

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

**ENDOMETRİOZİSE BAĞLI AĞRI TEDAVİSİNDE
LEVONORGESTREL SALGILAYAN RAHİM İÇİ ARAÇ SİSTEMİ
(LNG-RİA) VE NAPROKSEN SODYUM ETKİNLİĞİ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Şengül TALAR ARSLAN

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ**

Erzurum - 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER ve KISALTMALAR	VII
GRAFİKLER DİZİNİ	VIII
TABLOLAR DİZİNİ	IX
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. Endometriozis.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Etiyoloji.....	3
2.1.2.1. Retrograd Akım Teorisi.....	3
2.1.2.2. Çöломik Metaplazi Teorisi.....	3
2.1.2.3. İndüksiyon Teorisi.....	4
2.1.2.4. Genetik Faktörler.....	4
2.1.2.5. İmmünolojik Faktörler.....	4
2.1.2.6. Çevresel Faktörler.....	5
2.1.3. Prevalans.....	6
2.1.4. Semptomlar.....	6
2.1.5. Ayırıcı Tanı.....	8
2.1.6.Tanı.....	8
2.1.6.1 Fizik Muayene.....	8
2.1.6.1.1.İnspeksiyon.....	8
2.1.6.1.2.Spekulum Muayenesi.....	9
2.1.6.1.3 Bimanuel Muayene.....	9
2.1.6.2. Laboratuar Testleri.....	9
2.1.6.2.1. Serum CA125.....	9
2.1.6.2.2. Diğer Serum Belirteçleri.....	10
2.1.6.3. Tanısal Görüntüleme.....	10
2.1.6.3.1.Sonografi.....	10
2.1.6.3.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	10
2.1.6.4 .Tanısal Laparaskopi.....	10

2.1.7. Patolojik İnceleme.....	11
2.1.8. Sınıflama.....	12
2.1.9. Tedavi.....	14
2.1.9.1 Cerrahi Tedavi.....	14
2.1.9.2 Medikal Tedavi.....	15
2.1.9.2.1. Nonsteroid Antienflamatuar İlaçlar.....	15
2.1.9.2.2. Kombine Oral Kontraseptifler.....	16
2.1.9.2.3. Progestinler.....	16
2.1.9.2.4. Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri.....	17
2.1.9.2.5. Androjenler.....	17
2.1.9.2.6. GnRH Agonistleri.....	17
2.2. Ağrı.....	18
2.2.1. Tanım.....	18
2.2.2. Ağrı Sınıflaması.....	18
2.2.3. Ağrının Değerlendirilmesinde Ölçek Kullanımı.....	20
2.2.3.1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri.....	20
2.2.3.2. Multiple Ölçütlü veya Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri.....	21
2.2.4. Ağrı Anamnezi.....	21
2.3. Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Araç (Mirena).....	24
2.3.1. LNG-RIA'nın Yerleştirilmesi.....	24
2.4. Naproksen Sodyum.....	25
3.MATERYAL METOD.....	26
4. BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇ.....	40
7.KAYNAKLAR.....	41
8.EKLER.....	49

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın 27.01.2012 tarih ve 40 sayılı yazı ile "Endometriozise Bağlı Ağrı Tedavisinde Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Araç (Lng-Ria) ve Naproksen Sodyum Etkinliğinin Karşılaştırılması" adlı tez konusunun Araştırma Görevlisi Dr. Şengül TALAR ARSLAN tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu'nun 28.06.2012 tarih ve 04 no'lu toplantısında 03 karar no'su ile ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 08.03.2012 tarih ve 02 no'lu oturumunda 02 karar no'su ile tez onaylanmış ve karar Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince, büyük bir özen ve özveriyle, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli tez danışmanım Doç.Dr.Bünyamin BÖREKÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalımızdaki bütün saygıdeğer hocalarıma; Prof.Dr.Yakup KUMTEPE, Prof.Dr.Metin İNGEÇ, Doç.Dr.R.Atakan AL, Yrd. Doç. Dr. Mehmet YILMAZ'a teşekkür ederim.

Tez çalışmamın çeşitli aşamalarında benden yardımlarını esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Zahide KOŞAN, Dr.Aysun ARAS'a ve asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım tüm uzman doktorlarımıza ve asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim hayatım boyunca beni destekleyen başta ablam Selma TALAR olmak üzere tüm kardeşlerime, sevgili anneme, babama ve eşim Alperen ARSLAN'a; her zaman yanımda olan, asistanlığım boyunca güler yüzünü benden esirgemeyen iş arkadaşım Emine AK'a teşekkür ederim.

Dr. Şengül TALAR ARSLAN

ÖZET

Amaç

Endometriozise bağlı ağrısı olan hastalarda güncel tedavi yaklaşımlarından biri olan LNG-RİA ve bir nonsteroid antiinflamatuvar ajan olan naproksen sodyumun etkinliğini karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı alındıktan sonra, Ocak 2009- Haziran 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde opere edilip patolojisi endometriozis gelen 60 hasta çalışmaya dahil edildi. 20 hasta kontrol grubu, 20 hasta LNG-RİA grubu, 20 hasta naproksen sodyum grubu olarak alındı. Hastalara McGill ağrı soru formu ve aylık ağrı formu verildi. Visüel analog skala kullanılarak doldurulması istendi. Hastalar aylık kontrollere çağrıldı.

Bulgular

Grupların yaş ortalaması arasında anlamlı fark saptanmadı. Yapılan istatistiksel testler sonucunda LNG-RİA uygulanan hasta grubunda VAS ağrı ortalamasında 1. aydan 6. aya anlamlı azalma bulundu. Naproksen sodyum grubunda ise pelvik ağrı ve dismenorede azalma olduğu; ancak diğer ağrılarda anlamlı bir azalma olmadığı, genel olarak ağrı ortalamasının kontrol grubuna göre 2 puan daha az olduğu bulundu.

Sonuç

Endometriozise bağlı ağrı tedavisinde birçok medikal ajan kullanılmaktadır. LNG-RİA endometriozise bağlı ağrı tedavisinde, yan etki profili ve sürekli kullanım gerektirmemesi yönüyle daha etkin bir tedavidir. Yapılan çalışmada literatür ile uyumlu sonuçlar bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Araç (LNG-RİA) , Naproksen Sodyum, Ağrı Tedavisi

ABSTRACT

Aim

It is aimed to compare efficiency of LNG-IUD and the non-steroidal anti-inflammatory agent naproxen sodium which are two current approaches in the management of endometriosis-related pain.

Material And Method

After approval by the Ethics Committee, 60 patients, who were operated with the pathology of endometriosis between January 2009 - June 2012 at Ataturk University Medicine Faculty Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, were included in the study. Twenty patients were included in each of the three groups, namely, the control group, the LNG-IUD group, and the naproxen sodium group. McGill pain questionnaire and pain questionnaire form were given to patients monthly. Patients were asked to fill out the forms using a visual analogue scale. Patients were followed-up monthly.

Results

There was no significant difference among the groups in terms of mean age. As a result of the statistical tests applied, there was a significant decrease in the mean VAS score in the LNG- IUD patient group from 1st to the 6th months of treatment. Reduction of pelvic pain and dysmenorrhea was detected in the naproxen sodium group, however there was no significant reduction in other pains; pain in general average was found 2 points less than in the control group.

Conclusion

A number of medical agents are used in the management of endometriosis-related pain. LNG-IUD is a more effective modality in the management of endometriosis-related pain in terms of its side effect profile and no requirement for continuous use. Results of this study were consistent with the literature.

Key Words: Endometriosis, Levonorgestrel Releasing Intrauterine Device (LNG IUD), Naproxen Sodium, Pain management

SİMGELER VE KISALTMALAR

LNG-RİA:	Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Araç Sistemi
NK:	Naturel Killer Hücresi
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
EGF:	Epidermal Growth Faktör
TCDD:	2,3,7,8- tetraklorobenzo-p-dioksin
AFS:	Amerikan Fertilité Derneği
ASRM:	Amerikan Tıbbi Üreme Derneği
COX 1-2:	Siklooksijenaz Enzim 1-2
DMPA:	Depo Medrokiprogesteron Asetat
SPRM:	Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri
NETA:	Noretindron Asetat
IASP:	Uluslararası Ağrı Araştırma Teşkilatı
VAS:	Visüal Analog Skala
VDS:	Sözel Tarif Skalası
MASF:	McGill Ağrı Soru Formu
KPA:	Kronik Pelvik Ağrı
GnRH-a:	Gonadotropin Releasing Hormon Analogları
NSAİİ:	Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

GRAFİKLER DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1: Tedavi Gruplarında Pelvik Ağrı.....	30
Grafik 2: Tedavi Gruplarında Dismenore Ağrı Ortalaması.....	31
Grafik 3: Tedavi Gruplarında Cinsel İlişki Sırasında Ağrı.....	32
Grafik 4: Tedavi Gruplarında Üriner Ağrı.....	33
Grafik 5: Tedavi Gruplarında Sirt Ağrısı.....	34
Grafik 6: Tedavi Gruplarında Dışkılama Sırasında Ağrı.....	35

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Endometrioziste İnfertilitenin Oluşum Mekanizması ve Suçlanan Mediatörler.....	8
Tablo 2: Endometriozisin Ayırıcı Tanısı.....	8
Tablo 3: Amerikan Fertilité Topluluğunun Oluşturduğu Değiştirilmiş Endometriozis Kalfikasyonu.....	13
Tablo 4: Endometriozise Bağlı Dismenore Tedavisinde Sık Kullanılan Oral Nonsteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar.....	16
Tablo 5: Aylık Ağrı Takvimi.....	23
Tablo 6: Çalışmaya Katılan Hastaların Yaş Dağılımı.....	29
Tablo 7: Pelvik Ağrı.....	29
Tablo 8: Pelvik Ağrı Hissedilen Gün Sayısı.....	30
Tablo 9: VAS Dismenore Ağrı Ortalaması.....	31
Tablo 10: Dismenore Olan Gün Sayısı.....	31
Tablo 11: Cinsel İlişki Sırasında Ağrı (Disparoni).....	32
Tablo 12: Cinsel İlişki Sonrasında Ağrı.....	33
Tablo 13: Üriner Ağrı (Dizüri).....	33
Tablo 14: Sırt Ağrısı.....	34
Tablo 15: Dışkılama Sırasında Ağrı.....	35

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, ilk kez van Rokitanskey tarafından tanımlanan, endometrial glandüler doku ve stromanın uterin kavite dışında fonksiyon gördüğü, klinik ve patolojik olaydır. Klinik olarak progresif bir hastalıktır. En sık implantasyon yerleri, pelvik organlar ve periton olmakla birlikte, farklı doku ve organlarda da gözlenebilir.

Menarştan menapoza kadar pelvik ağrı yakınması olan tüm olgular endometriozis açısından risk taşımaktadırlar. Bu hastalığın tüm yaş gruplarında ve ırklarda sosyoekonomik düzey fark etmeksizin görüldüğü bilinmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda yaklaşık %1-7 arasında gözlenmektedir.

Endometriozisli olgular genelde pelvik ağrı, infertilite ve adneksiyal kitle gibi belirti ve bulgularla karşımıza çıkarlar. Endometriozisin pelvik ağrılı hastalarda %5-20 ve infertil kadınlarda %20-40 oranında görüldüğü bilinmektedir[1, 2]. Endometrioziste ağrı oldukça değişken olup siklik veya kronik olabilir. Ağrının altta yatan nedeni net değildir,fakat endometrial implantlardan periton sıvısına proinflamatuvar sitokin ve prostoglandinlerin salınımı kaynak olabilir. Ayrıca, ağrının invazyon derinliği ile ilişkisi olduğuna dair kanıtlar vardır ve ağrının yeri, lezyonun yerleşim yerini gösterebilir.

Endometriozisin birçok semptomu olmasına rağmen en sık beraber olduğu semptom ağrıdır. Bu semptom endometriozisli hastaların %75'inde görülür.

Dismenore en sık görülen semptom olup hastaların %50-91'inde görülmektedir[1, 3-5]. Dismenore, tipik olarak menstrüasyondan 24-48 saat önce başlar ve non steroidal anti-inflamatuvar ilaçlara ve kombine oral kontraseptiflere daha az yanıt verir. Sekonder dismenore de endometriozis varlığını düşündürür.

Disparoni, sıklıkla rektovajinal septum veya uterosakral ligamente yerleşmiş hastalıkla bağlantılıdır ve daha az sıklıkla over tutulumuyla ilişkilidir. Disparoni, eğer ağrısız ilişkiden yıllar sonra ortaya çıkarsa endometriozisten kuşulanılmalıdır.

Dizüri, endometriozisin daha az sıklıkta görülen yakınması olsa da, etkilenen kadınlarda idrar yaparken ağrı, siklik pollaküri ve sıkışma hissi olarak bildirirler.

Ağrılı dışkılama, pelvik ağrının diğer belirtilerinde daha az sıklıkta görülür ve tipik olarak endometriotik implantların rektosigmoid tutulumunu gösterir. Şikâyetler kronik ya da siklik olabilir ve konstipasyon, diare veya siklik hematokezya ile ilişkili olabilir.

Kronik pelvik ağrı, endometriozisle ilişkili en sık yakınmadır. Kronik pelvik ağrısı olan kadınların yaklaşık %15-40'ında laparaskopi sırasında endometriozis olduğu görülmüştür[6].

Endometriozis ile ilgili, ciddi araştırmalar yapılmasına rağmen, endometriozis hala bilinmezlik özelliğini koruyan bir hastalıktır. Cerrahi ve hormonal tedaviyi destekleyen çok az veri olmasına rağmen, bu tedaviler önerilmektedir. Endometriozisin sebep olduğu ağrının mekanizması hakkında da az Őey bilinmektedir. Endometriozisle ilişkili hafif ağrı semptomları nonsteroid anti-enflamatuar ajanlar ve oral kontraseptiflerle etkili bir Şekilde tedavi edilebilir. Ek endokrinolojik tedaviler progestajenleri, danazolü ve GnRH agonistlerini iğermektedir. Bu ajanlar ağrı semptomlarının önlenmesinde benzer etkinliklere sahiptirler; yan etkileri etki mekanizmalarına göre deđiŐmektedir.

Levonorgestrel salgılayan rahim iči araç sistemi (LNG-RİA) geleneksel olarak kontrasepsiyon ve disfonksiyonel uterin kanamalar ičiin kullanılmaktadır. Son zamanlarda, LNG-RİA endometriozis tedavisinde kullanılmaya başlanmıŐtır. LNG-RİA, endometriuma doğrudan levonorgestrel salgılar ve 5 yıla kadar etkilidir. Bu çalıŐmada endometriozis tanısı almıŐ hastalarda ağrı tedavisinde naproksen sodyum ve levonorgestrel salgılayan rahim iči araç sistemi (LNG-RİA) etkinliğini karŐılaŐtırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriozis

2.1.1. Tanım

Endometriozis, endometrial dokunun (bezlerin ve stromanın) uterus dışındaki varlığı olarak tanımlanır. En sık implantasyon yeri pelvik organlar ve peritondur. Endometriozis, görünüm olarak birkaç minimal lezyondan, tubo-overyan anatomiye bozan büyük endometriotik kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara varan değişik varyasyonlarda görülebilir. Pelvik ağrı ve infertilite ile beraber olabilir. Endometriozisin histogenezisini tanımlamak için birkaç teori ortaya atılmıştır.

2.1.2. Etyoloji

2.1.2.1. Retrograd Akım Teorisi

1920 yılında Dr. John Sampson tarafından ileri sürülmüştür[7]. Menstrüasyon sırasında transtubal regürjitasyon sonucu endometrial hücrelerin ekilme ve implantasyonu ile endometriozis olduğu düşüncesine dayanır[8]. Endometriozis sıklıkla pelvik bölgeler, overler, uterusakral ligamentler, anterior ve posterior cul-de-sac ve posterior broad ligament üzerinde bulunur[9, 10].

Menstrüasyon gören kadınlara yapılan laparoskopi sırasında tüplerin fimbrial uçlarında kan akışı izlenmiştir. Menstrüel akımdaki endometrial fragmanlar, doku kültürlerinde gelişebilirler ve kadınlarda menstrüasyondan sonra peritoneal sıvıdan elde edilebilirler[11].

Serviksin intraabdominal menstrüasyona izin verecek şekilde cerrahi transpozisyonu sonrası Rhesus maymunlarının %50'sinde endometriozis bulunmuştur[12]. Menstrüel akım obstrüksiyonu olan kadınlarda endometriozis insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır[13]. Daha sık ve daha uzun süreli menstrüasyon görenler daha fazla retrograd menstrüasyona ve daha yüksek oranda endometriozis gelişme riskine sahiptirler[14].

2.1.2.2. Çöломik Metaplazi Teorisi

Çöломik epitelin endometrial dokuya metaplazisi, endometriozis etyolojisi için düşünülen bir mekanizmadır. Endometriozisin müllerian anomali yokluğunda adölesan

kızlarda olması, endometriozisin prepubertal kızlarda rapor edilmesi[15, 16], hiç menstrüasyon olmayan kadınlarda da görülmesi bu teoriyi destekler[17].

2.1.2.3. İndüksiyon teorisi

İndüksiyon teorisi, temelde çöломik metaplazi teorisinin bir uzantısıdır. Henüz belirlenememiş endojen biyokimyasal bir faktörün, diferansiye olmamış peritoneal hücreleri, endometrial dokuya dönüşmeleri yönünde indükleyebileceği düşünülmektedir. Tavşanlarda bu gösterilmiştir[18, 19], ancak kadınlarda ve primatlarda gösterilememiştir.

2.1.2.4. Genetik Faktörler

Bazı kadınlarda peritoneal kaviteye menstrual debrislerin taşınmasına rağmen endometriozis gelişmemesi, genetik ve immünolojik faktörleri düşündürmüştür. Simpson, endometriozisli hastaların birinci derece akrabalarında, riskin 7 kat fazla olduğunu göstermiştir[20]. Dmowski, endometriozisli maymunlarda, endometrium dokusuna karşı hücresele immünitenin oluştuğunu göstermiştir. Belirgin Mendelyen kalıtım paterni belirlenememiş, multifaktöryel kalıtım kabul edilmiştir[21]. Endometriozis ve diğer otoimmun hastalıklar arasında, endometriozis ve bireysel insan lökosit antijenleri arasında olduğu gibi bir ilişki gösterilmiştir[22, 23]. Somatik kromozomlardaki genetik alterasyonlar [24] ve tümör supressör genlerini inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriozisin başlangıcı, devamı veya ilerlemesinde katkıda bulunan olaylar olduğu öne sürülmektedir[25, 26].

2.1.2.5. İmmünolojik Faktörler

Menstrüasyon sırasında endometrial fragmanların peritoneal kaviteye reflüsü çok yaygın bir olay olmakla birlikte her kadında endometriozis gelişmez. Endometriozisli kadınlarda immün sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık, pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immünolojik klirensi sonucu gelişebilir[27, 28]. Normal durumlarda reflü olan endometrial hücreler ekstraselüler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adhezyon reseptörlerinden farklı uyarıları alarak apoptozise uğrarlar. Endometriozisli kadınlarda bu hücreler, peritonun mezotelial hücrelerine yapışma, proliferere olma ve neoangiogenezis oluşturma kapasitesine sahiptir ve bu da aktive endometriozis gelişmesi ile sonuçlanmaktadır[29]. Otolog endometrial hücrelere karşı azalmış hücre kaynaklı sitotoksitenin, endometriozisle beraber olduğu rapor edilmiştir[30-32]. Otolog endometrial hücrelerin, bir kadının

immün sistemine doğal bir hedef oluşturabilmesi için genetik ve immünolojik bir takım faktörlerin olması gerekmektedir. Diğer otolog dokuların otolog transplantasyonunun genelde başarılı olduğu görülmektedir. Endometriozisli hastaların düşük Naturel Killer (NK) hücre aktivitesine sahip olduğunu bildiren raporlar[33-37] ve aksine bu hastalarda artmış NK aktivitesini gösteren raporlar da mevcuttur[33, 38, 39]. Ancak NK hücre aktivitesinde, normal bireylerde dahi geniş varyasyonlar görülür. NK aktivitesi sigara, ilaç, egzersiz gibi değişkenlerden etkilenmektedir.

Endometriozisli kadınlarda peritoneal makrofajların yüksek bazal aktivasyonu, sperm motilitesini azaltıp, sperm fagositozunu arttırarak veya fertilizasyonu önleyerek fertilitiyi bozmaktadır. Bunları olasılıkla, alfa TNF gibi sitokinlerin artmış sekresyonu ile yaparlar. Alfa TNF aynı zamanda, ektopik endometriumun pelvik implantasyonunu arttırabilir. İn vitro olarak, insan endometrial stromal hücrelerin mezotelyal hücrelere yapışmasının, alfa TNF'nin fizyolojik dozunun mezotelyal hücrelerle etkileşimi ile arttığı gösterilmiştir.

Makrofaj ve diğer hücreler endometrial hücrelerin büyümesini, Epidermal Growth Faktör (EGF), makrofaj derived faktör (MGDF) fibronektin gibi büyüme ve anjiogenetik faktörlerin ve integrinler gibi adhezyon moleküllerinin sekresyonu ile hızlandırır[40-43]. Aktive pelvik makrofajların ve lenfositlerin artmış konsantrasyonunun yanı sıra, büyüme faktörleri ve spesifik sitokinlerin yükselmiş düzeyleri, endometriozis ile immün yanıtın yakın ilişkisi hipotezini desteklemektedir.

Endometriozis aslında vücuda yabancı olmayan bir ektopik dokuya karşı ortaya çıkan immün tolerans nedeniyle oluşan bir durum olarak da tanımlanabilir.

2.1.2.6. Çevresel Faktörler

Çevresel toksinlere maruziyetin endometriozis gelişiminde rol oynadığına dair çok sayıda çalışma vardır. En sık yer alan toksinler 2,3,7,8-tetraklorobenzo-p-dioksin (TCDD) ve diğer dioksin benzeri bileşenlerdir[44]. Bu toksinler artmış interlökin düzeyleri, aromataz gibi sitokrom p-450 enzim aktivasyonu ve doku formasyonundaki değişiklikler aracılığıyla endometriozisi uyarabilir. Doğada TCDD ve dioksin benzeri bileşikler, endüstriyel arıtmanın atık yan ürünleridir. Kontamine yiyeceklerin yenmesi veya kaza ile temas, en sık maruziyet yollarıdır. Yüksek anne sütü dioksin konsantrasyonları olan kadınlarda, endometriozis prevalansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca daha sonraki çalışmalarda endometriozisli infertil kadınlarda, diğer infertil kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek serum dioksin düzeyleri gösterilmiştir[45].

2.1.3. Prevalans

Endometriozis daha çok reproduktif yaştaki kadınlarda bulunur. Fakat adolesanlarda ve hormon replasmanı yapılan postmenopozal kadınlarda da rapor edilmiştir. Endometriozis geniş değişken bir prevalans gösterir. Üreme çağındaki kadınların %5-15'inde, infertil kadınların %40'ında, pelvik ağrısı olanlarda %40-50'sinde endometriozis vardır. 15-64 yaş arasındaki 1000 kadından 4'ü her yıl endometriozis nedeniyle hospitalize edilmektedir Endometriozis 30 yaşın üstünde siktir, siyah kadınlarda daha az rastlanmaktadır. Menarştan önce görülmediği halde, 10'lu yaşlardaki sıklığının arttığı bildirilmiştir[46]. Bunların bir kısmı anatomik olarak dışa akım obstrüksiyonu bulunan vakalardır. Genellikle nulliparlarda görülmesine rağmen sekonder infertilitede de hekim dikkatli olmalıdır[47].

2.1.4. Semptomlar

Endometriozisli kadınlar asemptomatik olabilseler de, tipik olarak kronik pelvik ağrı ve infertilite gibi yakınmalar siktir. Endometriozis hastalığının semptomu ve şiddeti hastalığın yaygınlığına, bulunduğu organa ve menstrüasyon gününe göre değişir. Endometriozisli kadınların en sık şikayeti pelvik ağrıdır, bu menstrüasyondan hemen önce artar ve adet sonunda azalır. Diğer semptomlar ise adet sancısı, disparoni, anormal uterin kanama ve infertilitedir.

Eğer ağrısız menstrüasyonlardan yıllar sonra başlayan dismenore varsa endometriozis düşünülmelidir. Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan 24 ila 48 saat önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğu zaman bilateraldir, yayılımı değişkendir. Bazı kadınlarda yaygın endometriozis olmasına rağmen, ağrı az veya hiç olmayabilir. Bazen de minimal endometriozisi olup, şiddetli ağrı tanımlayan hastalar görülebilir. Şiddetli pelvik ağrı, derin infiltrate endometriozis ile uyumludur[47, 48].

Ağrı kramp tarzında, künt veya keskin olarak tarif edilir ve menstrüasyon döneminde artar. Ağrı sıklık ya da kronik olabilir. Ağrının altta yatan nedeni net değildir, fakat endometrial implantlardan periton sıvısına proinflamatuvar sitokin ve prostoglandinlerin salınımı kaynak olabilir. Ağrı tek yada iki taraflı olabilir ve birçok hasta rektal basınç hissi veya bel ağrısından yakınır. Endometriomanın rüptürü sonucu oluşan kanamadan dolayı akut karın ağrısı oluşabilir. Dismenore disparoniye oranla daha siktir. Hastalığın yaygınlığı ile ağrı arasında ilişki vardır. Endometriotik implantın morfolojik görünüşü ile ağrı birbirinden bağımsızdır. Kuldesak, uterosakral ligaman, rektovajinal septum ve vajende invazif endometriotik nodülleri olan hastalarda disparoni

sıktır. Kronik pelvik ağrı, endometriozisle ilişkili en sık yakınmadır. Kronik pelvik ağrısı olan kadınların yaklaşık %40 ile %60'ında laparaskopi sırasında endometriozis varlığı saptanır.

Oligomenore, polimenore, adet periodunun ortasında yada menstrüasyondan hemen önce kanama gibi anormal uterin kanamalar endometriozisli kadınların üçte birinde görülür. Anormal kanamalar endometriozis ile ilişkili diğer durumlardan örneğin; oligoanovulasyon, luteinize unrüptüre folikül, luteal faz defekti veya fibroid gibi patolojilerden kaynaklanabilir.

Gastrointestinal sistem veya üriner sistemde ve pelvis dışında bulunan endometriozis, bulunduğu yere göre semptom verir. Mesane tutulumunda sık idrara çıkma ve ani idrara yetişme hissi olur. Mukoza invazyonu varsa hematüri görülür. Üreteral veya nadir görülen böbrek endometriozisi yan ağrısı veya görünür hematüriye neden olur. Gastrointestinal sistem ile alakalı semptomlar ise; ishal, rektal kanama, konstipasyon ve diskezidir. Tüm semptomlar adet döneminde artabilir.

Ekstrapelvik enometriozis vaka raporları çok sayıda mevcuttur. Pulmoner endometriozis adet döneminde oluşan hemoptizi ve dispne ile seyrederek. Kutanoz endometrioziste ise adet döneminde oluşan hassasiyet, şişlik ve kanama vardır.

Endometriozis orta derecede veya şiddetli ise, overleri içine almış ise ve oluşan adhezyonlar tubo-ovaryan motiliteyi ve ovum pick-up'ını bloke ediyorsa subfertilite ile bağlantılıdır. Bu etki primatlarda ve baboonlarda da gösterilmiştir. Bir çok mekanizma (ovulasyon disfonksiyonu, luteal yetmezlik, luteinize unruptured follicle sendromu, tekrarlayan düşükler, değişen immunité ve intraperitoneal enflamasyon) ortaya konulsa da, fertilite ile minimal veya hafif endometriozis ilişkisi hala tartışmalıdır.

İnfertil kadınların %25-50'sinde endometriozis vardır ve endometriozisi olan kadınların %30-35'i infertildir. Endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki iyi bilinse de patogenezi henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Endometriozis ve endometrioma adhezyon oluşturarak pelvik anatomiyi ve oositin tuba tarafından tutulumunu bozar. Daha hafif formlarda oluşan infertiliteyi açıklayacak birkaç teori ileri sürülmüştür (Tablo 1).

Tablo 1: Endometrioziste İnfertilitenin Oluşum Mekanizması ve Suçlanan Mediatörler

• Anatomik bozukluk ve tubanın tıkanıklığı
• Anovulasyon, luteal faz bozukluğu ve hormonal bozukluklar
• Galaktore veya hiperprolaktinemi
• Periton sıvısındaki sitokinler
• Otoimmünite
• Peritondaki lökositler ve peritonun inflamatuvar cevabı
• Periton sıvısındaki prostoglandinler
• Embriyonun implantasyon defekti ve spontan abortus

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Endometriozis, cerrahi bir tanı olması nedeniyle cerrahi eksplorasyon öncesi diğer tanılar düşünülmelidir.

Tablo 2: Endometriozisin Ayırıcı Tanısı

Jinekolojik	Jinekolojik olmayan
• Pelvik inflamatuvar hastalık	• İnterstisyel sistit
• Tubo-overyan apse	• Kronik idrar yolu enfeksiyonu
• Salpenjit	• Böbrek taşı
• Endometrit	• İnflamatuvar barsak hastalığı
• Hemorajik over kisti	• İrritabl barsak sendromu
• Over torsiyonu	• Diverkült
• Primer dismenore	• Mezenterik lenfadenit
• Dejenere myom	• Kas-iskelet sistemi bozuklukları

2.1.6.Tanı

2.1.6.1 Fizik Muayene

2.1.6.1.1.İnspeksiyon

Endometriozis genellikle pelvise sınırlıdır. Epizyotomi ya da cerrahi skarlar hariç genelde inspeksiyonda anormallik yoktur. Nadir olarak endometriozis, perine veya perianal bölgede kendiliğinden gelişebilir[49].

2.1.6.1.2.Spekulum Muayenesi

Vajen ve serviks muayenesi genelde endometriozis belirtilerini göstermez. Bazen serviks veya arka fornikte mavimsi veya kırmızı barut izi lezyonlar görülebilir.

2.1.6.1.3 Bimanuel Muayene

Uterosakral ligamentteki nodularite ve hassasiyet,aktif hastalığı veya ligament boyunca skarlaşmayı gösterir. Bimanuel muayene, retrovert, fiske, hassas uterus veya sert ve fiske posterior cul-de-sac'ı ortaya koyabilir. Pelvik organ palpasyonu tanıya yardımcı olabilsede, endometriozis tanısında fokal pelvik hassasiyet,duyarlılık ve özgüllüğü geniş bir değişkenlik gösterir[50].

2.1.6.2. Laboratuvar Testleri

2.1.6.2.1. Serum CA125

Ca125, endometriumu da kapsayan çöломik epitel derivelerinin hücre yüzeyinde bulunan bir antijendir. Glikoprotein üzerinde antijenik belirleyici faktör olarak bulunan Ca125; fallop tüp epiteli, endometrium, endoserviks, plevra ve periton gibi bir çok dokuda tanımlanmıştır. Müsinöz olmayan epitelyal over karsinomlu kadınların izlenmesinde yararlıdır. Endometriozis tanısı için, elde bir kan testi mevcut değildir. Ancak Ca125 düzeyi, özellikle orta ve ciddi endometriozisli hastalarda yüksektir. Tarama testi olarak kullanılması için sensitivitesi düşük olmakla birlikte tedaviye yanıt ve rekürrens için iyi bir belirteç olabilir. Yüksek değerler medikal tedavi ile azaltılabilse de tedavinin kesilmesi ile beraber hemen tedavi öncesi değerlerine ulaşır; bu durumda klinik kullanımı sınırlar. Serum Ca125 düzeyi benign adneksiyel kistlerin endometriotik olup olmadığını belirleyebilir. Ca125 ayrıca erken gebelik, pelvik inflamatuvar hastalık, myom ve menstrüasyon sırasında da yükselebilir.

Ca125 düzeylerinin orta ve şiddetli endometrioziste artış sebebi açık değildir. Endometriozis lezyonlarının normal endometriuma göre daha fazla miktarda Ca125 içerdiği ve beraberindeki enflamasyonun Ca125'in dökülmesinde artışa yol açtığı hipotezi ortaya konmuştur. Ayrıca normalde peritoneal kaviteden dolaşıma sınırlı miktarda antijen diffüzyonunu sağlayan bir bariyer olan peritonun, endometriotik implant bölgelerinde hasarlanmış olması da dolaşıma daha fazla Ca125 salınmasına neden olmaktadır[51].

2.1.6.2.2. Diğer Serum Belirteçleri

Antijenik glikoprotein olan Ca19-9, endometriozis şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu gösterilen bir serum belirteçidir[52]. Serum düzeyleri 2 pg/ml'nin üstünde interlökin-6 (IL-6) (%90 duyarlılık ve %67 özgüllük) ve periton sıvı düzeyleri 15 pg/ml üstünde olan tümör nekrozis faktör- α (%100 duyarlılık ve %89 özgüllük) endometriozis ayırımında kullanılabilir[53].

2.1.6.3. Tanısal Görüntüleme

2.1.6.3.1.Sonografi

Endometriozis tanısında hem transabdominal hem transvajinal sonografi yaygın olarak kullanılmaktadır. Sonografi endometriomanın saptanmasında doğru ve güvenilir bir yöntem olsa da, yüzeysel endometriozis veya endometriotik yapışıklıkların görüntülenmesinde yetersizdir. Endometriomaların çapları 20 mm veya daha fazla ise, çoğu zaman tanısı yeterli duyarlılıkta transvajinal ultrasonografi ile konulabilir. Endometriomalar sıklıkla düşük-düzey internal eko içeren kistik yapılardır ve nadiren kalın septalı, kalın duvarlı ve kist duvarında ekojenik odaklar şeklinde olabilir[54, 55].

2.1.6.3.2.Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, endometriozis tanısında invazif olmayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Endometrioma T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens kitle olarak görünür ve T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens görülme eğilimindedir[56]. Endometriomayı çevreleyen ve kontrast uygulamasından sonra, sıklıkla artan hipointens halka görünür.

2.1.6.4 .Tanısal Laparaskopi

Endometriozisin tanısında altın standart laparaskopi ile lezyonun gözle görülmesidir. Genellikle laparaskopi hem en önemli tanı, hem de en önemli tedavi yöntemidir. Opere edilen bir hastada endometriozisin tüm morfolojik şekilleri gözlenebilir.

Diagnostik laparaskopi sırasında pelvik ve abdominal kavite endometriozis varlığı açısından sistemik olarak araştırılmalıdır. Bu inspeksiyon barsak, mesane, uterus, tüpler, overler, cul-de sac ve broad ligamentin künt bir prob ile palpasyonunu kapsamalıdır. Laparoskopideki karakteristik bulgular, peritonun serozal yüzeyinde tipik barut yanığı şeklindeki lezyonlardır. Bunlar siyah, koyu kahverengi veya mavimsi nodüller veya değişken derecede fibrozis ile çevrili eski hemoraji içeren küçük kistlerdir.

Endometriozis kırmızı implantlar (peteşial, veziküler, polipoid, hemorajik, alev benzeri) seröz veya berrak veziküller, beyaz plaklar veya skarlaşma, sarı kahverengi peritoneal diskolorasyon ve subovarian adhezyonlardan oluşan lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilir[57].

Laparoskopik izlenimin histolojik konfirmasyonu sadece atipik lezyonlar için değil aynı zamanda vakaların %24'ünde histolojik olarak negatif rapor edilen tipik lezyonlar için de endometriozis tanısı yönünden gereklidir[58]. Derin endometriozisin hafif formları endometriotik lezyonun altında palpasyon ile veya görünüm olarak normal peritoneum altında palpabl kitlenin bulunması ile özellikle posterior cul-de sacta saptanabilir. Ovarian endometriozis tanısı her iki overin bütün yüzeylelerinin dikkatli inspeksiyonu ile hızlandırılabilir, ileri derecede hastalık durumunda adhezyonların mevcudiyetinde bu işlem zor olabilir. Süperfisyel ovarian endometriozisde, lezyonlar hem tipik hem de küçüktür. Büyük ovarian endometriotik kistler (endometrioma) sıklıkla overin ön yüzünde lokalize olur ve retraksiyon, pigmentasyon ve posterior peritona adhezyon ile beraberdir. Ovarian endometriotik kistler kalın, visköz koyu kahverengi sıvı (çikolata mayi) içerir ki, bu önceki intraovarian hemorajiden kaynaklanan hemosiderinden oluşur[59, 60]. Böyle bir sıvı, hemorajik korpus luteum kistleri veya neoplastik kistlerde de bulunabileceğinden, biopsi, hatta histopatolojik onay için kistin çıkarılması gerekebilir.

2.1.7. Patolojik İnceleme

Mikroskopik olarak endometriotik implantlar, hemosiderin yüklü makrofajlar içeren veya içermeyen endometrial bezler ve stromadan oluşurlar[59]. Ötopik ve ektopik endometrial stroma dokusu benzerdir. İmplantlarda, normal endometriyumda spiral arteriollere benzeyen küçük arterioller bulunur. İnterstisiyel hemoraji ile birlikte kan ürünleri ve hemosiderin-laden makrofajları sık görülür. Eskimiş endometriotik implantlarda fibrozis oluşabilir. Bu histolojik bulgu sadece fibroblast çoğalması ve hemosiderin pigment depolanması olan endometrioma iç çeperinde sıklıkla izlenir.

Biopsi almadaki problemler (küçük veziküller), doku işlemlerindeki değişkenlik (seri kesitler yerine step veya parsiyel), yalancı negatif sonuçlara götürebilir. Endometrial stroma, endometriotik bezlerden daha çok endometriozis karakterlerine sahip olabilir. Hemosiderin yüklü makrofajlar veya hemorajili endometrial stroma içeren stromal endometriozis, patogeneizde çok erken bir olayı ifade eder[61]. Farklı tiplerde lezyonlar, değişik derecede proliferatif veya sekretuar glandüler aktiviteye sahiptir. Vaskülarizasyon, mitotik aktivite ve endometriozis lezyonlarının üç boyutlu yapısı

anahtar faktörlerdir. Derin endometriozis, yoğun fibröz ve düz kas dokusunun içinde bezler, stromanın proliferasyonu ile karakterize spesifik tip pelvik endometriozis olarak tanımlanır[62].

2.1.8. Sınıflama

İlk olarak Amerikan Fertilite Derneği (AFS) tarafından 1975'te oluşturulan ve daha sonra Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (American Society for Reproductive Medicine = ASRM) tarafından yeniden tanımlanan sınıflama sistemi son olaral AFS tarafından gözden geçirilmiştir. İmplantların görünümü, boyutu, peritoneal ve ovarian implantların derinliği, adneksiyel adhezyonların varlığı, yaygınlığı ve tipi ile cul-de sac obliterasyonuna göre puanlama yapılmaktadır[63] . Bu sistemde endometriozis evre 1 (minimal), evre 2 (hafif), evre 3 (orta) ve evre 4 (ciddi) olarak sınıflandırılmıştır. Bu sistem endometriozis hastalığını yansıtır, fakat ağrı veya infertiliteyi göz önünde bulundurmaz, ayrıca gözlemciden kaynaklanan ve gözlemciler arası belirgin farklılıklar söz konusu olabilir. Hastalığın aktivite parametrelerini kapsayan bir klasifikasyon sistemi düşünülmüştür. Yine de AFS'nin revize edilmiş endometriozis klasifikasyonu, spontan evölüsyonu değerlendirmek ve terapötik yaklaşımları karşılaştırmak için uluslararası olarak kabul edilmiş tek sınıflandırma sistemidir.

Tablo 3:Amerikan Fertilité Topluluğunun Oluşturduğu Değiştirilmiş Endometriozis Kalfikasyonu.^a

Endometriozis	<1 cm	1-3 cm	> 3 cm
Periton			
Süperfisial	1	2	4
Derin	2	4	6
Over			
Sağ Süperfisial	1	2	4
Sağ Derin	4	16	20
Sol Süperfisial	1	2	4
Sol Derin	4	16	20
Posterör Cul-De-Sac Obliterasyonu	Parsiyel		Komplet
	4		40
Adhezyon	<1/3 çevrili	1/3 – 2/3 çevrili	>2/3 çevrili
Over			
Sağda İnce	1	2	4
Sağda Yoğun	4	8	16
Solda İnce	1	2	4
Solda Yoğun	4	8	16
Tuba			
Sağda İnce	1	2	4
Sağda Yoğun	4 ^b	8 ^b	16
Solda İnce	1	2	4
Solda Yoğun	4 ^b	8 ^b	16

^a- Ağırlık planlama sistemini temel alan, endometrium tutulumunun derece veya evresinin gösterilmesi.

Puanlama sistemine göre:

Evre I (Hafif hastalık) 1-5 puan

Evre II (İlimli hastalık) 6-15 puan

Evre III (Orta Dereceli hastalık) 16-40 puan

Evre IV (Şiddetli hastalık) >40 puan

^b- Fallop tüpü sonundaki fimbrialar tamamen kapalıysa puanlama 16 ile değiştirilir

2.1.9. Tedavi

Tedavi, hastalığın etkisi ve tedavinin hayat kalitesi üzerine etkisini içerecek şekilde klinik bütünlük içinde kişiselleştirilmelidir. Klinik profilden (subfertilite, ağrı, asemptomatik) bağımsız olarak endometriozis tedavisine başlanmalıdır. Çünkü tanı konulduktan sonraki 1 sene içerisinde hastaların %30-60'ında endometriozis ilerleme eğilimindedir ve hangi hastalarda ilerleme olacağını tahmin etmek mümkün değildir. Endometriotik implantların cerrahi veya medikal tedavisi ile eliminasyonu sadece geçici rahatlama sağlar. Bu nedenle amaç, endometriotik lezyonları elimine etmekle beraber hastalıkla sıklıkla beraber olan sekeli (ağrı ve subfertilite) tedavi etmektir.

2.1.9.1 Cerrahi Tedavi

Endometriozisi olan çoğu kadında reproduktif fonksiyonun korunması amaçlanır. Bu nedenle en az invaziv ve en az maliyeti olan efektif yöntem kullanılmalıdır. Tedavinin amacı tüm görülebilen endometriotik lezyonları ve beraberindeki adezyonları -peritoneal lezyonlar, overyan kistler, derin rektovajinal endometriozis- eksize etmek veya koagüle etmek ve normal anatomiye restore etmektir. Çoğu kadında laparaskopi kullanılabilir ve bu teknik maliyeti, morbiditeyi ve postoperatif adezyonların rekürrens olasılığını azaltır. İleri evre hastalığı olan hastalarda, laparoskopik prosedür uygulanmayan ve fertilitenin korunmasının artık gerekli olmadığı hastalarda laparotomi düşünülmelidir.

Yüzeysel overyan lezyonlar vaporeze edilebilir. Büyük (>3 cm çapta) overyan endometrioma aspire edilmeli, takip eden insizyonla, overyan korteksten kist duvarı çıkarılmalıdır. Rekürrensi önlemek için endometriomanın kist duvarı çıkarılmalı ve normal overyan doku korunmalıdır. Randomize kontrollü bir çalışmada kistektomi ile cerrahi drenaj ve endometriomanın iç tabakasının bipolar koagülasyonunu karşılaştırmıştır. Kistektomi ile -drenaj ve koagülasyona kıyasla- daha az pelvik ağrı oranları görüldüğü, toplam gebelik oranları 24 aylık izlem boyunca daha yüksek olduğu saptanmıştır[64].

Ooferektomi veya total histerektomi gibi radikal işlemler sadece ciddi durumlarda endikedir. Laparoskopik veya daha sık laparotomi ile yapılabilir. Endometriozis nedeniyle oluşan ağrı tedavisi için histerektomi yapıldığında 30 yaşından daha küçük olanlarda daha ileri yaş grubundakilerle karşılaştırıldığında rezidüel semptomlar, organ kaybı hissi ve ağrının tekrarlama oranları daha fazla olmaktadır. Eğer histerektomi yapıldıysa buna ooferektomi de eklenmelidir, aynı zamanda görülen tüm odaklar eksize edilmelidir. Endometriozis nedeniyle histerektomi olan, fakat overleri bırakılan kadınlar,

beraberlerinde bilateral ooforektomi olan kadınlara kıyasla 6 kat daha fazla tekrarlayan kronik pelvik ağrı ve 8 kat daha fazla ek cerrahi gereksinimi duyarlar[65].

İnfertiliteyi ortadan kaldıran cerrahinin başarısı endometriozis şiddeti ile direkt ilişkilidir. Retrospektif bir çalışmada cerrahi tedaviden 12 ay sonraki kümülatif gebelik oranları evre 1, 2, 3 ve 4 hastalık için sırasıyla %39, %31, %30 ve % 25 olarak saptanmıştır. 4 cm den büyük overyan endometriomaların laparoskopik olarak çıkarılması drenaj ve koagülasyonla karşılaştırıldığında fertilitiyi iyileştirmektedir. Minimal-hafif endometriozisi olan hastalarda cerrahi tedavinin yeri tartışmalıdır. Minimal ve hafif endometriozisi olan infertil hastalarda laparoskopik cerrahinin fekunditeyi artırdığı saptanmıştır[57]. İtalya'dan bildirilen çok merkezli bir diğer çalışmada benzer bir yöntem takip edilmiş olup minimal-hafif endometriozisi olan infertil hastalarda cerrahinin fertilité üzerine olumlu etkisinin olmadığı bulunmuştur.

2.1.9.2 Medikal Tedavi

Medikal tedavi ile fekundite artmayacağından ve hastalık ortadan kalmayacağından dolayı endometriozise bağlı infertilitesi olan hastalarda medikal tedavi kontrendikedir. Medikal tedavinin tek geçerli endikasyonu geçici olarak ağrının giderilmesidir. Geleneksel medikal tedaviler yalancı gebelik veya yalancı menopoz durumu sağlayarak geçici amenore oluşturur.

2.1.9.2.1. Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Bu ajanlar, siklooksijenaz izoenzim 1 ve 2'yi (COX-1 ve COX-2) inhibe eder ve bu grup içindeki selektif COX-2 inhibitörleri, COX-2 izoenzimini selektif olarak baskılar. Bu enzimler, endometriozise bağlı ağrı ve inflamasyonunda yer alan prostoglandin sentezinden sorumludur. Endometriozis dokusunun ötopik endometriumdan daha fazla COX-2 eksprese ettiği saptanmıştır[66]. Bu nedenle, prostoglandin düzeylerini azaltmayı amaçlayan bu tedaviler, endometriozise bağlı ağrının hafifletilmesinde rol oynayabilir.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, pelvik ağrı ve primer dismenoresi olan kadınlarda sıklıkla ilk seçilecek tedavidir. Dismenore ve pelvik ağrısı olan kadınlarda sık kullanılan oral nonstreoid antiinflamatuvar ilaçlar Tablo 4' de gösterilmiştir[67]. Uzun süreli COX-2 inhibitörlerinin kullanımına bağlı kardiovasküler riskler nedeniyle, bu ilaçlar mümkün olduğunca en düşük dozda ve en kısa süreli olarak kullanılmalıdır[68].

Tablo 4:Endometriozise Bağlı Dismenore Tedavisinde Sık Kullanılan Oral Nonsteroid Antiinflatuar İlaçlar

Jenerik ismi	Doz	Yan etkiler
Ketoprofen	Günde 4 kez 50 mg	Bulantı, epigastrik ağrı, GİS kanama, kabızlık
Naproksen	Başlangıçta 500 mg sonra günde 4 kez 275 mg	Bulantı, epigastrik ağrı, GİS kanama, kabızlık
Naproksen sodyum	Başlangıçta 550 mg sonra günde 4 kez 275 mg	Bulantı, epigastrik ağrı, GİS kanama, kabızlık
İbuprofen	4-6 saatte bir 400 mg	Bulantı, epigastrik ağrı, GİS kanama, kabızlık
Mefenemik asit	Menstruasyonda başlanır ve 3 gün devam edilir, başlangıçta 500 mg, sonra her 6 saatte bir 250 mg	Bulantı, epigastrik ağrı, GİS kanama, kabızlık

2.1.9.2.2. Kombine Oral Kontraseptifler

Bu ilaçlar, gonadotropin salınımını engelleyerek, menstrüel kan akımını azaltarak ve implantları desidualize ederek etki gösterir. Siklik tedavi ile ağrıları azalmayan kadınlarda, devamlı uygulama menstrüasyon sıklığına azaltacağından tercih edilebilir[69, 70].

2.1.9.2.3. Progesterinler

Progesterinler, östrojenlerin endometrium üzerindeki etkilerini antagonize eder ve başlangıçta desidualizasyona ve sonuçta endometriumda atrofiye neden olurlar. Progesterinler; oral progesterinler, depo medroksiprogesteron asetat (DMPA), levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (LNG-RİA) ve yeni selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM) dir.

MPA'nın 6 ay boyunca günlük 100 mg oral kullanımıyla yapılan bir çalışmada pelvik ağrı ve ağrılı defekasyonun anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir[71]. Yüksek doz MPA'nın yan etkileri akne, ödem, kilo alımı ve düzensiz menstrüel kanamadır. MPA pratikte günlük 20 mg dan 100 mg a kadar olan dozlarda kullanılabilir ya da her üç ayda bir 150 mg depo şeklinde intramusküler yapılabilir.

Noretindron asetat (NETA), endometriozis tedavisinde kullanılan sentetik bir 19-nortestesteron progesterinidir. Bir çalışmada NETA'yı başlangıçta günlük oral 5 mg uygulamış ve günlük maksimum 20 mg'a ulaşana kadar günde 2.5 mg arttırmışlardır. Dismenore ve pelvik ağrıda yaklaşık %90 azalma bulmuşlardır[72].

Levonorgestrel-salgılayan rahim içi araç sistemi (LNG-RİA) geleneksel olarak kontrasepsiyon ve disfonksiyonel uterin kanamalar için kullanılmaktadır. Son zamanlarda, LNG-RİA endometriozis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. LNG-RİA, endometriuma doğrudan levonorgestrel salgılar ve 5 yıla kadar etkilidir. Gözlemsel bir

çalışma, LNG-RİA kullanan endometriozisli hastalarda yakınmaların düzeldiğini ve bu düzelmenin 30 ay kadar devam ettiğini göstermiştir[73].

2.1.9.2.4. Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri

Progesteron reseptör ligandı olan bu ilaçlar, hem agonist hem antagonist etki ederler[74]. Genel bir SPRM olan mifepriston (RU486) baskın olarak antiprogesteron etkisi olan bir abort ilacıdır. Endometriozisli kadınlarda da çalışılmış ve oral 50 mg günlük dozlarda 6 ay süreli kullanıldığında pelvik ağrı ve endometriozisi azalttığı bulunmuştur [75]. Asoprisnil, endometrial atrofi ve amenoreye neden olan bir SPRM'dir.

2.1.9.2.5. Androjenler

Danazol, 17- α -etininil testosteronun izoksazol türevi olan sentetik bir androjendir. Baskın olan etki mekanizması, midsiklus lüteinizan hormon (LH) zirvesini baskılamak ve kronik anovulatuvar bir durum oluşturmaktır [76]. Danazol, SHBG üzerindeki reseptör alanlarına bağlanarak serbest serum testosteron düzeyini artırır. Ayrıca doğrudan androjen ve progesteron reseptörlerine de bağlanır. Sonuç olarak danazol; hipoöstrojenik, hiperandrojenik bir ortam oluşturarak endometriotik implantlarda atrofi oluşturur [77].

Günlük 3 kez oral olarak verilen 200 mg danazolun 6 aylık tedavi sonrası, endometriotik implantların ve pelvik ağrı yakınmalarının azalmasında plaseboda daha üstün olduğu kanıtlanmıştır [71]. Önerilen danazol dozu günlük 600 ile 800 mg'dir. Ama bu dozda androjenik yan etkiler gelişir.

Gestrinon; antiprogestajenik, antiöstrojenik ve androjenik etkileri olmasına rağmen, baskın olarak progesteron çekilme etkisi oluşturarak östrojen ve progesteron reseptör sayısını azaltır. Gestrinonun etkinliği, danazolünkiyle aynıdır ve endometriozise bağlı ağrını hafifletilmesi bakımından GnRH agonistleri ile benzerdir [78].

2.1.9.2.6. GnRH Agonistleri

Sürekli, pulsatil olmayan GnRH uygulayımı hipofizde desensitizasyona, sonuçta overde steroidogenezin durmasına neden olur[79]. Bu özellikler, GnRH agonistlerinin endometriozis tedavisinde farmakolojik kullanımına olanak sağlar.

Çok sayıda çalışma, cerrahi olarak doğrulanmış endometriozisli kadınlarda ağrı yakınmalarının giderilmesinde, GnRH agonist tedavinin etkinliğini göstermiştir. Randomize kontrollü çalışmalarında plasebo ile depo leuprolid asetatı karşılaştırmış ve

pelvik ağrı şiddetinde anlamlı azalma bulunmuştur[80]. GnRH agonisti olan buserelin ile 6 ay süreyle izlemde de benzer sonuçlar elde edilmiştir[81] .

2.2. Ağrı

2.2.1. Tanım

Latince ceza, işkence, intikam anlamında “poena” sözcüğünden gelen ağrı (pain), tanımı oldukça güç bir kavramdır. Subjektif bir algılama olan ağrının çok farklı tanımları yapılmıştır.

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre; ağrı, vücudun belli bir bölgesinden kaynaklanan, kuvvetli bir doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, insanın geçmişte edindiği, subjektif, primitif protektif deneyimleri ile ilgili, sensoryal, hoş olmayan emosyonel bir duyum, davranış şeklidir[82].

Ağrı her zaman kişiye özeldir. Bu nedenle kişiden kişiye büyük farklılıklar taşır. İnsanoğlu doğduğu andan başlayarak birçok uyarana karşı karşıya gelir. Dini, dili, cinsiyeti, kültürü onun emosyonel yapısını oluşturur. Objektif, uyarıların yani sıra bu subjektif özellikleri onun ağrı eşiği adını verdiğimiz, ağrıya karşı yanıtında önemli rol oynar. İşte bu yüzden ağrılı bir uyarana karşı yanıtta kişiden kişiye farklılıklar görülür.

2.2.2. Ağrı Sınıflaması

Ağrıyı değişik biçimlerde sınıflamak mümkündür. Ağrının sınıflanması ağrıya yaklaşımda önemli noktalardan birisidir. Ağrının daha ayrıntılı olarak ele alınması, değerlendirilmesi bu sınıflamalarla daha da kolaylaşmaktadır. Ağrıyı:

- a. Fizyolojik - klinik,
- b. Kaynaklandığı bölgeye göre,
- c. Mekanizmalarına göre,
- d. Süresine göre, sınıflamak mümkündür.

Fizyolojik ağrı, yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıttır. Ateşten ya da vücuda zarar verecek, tahribata yol açacak uyarılardan kaçmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte bir kaçma kurtulma reaksiyonu başlar. Bu nedenle fizyolojik ağrı vücut için hem bir koruma hem de uyarı sistemidir.

Klinik ağrı ise olaya birçok fizyopatolojik süreç katılır. Deri ve başka dokulardaki ağrı reseptörlerinin tümü serbest sinir uçlarıdır. Uyarılar bu reseptörlerle

spinal korda taşınır, oradanda spinotalamik yollarla beyne iletilir. Ağrı duyulur, düşünce bilgi ve geçmiş deneyimlere dayanılarak ağrı kaynağının yeri bulunur ve davranış geliştirilir.

Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı sınıflandırması somatik, visseral, sempatik ağrı biçiminde yapılır. Somatik ağrı, daha çok somatik sinir lifleriyle taşınan ağrıdır. Ani olarak başlar, keskindir, iyi lokalize edilir, batma, sızlama, zonklama tarzındadır. Sinirlerin yayılım bölgesinde algılanır. Genellikle travma, kırık, çıkık gibi durumlarda görülen ağrı somatik ağrı olarak adlandırılır. Visseral ağrı, iç organlardan kaynaklanan ağrılardır. İç organlardan kaynaklanan ağrılar genellikle künttür, yavaş artar, kolay lokalize edilemez, başka bölgelere doğru yayılır, yansıma bölgeleri vardır.

Sempatik kökenli ağrılar sempatik sinir sisteminin işin içerisine girdiği/tutulduğu ağrılardır. Sempatik kökenli ağrılar diğer ağrılara göre daha farklı özellikler taşır. Primer hastalık geçtikten bir süre sonra, haftalar hatta aylar sonra başlar, şiddeti gittikçe artar. Deri hassas ve soğuktur. Soğuk ortamda daha da artar.

Mekanizmalarına göre ağrı nosiseptif ağrı, nöropatik ağrı, deaferantasyon ağrısı, reaktif ağrı, psikosomatik ağrı olarak sınıflanabilir.

Süresine göre ağrıyı, akut ve kronik ağrı olarak sınıflayabiliriz. Akut ağrı ani başlar ve hastanın hekime başvurması için bir uyarı işlevi görür. Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir.

Akut ağrılı hastalığın olağan seyrinden veya bir yaralanmanın iyileşme süresinden çok daha uzun aylar, hatta yıllar boyu, aralıklarla devam eden ağrıya kronik ağrı adı verilir. Çeşitli kronik ağrılar akut ağrılardan daha farklı bir biçimde, endüstri toplumlarının sağlık sistemlerinde tedavi maliyetlerini yükselten bir ekonomik boyut içerir hale gelmektedir. Dünyada her yıl kronik ağrıya bağlı olarak 700 milyon işgünü ve 60 milyar dolar zarar meydana geldiği tahmin edilmektedir.

Kronik ağrıya bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli diğer bozukluklar kronik ağrıyı bir hastalık tablosu haline getirmektedir.

Kronik ağrılara bağlı olarak:

- Halsizlik ve bitkinliğe bağlı olan uyku bozuklukları,
- Libido ve seksüel aktivite azalması,
- İştahsızlık ve kilo kaybı,
- Kabızlık,
- Psikomotor bozukluklar,
- İrritabilite artışı,

· Hareketliliğin azalmasına bağlı eklem bozuklukları gibi semptomlar da ortaya çıkar.

Kronik pelvik ağrının (KPA) kabul edilmiş bir tanımı olmamakla beraber, sadece menstrüasyon ve cinsel birleşmeyle ilişkili olmayan, alt abdomen ve pelvise lokalize, en az 6 ay süreyle devam eden sürekli ya da ara ara ortaya çıkan, ağrıdır.

Kaynaklandığı bölgelere göre ağrı sınıflandırması

1. Somatik,
2. Visseral,
3. Sempatik ağrı

Mekanizmalarına göre ağrı aşağıdaki biçimde sınıflanabilir:

1. Nosiseptif ağrı
2. Nöropatik ağrı
3. Deaferantasyon ağrısı
4. Reaktif ağrı
5. Psikosomatik ağrı biçiminde yapılıır.

2.2.3. Ağrının Değerlendirilmesinde Ölçek Kullanımı

Ağrının en kolay değerlendirme yolu hastaya ağrısının olup olmadığını sormaktır. Ancak sadece ağrının “var” ya da “yok” olması değerlendirme için yeterli değildir. Değerlendirme sonrasında ağrının şiddeti, tipi, özelliği, lokalizasyonu, zamanla ilişkisi ağrıyı azaltan ve arttıran faktörler gibi özelliklerinin de bilinmesi gerekmektedir. Ağrı şiddetinin değerlendirilmesi tedavi şeklinin ve etkinliğinin belirlenmesine katkıda bulunur[83].

2.2.3.1. Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

- a. Visual analogue scale (VAS)
- b. Sözel tarif skalaları (verbal descriptor scales-VDS)
- c. Sayısal değerlendirme skalaları (numerical rating scale-NRS)
- d. Yüz ifadesi skalası (face scale – FS)
- e. Analog renkli devamlı skala (analog chromatic continuous scale-ACCS):
- f. Dermatomal ağrı çizimi

2.2.3.2. Multiple Ölçütlü veya Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

- a. McGill ağrı anketi (McGill pain questionnaire-MPQ)
- b. Dartmouth ağrı anketi (Dartmouth pain questionnaire-DPQ)
- c. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (memorial pain assesment card-MPAC)
- d. Ağrı algılama profili (pain perception profile-PPP)
- e. Karşıt yöntem karşılaştırması (cross-modality matching-CMM)

Ağrının yapısı subjektif olduğundan ağrı şiddetinin belirlenmesinde kişinin kendi değerlendirmesi esastır[84]. Ağrının şiddetinin ölçülmesinde sözel kategori ölçeği, sayısal ölçekler ve görsel kıyaslama ölçeği kullanılabilir [85]. Tek boyutlu yöntemler, daha çok ağrının şiddeti ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. Bu yöntemler, visual analog skala (VAS), kategori derecelendirme skalaları ve sayısal derecelendirme ölçekleridir.

VAS başlangıcında ağrı yok ve sonunda olabilecek en şiddetli ağrı nitelemeleri olan 10 santimetrelik yatay bir çizgiden oluşur. Hastadan ağrı şiddetini bu çizgi üzerinde işaretleyerek belirlemesi istenir. İşaretlenen noktanın başlangıç noktasına olan uzaklığı ağrının sayısal olarak ölçülmesini sağlar. VAS basit ama etkili bir ağrı belirleme yöntemidir[86].

Ağrı Yok Olabilecek en şiddetli ağrı
0 _____ 10

Vizüel analog skala (10 cm)

2.2.4. Ağrı Anamnezi

Anamnez sırasında ağrının yeri, yayılımı, süresi, sıklığı, seyri, şiddeti, arttıran ve azaltan faktörler, ağrıyla birlikte bulunan diğer belirtiler ve daha önce uygulanan tedavi yöntemleri ve sonuçları öğrenilmelidir[85]. Ağrılı hastadan öykü alırken sistematik bir yaklaşım benimsenmelidir. Anamnezin bu yolda sistematize edilmesi özellikle hastaların duygu ve düşüncelerini, hatta endişelerini daha iyi ifade etmede faydalı olabilir. Bu amaca yönelik hazır bir sorgulama formu "International Pelvic Pain Society" derneğinin web sitesinde bulunmaktadır. Hastayla ilk görüşmede çeşitli sistem kategorilerine göre (jinekolojik, gastrointestinal, muskuloskeletal, myofasial, psikolojik, üriner sistem...) hazırlanmış anketin doldurması istenebilir. Hastanın evde doldurulmasının istenmesi zaman tasarrufu ve detaylı bilgi edinilmesi açısından

faydalıdır. Bu tip bir yaklaşım ilk kez pelvik ağrılı hastalardan bilgileri elde etmek için bir seri form geliştiren Kresch tarafından tanımlanmıştır. Pelvik ağrılı hastaların değerlendirilmesinde bu tip formların kullanılmasının çok yararlı olduğu görülmüştür. Formlar, hastadan detaylı öykü alınmasını sağlar ve elde edilen bilgilerin tedavi öncesi ve sonrası durumlarının karşılaştırılmasında kullanılabilir. Literatürde orjinal Kresh modelinden elde edilen ancak hastanın daha bireysel ve bütüncül ele alınmasını sağlamak amacıyla 0-10 skalasıyla değerlendirilen 5 serilik formun kullanılması önerilmektedir [87].

Ağrının şiddetinin belirlenmesi bu hastaların değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Hafif, orta veya şiddetli ağrı gibi kavramların kullanılması yeterince etkili ve duyarlı kavramlar olmayıp bunların değerlendirilmesinde daha duyarlı testlerin kullanılması objektif takip için de önemlidir. Bunun için günümüzde bazı ağrı skalaları kullanılmaktadır. Bu ağrıların ne kadar sürdüğü kişinin hayatını ve aktivitesini ne kadar etkilediği de öğrenilmeli ve kaydedilmelidir. American Fertility Society (AFS), endometriozisli hastalarda ağrıyı değerlendirmek için McGill Ağrı Soru Formu'nu (Hafif, rahatsız edici, şiddetli çok şiddetli, dayanılmaz) kullanır. AFS, McGill Ağrı Soru Formu'nda 1-5 rakamlarıyla belirtilen değerler yerine A-E arası harfleri belirteç olarak kullanır. Ağrının şiddetinin ölçülmesinde sözel kategori ölçeği, sayısal ölçekler ve görsel kıyaslama ölçeği kullanılabilir.

Ağrının zamanla ilişkisinin belirlenmesi yararlıdır. Hastadan ağrısının şiddetini, zamanını, kullandığı ilaçları, ilişkili faktörleri kaydettiği bir günlük tutması istenebilir [87]. Hastanın 2-3 siklüs boyunca ağrı günlüğü tutması ağrıyı şiddetlendiren faktörleri veya ağrının zamanla ilişkisini belirlemeye yardımcı olur. Eksiksiz bir kayıt ilk ve sonraki kontrollerde yararlıdır. Hastadan 0-ağrı yok, 10-dayanılmaz ağrıyı ifade etmek üzere 0-10 skalasını kullanarak ağrısını günlüğe kaydetmesi istenir.

Tablo 5:Aylık Ağrı Takvimi

Gün	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Tarih																															
Jinekoloji																															
Adet																															
İlaç																															
Pelviste Kramp																															
Diğer bölgelerde kramp																															
Solda pelvik ağrı																															
Sağda Pelvik ağrı																															
Alt orta hatta pelvik ağrı																															
Diğer pelvik ağrı																															
Cinsel ilişki sırasında ağrı																															
Cinsel ilişki sonrasında ağrı																															
Gastrointestinal																															
Dışkılama öncesinde ağrı																															
Dışkılama sırasında ağrı																															
Dışkılama sonrasında ağrı																															
Genitoüriner																															
Üriner şikâyetler																															
a.Ağrı																															
b.Sıkışma																															
c.Sık idrara çıkma																															
Psikolojik																															
Depresyon																															
Kızgınlık																															
Endişe																															
Kas İskelet																															
Sırt ağrısı																															
Genel ağrı																															
Myofasyol																															
Karın duvarında ağrı																															
Adetler: (0-Hiç -----10-Dayanılmaz ağrı) Belirti ve/veya şikayetlerin derecesi: (0-Belirti yok -----10 Deneyimlediğim en kötü belirti)																															
İlaç kullandı iseniz yazınız:																															

Carter JE (2008c) Chronic pelvic pain diagnosis and management. Monthly pain calendar

<http://www.obgyn.net/english/pubs/features/carter/monthly-painpdf>

2.3. Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Araç (Mirena)

LNG-RİA (Shering ®) başlangıçta sadece kontrasepsiyon için önerilmesine rağmen ek olarak normal periyotlu ve menorajisi olan kadınlarda da kullanılmaktadır. Son dönemlerde adenomyozis ve endometriozis gibi benign jinekolojik hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır. Uterin kavite içerisine salınan günlük düşük doz, sadece endometriumda yüksek ve sabit levonorgestrel konsantrasyonlarına yol açar. Bu dokulardaki sabit konsantrasyonlar sistemik etkili ajanlarla elde edilenden çok daha yüksektir. Endometrium supresyonu etkisi 5 yıl boyunca korunmaktadır[88-90].

LNG-RİA, dikey bir sap etrafında steroid rezervuarlı basit bir plastik T şeklinde baryum sülfat içeren bir araçtır. Bu rezervuar, polidimetilsiloksan elastomerle karıştırılan 52 mg levonorgestrel'den yapılan bir koldan oluşmaktadır. Bu kol dikey sapı çevreler ve 24 saatte 20 mikrogram salınımı sağlayan bir zarla kaplıdır. Levonorgestrel 19 nortestosteron progestindir. Önerilen kullanımı 5 yıldır. Kullanımın 6. yılında araç çıkarılmalı ve yenisi yerleştirilmelidir.

LNG-RİA kullanımı sırasında görülen en sık yan etki menstruel kanama düzeninin değişmesidir. Lekelenme, adet kanamasının süresinde uzama ya da kısalma, düzensiz adet kanamaları, oligo/amenore, kanama miktarında artma, sırt ağrısı ve dismenore gibi rahatsızlıklar meydana gelebilmektedir. Görülme sıklığı sırasına göre bildirilen yan etkiler; baş ağrısı, alt abdominal ağrı, sırt ağrısı, deri yakınmaları, vaginal akıntı, mastalji ve diğer benign meme hastalıkları, vajinit, depresyon ve diğer ruhsal değişiklikler, bulantı ve ödemdir. Kilo artışı, saç dökülmesi veya yağlanması ve hirsutizm çok az olguda bildirilmiştir. LNG-RİA'nın estrogen preparatları ile birlikte hormon replasman tedavisinde kullanılması sırasında da benzer olgular bildirilmiştir. LNG-RİA kullanıcısında nadiren görülebilecek inflamatuvar pelvik, hastalığı ciddi olabilir. Sistem ya da parçaları uterus duvarını delebilir.

2.3.1. LNG-RİA'nın Yerleştirilmesi

Yerleştirme, menstrüel kanama başlangıcından itibaren 3-10 gün içinde yapılır, fakat kanamanın son gününden 5 gün sonra yapılamaz. Araç, servikal kanaldan geçiş sırasında yerleştirme tüpü içerisinde yer alır. Tüpün ucu servikal kanalın internal osunu geçtikten sonra aracın yan kolları ayrılır. Kolların açılmaya başlaması 15-30 saniye alır ve sonra araç yavaşça fundusa doğru ilerletilir. LNG-RİA'nın ultrason ile fark edilmesi eğitim ister çünkü rezervuar sonografik olarak neredeyse görünmezdir ve sadece gölgesi görülebilir. Yan kollar uterin kaviteden çok yuksekte ayrılırsa açılmazlar ve

aracı ileri itmek myometriuma gömülmesine yol açabilir. Sonraki aylarda uterus kontraksiyonlar aracı myometrium ya da periton boşluğuna doğru ilerletebilir.

2.4. Naproksen Sodyum

Fenilpropionik asit türevleri içinde en uzun etkili olan naproksen sodyum; antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik bir maddedir. Naproksen sodyum prostoglandin sentezini inhibe ederek etki eder. COX-1 ve COX-2 arasında ayırım yapmadan ikisini de inhibe eder[91].

Naproksen sodyum ile yapılan tedavilerde granülositler, bazofiller ve mast hücrelerinden salınan mediatörlerde azalma ile inflamasyonun ortadan kalkması söz konusudur. Ayrıca histamin ve bardikinine karşı damarların hassasiyetini azaltır. Plazma proteinlerine bağlanır ve yarılanma ömrü uzundur. Naproksen sodyum oral verildikten sonra tamamen absorbe olur. Midede bulunan yiyecekler absorpsiyon süresini uzatarak etki eder. Piyasada film kaplı tabletler şeklinde bulunur. 275 mg. olanları içlerinde 250 mg. naproksen ve 25 mg. sodyum bulundurur.

Naproksen sodyum metabolitlerinin hemen hemen tümü üriner sistemle atılırlar. İlacın yaklaşık %30'luk kısmı 6-demetilasyona uğrar ve metabolitlerine dönüşür. Bunun sonucu olarak glukronit ve konjugatları halinde atılır.

Vücutta yarılanma ömrü 1 saattir. Tedavi edici dozda kullanıldığında albüminlere %99 oranında bağlanır. Bu ilaçla orta ve ileri derecede ağrıları olan hastalar üzerinde yapılan çalışmada ilaç kullanımından 1 saat sonra ağrının ortadan kalktığı tespit edilmiştir[91]. Analjezik etkinin ise ilaç alımından 7 saat sonra ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Narkotik bir ilaç değildir ve santral sinir sistemini etkilemez[92].

Naproksen sodyuma duyarlı kişilerde, aktif mide veya duodenum ülseri bulunan hastalarda, ülserasyona ve kanama eğilimi olan hastalarda kontrendikedir. Gastrointestinal komplikasyonları; hafif şiddette dispepsi, gastrik rahatsızlık, bulantı, kusma ve gastrik kanamadır. Santral sinir sistemine olan etkileri; baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, isteksizlik, depresyon ve ototoksitedir. Dermatolojik problemlere nadir rastlanır.

Hafif ve orta şiddetli ağrılarda başlangıç dozu 550 mg olmalıdır. 6 ila 8 saat sonra 275-550 mg. kullanılır. Günlük doz 1375 mg'ı aşmamalıdır.

3.MATERYAL METOD

Ocak 2009-Haziran 2012 tarihleri arasında etik kurul onayı alındıktan sonra Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde opere edilip patolojisi endometriozis gelen 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu dolduruldu. Hastalardan gebelik isteği olanlar kontrol grubuna alındı. Gebelik oluşan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gebelik isteği olmayan hastalara LNG-RİA (mirena- shering ®) ve naproksen sodyum (apranax 275 mg – Abdi İbrahim) uygulandı. Hastaların hiçbiri hormon tedavisi kullanmıyordu, pelvik inflamatuvar hastalığı yoktu. Çalışma prospektif, randomize olarak planlandı. Hastaların değerlendirilmelerinde ve takibinde McGill Ağrı Soru Formu, aylık ağrı takvimi ve visüel analog skalası kullanıldı. Aylık izlemlerle toplam 6 aylık hasta takibi yapılması planlandı. 20 hastaya levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi takıldı, 20 hastaya günlük 4 kez 275 mg naproksen sodyum verildi. 20 hasta kontrol grubu olarak alındı. Hastalara aylık ağrı takvimini nasıl dolduracakları ve visüel analog skala ayrıntılı olarak anlatıldı.

McGill Ağrı Soru Formu (ek-1), dört bölümden oluşmaktadır. Formun girişinde hastanın yaşı, protokol numarası, analjezi tipi, dozu gibi tanıtıcı bilgiler ve hastaya formu tanıtıcı açıklamalar yer alır. Formun birinci bölümünde, hastanın ağrısının etkilendiği vücut bölgesi veya bölgelerini işaretlemesinde kullanılmak üzere ön ve arkadan görünüşü çizilmiş iki vücut resmi vardır. Hastanın ağrısının yerini, vücut şeması üzerinde işaretlemesi ve ağrı derinden geliyorsa “D”, vücut yüzeyinde ise “Y”, hem derin hem de yüzeyde ise “DY” harfi ile belirtmesi istenir. İkinci bölümde, hastanın ağrısını tanımlaması istenir. Hastaya verilen soru formunda ağrıyı duyusal, algısal ve değerlendirme yönünden tanımlayan, 2 ile 6 arasında değişen tanımlayıcı kelimenin yer aldığı 20 kelime grubu vardır. İlk 10 kelime grubu duyusal boyutu, sonraki 5'i algısal boyutu, 16. grup değerlendirmeyi, son 4 grup ise ağrının farklı yönlerini gösteren çok yönlü kelimelerden oluşur. Her grupta ağrıya ilişkin ifade, hafiften şiddetliye doğru artan sırada yer alır. Hasta, her gruptan kendine en uygun olan kelimeyi işaretleyebilir veya eğer uygun değilse grup tümüyle geçilebilir. Her grup puanlanır ve sonunda toplam puan elde edilir. Bunun için ilk sıradaki ifadeye 1, diğerlerine sırasıyla 2, 3, 4 vb. puanlar verilir. Üçüncü bölümde, ağrının zamanla ilişkisi sorulur. Bu bölümde ağrıyı tanımlamaya yönelik ve hastanın seçebileceği kelime grupları vardır. Ayrıca ağrıyı nelerin, hangi pozisyonun, hangi ortamın, hangi ilaçların azalttığı/arttırdığı sorulur. Dördüncü bölümde ise ağrı şiddetini belirlemeye yönelik “hafif” ağrı ile “dayanılmaz”

ağrı arasında değişen beş kelime grubu; ayrıca “yaşanabilir”=”hedef ağrı” olarak da tanımlanan ve hastanın kabul edebileceği veya rahatsız olmadan yaşayabileceği ağrı şiddetini belirlemeye yönelik altı soru yer almıştır[93, 94]. Formun uygulanması yaklaşık 5-10 dakika sürmektedir. KUĞUOĞLU ve ark. (2003), MASF'nin geçerlik ve güvenilirlik çalışmasını yaparak, formu Türkçe'ye uyarlamışlardır. İnceleme sonucunda ölçeğin yüksek iç tutarlılığa sahip olduğu ve yapı geçerliliğinin yeterli olduğu belirlenmiştir[94].

Aylık ağrı takvimi (Tablo 5), jinekolojik, sindirim, üriner, kas-iskelet, myofasial sistemleri ve psikolojik değerlendirme olmak üzere 6 kategoriye içerir. İlk kısım jinekolojik değerlendirmeyi içerir. Hasta, adet zamanını ve periyotlarının hafif, orta, şiddetli olup olmadığını 0-10 skalasını kullanarak kaydeder. Kullandığı ağrı kesici varsa tipi ve miktarını belirtir. Ağrının nerede olduğunu, kramp tarzı ağrıları ve cinsel ilişki sırasında, sonrasında ağrı olup olmadığını kaydeder. Kas - iskelet sistemi, sırt ağrısı ve genel ağrıyı içerir. Sindirim sistemi, dışkılama öncesi, sonrası, sonrası ağrı olup olmadığı yönünde değerlendirilir. Üriner sistem sorunları ağrı, sık idrar yapma ve sıkışma ile ilgili sorulardan oluşur. Psikolojik durum değerlendirilmesinde, kızgınlık, anksiyete ve depresyon ile ilgili sorular yer alır. Hastanın herhangi bir myofasial ağrısı olup olmadığı sorulur (özellikle abdominal duvarda) ve 0-10 skalası ile kaydetmesi istenir[87]. Kliniğe gelmeden 2 haftalık sürede günlük tutması sıklıkla yararlıdır ve hastaya zorluk yaratmaz [85]. Hastaya formu nasıl dolduracağı konusunda bilgi verilir. Formu doldurmaya başladığı tarihi kaydetmesi ve ay boyunca her gün için formu doldurması istenir. Form tanıtıldıktan sonra, hastaya 15 dakika süre verilir ve form üzerinde uygulama yapması sağlanır. Daha sonra, hastanın formdaki soruları ve kaydetme işlemini anlayıp anlamadığı değerlendirilir. Formdaki soruları ve kayıt işlemini anlamışsa tamamlamak üzere eve verilir [87].

Ağrı şiddetini ölçmek için visual analog skala kullanıldı. Bu 10 cm'lik düz çizgi üzerinde "0" ağrısızlığı, "10" ise dayanılmaz ağrıyı tanımlamaktadır. Hasta bunu kendisi tanımlayacağı için geçmişte yaşadığı bir ağrıyı gözünün önüne getirmesi, bunu 10 olarak kabul etmesi ve ona göre ağrıyı değerlendirmesi istendi[95]. Hastalar visüel analog skalayı kullanarak aylık ağrı takvimini doldurdular ve aylık kontrollere geldiler.

İstatistik

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS version 21 programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde normal dağılıma uymadığından ortalamalar arası farkları belirlemek için Freidman Varyans analizini ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Veriler normal dağılmadığından tedavi uygulanan ve kontrol grubunun 1-3 ve 6. aylardaki ağrı düzeylerini karşılaştırmak için Friedman Varyans analizi kullanıldı. Yaş değişkeni normal dağılıma uyduğundan tek yönlü varyans analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya postoperatif patolojisi endometriozis olan 60 hasta alındı. Hastalar 22-48 yaşları arasındaydı. 20 hasta kontrol, 20 hasta naproksen sodyum ve 20 hasta LNG-RİA grubu olarak alındı. LNG-RİA grubunda ortalama yaş 34,75 (25-47), kontrol grubunda 34,50 (24-48), naproksen sodyum grubunda ise 31,05 (22-47) idi. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Gruplar yaş dağılımı açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,13$).

Tablo 6: Çalışmaya Katılan Hastaların Yaş Dağılımı

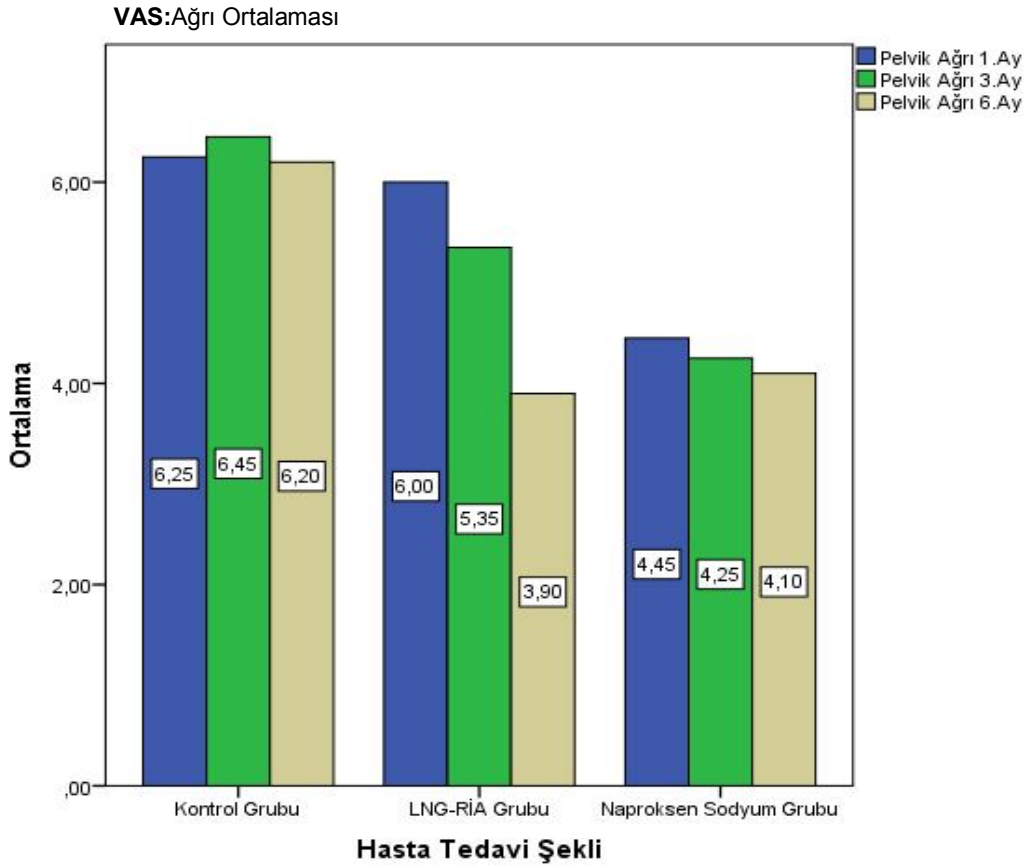
Tedavi	Sayı	Ortalama	SD	Min.	Max.
LNG-RİA	20	34,50	6,55	24	48
Naproksen sodyum	20	34,75	5,68	25	47
Kontrol	20	31,05	6,81	22	47

Kontrol grubunda ve LNG-RİA grubunda bekar hasta yokken, naproksen sodyum grubunda 9 hasta bekar,11 hasta evli idi.

Grupların 1. ay, 3. ay ve 6. ay pelvik ağrı karşılaştırmaları yapıldı. Kontrol grubuna göre tedavi grubunda ağrıda azalma anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0,05$). LNG-RİA grubunda 1. aydan (6,00) 6. aya (3,90) doğru anlamlı bir azalma tespit edilirken naproksen sodyum grubunda aylara göre anlamlı bir azalma tespit edilmedi; ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında naproksen grubunda tüm aylarda ağrı ortalamasının daha az olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). Hastaların kaç gün ağrısı olduğu da sorgulandı. LNG-RİA grubunda 1, 3 ve 6. aylarda ağrı olan gün sayısının azaldığı; kontrol ve naproksen sodyum grubunda gün sayısının değişmediği gözlemlendi($p>0,05$).

Tablo 7:Pelvik Ağrı

Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	6,00	5,35	3,90	$p<0,05$
Naproksen sodyum	4,45	4,25	4,10	$p>0,05$
Kontrol	6,25	6,45	6,20	$p>0,05$



Grafik 1: Tedavi Gruplarında Pelvik Ağrı

Tablo 8: Pelvik Ağrı Hissedilen Gün Sayısı

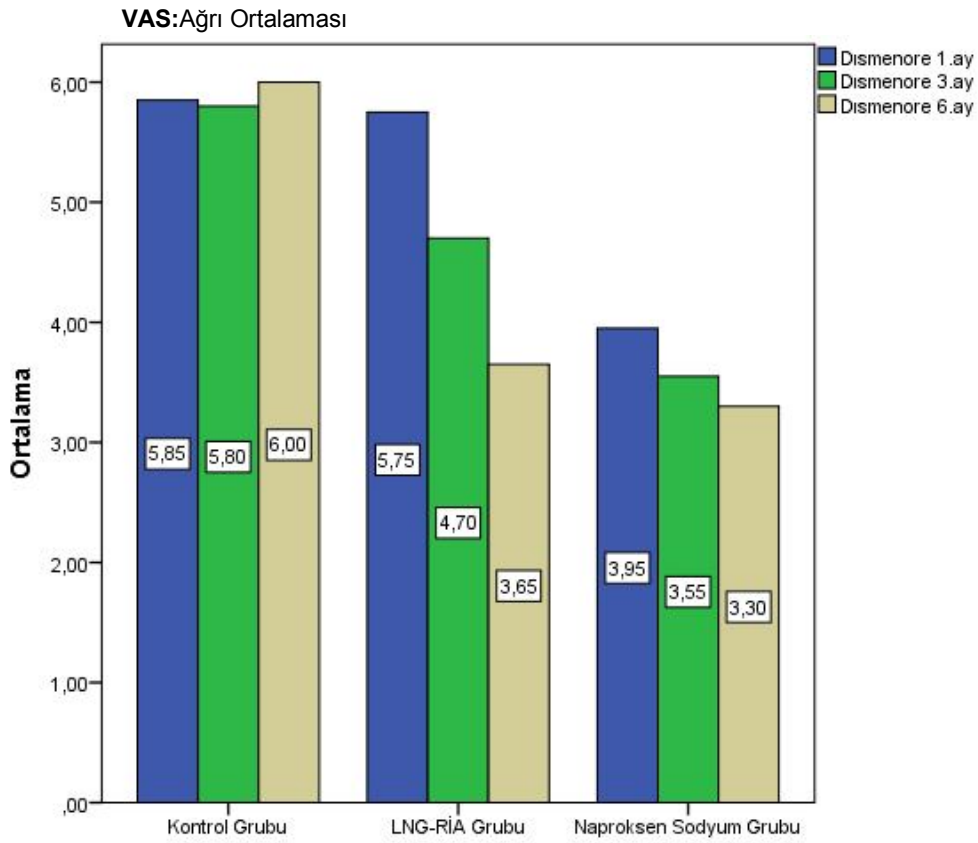
Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	8,90	7,95	5,45	p<0,05
Naproxen sodyum	6,75	7,50	7,80	p>0,05
Kontrol	10,05	11,4	11,6	p>0,05

Hastaların dismenoresi tedavi gruplarıyla kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. LNG-RİA grubunda sırasıyla 1, 3 ve 6. aylarda dismenore ortalaması 5,75-4,70-3,65 iken kontrol grubunda bu değerler sırasıyla 5,85-5,80-6,00 olduğu gözlemlendi. Naproxen sodyum grubunda ise bu değerler 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla 3,95-3,55-3,30 olarak tespit edildi. LNG-RİA grubunda dismenorenin anlamlı olarak azaldığı tespit edildi ($p<0,05$). Naproxen sodyum grubunda ise aylar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ağrı ortalamasının anlamlı oranda daha az olduğu tespit edildi. Hastaların kaç gün dismenoresi olduğu karşılaştırıldığında LNG-RİA uygulanan grupta dismenore olan gün sayısı 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla 5,5-4,5 ve 2,8 olduğu gözlemlendi. Naproxen sodyum uygulanan grupta dismenore gün

sayısı sırasıyla 3,45- 2,8 ve 3,0 olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 9:VAS Dismenore Ağrı Ortalaması

Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	5,75	4,70	3,65	$p<0,05$
Naproksen sodyum	3,95	3,55	3,30	$p>0,05$
Kontrol	5,85	5,80	6,00	$p>0,05$



Grafik 2:Tedavi Gruplarında Dismenore Ağrı Ortalaması

Tablo 10:Dismenore Olan Gün Sayısı

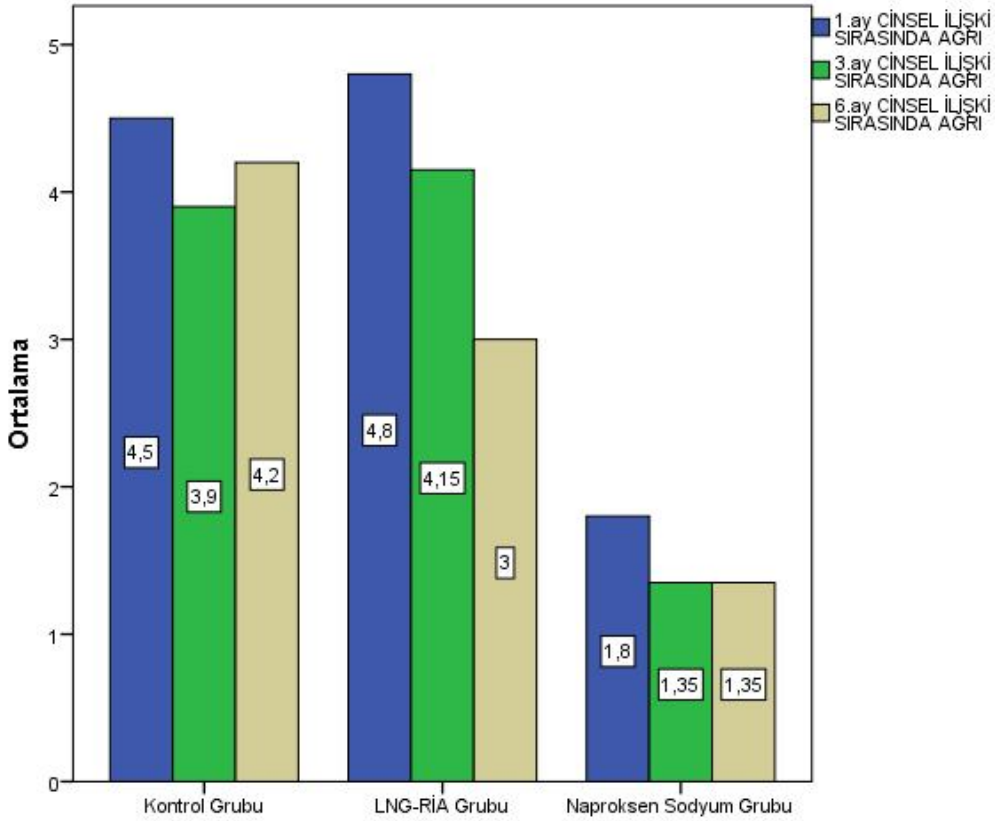
Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	5,50	4,55	2,80	$p<0,05$
Naproksen sodyum	3,45	2,80	3,00	$p>0,05$
Kontrol	5,55	6,00	5,95	$p>0,05$

Ayrıca hasta gruplarında ilişki sırasında ağrı (disparoni) ve ilişki sonrası ağrı değerleri de karşılaştırıldı. LNG-RİA'nın disparonide etkin olduğu ağrı ortalamasınının 1, 3 ve 6. aylarda sırasıyla 4,80-4,15-3,00 olduğu görüldü ($p<0,05$). Naproksen sodyum da ise bu değerler sırasıyla 1,80-1,35-1,35 olarak hesaplandı, istatistiksel olarak aylar arası fark anlamlı bulunmadı($p>0,05$). Naproksen sodyum grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık 3 puanlık fark olduğu gözlemlendi ($p<0,05$)

Tablo 11:Cinsel İlişki Sırasında Ağrı (Disparoni)

Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	4,80	4,15	3,00	$p<0,05$
Naproksen sodyum	1,80	1,35	1,35	$p>0,05$
Kontrol	4,50	3,90	4,20	$p>0,05$

VAS:Ağrı Ortalaması



Grafik 3:Tedavi Gruplarında Cinsel İlişki Sırasında Ağrı

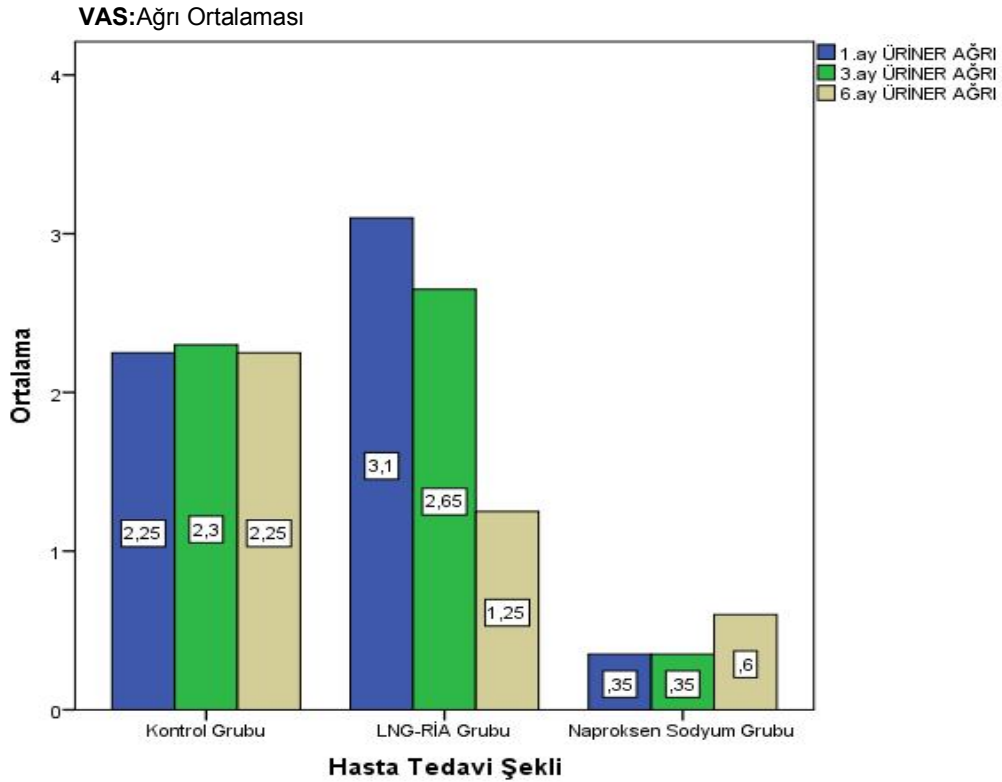
Tablo 12:Cinsel İlişki Sonrasında Ağrı

Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	3,90	3,58	2,95	p<0,05
Naproksen sodyum	3,83	3,45	3,33	p>0,05
Kontrol	3,48	3,30	3,73	p>0,05

Endometriozisi olan hastalarda endometriozise bağlı olarak üriner şikayetlerde görülmektedir. Üriner şikayeti olan hastalarda aylar arası dizüri ortalamalarına bakıldığında LNG-RİA grubunda kontrol grubu ve naproksen sodyum grubuna göre azalma tespit edildi ($p<0,05$) . Naproksen sodyum grubunda aylar arası fark saptanmadı; ancak kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 13:Üriner Ağrı (Dizüri)

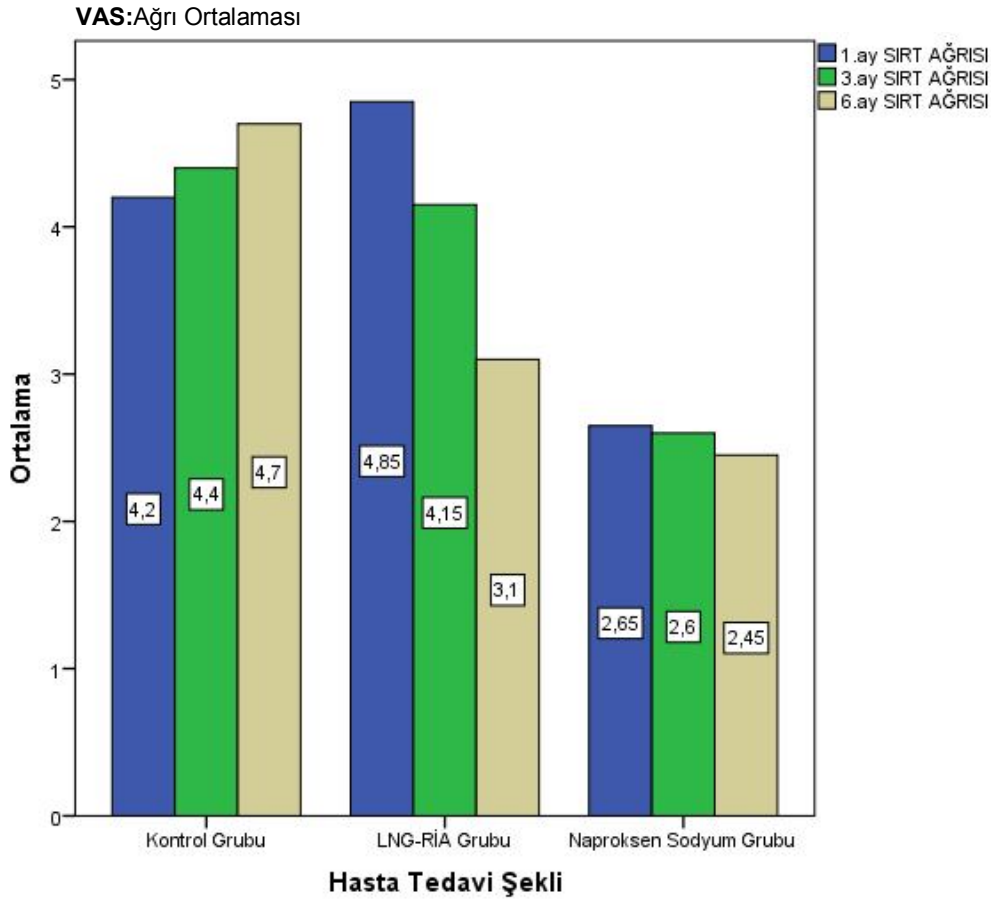
Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
Mirena	3,10	2,65	1,25	p<0,05
Naproksen sodyum	0,35	0,35	0,60	p>0,05
Kontrol	2,25	2,30	2,25	p>0,05

**Grafik 4:**Tedavi Gruplarında Üriner Ağrı

Endometriozisi olan hastalarda dismenore ve pelvik ağrıya sırt ağrısının da eşlik ettiği gözlemlendi. Sırt ağrısı olan hastalarda 1, 3 ve 6. aylarda ağrı ortalaması hesaplanarak gruplar karşılaştırıldı. LNG-RİA grubunda anlamlı tespit edilirken ($p<0,05$) kontrol ve naproksen sodyum grubunda bu değerler anlamlı saptanmadı ($p>0,05$). Naproksen sodyum grubunda VAS (1-10) ağrı ortalaması kontrol grubuna göre yaklaşık 2 puan daha az olduğu gözlemlendi.

Tablo 14:Sırt Ağrısı

Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay.	p değeri
LNG-RİA	4,85	4,15	3,10	<0,05
Naproksen sodyum	2,65	2,60	2,45	$p>0,05$
Kontrol	4,20	4,40	4,70	$p>0,05$

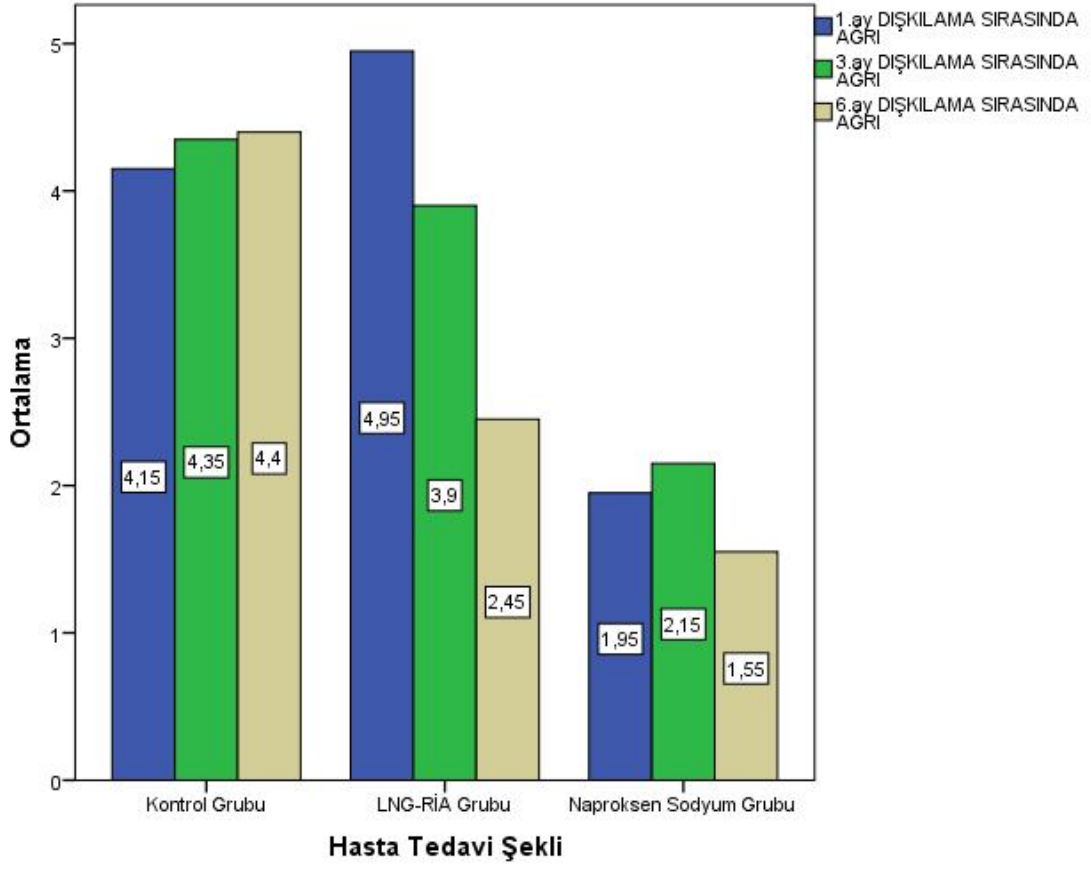


Grafik 5:Tedavi Gruplarında Sırt Ağrısı

Rektovajinal alan tutulumlarında özellikle izlenen ağrılı dışkılama hasta gruplarında karşılaştırıldığında LNG-RİA grubunda ağrı azalma anlamlı olarak bulundu ($p<0,05$). Naproksen sodyum grubunda ağrı ortalamaları sırasıyla 1,95-2,15-1,55 olduğu, ağrı azalmanın anlamlı olduğu gözlemlendi ($p<0,05$).

Tablo 15:Dişkilama Sırasında Ağrı

Tedavi	1.ay	3.ay	6.ay	p değeri
LNG-RİA	4,95	3,90	2,45	p<0,05
Naproksen sodyum	1,95	2,15	1,55	p<0,05
Kontrol	4,15	4,35	4,40	p>0,05

**Grafik 6:**Tedavi Gruplarında Dişkilama Sırasında Ağrı

5.TARTIŞMA

Endometriozis, endometrial glandüler doku ve stromanın uterus dışında yer alması olarak tanımlanır. Genel kadın popülasyonunun %5-15, infertilite nedeni ile araştırılan kadınların %40'nı oluşturan çok yaygın bir hastalıktır[96]. Endometriozisin birçok semptomu olmasına rağmen en sık görülen semptom ağrıdır. Bu semptom hastaların %75'inde görülür. Endometrioziste görülen ağrı disparoni, dismenore, gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı ağrılı defekasyon [97], üriner sistem şikayetleri [98] ve kronik pelvik ağrı şeklinde olabilir.

Endometriozisin tedavisi, hastanın spesifik şikayetine, lezyonların yerleşim yerine, şikayetlerin şiddetine, tedavinin amacına ve fertilitate koruma isteğine bağlıdır. Tedaviye karar vermede en önemli faktör hastanın infertilite mi yoksa ağrı için mi tedavi istediğidir[99].

Endometriozise bağlı ağrı ve infertilite kişide sosyal disfonksiyon, depresyon ve izolasyona neden olabilir. Çeşitli kronik ağrılar endüstri toplumlarının sağlık sistemlerinde tedavi maliyetlerini yükselten bir ekonomik boyut içerir hale gelmektedir. Hem kişinin sosyal yaşamı hem de toplum açısından endometriozise bağlı ağrının tedavisinde birçok ajan kullanılmıştır. Bu hastalığın konservatif tedavisinde en çok kullanılan ilaçlar non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, antiöstrojenler (depo medroksiprogesteron asetat gibi progestinler), pseudo-menopoza sokmak için GnRH analogları, androjen deriveleri (danazol), kombine oral kontraseptiflerdir. Endometriozisin farmakolojik tedavisinde altın standart GnRH-a dır[100]. Medikal tedaviler lezyonları azaltma ya da overyan östrojen supresyonuna dayanır ancak endometriozis tedavinde uzun süre kullanım ve tedaviye bağlılık gerektirir. Bu ilaçların neden olduğu derin hipoöstrojenizmden dolayı kemik mineral dansitesi üzerindeki negatif etki[101] bu ilaçların kullanımını kısıtlar. GnRH-a ayrıca pahalı ve gelişmekte olan ülkelerdeki kadınların kolay ulaşabileceği bir ilaç değildir[102]. Depo medroksiprogesteron asetat ve GnRH-a kemik kaybına neden olabilir ve hipoöstrojenizmi provoke edebilir. Ayrıca sistemik yan etkileri vardır ve uzun süreli tedaviye devamlılık gerektirir. Gebelik düşünmeyen endometriozisli hastalarda semptomları azaltmak için ana tedavi DMPA ya da kombine oral kontraseptiftir[103]. Bu nedenlerden yeni terapotik ajanlar araştırılmaktadır ve bunlardan biri levorgestrel salgılayan rahim içi araçtır[102, 103].

Biz bu çalışmada patolojik olarak endometriozis tanısı almış 60 hastada son günlerde endometriozise bağlı ağrıda etkinliği araştırılan LNG-RIA (Mirena) ve

naproksen sodyumun (apranax 275 mg) etkinliklerini karşılaştırdık. 20 hastaya herhangi bir tedavi verilmezken 20 hastaya günlük 4 defa 275 mg naproksen sodyum verildi, 20 hastaya da LNG-RİA takıldı. Hastalara verilen aylık ağrı takvimi visüel analog skala kullanılarak dolduruldu. 6 aylık takip sonrası ağrı düzeylerindeki değişme değerlendirildi. Gruplar arası yaş değerlendirmesi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Gruplara dahil edilen hastaların yaşları birbiriyle uyumlu idi.

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçların, endometriozise bağlı ağrı tedavisinde plasebodan daha etkin olduğu[104], ama belli bir nonsteroid anti-enflamatuar ilacın diğerinden daha etkin olduğunu destekleyecek kanıtlar yetersizdir. Yapılan bir data çalışmasında titiz yapılan çalışmalara rağmen, endometriozisli kadınlarda NSAİİ ve plasebo karşılaştırılması yapılan 2 adet randomize kontrollü çalışma tespit edilmiştir. Kauppila ve arkadaşlarının 1985'te yaptığı bir çalışmada 20 hastada 4 periyot boyunca naproksen sodyum ile plaseboyu karşılaştırmıştır[105]. Naproksen sodyumun endometriozise bağlı dismenorede etkin olduğu saptanmıştır. Ancak bu çalışmada endometriozise bağlı diğer ağrılarda ne derecede etkili olduğu çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda naproksen sodyum alan hastalarda pelvik ağrı ortalamasının VAS(1-10) 4,45 kontrol grubuna göre 6,25 daha düşük olduğu gözlenmiştir. Naproksen sodyum endometriozise sekonder non siklik pelvik ağrıda etkindir. Naproksen sodyum kullanan hastaların dismenore ağrı ortalaması 1. aydan 6. aya doğru azalma göstermiştir VAS (3,95-3,55-3,30). Ağrı ortalamalarına bakıldığında naproksen sodyumun disparoni, disüri, sırt ağrısı gibi yakınmalarda ağrı ortalamasında aylar arasında anlamlı azalma olmadığı ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ağrı ortalamasının daha az olduğu gözlenmiştir.

Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi (LNG-RİA) geleneksel olarak kontrasepsiyon ve disfonksiyonel uterin kanamalar için kullanılmaktadır. Son zamanlarda, LNG-RİA endometriozis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. LNG-RİA, endometriuma doğrudan levonorgestrel salgılar ve 5 yıla kadar etkilidir. Gözlemsel bir çalışma, LNG-RİA kullanan endometriozisli hastalarda yakınmaların düzeldiğini ve bu düzelmenin 30 ay kadar devam ettiğini göstermiştir[73]. Biz çalışmamızda 20 hastaya LNG-RİA uygulayarak 6 aylık izlemde bulunduk. 6 aylık takip sonrası hastaların pelvik ağrı, dismenore, disüri, disparoni gibi endometriozise bağlı ağrıda 3. ayda ve 6. aylarda progresif azalma olduğunu gördük. Hastaların pelvik ağrı ortalaması 1. ayda 6,25 iken; 3. ayda 5,35; 6. ayda 3,90 a düştüğü bununla beraber ağrı hissedilen gün sayısının 8,90 dan 7,95'e 6. ayda ise 5,45' düştüğünü gözlemledik. Çalışmamızda dismenoredeki ağrı ortalamasının sırasıyla 5,75-4,70-3,65 şeklinde azaldığını gördük.

Vercellini ve arkadaşlarının 1999 da yaptığı bir çalışmada çocuk isteği olmayan 20 hastaya LNG-RİA yerleştirilerek 12 aylık takip yapılmış. 12 aylık kullanım sonrası ağrı ölçümünün VAS (1-100) 76 dan 34' e düştüğü ayrıca kanama miktarının 111 ± 36 dan 27 ± 26 mL ye düştüğü ve yüksek hasta memnuniyeti olduğu gözlenmiş[106]. İkinci çalışmada ise laparoskopik cerrahi sonrası 20 endometriozisli hastada LNG-RİA'nın dismenore şiddeti ve sıklığındaki etkisi laparoskopik cerrahi sonrası 1 yıl izlenen 20 hasta ile karşılaştırılmış. LNG-RİA grubunda %10 ve sadece cerrahi yapılan grupta %45 hastada orta ve şiddetli dismenore tekrar etmiş[107]. Postoperatif dismenore rekürrensi LNG-RİA grubunda önemli ölçüde daha az sıklıkta izlenmiş.

Fedele ve arkadaşları rektovajinal septum tutulumu olan 11 semptomatik kadında 12 aylık lezyon büyüklüğü ve ağrı kontrolünde LNG-RİA etkinliğini değerlendirmişler[108]. Dismenorenin şiddetinin, pelvik ağrının ve derin disparonin iyileştiğini ve endometrotik lezyonların transrektal ve transvajinal ultrasonografik değerlendirmesinde önemli derecede azaldığını göstermişlerdir.

Lockhat ve arkadaşları [109] laparaskopi ile tanı alan minimal-orta endometriozisi olan 29 kadını LNG-RİA ile değerlendirmiş. Çalışma sonucunda VAS ağrı skorlaması kullanılarak ağrının şiddeti ve sıklığında önemli derecede azalma olduğu gözlenmiş. Second-look laparoskopide hastalığın evresinde de düzelme olduğu ve %68 kullanıcının 6 ay sonrasında LNG-RİA kullanımına devam ettiği saptanmış. Aynı kadınlarda 3 yıllık kullanım sonrası, toplam devam süresi boyunca kontrol edilerek pelvik ağrı ve yan etkiler değerlendirilmiş[110]. 36 ay sonunda %56 hastanın aracı kullanmaya devam ettiği, anormal kanama bozukluğu ya da bazı vakalarda persiste ağrı olması sonucu araç kullanımına son verildiği gözlenmiş.

Petta ve arkadaşları [111] dismenoresi olan ya da olmayan kronik pelvik ağrılı ve evre 1-4 endometriozisi olan 82 hastanın 39 una LNG-RİA ve 43 üne GnRH-a (Lupron depot 3.75 mg; TAP Pharmaceuticals, USA) uyguladıkları bir çalışma yayınlamışlardır. Tedavi öncesindeki ayda her iki grupta VAS ağrı skoru 7.3 (skala 1-10) olarak hesaplanmış. Tedaviyi izleyen ilk ayın sonunda VAS ağrı skorlamasında anlamlı bir azalma olduğu gözlemlenmiş ve çalışmanın 6. ayında 2 grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış. Hem LNG-RİA hem GnRH grubunda ilk ve 6. ay vizitlerinde, VAS skorunda 6 puanlık düşme olduğu ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiş. Evre 3-4 endometriozisi olan kadınlarda evre 1-2 endometriozisi olan kadınlara göre VAS ağrı skorlamasında daha hızlı düzelme olduğu görülmüş. Tedavinin 2. ayının sonunda LNG-RİA grubunda %34 GnRH-a grubunda %71 amenore mevcutken tedavinin 6. ayında bu oranlar %70 ve %98'e çıkmış.

Çalışmamızda da LNG-RİA'nın endometriozise bağlı pelvik ağrı, dismenore, disüri, disparoni de etkin olduğunu; naproksen sodyumun pelvik ağrı ve dismenore de etkin olduğunu ancak diğer ağrılarda aylar arasında fark olmadığını, kontrol grubuna göre ortalamanın daha az olduğunu gördük. Uzun süreli kullanım ve devamlılık gerektirmesi nedeniyle naproksen sodyum endometriozise bağlı ağrı tedavisinde LNG-RİA ya göre daha az etkilidir.

6.SONUÇ

Endometriozis hormon bağımlı, kronik, kadınların hayat kalitesini bozan, koşulları zorlaştıran bir hastalıktır. LNG-RİA endometriozisi, adenomyozisi, dismenoresi olan kadınlarda elverişli bir medikal tedavi olduğu gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalar ve bizim çalışmamızda LNG-RİA'nın hastaların pelvik ağrılarını anlamlı oranda azalttığı görülmüştür. Bu çalışmamızda çıkan sonuçlar;

1.LNG-RİA (34,50), naproksen sodyum (34,75) ve kontrol (31,05) gruplarında yaş ortalamaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

2.Kronik pelvik ağrı ve dismenoreye bakıldığında LNG-RİA kullanan hastaların VAS ağrı ortalaması 1. aydan 6. aya doğru azalma göstermiştir. Naproksen sodyum grubunda ise aylar arası VAS skorunda değişme olmadığı ancak kontrol grubuna göre VAS ağrı ortalamasının daha az olduğu gözlenmiştir.

3.Cinsel ilişki sırasında ağrı, disüri, dışkılama sırasında ağrı ortalamalarına bakıldığında LNG-RİA grubunda VAS ağrı ortalamasının 1. aydan 6. aya doğru anlamlı şekilde azaldığı; kontrol ve naproksen sodyum grubunda değişme olmadığı gözlendi. Ancak 6 ay boyunca ağrı ortalamalarında naproksen sodyum grubunda kontrol grubuna göre genel olarak yaklaşık VAS(1-10) 2 puan daha az olduğu görülmüştür.

4.Uzun süreli tedavi gerektiren endometriozisli hastalarda, LNG-RİA 5 yıl boyunca östrojen seviye değişikliği yapmadan ve buna bağlı olarak daha düşük hipoöstrojenik yan etki oluşturarak yeni bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Aynı zamanda yüksek kontrasepsiyon da sağlamaktadır. Ancak daha uzun süreli kullanım hakkında yapılmış yeterli çalışmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Mahmood TA, Templeton A., Thomson L, et al., *Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis*. Br J Obstet Gynecol 1991. **98**: p. 555-63.
2. Barry AR, Daniel CM. *Endometriosis and chronic pelvic pain*. Obstet Gynecol Clin NA, 1993. **20**: p. 709-717.
3. Fedele L, Parazzini F, Bianchi S, et al., *Stage and localization of pelvic endometriosis and pain*. Fertil Steril, 1990. **53**: p. 155-8.
4. Fedele L, Bianchi S, Bocciolona L, et al., *Pain symptoms associated with endometriosis*. Obstet Gynecol 1992. **75**: p. 767-69.
5. Shaw R., *Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **162**: p. 574-76.
6. Vercellini P, Fedele L, Molteni P, Arcaini L, Bianchi S, Candiani GB., *Laparoscopy in the diagnosis of gynecologic chronic pelvic pain*. Int J Gynecol Obstet, 1990. **32**: p. 261-67.
7. Sampson JA, *Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity*,. Am J Obstet Gynecol, 1927: p. 14:422.
8. Liu DTY, Hitchcock A, *endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhea and tubal pathology*. Br J Obstet Gynaecol 1986: p. 93:859.
9. Jenkins S, Olive D, Haney AF, *Endometriosis. Pathogenetic implications of the anatomic distribution*, in *Obstet Gynecol* 1986. p. 67:335.
10. Ishimaru T, Masuzaki H, *Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism*. Am J Obstet Gynecol, 1991: p. 165:210.
11. Kruitvagen RFFM. Poels LG, Willemsen WNP et al, *Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase*. Fertil Steril 1991: p. 55:297.
12. Scott RB, Telinde RW, Wharton LR Jr, *Further studies on experimental endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1953: p. 66:1082.
13. Olive DL, Henderson DY, *Endometriosis and mullerian anomalies*. *Obstet Gynecol*. 1987. p.;69:412.
14. Gramer DW. Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ et al., *the relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise*. JAMA 1986: p. 355:1904.
15. Schiffrin BS, Erez S, Moore JG, *Teen-age endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1973: 16 p: 973.
16. Clark AH. *Endometriosis in a young girl.*, JAMA, 1948. **136**: p. 690.

17. El-Mahgoub S, Yaseen S, *A positive proof for the theory of coelomic metaplasia.* Am J Obstet Gynecol 1980. **137**: p. 137.
18. Levander G, Normann P, *The pathogenesis of endometriosis: an experimental study.* Acta Obstet Gynecol Scand, 1955. **34**: p. 366-98.
19. Merrill JA, *Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters.* Am J Obstet Gynecol 1966. **94**: p. 780-9.
20. Simpson JL, Elias S, M.L., Buttram VC. , *Heritable aspects of endometriosis. 1. Genetics studies.* Am J Obstet Gynecol, 1980. **137:327**: p. 31.
21. Moen MH, M.P., *The familial risk of endometriosis.* Acta Obstet Gynecol Scand, 1993. **72:560**: p. 4.
22. Grimes DA, L.S.G.K., Wingo PA., *Systemic lupus erythematosus and reproductive function: a case control study.* Am J Obstet Gynecol 1985. **153:179**: p. 86.
23. Simpson JL, Malinak LR, Elias S, Garson S, Radvany RA, *HLA associations in endometriosis.* Am J Obstet Gynecol, 1984. **148** p. 7-395.
24. Kosugi Y, Elias S, Malinak LR, Nagata J, Isaka K, Takayama M, Simpson JL and Bischoff FZ, *increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis.* Am J Obstet Gynecol 1999. **180**: p. 792-797.
25. Jiang X, Moriand SJ, Hitchcock A, Thomas EJ and Campbell IG, *Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage.* Cancer Res, 1998. **58**: p. 1707-1712.
26. Obata K, Moriand SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chenevix-Trench G, Thomas EJ and Campbell IG, *Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid, but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors.* Cancer Res 1998. **58**: p. 2095-2097.
27. D'Hooghe TM, Hill JA, *Immunobiology of endometriosis.* in: Bronston R, Anderson DJ, eds. *Immunology of reproduction.* Cambridge MA: Blackwell Scientific 1996. **322**: p. 56.
28. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF, *Deficient cellular immunity in endometriosis.* . Am J Obstet Gynecol 1981. **141:377**: p. 83.
29. Aplin AE, Howe A, Alahari SK and Juliano RL *Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins.* Pharmacol Rev, 1998. **50**: p. 197-263.
30. Steele RW, Dmowski WP, Marmor DJ, *Immunologic aspects of endometriosis.* Am J Reprod Immunol 1984. **6**: p. 33-6.

31. Oosterlynck D, Cornillie F, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR., *Women with endometriosis show a defect in natural killer cell activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium*. Fertil Steril, 1991. **56**: p. 45-51.
32. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M et al, *The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes decreased in women with endometriosis*. Fertil Steril, 1995. **58**: p. 290-95.
33. Melioli G, Semino C, Semino A, Venturini PL, Ragni N, *Recombinant Interleukin-2 corrects in vitro the immunologic defect of endometriosis*. Am J Reprod Immunol 1993. **30**: p. 218-77.
34. Oosterlynck DJ, Meuleman C., Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR., *The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis*. Fertil Steril, 1992. **58**: p. 290-5.
35. Iwasaki K, Makino T, Maruyama T et al., *Leukocyte subpopulations and natural killer activity in endometriosis*. Int J Fertil Menopausal Stud, 1993. **38**: p. 229-34.
36. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M et al., *Natural killer activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity*. Obst. Gynecol, 1993. **81**: p. 665-8.
37. Tanaka E, Sendo E, Kavvago S, Hiroi M., *Decreased natural killer activity in women with Endometriosis*. Gynecol Obstet Invest 1992. **34**: p. 27-30.
38. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M et al., *The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes decreased in women with endometriosis*. Fertil Steril, 1995. **58**: p. 290-95.
39. Hirata J, Kikuchi Y, Imazumi E, Tode T, Nagata I., *Endometriotic tissues produce immunosuppressive factors*. Gynecol Obstet Invest, 1993. **37**: p. 43-7.
40. Zhang R, Wild RA, Ojago JM., *Effect of tumor necrosis factor-alpha on adhesion of human endometrial stromal cells to peritoneal mesothelial cells: an in vitro system* Fertil Steril, 1993. **59**: p. 1196-201.
41. Halme J, White C, Kauma S, Estes J, Haskill S., *Peritoneal macrophages from patients with endometriosis release growth factor activity in vitro*. J Clin Endocrinol Metab, 1988. **66**: p. 1044-9.
42. Kauma S, Clark MR, White C, Halme J., *Production of fibronectin by peritoneal macrophages and concentration of fibronectin in peritoneal fluid from patients with or without endometriosis*. Obstet Gynecol 1988. **72**: p. 13-8.

43. Van der ünden P J Q, De Goeij APFM, Dunselman GAJ et al., *Expression of integrins and ECadherin in cells from menstrual effluent. endometrium, peritoneal fluid, peritoneum endometriosis*. Fertil Steril 1994. **61**: p. 85-90.
44. Rier S, Foster WG, *Environmental dioksins and endometriosis*. Semin Reprod med 2003. **21**: p. 145.
45. Mayani A, Barel S, Soback S, et al. , *Dioxin concentrations in women with endometriosis*. Hum Reprod, 1997 **12**: p. 373.
46. Sanfilippo JS, *Endometriosis in adolescents, in Wilson EA editör. Endometriosis. Alan R. Liss Inc. New York. 1987. p. 161-172.*
47. Koninckx PR, Meulaman C, Demeyere S, Lesaffre E. Cornillie FJ. , *Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltratin endometriosis is associated with pelvic pain*. Fertil Steril, 1991. **55**: p. 759-65.
48. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Konincks PR. , *Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance*. Fertil Steril 1990. **53**: p. 978-83.
49. Watanebe M, Kamiyama G, Yamazaki K., et al., *Anal endosonography in the diagnosis and management of perianal endometriosis,report of a case*. Surg Today. **33**: p. 630.
50. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, et al., *Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing locating deeply infiltrating endometriosis*. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002. **9**: p. 115.
51. Simon C, Martin JC, Pellicer A., *Paracrin regulators of implantation*. Ballieres Pract Res Clin Obstet Gynecol, 2000. **14**: p. 815-26.
52. Harada T, Kubota T, Aso T, *Usefulness of CA 19-9 versus CA 125 for the diagnosis of endometriosis*. Fertil Steril, 2002. **78**: p. 733.
53. Bedaiwy MA, Falcone T, *Laboratory testing for endometriosis* Clin Chim Acta 2004. **340**: p. 41.
54. Athey PA, Diment DD, *The spectrum of sonographic findings in endometriomas* J Ultrasound Med 1989. **8**: p. 487.
55. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, et al., *Endometriomas: diagnostic performance of US* Radiology, 1999. **210**: p. 739.
56. Carbognin G, Guarise A, Minelli L, et al., *Pelvic endometriosis:US and MRI features* Abdom Imaging 2004. **29**: p. 609.

57. Marcoux S, Mahoux R, Berube S., *Laparoscopic Surgery in Infertile women with minimal or mild endometriosis*. Canadian collaborative groupe on endometriosis. N Engl J Med., 1997. **217**: p. 222.
58. RM, J., *Endometriosis: the case for only aggressive treatment*,. J Reprod Med, 1998. **43**: p. 309-315.
59. Clements PB, *Pathology of endometriosis*. Pathol Annu, 1990. **245**: p. 95.
60. Mencaglia L, Wattiez A, *Manual of gynecological laparoscopic surgery*. ed. endo-press, Tuttlingen, 2001. **53**: p. 57.
61. Miller J, Shaw R, Casper R et al., *Historical Prospective Cohort Study of the Recurrence of Pain after Discontinuation of Treatment with Danazol or GnRH-a*. Fertil Steril, 1998. **70**: p. 293-96.
62. Pagidas K, Falcone T, Hemraings R, et al., *Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis related infertility with IVF+ET*. Fertil Steril, 1996. **65**: p. 791-95.
63. The American Society for Reproductive Medicine *Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis*. Fertil Steril, 1997. **67**: p. 819.
64. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al., *Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation* Fertil Steril, 1998. **70**: p. 1176.
65. Namnoum AB, Hickman TN, Goodman SB, et al., *Incidence of symptom recurrence after hysterectomy for endometriosis* Fertil Steril, 1995. **64**: p. 898.
66. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, et al., *Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis* Hum Reprod 2001. **16**: p. 561.
67. Nasir L, Bope ET, *Management of pelvic pain from dysmenorrhea and endometriosis* J Am Board Fam Pract 17(Suppl.), 2004: p. S43.
68. Jones SC, *Relative thromboembolic risks associated with COX-2 inhibitors*. Ann Pharmacother, 2005. **39**: p. 1249.
69. Vercellini P, Frontino G, Di Giorgi O, et al., *Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen*. Fertil Steril, 2003. **80**: p. 560.
70. Wiegratz I, Kuhl H, *Long-cycle treatment with oral contraceptives*. Drugs, 2004. **64**: p. 2447.

71. Telimaa S, Puolakka J, Ronnberg L, et al., *Placebo-controlled comparison of danazo and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis*. Gynecol Endocrinol 1987. **1**: p. 13.
72. Muneyyirci-Delale O, Karacan M, *Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis*. Int J Fertil Womens Med 1998. **43**: p. 24.
73. Lockhat FB, Emembolu JO, et al., *The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): A 3 year follow-up*. Obstet. Gynecol Surv., 2005. **60**: p. 443.
74. Elger W, Bartley J, Schneider B, et al., *Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity*. Steroids 2000. **65**: p. 713.
75. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al., *Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU 486)*. Fertil Steril, 1996. **65**: p. 23.
76. Floyd WS, *Danazol: endocrine and endometrial effects*. Int J Fertil, 1980. **25**: p. 75.
77. Fedele L, Marchini M, Bianchi S, et al., *Endometrial patterns during danazol and buserelin therapy for endometriosis: comparative structural and ultrastructural study*. Obstet Gynecol, 1990. **76**: p. 79.
78. Prentice A, Deary AJ, Bland E *Progestagens and antiprogestagens for pain associated with endometriosis*. Cochrane Database Syst Rev 2000. **CD002122**.
79. Rabin D, McNeil LW, *Pituitary and gonadal desensitization after continuous luteinizing hormone-releasing hormone infusion in normal females*. J Clin Endocrinol Metab, 1980. **51**: p. 873.
80. Dlugi AM, Miller JD, Knittel J., *Lupron depot (leuprolid acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study*. Lupron Study Group. Fertil Steril, 1990. **54**: p. 419.
81. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, et al., *Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study*. Fertil Steril, 1993. **59**: p. 516.
82. Raj PP, *Ağrı taksonomisi, S Erdine (Ed) Ağrı*. İstanbul, Alemdar Ofset, 2000: p. 12-18.
83. Morgan G. Edward, Mikhail Maged S, Murray Michael J., *Clinical Anesthesiology*, Lange, Editor. 2002. p. 309-323.
84. Ateş Önal S, *Algoloji*. 2004, Nobel Tıp Kitabevi.

85. Howard FM, El-Minavi AM *Taking a History*. FM. Howard, CP. Perry, JE. Carter ve AM. El-Minavi (Ed.) , *Pelvic Pain Diagnosis and Management*, in Lippincott Williams & Wilkins. 2000. p. 7-25.
86. Liu Spencer S., Wu Christopher L., *Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: A systematic update of the evidence*. *Anaesthesia&Analgesia*, 2007. **104**: p. 3.
87. Carter JE, *Chronic pelvic pain diagnosis and management*. http://www.obgyn.net/displayarticle.asp?page=/english/pubs/features/Carter/cpp_cart
88. Luukkainen T , Pakarinen P, Toivonen J., *Progestin-releasing intrauterine systems*. *Semin Reprod med*, 2001. **19**: p. 355-363.
89. McGavigan CJ , Cameron IT, *Mirena levonorgestrel system*. *Drugs Today (Barc)*, 2003. **39**: p. 973-984.
90. Mishell DR Jr., *Intrauterine devices*. *Curr Ther Endocrinol Metab.*, 1997. **6**: p. 285-292.
91. Eray S , Bakır SA, Hazar Aİ , Güneş J , İzmir M , Ortaylı N , Polat S, *Farma List (1. baskı)*. 2001, Farmatıp Yayıncılık: Ankara. p. 388-405.
92. Katzung BG, in *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton Lange, Editor. 1995: Conneticut. p. 536-560.
93. Melzack R, *The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods*. *Pain*, 1975. **1**: p. 277-299.
94. Kuğuoğlu S, Aslan FE, Olgun N, *McGill Melzack ağrı soru formunun (MASF) Türkçe'ye uyarlanması.*, *Ağrı*. 2003. p. 47-51.
95. Eti Aslan, F., *Ağrı Doğası ve Kontrolü (1. Baskı)*. 2006: Avrupa Tıp Kitabevi, İstanbul.
96. Eskenazi B, Warner ML., *Epidemiology of endometriosis*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997. **24**: p. 235-238.
97. Badaway S, Freedman L, Numan P, et al., *Diagnosis and management of intestinal endometriosis: a report of five cases*. *J Reprod Med.*, 1988. **33**: p. 851-55.
98. Kerr WJ., *Endometriosis involving the urinary tract*. *Clin Obstet Gynecol*, 1966. **9**: p. 331-57.
99. Olive DL, Pritts EA, *Treatment of endometriosis*. *N Engl J Med*, 2001. **345**: p. 266.
100. Prentice A , Deary AJ, Goldbeck-Wood S , Farquhar C , Smith SK *Gonadotropin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000. **(2):CD000346**.

101. d' Arcangues C., *WHO statement on hormonal contraception and bone health*. Contraception 2006. **73**: p. 443-4.
102. Fedele L , Berlenda N., *Emerging drugs for endometriosis* Expert Opin Emerg Drugs 2004. **9**: p. 167-77.
103. Vercellini P , De Giorgi O, Oldani S , Cortesi I , Panazza S , Crosignani PG, *Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis*. Am J Obstet Gynecol, 1996. **175**: p. 396-401.
104. Marjoribanks J , Proctor M, Farquhar C, *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea*. Cochrane Database Syst Rev, 2003. **(4)**: p. CD001751.
105. Kauppila A , Ronnberg L, *Naproxen sodyum in dysmenorrhea secondary to endometriosis*. Obstetrics and Gynaecology, 1985. **65**: p. 379-83.
106. Vercellini P , Aimi G, Paonazza S , De Giorgi O , Pesole A , Crosignani PG *A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study*. Fertil Steril, 1999. **72**: p. 505-8.
107. Vercellini P , Frontino G, De Giorgi O , Aimi G , Zaina B , Crosignani PG, *Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis : a pilot study* Fertil Steril, 2003. **80**: p. 305-9.
108. Fedele L , Bianchi S, Zanconato G , Portuese A , Rafaelli R *Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis*. Fertil Steril, 2001. **75**: p. 485-8.
109. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC., *The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease*. Hum Reprod, 2004. **19**: p. 179-84.
110. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC, *The efficacy,side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up*. Hum Reprod, 2005. **20**: p. 789-93.
111. Petta CA , Ferriani RA, Abrao MS , et al., *Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis*. Hum Reprod, 2005. **20**: p. 1993-8.

EKLER

Ek-1:McGill Ağrı Soru Formu

MCGILL
AĞRI SORU FORMU

Hastanın Adı:.....
 Yaşı:.....
 Dosya No:..... Tarih:.....
 Klinik Sorun:.....
 Tanı:.....
 Analjezik (Şayet verilmişse):
 1.Tipi:.....
 2.Dozu:.....

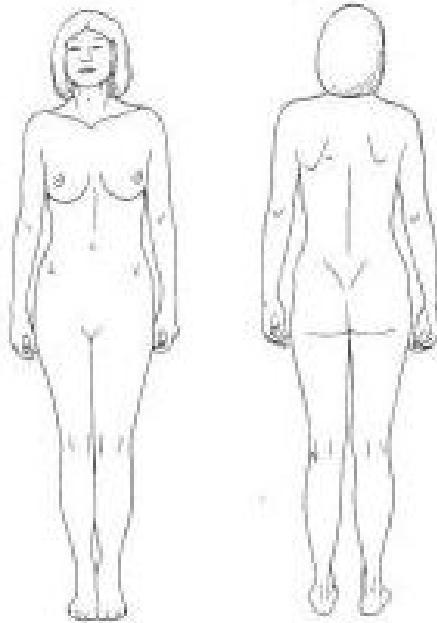
Hastanın ağrısına ölçütü: En iyi tahmini belirleyen sayıya daire içersiniz alın.

1 (düşük) 2 3 4 5 (yüksek)
 Bu anket, ağrınız hakkında bize daha fazla bilgi vermek üzere tasarlanmış olup dört bölümden oluşmaktadır. (1) Ağrınız nerededir? (2)Nasıl bir his yapıyor? (3) Zamanla nasıl değişiyor?
 (4) Ne kadar güçlü?

Şu anda birer ağrınızı nasıl hissettiğiniz çok önemlidir. Lütfen her bölümün başında bulunan açıklamaları okuyunuz.

I. BÖLÜM : AĞRINIZ NEREDEDİR?

Lütfen aşağıdaki şekil üzerinde ağrınızı nerede /nere lerde hissettiğinizi işaretleyiniz. Eğer ağrınız derinde ise D harfi veya vücut yüzeyinde ise Y harfini işaretleyiniz yerini yan tarafına yazınız. Şayet hem derinde hem de yüzeyle ise DY harflerini yazınız.



II. BÖLÜM AĞRINIZ NEYE BENZİYOR?

Aşağıdaki kelimelerin bazılarını şu anda hissettiğiniz ağrınıza benzetmektedir. Sadece ağrınıza en iyi tanımlayan kelimeleri daire içine alınız. Uygun gelmeyenleri boş bırakınız. Her grupta uygun olan sadece bir kelime işaretleyiniz.

1	6	11	17
Par par eden	Çekişirici	Yorucu	Yarıdan
Tilovyan	Sürükleyici	Tilovyan	Dağılan
Çarpıcı	Burkulan	12	İçe işleyen
Zorlayıcı	7	Tilovyan	Delen
Yarın	Sıcaklık veren	Boğucu	18
Döven	Yakıyor gibi	13	Sıkıntı verici
2	Hızlanıyor gibi	Korlu veren	Uyuklatıcı
Sarıyan	Dağılıyor	Kokulu	Hissizleştirici
Yarayan	8	Delici	Sürükleyici
Fırıyan	3	14	Sıkıştırıcı
3	Salayıcı gibi	Çizilendirici	Yarın
Döken döken	Kapıncı	Bıyık dağıtırıcı	19
Acımsı	Acımsı	Dayanılmaz	Öpücü
Özütüyor gibi	Ağrı batıcı gibi	Şiddetli	Çözülen
Deriyoları gibi	9	Öldürücü	Donduran
İç içi sızıyor gibi	Kıvrık	15	10
Şişirici çıkarıcı	Çökürten	Hızca eden	Sürekli
4	Yaralayıcı	Kır eden	Rahatsız eden
Çok keskin	Salayıcı	16	Bubulu veren
Kesiliyor gibi	Yoğun	Uzatan	İzdirip veren
Yarın gibi	10	Sıcaklık	Beber
5	Hızca	Parıltı veren	İyiletilen eden
Kemirici sesli	Gergin	Yoğun	tarıda
Keskin tarıda	Törpüleyen	Dayanılmaz	
Eniliyor gibi	Keskin		

III.BÖLÜM ZAMANLA AĞRINIZ NASIL DEĞİŞİYOR?

1.Ağrınızı tanımlamak için hangi kelimeyi/kelimeleri kullanıyorsunuz?

1	2	3
Devamlı	İzmit	Genel
Keskin	Periyodik	Anlık
Sabit	Anlık	Geçici

2. Neler ağrınızı rahatlattıyor?

3. Neler ağrınızı artırıyor?

IV. BÖLÜM AĞRINIZ NE KADAR GÜÇLÜ?

İnsanlar, artan yoğunluğa göre ağrıların belirten beş kelimeyle birleşirler. Bunlar

1 Hafif 2 Rahatsız edici 3 Şiddetli 4 Çok şiddetli 5 Dayanılmaz
 Aşağıdaki her soruyu yanıtlamak için soruların yanındaki boşluğa, en uygun rakamı yazınız.

1. Şu anda ağrınızı hangi kelime tanımlar?
2. Ağrının en kötü halini hangi kelime tanımlar?
3. Ağrınızı en az öldüğünde hangi kelime tanımlar?
4. Şu ana kadar geçirdiğiniz en kötü dış ağrıyı hangi kelime tanımlar?
5. Şu ana kadar geçirdiğiniz en kötü baş ağrısını hangi kelime tanımlar?
6. Şu ana kadar geçirdiğiniz en kötü kafa ağrısını hangi kelime tanımlar?

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİSE BAĞLI AĞRI TEDAVİSİNDE
LEVONORGESTREL SALGILAYAN RAHİM İÇİ ARAÇ (LNG-RIA)
VE NAPROKSEN SODYUM ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Şengül TALAR ARSLAN

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 14.11.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 13.05.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 13.05.2013

Tez Danışmanı : Doç. Dr.  BÖREKÇİ

Jüri üyesi : Prof. Dr.  İNGEÇ

Jüri üyesi : Doç. Dr.  AL

Jüri üyesi : Doç. Dr.  YAPANOĞLU

Jüri üyesi : Doç. Dr.  ATALAY

Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

MAYIS 2013
ERZURUM