	$29,6\pm 5,46$	$29,8\pm 7,40$	$26,7\pm 7,20$	$p>0,05$
Gravida	$0,6\pm 0,95$	$1,32\pm 1,88$	$1,07\pm 1,32$	$p>0,05$
Parite	$0,49\pm 0,85$	$0,92\pm 1,18$	$0,84\pm 1,06$	$p>0,05$

Değerler ortalama \pm SD'dir. Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

Gruplar dismenore, evlilik yılı, infertilite ve infertilite sürelerine göre değerlendirildiğinde Grup I'de dismenore daha yüksek bulundu ($p=0,0001$). İkili karşılaştırmalarda, Mann Whitney U testi (Bonferroni Düzeltmesi) kullanılmıştır. Grup I'de dismenore oranı Grup II'den anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). Grup I ile Grup III ve Grup II ile Grup III arasında dismenore açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Grup III'te infertil hasta saptanmazken, Grup I'de %42,5, Grup II'de %22,2 oranında infertil hasta tespit edildi ($p>0,05$). Evlilik yılı ve infertilite süreleri açısından gruplar arasında farklılık belirlenmedi (Tablo-2).

Tablo-2: Grupların Dismenore ve İnfertilite Öykülerine Ait Özellikler

	Grup I	Grup II	Grup III	P değeri
Dismenore (%)	60.3 (n=38)	16 (n=4)	30,8 (n=4)	$p^a < 0,0001$
Evlilik Yılı	7,92 ± 6,65	11,17±7,36	8,37±7,11	$p^b > 0,05$
İnfertilite (%)	42,5 (n=17)	22,2 (n=4)	%0	$p^a > 0,05$
İnfertilite Süresi	3,35±2,14	4,5 ± 3,87	0	$p^b > 0,05$

p^a = Chi-Square testi, p^b = Kruskal Wallis testi

Gruplar cerrahi yöntem açısından karşılaştırıldığında Grup I'de %61,9 (n=39) oranında laparoskopik cerrahi uygulanırken, Grup II'de %36 (n=9), Grup III'ün tamamında (n=13) uygulanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,010$) (Tablo-3).

Tablo-3: Gruplar Arasında L/S, L/T Oranları

	L/S	L/T	
Grup I	%61,9 n=39	%38,1 n=24	%100 N=63
Grup II	%36,0 n=9	%64 n=16	%100 N=25
Grup III	%100 n=13	%0 n=0	%100 N=13

Chi-Square testi kullanılmıştır.

Gruplar ovarian kist çapı ortalamalarına göre karşılaştırıldığında gruplar arasında kist çapı ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,023$). İkili karşılaştırmalarda , Mann Whitney U testi (Bonferroni Düzeltmesi) kullanılmıştır. Grup II'nin kist çapı ortalamasının (6,64±3,51 cm), Grup I'den (4,8±1,68 cm) anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,006$). Grup I ile Grup III ve Grup II ile Grup III arasında kist çapı ortalamaları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tablo-4'te gösterilmiştir.

Kist duvarıyla birlikte çıkarılan ovarian folikül sayısı ortalamaları gruplar arasında karşılaştırıldığında Grup I'de ortalama folikül sayısı 7,9±9,7

olarak saptanırken, Grup II'de $0,56\pm 2,2$, Grup III'te ise $0,076\pm 0,27$ olarak bulunmuştur. Grup I ile Grup II ve Grup III arasındaki ortalama folikül sayısı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$). Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Grupların Kist Çapı ve Kist Duvarına Bağlı Folikül Sayısı Ortalamaları

	Grup I	Grup II	Grup III	p değeri
Kist Çapı (cm)	4,8±1,68	6,64±3,51	6,07±4,59	p=0,023
Folikül Sayısı	7,9±9,7	0,56±2,2	0,076±0,27	p=0,0001

Değerler ortalama ± SD'dir.

Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır.

L/S veya L/T uygulanan hastaların kist çapı ortalamaları karşılaştırıldığında Grup I ve Grup II'de L/S ve L/T uygulanan hastaların kist çapı ortalamalarının benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Grup III'te ise sadece laparoskopik cerrahi uygulanmıştır (Tablo-5).

Tablo-5: L/S, L/T'ye Göre Kist Çapı Ortalamaları

	Kist Çapı Ortalaması		p Değeri
	L/S	L/T	
Grup I	4,66±1,43	5,04±2,03	p>0,05
Grup II	5,88±1,76	7,06±4,18	p>0,05
Grup III	6,07±4,59	-	-

Chi-Square testi kullanılmıştır.

Grup I'de L/S ve L/T uygulanan hastalar folikül sayısı ve duvar kalınlığı ortalaması açısından karşılaştırıldığında L/S veya L/T uygulanan hastalarda folikül sayısı ve duvar kalınlığı ortalamalarının benzer olduğu bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo-6). Ayrıca fibrozis ve kist duvarı iç yüzeyi epitel yüzdesi açısından da L/S veya L/T uygulanan hastalarda farklılık saptanmamıştır.

Tablo-6: Grup I'in L/S, L/T'ye Göre Folikül Sayısı ve Duvar Kalınlığı Ortalamaları

	L/S	L/T	p değeri
Folikül Sayısı	8.05 ± 10.03	7.70 ± 9.38	p>0,05
Kist Duvar Kalınlığı	1.8 ± 0.67	1.79 ± 0.58	p>0,05

Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Grupların operasyon tipine göre yaş dağılımını incelemek için hasta yaşı 35 yaş altı ve 35 yaş üzeri olarak sınıflandırıldı. Grup I'de L/S yapılan hastaların %82,1'i 35 yaş altında iken , %17,9'unun 35 yaş ve üzeri olduğu, L/T yapılan hastaların %58,3'ü 35 yaş altında iken %41,7'sinin 35 yaş ve üzerinde olduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,039) (Tablo-7). Grup II incelendiğinde 35 yaş altı, 35 yaş ve üzeri gruplarda L/S ve L/T oranlarının benzer olduğu görülmüştür (p>0,05). Grup III'teki hastaların tümüne L/S uygulanmıştır.

Tablo-7: Grup I'deki hastaların Operasyon Tipine Göre Yaş Dağılımı

		L/S	L/T	Total
Yaş	<35	%82,1 n=32	%58,3 n=14	%73 n=46
	≥35	%17,9 n=7	%41,7 n=10	%27 n=17
Toplam		%100 n=39	%100 n=24	%100 n=63

p=0,039

Chi-Square testi kullanılmıştır.

Kist duvarıyla birlikte çıkarılan ovarian doku Grup I'de 63 endometriomanın 47'sinde (%74,6), Grup II'de 25 dermoid kistin 3'ünde (%12), Grup III'te 13 seröz kistin 1'inde (%7,7) tespit edilmiştir (p=0,0001). Ovarian dokunun morfolojik özelliklerine bakıldığında Grup I'de %25,4

Tablo-9: Grup I ve Grup III'ün Kist Duvar Kalınlığına Göre Dağılımı

	Kist Duvar Kalınlığı		Toplam
	<1,5 mm	≥ 1,5 mm	
Grup I	%27 n=17	%73 n=46	%100 n=63
Grup III	%61,5 n=8	%38,5 n=5	%100 n=13

p=0,016

Chi-Square testi kullanılmıştır.

Endometriomaların kist duvarında %82,5 (n=52) olguda fibrozis saptanmıştır. Kist duvarı iç yüzeyini kaplayan endometrial epitel %71,4 vakada tespit edilmiş olup ortalaması %41,1 (%10-%90 arasında) olarak bulunmuştur.

Endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği 15 endometriomada ortalama 1,11±0,78 mm (0,2-2,8 mm) olarak bulunmuştur. Endometrial glandların maksimum penetrasyon derinliği %20 vakada 0,3 mm ve altı, %66 vakada ise 1,5 mm' den küçük saptanmıştır.

Endometriomaların %57,1'inde (n=36) kist duvarına bağlı korpus albicans bulunmuştur. 35 yaş ve üzerinde korpus albicans bağlı endometrioma sayısı, 35 yaş altına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,014). Tablo-10'da gösterilmiştir.

Tablo-10: Endometrioma Kist Duvarına Bağlı Korpus Albikansın Yaş Gruplarına Göre Oranı

	Hasta Yaşı		Total
	<35	≥35	
Korpus Albikans	%47,8	%82,4	%57,1
Var	n=22	n=14	n=36
Yok	%52,2 n=24	%17,6 n=3	%42,9 n=27
Total	%100 n=46	%100 n=17	%100 n=63

p=0,014

Chi-Square testi kullanılmıştır.

Endometrioma eksizyonu yapılan hastalardan elde edilen bulguların birbiriyle ilişkilerinin araştırılması amacıyla korelasyon testleri yapıldı. Endometrioma çapı ile kist duvar kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon belirlenmiştir (p=0,02, r=0,377). Endometrioma çapı ile kist duvarı iç yüzeyini kaplayan endometrial epitel yüzdesi arasında da pozitif korelasyon (p=0,018, r=0,296) saptanırken, çap ile kist duvarıyla birlikte çıkarılan folikül sayısı arasında korelasyon saptanmamıştır (p=0,695, r=0,50). Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Endometrioma Çapı ve İlişkili Parametrelerin Korelasyon Analizi

Karşılaştırılan Parametreler	p	r
Kist duvar kalınlığı	0,02	0,377
Endometrial epitel yüzdesi	0,018	0,296
Folikül sayısı	0,695	0,050
Hasta yaşı	0,460	-0,095

Endometrioma duvar kalınlığı ile endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği arasında orta derecede anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır (p=0,023, r=0,583). Duvar kalınlığı ile

hasta yaşı, folikül sayısı, kist duvarı iç yüzeyini kaplayan endometrial epitel yüzdesi arasında korelasyon saptanmamıştır. Tablo-12’de gösterilmiştir.

Tablo-12: Endometrioma Duvar Kalınlığı ve İlişkili Parametrelerin Korelasyon Analizi

Karşılaştırılan Parametreler	p	r
Endometrial glandların kist duvarından derinliği	0,023	0,583
Folikül sayısı	0,958	-0,007
Endometrial epitel yüzdesi	0,217	-0,158
Hasta yaşı	0,784	-0,035

Endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği ile kist çapı, hasta yaşı, kist duvarı iç yüzeyini kaplayan epitel yüzdesi, folikül sayısı, gravida sayısı arasında korelasyon saptanmamıştır. Tablo-13’te gösterilmiştir.

Tablo-13: Endometrial Glandların Maksimum Penetrasyon Derinliği ve İlişkili Parametrelerin Korelasyon Analizi

Karşılaştırılan Parametreler	p	r
Kist çapı	0,810	0,068
Hasta yaşı	0,375	-0,247
Endometrial epitel yüzdesi	0,729	-0,098
Folikül sayısı	0,957	-0,015
Gravida	0,351	-0,259

İnfertilitesi olan endometriomalı hastalar ile kist çapı, duvar kalınlığı, hasta yaşı, folikül sayısı, endometrial epitel yüzdesi karşılaştırılmış, korelasyon bulunmamıştır. Tablo-14’te gösterilmiştir.

Tablo-14: İnfertilite Süresi ve İlişkili Parametrelerin Korelasyon Analizi

Karşılaştırılan Parametreler	p	r
Kist çapı	0,417	-0,104
Kist duvar kalınlığı	0,956	0,007
Hasta yaşı	0,332	-0,124
Folikül sayısı	0,903	0,016
Endometrial epitel yüzdesi	0,566	0,074

TARTIŞMA

Üreme çağındaki hastalarda, benign over kistlerinin cerrahi tedavisi konservatiftir. Bu amaçla geride kalan over dokusunun ve fonksiyonunun korunmasına yönelik laparoskopik ya da laparotomik cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Günümüzde laparotominin yerini artık eksizyonel ya da ablatif laparoskopik yöntemler almaktadır. Ancak özellikle endometrioma nedeni ile yapılacak cerrahi girişimlerde kistektomi ya da ablatif yöntemlerin birbirine üstünlüğü konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu tartışmaya ışık tutmak amacı ile, kliniğimizde Ocak 2004-Haziran 2007 yılları arasında benign ovarian kist nedeniyle cerrahi geçirmiş olan hastalar içinden endometrioma, dermoid kist ya da seröz kistadenom nedeni ile kistektomi uygulanmış olan hastalardan elde edilen doku örneklerini retrospektif olarak histopatolojik açıdan değerlendirdik. Grupların demoğrafik özelliklerine bakıldığında, bu özellikler açısından endometriozisin ana bulgularından birisi olan dismenore dışında gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir (Tablo 1 ve 2).

Literatürde genel olarak laparoskopi uygulanan hastalar çalışmalara dahil edilmiştir. Biz çalışmamıza benign over kisti nedeniyle laparoskopi ve laparotomi yapılan olguları dahil ettik.

Kist duvarının soyularak çıkartılması ve kistin fenestrasyonu ardında kist iç duvarının vaporizasyon veya koagülasyonu endometriomanın laparoskopik cerrahisinde kullanılan iki yöntemdir. Uygun tedavi seçimi için endometriomanın patogenezi göz önünde bulundurulmalıdır.

Hughesdon, ovarian endometriotik kistlerin %93'ünde over yüzeyindeki endometriotik implantların menstruel kanama sonrası ovarian korteks invaginasyonu ile meydana geldiğini göstermiştir (Hughesdon, 1957). Kist formasyonunun son döneminde, korteksin yerini ilerleyici bir şekilde pigmente fibroreaktif dokunun aldığını ve orjinal korteksin değişip, maskelendiğini belirtmiştir. Brosen, ovarian endoskopik biopsi spesmenlerinin

mikroskopik incelemesinde klinik olarak endometriomadan şüphelenilen vakaların %82'sinde endometrial doku ve bazılarında folikül içeren ovarian korteks gözlemlenmiştir. Brosen, Hughesdon'ı destekleyerek endometrioma vakalarının çoğunun ovarian korteksin invaginasyonu sonucu oluştuğunu belirtmiştir (74).

Nisolle ve Donnez ise invagine olan epitelial inklüzyonların çölemik metaplazisi sonucu ovarian endometriotik kist meydana geldiğini öne sürmüşlerdir (32). Endometriomanın patogenezi hala tartışmalıdır. İki teoride endometrial dokunun ovarian kortekse yakın lokalizasyonda olduğu desteklenmektedir. Nisolle ve Donnez, endometriomalarda kistektominin ovarian kortekste kayba yol açabileceğini, klivaj planının çoğu kez olmaması, kist duvarının güç soyulması dolayısıyla özellikle ovarian hilusta geniş koagülasyon gerektirecek kanamaların olabileceğini, kist kapsülü çevresindeki foliküllerin eksizyon esnasında kapsülle birlikte çıkarılabileceğini belirtmişlerdir.

Lazer veya bipolar koter ile yapılan cerrahilerde daha az ovarian doku harabiyeti olacağı düşünülmekte, kist ekstirpasyonu esnasında ise klivaj hattının olmaması nedeniyle daha fazla sağlam doku çıkarılabileceği bu nedenle overe daha fazla hasar verilmesi ve daha sonraki ovarian fonksiyonlar (erken menapoz, kötü IVF performansı gibi) açısından over dokusunun gereksiz hasarlanabileceği ve dolayısıyla gereğinden fazla-aşırı (*overtreatment*) tedavi olacağı öne sürülmektedir. Lazer veya bipolar koterin de aşırı uygulanması durumunda yine sağlam ovarian doku gereksiz yere tahrip edilebilir, aksine gereğinden az uygulandığında yetersiz tedavi yapılabilir. Metaplazi teorisi göz önüne alındığında KTP lazer ile 0,2 mm'ye kadar endometrioma iç duvarının superficial vaporezasyonu (75) ya da pigment görünmeyene kadar devamlı uygulanan 40 W güçte CO₂ lazer ile ablasyon (76) tedavi seçenekleri olabilir. İnvaginasyon teorisine göre ise kistin fenestrasyonu ve bazı süperficial implantların ve vaskülarizasyon bölgelerinin koagülasyonu tedavi seçeneği olmalıdır (77). Brosen, Donnez,

Jones ve Sutton endometrioma kapsülünün soyulması ile aşırı ovarian doku çıkarılabileceği için bu teknikten şüphe duymuşlardır (75-77).

Bizim çalışmamıza göre, endometrioma kist çapı ortalamaları, dermoid ve seröz kistlerden daha küçük olmasına rağmen endometrioma ile birlikte çıkarılan folikül sayısı diğer iki gruptan daha fazladır (Tablo-4). Ovarian kist duvarı ile birlikte çıkarılan ortalama folikül sayısı dermoid kist ve seröz kistadenom gruplarında sıra ile 0,56 ve 0,076 iken, endometrioma grubunda 7,9 idi (Tablo-4). Endometriomaların %74,6'sında (n=47), dermoid kistlerin %12'sinde (n=4), seröz kistlerin %7,7'sinde (n=1) kist duvarıyla birlikte ovarian folikül mevcuttu (Tablo-8). Literatürde laparoskopik kistektominin doku koruyucu yöntem olup olmadığı ve ovarian rezervin nasıl etkilendiğine dair birkaç histopatolojik çalışma mevcuttur. Muzii ve arkadaşları 26 endometrioma, 7 seröz, 6 dermoid ve 3 musinöz kistin histopatolojik analizini yapmışlar ve kist duvarı ile birlikte ovarian doku varlığını incelemişler. 26 endometriomanın 14'ünde (%54), 6 dermoid kistin 1'inde (%17) kist duvarıyla birlikte ovarian doku mevcutmuş. Seröz ve musinöz kistlerde ise ovarian dokuya rastlanmamış (53). Ovarian endometriomalarda gerçek kapsül olmaması, uygun klivaj planının bulunmaması ve pseudokapsülün zor soyulması nedeniyle gerçek kapsülü olan dermoid ve seröz kistlerden daha fazla sayıda folikül çıkarılmış olabilir. Nonendometriotik kistlerde, kistektomi doku koruyucu teknik olarak görünmektedir.

Muzii ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada eksize edilen endometrioma kist duvarı ilk adezyon yeri, spesmenin orta bölümü ve hiler bölge olmak üzere üçe ayrılmış. Kist duvarıyla birlikte eksize edilen ovarian doku kalınlığı hiler bölge hariç 0,1-0,3 mm, hiler bölgede ise yaklaşık 0,8 mm olarak bulunmuş. Ek olarak ilk ve orta bölümde folikül çoğu olguda saptanmazken hiler bölgede yaklaşık %70 spesimende sağlıklı ovarian dokuda gözlenen foliküler patern saptanmış. Kistektominin doku koruyucu prosedür olabileceği belirtilmiş (78). Hachisuga ve arkadaşları laparoskopik endometrioma eksizyonu yaptıkları vakaları kolay ve zor soyulan kistler olarak iki gruba ayırmışlar. Kolay soyulan endometriomaların kapsülünün

%68,9'unda primordial folikül bulmuşlar. Primordial folikül sayısı her kapsülde 1 ile 25 arasındaymış (ortalama 6,6). Zor soyulan endometriomaların kapsülünde ise foliküle rastlamamışlar. Kistektominin over stromasına zarar verdiği ve folikül kaybına neden olduğu sonucuna varmışlardır (79).

Yapılan son çalışmalardan birinde, endometrioma kist duvarının histopatolojik değerlendirilmesi yapılmış ve endometrioma kist duvarı iç yüzeyinin ortalama %60 (%10-%98) endometrial doku ile kaplı olduğu bulunmuş (80). Bizim çalışmamızda, %71,4 endometriomada kist duvarının iç yüzeyini endometrial epitel kaplıyordu. %10 ile %90 arasında değişmekteydi ve ortalama %41,1'di. Endometrioma çapı arttıkça, kist duvarı iç yüzeyini kaplıyan endometrial epitel yüzdesinin arttığı bulunmuştur ($p=0.018$, $r=0,296$). Ancak endometrioma çapı ile kist duvarıyla birlikte çıkarılan folikül sayısı arasında korelasyon saptanmamıştır ($p=0,695$, $r=0,05$). Bu bulguya göre küçük çaplı kistler bipolar koter ile koagülasyon veya lazer ile ablasyon ile tedavi edilebilirken büyük çaplı kistlerde ise pek çok alanda endometrial epitel olacağından kistektomi yapılabilir. Çapı küçük olan kistlerde ayrıca kistektomi de önerilebilir çünkü kist çapı ile kaybedilen folikül sayısı arasında ilişki saptanmamıştır.

Muzii ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometrioma kist duvar kalınlığı ortalama $1,4\pm0,6$ mm olarak ölçülmüş (80). Hachisuga ve arkadaşları ise endometrioma kapsül duvar kalınlığını kolay soyulan grupta $2,1\pm0,8$ mm, zor soyulan grupta $1,8\pm0,4$ mm olarak bulmuş. Kapsülde yoğun fibrozis gözlenmiş (79). Çalışmamızdaki bulgulara göre, endometrioma kist duvar kalınlığı ($1,8\pm0,63$ mm) seröz kistlere ($1,48\pm 1,09$ mm) göre daha kalın bulunmuştur. Endometrioma çapı arttıkça kist duvar kalınlığı artmaktadır ($p=0,02$, $r=0,377$). Bu bulguya göre zaman geçtikçe kist büyüdükçe kist duvarı daha kalın hale gelmektedir. Endometrioma kist duvarlarının % 82,5'inde fibrozis saptanması, endometriozis süreci ilerledikçe çevre over dokularının fibrozis ile endometrioma duvarına katıldığını düşündürmektedir. Zaten fibrozis nedeniyle çevre dokuyla irregüler bağlantı olması, kistektomi esnasında klivaj hattının tam bulunamamasına ve sağlam

over dokusundan bazı alanların tam ayrılmamasına sebep olmakta ve kistektomi bazen aşırı tedaviye yol açabilmektedir.

Exacoustos ve arkadaşları laparoskopik kist eksizyonu yapılan 77 endometriomalı ve 55 dermoid kistli hastanın operasyondan 1 ay önce ve 36 ay sonra transvaginal ultrasonografi ile ovarian volümünü değerlendirmişler. Rezidüel ovarian volümün (Rezidüel volüm=Adneksiyel volüm –Kist volümü) endometrioma grubunda dermoid grubuna göre önemli ölçüde azaldığını bulmuşlar. Endometriomalarda cerrahiden önce ultrasonografi ile belirlenen rezidüel ovarian doku volümü $19,9\pm 17,8 \text{ cm}^3$, cerrahiden sonra $5,1\pm 3,2 \text{ cm}^3$ olarak bulunmuş, dermoid kistlerde ise bu oran cerrahiden önce $10,1\pm 11,4 \text{ cm}^3$, cerrahiden sonra $6,7\pm 3,3 \text{ cm}^3$ bulunmuş. Cerrahi sonrası rezidüel ovarian volüm karşı taraf sağlam over ile karşılaştırılmış; endometriomalarda tedavi edilmiş overde ovarian doku volümü $4,3\pm 2,3 \text{ cm}^3$, karşı taraf sağlam overde $9,7\pm 3,9 \text{ cm}^3$ olarak bulunmuş ($p<0,001$) (81). Sonuçta cerrahi prosedür yüzünden ovarian doku kaybı meydana geldiği belirtilmiştir. Bu sonuçlar bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Son çalışmalardan birinde kist duvarından endometriotik dokunun maksimum penetrasyon derinliği $0,6\pm 0,4 \text{ mm}$ (0,1-2 mm) olarak ölçülmüş ve endometriotik dokunun penetrasyon derinliği arttıkça kist duvar kalınlığının da arttığı bulunmuş (80). Hachisuga ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 73 endometriomanın 9'unda kist duvarından endometrial gland penetrasyon derinliğine bakılmış ve 1-3 mm (ortalama 1,6) olarak bulunmuş (79). Bizim çalışmamızda 15 vakada endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği 0,2-2,8 mm (ortalama $1,11\pm 0,78$) olarak ölçüldü. Ayrıca endometrioma duvar kalınlığı ile endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği arasında orta derecede anlamlı pozitif korelasyon bulduk ($p=0,023$, $r=0,583$).

Tedavi seçiminde kist duvar eksizyonu ve fenestrasyon, koagülasyon/vaporizasyon tekniklerinin tartışıldığı günümüzde endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliğinin 0,2-2,8 mm

(ortalama $1,11\pm0,78$), ortalama kist duvar kalınlığının $1,8\pm0,63$ mm olduğunu göz önüne alırsak fenestrasyon ve koagülasyon veya vaporizasyon teknikleri ile tedavinin yetersiz olduğu görülebilir. Çünkü bipolar koagülasyon, CO₂ ve KTP lazerin doku penetrasyon derinliği 0,2 mm, argon lazerin ise 0,25 mm olarak bildirilmiştir (75, 82-84). Çalışmamızda endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği sadece %20 olguda 0,3 mm ve altında bulunmuştur. Dolayısıyla ablatif yöntemlerin, endometriozis tedavisinde yetersiz olacağı kanaatindeyiz. Bu durum fenestrasyon ve ablasyon sonrası görülen yüksek rekürrens oranlarıyla da açıklanabilir (61,62,63). Kistektominin en önemli avantajlarından biri de ovarian lezyonun tamamen eradike edilmesi yanında kesin tanının konmasıdır.

Yapılan bir çalışmada endometrioma kist duvarıyla birlikte eksize edilen ovarian dokunun morfolojik karakterine bakıldığında 15 vakanın 11'inde *grade* 0, 3'ünde *grade* 1, 1'inde *grade* 2 olarak bulunmuş. Hiçbir vakada *grade* 3 ve 4 saptanmamış (53). Bizim çalışmamızda 63 endometriomalı vakanın 16'sında hiç folikül saptanmadı (*grade* 0), 35'inde sadece primordial folikül (*grade* 1) gözlendi. 9 vakada *grade* 2, 2 vakada ise *grade* 3 morfoloji bulundu. Yalnızca 1 vakada primordial, primer ve sekonder foliküllerin görüldüğu normal ovarian patern izlendi. Endometriomalarda kistektomi güvenli bir prosedür olabilir. Çünkü endometrioma duvarına çok yakın ovarian dokunun normal ovarian doku morfolojisinden farklı olduğu görülmüştür. Normal overde gözlenen foliküler patern izlenmemiştir.

Maneschi ve arkadaşları yaptığı çalışmada 48 hastaya (32 endometrioma, 13 dermoid, 9 benign kistadenom) laparotomik kistektomi uygulanmış. Endometrioma çevresindeki ovarian korteksin sadece %19 olguda normal ovarian kortekse benzer morfolojik paternde olduğu görülmüştür. Dermoidlerin %92'sinde, benign kistadenomların %77'sinde kist çevresindeki kortikal dokunun normal morfolojik paternde olduğu bulunmuş. Ayrıca reguler vasküler ađ endometriomalarda %22, dermoid kistte %84, kistadenomda %78 oranında saptanmış. Sonuçta endometriomada kortikal doku çevresinde mikroskopik hastalık, foliküler ve vasküler paternde

değişiklik saptanmış. Folikül sayısında azalma, maturasyonda inhibisyon, vasküler ağda bozulma ve kortikal stromada değişiklikler (intrakortikal hemoraji, kapiller damarlarda distansiyon, hemosiderin yüklü makrofajlar, nötrofiller, lenfositler ve değişen derecelerde fibrozis) %80 olguda gözlenmiş. Dermoid ve kistadenom çevresindeki kortekste ovarian tümör ile ilişkili stromal değişiklikler saptanmamış. Endometriomalarda gözlenen kortikal değişiklikler; endometriotik implantlara inflamatuvar yanıt, toknik yapıdaki kistik sıvı içeriği, lokal hormonal etkiler, değişmiş stromal vaskülarite nedeniyle olabilir. Bu bulgular endometriozisli kadınlardaki azalmış fertilitiyi açıklayabilir (73).

Sonuçta endometrioma nedeni ile yapılan kistektomilerde daha fazla folikül çıkarılmakla birlikte, çıkarılan bu foliküller daha çok immatür yapıdadır. Bu durumun, kistektominin kendisi ile değil endometriozisteki fizyopatolojik değişikliklerle ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Endometriozisdeki değişikliklerin sadece kist ve kist duvarı ile sınırlı olmayıp çevre dokuları da ilgilendirmektedir. Maneschi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma da bu düşüncelerimizi desteklemektedir.

Cerrahinin over rezervi üzerine etkilerini incelemek için kistektomi ve fenestrasyon/ablasyon sonrası gebelik oranlarını karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır. Beretta ve arkadaşları 64 hastada laparoskopik kistektomi (n=32) ile drenaj ve koagülasyonun (n=32) gebelik oranları üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, 24 aylık kümülatif gebelik oranlarını kistektomi grubunda %66,7, drenaj ve koagülasyon grubunda ise %23,5 bulmuşlardır (p<0,05) (62). Ayrıca rekürrens oranlarında drenaj ve koagülasyon grubunda daha yüksek bulmuşlardır. Alborzi ve arkadaşları yaptığı başka bir çalışmada endometriomalı 52 hastaya kistektomi, 48 hastaya fenestrasyon ve koagülasyon uygulanmış ve bir yılda kümülatif gebelik oranları kistektomi grubunda fenestrasyon/koagülasyon grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (%59,4'e karşı %23,3). Reoperasyon oranları da kistektomi grubunda %5,8, fenestrasyon/koagülasyon grubunda %22,9 olarak bulunmuş (63). Ovarian endometriomalarda eksizyonel ve ablatif cerrahinin

karşılaştırıldığı *Cochrane Review*'de Beretta ve Alborzi'nin prospektif randomize, kontrollü çalışmaları uygun bulunmuştur (85). Sonuçta eksizyonel cerrahinin seçilmesi gerektiği bildirilmiştir. Busacca ve arkadaşları endometriomanın laparoskopik eksizyonu sonrası infertil hastalarda kümülatif gebelik oranını %55,4 olarak bildirmişlerdir (86). Buna karşılık Jones ve Sutton fenestrasyon ve potasyum titanil fosfat (KTP) lazer veya bipolar koter ile koagülasyon uyguladıkları hastalarda %39,5 kümülatif gebelik oranları bulmuşlardır (87). Bizim kayıtlarımız, cerrahi sonrasındaki gebelik sonuçlarının değerlendirilmesi açısından yetersizdir.

Cerrahi tedavinin ovarian rezerv etkilerini görmek için pek çok çalışmada gebelik oranları kullanılmıştır. Ancak ovarian rezerve ek olarak şiddetli pelvik adezyonlar, over dışı endometriozis, peritoneal sıvıdaki inflamatuvar mediatörler de cerrahi geçirmiş endometriomalı hastalarda gebelik oranlarını etkilemektedir. Bu nedenle over rezervini değerlendirmenin en iyi yolunun kontrollü ovarian hiperstimulasyon (KOH) sikluslarında over yanıtını monitörize etmek olduğu belirtilmiştir (88). Kistektominin over rezervini azalttığı ve IVF sonuçlarını negatif yönde etkilediğini bildiren yayınlar olmakla birlikte (65,88) kistektominin IVF sonuçlarını etkilemediğini bildiren yayınlarda mevcuttur (89,90,91).

Çalışmamızda infertilite süresi ile endometrioma kist çapı, duvar kalınlığı, kist duvarı iç yüzeyini kaplayan endometrial epitel yüzdesi arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak çalışmamızda infertilite problemi olan hasta sayısının az olması ,infertil hastaların genç yaşta olması ve ortalama infertilite süresinin de az olması (ortalama 3 yıl, minimum-maksimum:1-8 yıl) nedeniyle çalışma grubumuz bu ilişkiyi değerlendirmek için yeterli değildir.

Endometriomalarda, dermoid ve seröz kistadenomlara göre anlamlı olarak daha fazla sayıda folikül, kist duvarıyla birlikte çıkarılmıştır. Endometrioma olgularında eksize edilen dokunun çoğunluğunu fibrozis oluşturmakla birlikte %74,6 vakada ovarian doku saptanmıştır. Ancak sadece 1 olguda (%1,6) sağlıklı ovarian foliküler patern gözlenmiştir. Diğer olgularda

normal ovarian dokuda görülen morfolojik özellikler gözlenmemiştir ve muhtemelen non-fonksiyoneldir. Endometrioma çapı arttıkça kist duvar kalınlığının ve kist duvarı iç yüzeyini kaplıyan endometrial epitel yüzdesinin arttığı bulunmuştur. Endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliğinin 2,8 mm 'ye kadar ulaştığı ve ortalama derinliğin $1,11 \pm 0,78$ mm olduğu bulunmuştur. Duvar kalınlığı arttıkça endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliğinin arttığı saptanmıştır. Bu bulguları göz önüne aldığımızda maksimum 0,25 mm. doku penetrasyon derinliği sağlayan ablatif yöntemlerle endometriomaların yeterli tedavi edilebileceği kuşkuludur. Küçük endometriomalarda ablatif yöntemler uygun tedavi seçeneği olabilir. Büyük endometriomalarda ise kistektomi uygulanabilir. Endometrioma çevresinde sağlam ovarian doku az olduğu için yapılan cerrahinin over rezervini aşırı azalttığını düşünmüyoruz. Kistektominin bazı yazarlarca iddia edildiği gibi *overtreatment* olmadığı kanaatindeyiz.

SONUÇ

Benign over kisti nedeniyle cerrahi geçirmiş hastalar içinden endometrioma (n=63), dermoid kist (n=25) ve seröz kist (n=13) nedeniyle kistektomi uygulanmış toplam 101 olgunun retrospektif olarak histopatolojik analizinden elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

1. Endometrioma, dermoid ve seröz kistadenom grupları arasında yaş, gravida, parite açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.
2. Gruplar dismenore, evlilik yılı, infertilite, infertilite sürelerine göre karşılaştırıldığında endometrioma grubunda dismenore dermoid grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,0001$). İnfertilite, infertilite süreleri, evlilik yılı açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır.
3. Endometrioma grubunda kist çapı ortalaması $4,8\pm1,68$, dermoid grubunda $6,64\pm3,51$, seröz kistadenom grubunda $6,07\pm4,59$ olarak bulunmuştur ($p=0,023$). Dermoid kist çapı ortalamasının endometriomadan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.
4. Endometrioma grubunda kist duvarıyla birlikte çıkarılan folikül sayısı ortalaması ($7,9\pm9,7$), dermoid ($0,56\pm2,2$) ve seröz kistadenom ($0,076\pm0,27$) grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).
5. Endometrioma grubunda %74,6 (n=47), dermoid grubunda %12 (n=3), seröz kistadenom grubunda %7,7 (n=1) oranında kist duvarıyla birlikte ovarian doku çıkarılmıştır ($p=0,0001$).
6. Çıkarılan ovarian dokunun endometrioma grubunda %25,4'ü *grade* 0, %55,6 *grade* 1, %14,3 *grade* 2, %3,2 *grade* 3, %1,6'sı *grade* 4, dermoid grubunda %88 *grade* 0, %12'si *grade* 1, seröz kistadenom grubunda %92,3 *grade* 0, %7,7'si *grade* 1 olarak saptanmıştır ($p=0,0001$).

7. Endometrioma duvar kalınlığı ortalaması ($1,8\pm 0,63$ mm), seröz kistadenomdan ($1,48\pm 1,0$) anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,006$).
8. Endometrioma ve dermoid gruplarında L/S ve L/T yapılan hastaların kist çapı ortalamaları açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Seröz kistadenom grubunda ise tüm hastalara L/S uygulanmıştır.
9. Endometrioma grubunda L/S ve L/T yapılan hastalarda folikül sayısı, kist duvar kalınlığı ortalamaları, fibrozis, kist duvarı iç yüzeyini kaplayan endometrial epitel açısından fark bulunmamıştır ($p>0,05$).
10. Endometriomaların kist duvarında %82,5 ($n=52$) olguda fibrozis saptanmıştır. Kist duvarı iç yüzeyini kaplayan endometrial epitel %71,4 vakada tespit edilmiş olup, ortalaması %41,1 (%10-%90) olarak bulunmuştur.
11. Endometriomaların %57,1'inde ($n=36$) kist duvarına bağlı korpus albicans bulunmuştur. 35 yaş ve üzerinde korpus albicans bağlı endometrioma sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,014$).
12. Endometrioma çapı ile kist duvar kalınlığı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,02$, $r=0,377$).
13. Endometrioma çapı ile kist duvarı iç yüzeyini kaplayan endometrial epitel yüzdesi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,018$, $r=0,296$).
14. Endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği, 15 endometriomada ortalama $1,11\pm 0,78$ (0,2-2,8 mm) olarak bulunmuştur.
15. Endometrioma duvar kalınlığı ile endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği arasında orta derecede anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır ($p=0,023$, $r=0,583$).

ÖZET

Kliniğimizde Opere Edilen Benign Over Kistlerinin Retrospektif Olarak Histopatolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Dr. Özge ÇAM

Üreme çağındaki kadınlarda benign over kistleri oldukça sık görülmektedir. Tedavisinde konservatif cerrahi uygulanmaktadır. Günümüzde laparoskopi tercih edilen cerrahi yöntemdir. Ancak özellikle endometrioma nedeni ile uygulanacak cerrahi girişimlerde kistektomi ya da ablatif yöntemlerin birbirine üstünlüğü konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bu tartışmaya ışık tutmak amacı ile kliniğimizde benign over kisti nedeniyle kistektomi uygulanmış hastalardan elde edilen doku örneklerini histopatolojik olarak inceledik.

Çalışmaya Ocak 2004-Haziran 2007 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında endometrioma (n=63), dermoid (n=25) ve seröz kistadenom (n=13) nedeniyle kistektomi uygulanmış toplam 101 hasta dahil edildi.

Endometrioma grubunda, dermoid ve seröz kistadenom grubuna göre kist duvarı ile birlikte çıkarılan ovarian folikül sayısı anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,0001$). Ancak sadece %1,6 olguda çıkarılan foliküllerin sağlıklı ovaryan dokuda gözlenen *grade* IV morfolojik özellikleri gösterdiği bulunmuştur. Endometrioma çapı arttıkça kist duvar kalınlığının ve kist duvarı iç yüzeyini kaplayan endometrial epitelin arttığı görülmüştür. Endometrioma duvar kalınlığı ile endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği arasında orta derecede anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($p=0,023$, $r=0,583$). Endometrial glandların kist duvarından maksimum penetrasyon derinliği 0,2-2,8 mm (ortalama $1,11\pm 0,78$) olarak saptanmıştır. Ayrıca endometrioma kist duvarında %82,5 olguda fibrozis olduğu görülmüştür.

Bu bilgiler ışığında, kistektominin *overtreatment* olmadığı tercih edilmesi gereken cerrahi teknik olduğu söylenebilir. Endometriomalarda yoğun fibrotik doku ile birlikte önemli miktarda ovarian doku eksize edilmiştir, ancak normal ovarian dokuda görülmesi gereken morfolojik özellikler izlenmemiştir; muhtemelen non-fonksiyonel olduğu düşünülmüştür. Ayrıca ablatif cerrahi ile doku penetrasyon derinliğinin maksimum 0,25 mm'ye ulaştığı göz önüne alındığında ortalama olarak $1,11 \pm 0,78$ mm derinlikte olduğu görülen endometrial glandlar nedeni ile endometriomaların ablatif yöntemlerle yetersiz tedavi edileceği açıktır.

SUMMARY

Histopathological Evaluation Of Benign Ovarian Cysts Operated In Our Clinic, Retrospectively

Dr.Özge Çam

Benign ovarian cysts are frequently seen in reproductive age group of women. Conservative surgical approaches are used in the treatment. Currently laparoscopy is the preferred method of treatment. But whether cystectomy or ablative procedures should be used in the surgical treatment of endometriomas is on issue of continuing debate. We have investigated histopathologically the tissue preparations of the women who had been performed cystectomy with the aim of putting a light on to this discussion.

A total of 101 patients who had been performed cystectomy for a diagnosis of endometrioma (n=63), dermoid cyst (n=25) or serous cystadenoma (n=13) in Pamukkale University Medical Faculty, Department of Obstetrics and Gynecology Clinic during January 2004 – June 2007 were included in this study.

Number of ovarian follicles excised with cyst wall were significantly higher in endometrioma group than dermoid and serous cystadenoma groups ($p=0,0001$). But it was found that only in 1,6% of the cases, excised follicles were showing morphological characteristics of grade IV follicles seen in healthy ovarian tissues. It was seen that size of cyst wall and endometrial epithelium underlying the cyst wall were increased as the diameter of endometrioma increased. A relatively positive correlation was found between the size of endometrial wall and maximum penetration depth of endometrial glands from the cyst wall ($p=0,023$, $r=0,583$). Depths of endometrial glands from the cyst wall ranged between 0,2-2,8 mm (mean $1,11\pm0,78$). Additionally in 82,7% of the cases fibrosis was seen in endometrial cyst wall.

It was seen that a significant amount of ovarian tissue was excised along with a dense fibrotic tissue in endometrioma cases. But morphological characteristics that should be seen in normal ovarian tissue were not observed suggesting that it is nonfunctional. Furthermore, when it is considered that maximum penetration depth, in ablative surgery reaches to 0,25 mm, it is obvious that treatment of endometriomas with ablative methods would be insufficient since depth of endometrial glands reaches to $1,11\pm 0,78$ mm in these cases.

KAYNAKLAR

1. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004; 340:41-56.
2. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955:11-22.
3. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003; 21:243-254.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-58.
5. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non pregnant women at tubal sterilization. *Hum Reprod* 1991; May;6(5):699-702.
6. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1982; 27:156-159.
7. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980 Dec;11(3):195-200.
8. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ: Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160:784-96.
9. Huffman JW, Endometriosis in young teen-age girls. *Pediatr Ann* 1981;Dec;10(12):44-49.
10. Djursing H, Petersen K, Weberg E. Symptomatic postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60:529-530
11. Rier S, Foster NG. Environmental dioxins and endometriosis, *Semin Reprod Med* 2003; 21:145-154.

12. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-469.
13. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: Its association with retrograd menstruation dysmenorrhea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:859-862.
14. Van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, Van der Linden EP, Ramaekas FC, Evers JL. Expression of integrins and E. Cadherin in cells from menstrual effluent endometrium, peritoneal fluid, peritoneum, and endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 61:85-90.
15. Kruitwagen RF, Poels LG, Willemsen WN, de Ronde IJ, Jap PH, Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 1991; 55:297-303.
16. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J. Early Stage endometriosis: adhesion and growth of human menstrual endometrium in nude mice. *Fertil Steril* 2000; 74:306-312.
17. Tabibzadeh S. Patterns of expression of integrin molecules in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1992; 7:876-882.
18. Vinatier D, Crazi G, Losson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:21-34.
19. Telinde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 1147-1173.
20. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Bergir MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA* 1986; 255:1904-1908.
21. Olive D, Henderson DY. Endometriosis and müllerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987; 69:412-415.

22. Ishimura T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:210-214.
23. Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol* 1980;124:722-723.
24. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:41-61.
25. Suginami H. reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165(1):214-218.
26. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47:18-20.
27. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril* 2005 Mar;83(3):758-760.
28. Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002 Aug;78(2):107-119.
29. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993; 72:560-564.
30. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76(1):1-10.
31. Brosens I, Sutton C. Laparoscopic treatment of ovarian endometriomas. In: *Endoscopic surgery for gynecologists, second edition.* WB Saunders 1998:221-232.
32. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997 ;68:585-596.

33. Brosen JA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61:1034-1038.
34. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril* 1999; 72:852-856.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of endometriosis. ACOG Practice Bulletin no.11, 1999.
36. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65:299-304.
37. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992; 79:767-769.
38. Honoré GM. Extrapelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:699-711.
39. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12(9):1865-1872.
40. Hammond MG, Jordan S, Sloan CS. Factors affecting pregnancy rates in a donor insemination program using frozen semen. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:480-485.
41. Bernhart K, Dunsmoor-S4 R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:1148-1155.
42. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohí J, Simón C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10:91-97.
43. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL. Aberrant integrin expression in the endometrium of

- women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:643-649.
44. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1488-1504.
45. Hornstein MD, Harlow BL, Thomas PP, Check JH. Use of a new CA 125 assay in the diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod* 1995; 10:932-934.
46. Brosens J, Timmerman D, Starzinski-Powitz A, Brosens I. Noninvasive diagnosis of endometriosis: the role of imaging and markers. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:95-114.
47. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78(4):733-740.
48. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998; 91:444-448.
49. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB. Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril* 1996; 65:293-298.
50. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1989; 51:63-67.
51. Nisolle M, Painsaveine B, Bourdon A, Berlière M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990; 53:984-988.
52. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1488-505.
53. Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002; 77:609-614.

54. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337:217-222.
55. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosis. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Human Reprod* 1999; 14:1332-1334.
56. 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* 2002; 8:89-94.
57. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001398.
58. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Bianchi S, Vendola N, Candiani M. Conservative surgical treatment for severe endometriosis in infertile women: are we making progress? *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46:490-498.
59. Busacca M, Fedele L, Bianchi S et al. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod* 1998; 13:2271-2274.
60. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertil Steril* 1994; 62:690-695.
61. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72:322-324.
62. 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.

63. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; 82:1633-1637.
64. Hemmings R, Bissonnette F, Bouzayen R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70:527-529.
65. Loh FH, Tan AT, Kumar J, Ng SC. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999; 72:316-321.
66. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001; 76:662-665.
67. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:606-610.
68. Mecke H, Savvas V. Laparoscopic surgery of dermoid cysts--intraoperative spillage and complications. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:80-84.
69. Ferrari MM, Mezzopane R, Bulfoni A, Grijuela B, Carminati R, Ferrazzi E, Pardi G. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts: a comparison between laparoscopic and vaginal removal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109:88-91.
70. Martange G, Ditto A, La Marco A, Trotta V, De Leo V. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts. *Obstet Gynecol* 1988; 81(1):47-50.
71. Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001; 7:581-590.

72. Van Deerlin PG, Cekleniak N, Coutifaris C, Boyd J, Strauss JF 3rd. Evidence for the oligoclonal origin of the granulosa cell population of the mature human follicle. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3019-3024.
73. Maneschi F, Marasá L, Incandela S, Mazzaresse M, Zupi E. Ovarian cortex surrounding benign neoplasms: a histologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:388-393.
74. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61:1034-1038.
75. Jones Kd, Sutton C. Endometriotic ovarian cysts: the case for ablative surgery. *Gynecol Endosc* 2001; 10:281-287.
76. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996; 11:641-646.
77. Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. *Fertil Steril* 1996; 66:517-521.
78. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005; 20(7):1987-1992.
79. Hachisuga T, Kawarabayashi T. Histopathological analysis of laparoscopically treated ovarian endometriotic cysts with special reference to loss of follicles. *Hum Reprod* 2002; 17:432-435.
80. Muzii L, Bianchi A, Bellati F, Cristi E, Pernice M, Zullo MA, Angioli R, Panici PB. Histologic analysis of endometriomas: what the surgeon needs to know. *Fertil Steril* 2007; 87:362-6.
81. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Szabolcs B, De Vivo B, Marconi D, Elisabetta Romanini M, Arduini D. Laparoscopic removal of

- endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:68-72.
82. Keye WR Jr, Matson GA, Dixon J. The use of the argon laser in the treatment of experimental endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 39:26-29.
83. Baggish MS, Tucker RD. Tissue actions of bipolar scissors compared with monopolar devices. *Fertil Steril* 1995; 63:422-426.
84. Baggish MS. Status of the carbon dioxide laser for infertility surgery. *Fertil Steril* 1983; 40:442-445.
85. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Hum Reprod* 2005; 20:3000-3007.
86. 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* 1999; 180:519-523.
87. Jones KD, Sutton CJ. Pregnancy rates following ablative laparoscopic surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2002; 17:782-785.
88. Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19:507-511.
89. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001; 16:2583-2586.
90. Marconi G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002;78:876-878.
91. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does

not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004; 81:1194-1197.

92. Eppig JJ, Chesnel F, Hirao Y, O'Brien MJ, Pendola FL, Watanabe S, Wigglesworth K. Oocyte control of granulosa cell development: how and why. *Hum Reprod* 1997; 12(suppl):127-132.