



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİOZİS MEDİKAL TEDAVİSİNDE DİENOĞEST &
ORAL KONTRASEPTİF KULLANIMININ CA-125/AMH DÜZEYİ
VE VİZÜEL ANALOG SKALA ÖLCÜTLERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ASLIHAN YURTKAL

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MAHMUT ÖNCÜL**

İSTANBUL- 2018

TEŞEKKÜR

Dört sene önce büyük ağaçlar ile sarılmış bu yuvaya ilk adım atışımla başlayan yolculuğumda öğrencisi olmaktan büyük onur duyduğum ; meslek hayatıma yön veren Prof. Dr Sezai Şahmay nezdinden tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım. Kök salmış bir çınara benzeyen bu büyük üniversite çatısı altında çırağı olmaktan büyük mutluluk duyduğum Doç Dr Mahmut Öncül , Doç Dr A. Serdar Açıkgöz ve Doç Dr Abdullah Tüten'e olan borcumu bir ömür ödeyemem...Size minnettarım...

Cerrahpaşalı olmak kolay değil ! Bu yolda her tökezlediğimde düşmeme izin vermeyen Nalan , Leyla abla , Şeyma , Derya , Esra , Arzu abla , Semra abla , Emine abla , Medine abla, Gökhan , Baha abi , Macide abla başta olmak üzere birlikte çalıştığım emeği, hakkı geçen tüm hemşire , personel ,güvenlik ve kantin çalışanlarına teşekkürler....

Ve tabi ki bu hikayeyi rüya olmaktan çıkarıp gerçek kılan , sevgileri ve sabırları ile beni bu noktaya sırtlayan tüm varlığım ailem ; Müjde , Duru ve Ozan'a ; yakışıklı babama, anneliğini esirgemeyen Alev teyzeme tüm minnet duygularıyla teşekkür ederim. Sizi seviyorum... Son söz olarak doktor olabilmemin yegane nedeni varlığı ile gurur duyduğum ananem Zuhale Sönmez'e şükran borçluyum...

Cerrahpaşalı olabilmek , Cerrahpaşalı kalabilmek , aldığım eğitime kurumuma layık olabilmek dileği ile herkese teşekkür ederim....

Sevgilerle Aslıhan

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
GRAFİK LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Endometriozis	4
2.1.1. Endometriozis Patolojisi ve Tutulum Yerleri	5
2.1.1.a Endometriozis Patolojisi:	5
2.1.1.b Endometriozis Anatomik Bölgeler :	8
2.1.2. Endometriozis Patogenezi:	8
2.1.2.a.Patogeneizde enflamasyonun rolü:	13
2.1.2.b. Endometriozis ve Defektif Immünite:	20
2.1.2.c. Oksidatif Stres ve Endometriozis Patogenezi:	33
2.1.2.d. Genetik ve Endometriozis Patogenezi:	37
2.1.2.e. Çevresel faktörler ve Endometriozis Patogenezi:	37
2.1.2.f. Endojen hormonlar ve Endometriozis Patogenezi:	39
2.1.3.Endometriozis Epidemiyolojisi:	45
2.1.3.a.Endometriozis hastalığında prevelans:	45
2.1.3.b. Endometriozis Risk Faktörleri:	46
2.1.4. Endometriozis Klinik Bulgular	47
2.1.4.a. Semptomlar:	47
2.1.4.b. Bulgular:	48
2.1.5. Tanı	52
2.1.6. Tedavi	65
2.1.6.a. Oral kontraseptif (OKS)	68

2.1.6.b. Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAI)	75
2.1.6.c. Progestinler	80
2.1.6.d. Danazol	84
2.1.6.e. LHRH Agonist ve Antagonistleri:	86
2.1.6.f. Progesteron Resptör Modölatörleri:	89
2.1.6.g. Statinler	92
2.1.6.h. Aromataz İnhibitörleri	93
2.1.6.j. Bitkisel Tedavi	96
2.1.6.k. Antianjiogenik Ajanlar	99
2.1.7. Cerrahi Sonrası Rekürrens Riski.....	102
2.1.8. Fertilite prezervasyonu	109
2.1.9. Endometriozis ve Kanser arasında ilişki.....	110
2.1.10. İnfertil Hastalarda Asemptomatik Endometriozis	110
2.1.11. Endometriozis ve İnfertilite	112
2.1.11. Adölesanlarda Endometriozis	124
3. MATERYAL METOD	131
4. BULGULAR.....	134
5. TARTIŞMA.....	144
6. SONUÇ	154
9. KAYNAKLAR	158

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Endometriyozisin tedavisinde A.B.D. ve A.B. ülkelerinde kullanılan ilaçlar..	67
Tablo 2: Endometriozis tedavisinde OKS kullanımına dair literatür	73
Tablo 3: Semptomatik endometriozis tedavisinde Progestajen terapi memnuniyetinin 1999-2017 literatür taraması ile değerlendirilmesi	82
Tablo 4: Endometrioma nedeni ile laparoskopik kistektomi sonrası post operatif takipte uzun-dönem KOK veya progestin kullanımı ile izlemi karşılaştıran çalışmaların 2000-2016 yılları arasındaki literatür taraması	108
Tablo 5: İlaç gruplarına göre kişisel özellikler	134
Tablo 6: İlaç gruplarına göre şikayet dağılımı	135
Tablo 7: İlaç gruplarına göre sağlık bulguları	136
Tablo 8: İlaç gruplarına göre Ca-125 düzeylerinin değişimi	137
Tablo 9: İlaç gruplarına göre AMH düzeylerinin değişimi	138
Tablo 10: İlaç gruplarına göre VAS düzeylerinin değişimi	139
Tablo 11: İlaç gruplarına göre TVUSG (mm2) bulgularının değişimi	140
Tablo 12: İlaç gruplarına göre TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim	141
Tablo 13: Aile hikayesi(hx) pozitif olanlar (n=15 kişi) arasında TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim	141
Tablo 14: Primer infertil olan(n=10) hasta grubu arasında TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim	142
Tablo 15: Dismenore şikayeti olan (n=5 kişi) hasta grubunda TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim	142
Tablo 16: Disparoni şikayeti olan (n=5 kişi) hasta grubunda TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim	143
Tablo 17: Menometroraji şikayeti olan (n=29 kişi) hasta grubunda TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim	143
Tablo 18: Semptomatik endometriozis tedavisinde östrojen-progesteron tedavi memnuniyetinin 1996-2017 yılları arasındaki literatür taraması ile değerlendirilmesi	145

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No:

Grafik 1: Ca-125 verileri.....	137
Grafik 2: AMH verileri	138
Grafik 3: VAS verileri	139
Grafik 4: TVUSG bulguları	140
Grafik 5: Östrojen eşik hipotezi (Estrogen trasehold hypothesis)	148



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Endometriyozis ve enflamasyon	19
Şekil 2: Endometrioma	49
Şekil 3: Kissing over.....	50
Şekil 4: Endometrioma ultrason görüntüsü	50
Şekil 5: Histolojik tanı	54
Şekil 6: Kırmızı ve siyah lezyonlar.....	57
Şekil 7: Beyaz lezyon	58



KISALTMALAR LİSTESİ

ESHRE : The European Society of Human Reproduction and Embryology

KOK : Kombine Oral Kontraseptif

OKS/OK : Oral Kontaseptif

VAS : Vizüel Ağrı Skorlaması

PEA-m : Mikronize Palmitoiletanolamid

MPA : Medroksiprogesteron asetat

NETA : Norethinderron Asetat

NOMAC : Nomegestrol acetate

DMPA : Depot medroxy progesterone acetate

E2 : Estradiol

EE : Ethinyl estradiol

GnRH : Gonodotropin Releasing Hormon

BLyS : B lymphocyte stimulator

PGP 9.5 : Protein gene product 9.5

NSAİ : Non-streoid Anti Enflamatuar İlaçlar

DNG : Dienogest

NES : National End Society

Ca : Serum Cancer Antigen

AMH : Anti Mülleryen Hormon

NK : Natural Killer

StAR : steroidojenik akut düzenleyici protein

MCP-1 : Monocyte chemoattractant protein-1

RANTES : Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted

M: Makrofajlar

Th : T helper cells

TNF-a : Tumor Necrosing Factor- alfa

RT PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

IL : İnterlökin

IFN-gamma : Interferon-gamma

M-CSF : Macrophage colony stimulating factor

CRP : C- Reactive Protein

GSH : Glutatyon

PgE2 : Prostoglandin E 2

HP : Haptoglobulin

PON-1 : Paraoksonaz

VEGF : Vascular endothelial growth factor

PS : Peritoneaal Sıvı

TGF-B : transforming growth factor-beta

s-KIRs : Soluable form of Killer-cell immunoglobulin-like receptors

s-ICAM : Soluble Intercelluler Adhesion Molecule -1

RCAS-1 : Receptor binding cancer antigen

KIRs : Killer-cell immunoglobulin-like receptors

KARs : Killer Cell Activating Receptors

MHC : The major histocompatibility complex

PR : Progesteron Reseptörü

ER : Östrojen Reseptörü

DNA : Deoksiribo Nükleik asit

RNA : Ribo Nükleik asit

ROS : Reaktif Oksijen Ürünleri

TBARS : Thiobarbitürik asit reaksiyon verici substrat

TAC : Total Antioxidant Capacity

MDA : Malondialdehit

LOOH's : Lipit Hidroksiperoksitler

NFkb : Nuclear factor kappa B

iNOS : Inducible nitric oxide synthase

SOD : Superoksitdismutaz

BMI : Body Mass Index

BPA : Bisphenol-A

SF-1 : Steroidjenik Faktör-1

MMP : Matrix metalloproteinase-1

FSH : Follicule Stimulating Hormone

LH : Luteinizing Hormone

LHRH : Luteinizing hormone-releasing hormone

SPRMs : Selective progesterone receptor modulators

COX : Cyclooxygenase

BMD : Bone mineral density

MMP : Matrix metalloproteinases

TIMP-1 : Tissue inhibitor of metalloproteinases-1

DES : Diethylstilbesterol

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MRI : Magnetic resonance imaging

AFS : American Fertility Society

ASRM : American Society for Reproductive Medicine

ACOG : American College of Obstetricians and Gynaecologists

RCOG : Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

MALDI : Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization

SELDI : Surface-enhanced laser desorption/ionization

2D- PAGE : Two Dimension - Polyacrylamide gel electrophoresis

2D-E : Two Dimension- electrophoresis

OHSS : Ovarian Hyperstimulating Syndrome

TVUSG : Trans Vaginal Ultrasound

PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptors

CPA : Siproteron asetat

DHEAS : dehydroepiandrosterone sulfate

DHEA : dehidroepiandrosteron

DHT : dihidrotestesteron

HDL : High density lipoprotein

LDL : Low density lipoprotein

SERM : Selective estrogen receptor modulators

SHBG : Sex hormone binding globulin

PRMs : Progesteron reseptor modölatörleri

DİE :Derin İnfilitaritif Endometriozis

RİA : Rahim içi araç

LNG-RİA : Levonorgestrel içeren Rahim İçi Araç

HMG Co –A : 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA reduktaz

GTPaz : Guanozin trifosfaz

IGF : Insulin-like growth factor

NADP : Nikotinamid adenin dinökleotit fosfat

ECM : Extracellular matrix

TIMP-1 : Tissue inhibitor of metalloproteinases-1

HGF : Hepatocyte growth factor

YÜT : Yardımcı Üreme Teknikleri

IVF : In Vitro Fertilizasyon

IUI : In utero İnseminasyon

LFD : Luteal Faz Defekti

LIF : Lösemi inhibitör faktör

EBAF : Endometrial kanama faktörü

MFR : Monthly fecundity rate (Aylık Fekundite Oranı)

KOH : Kontrollü Ovaryan Hiperstimulasyon

LUF : Luteinized Unruptured Follicle Syndrome(Lüteinize Yırtılmamış Folikül)

POF : Premature ovarian failure

RCT : Randomized Controlled Trials

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection



ÖZET

Amaç: Endometriozis en sık görülen jinekolojik hastalıklardan birisidir; endometrial bezlerin ve stromanın uterus dışında olması olarak tanımlanır. En patogonomik bulgu pelvik ağrıdır. Rehber tarafından önerilen ağrı tedavileri; östrojen ve progestin kombine oral kontraseptifler (KOK), monoterapi progestinler, danazol, GnRH-a (Gonadotropin releasing hormone analog), non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAI), ve aromataz inhibitörleri olarak sayılabilir. Çalışmamız tedavi ve hastalık yükü son derece yüksek olan kronik vasıfta , yaşam boyu tedavi gereksinimli bu hastalığın medikal tedavisinin ele alınarak; yaygın kullanımı olan yüksek maliyetli DNG ile eş DNG içerikli düşük maliyetli KOK tedavilerinin başarısının ön planda hastalığın kardinal bulgusu olan pelvik ağrının VAS skoru ile değerlendirilerek ve sonrasında ikincil değişken olarak sayılabilecek Ca-125 (Cancer Antigen), AMH (Antimülleryen Hormon) ve endometrioma boyutları ile birlikte kıyaslanması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza 2015-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji polikliniğine herhangi bir şikayet ile veya kontrol amacıyla başvuru yapmış 18-45 yaş aralığında hastalardan etik kurul izinlerinin alınmasını takiben hastane elektronik veri tabanı sistemi ve hasta arşiv dosyaları kullanılarak retrospektif olarak taranmak üzere endometrioma tanısı koyulan hastalar seçildi. Her bir ilaç grubu için 20 şer hasta gruplanarak toplam 60 hastanın verisi çalışmaya dahil edildi. Kontraendikasyonu olmayan hastalara (1) siklik dionejest (Visanne) veya (2) 2 mg dionejest ile kombinlenmiş 0.03 mg etinilestradiol (Dinelle) veya (3) 2 mg dionejest ile kombinlenmiş estradiol valerat (Qlarista) olarak iki ayrı grup oral kontraseptif tedavi başlanması planlanarak Ca-125/AMH değerlerinin ve pelvik ağrılarının VAS ölçütü ile kayıt altına alındığı hastalar ayrıldı.

Bulgular: İlaç grupları arasında ilk Ca-125 ve ilaç kullanımı sonrası Ca 125 düzeyleri açısından; ilk AMH ve ilaç kullanımı sonrası AMH düzeyleri açısından, ilk VAS ve ilaç kullanımı Sonrası VAS düzeyleri ve ilk kist boyutları ve ilaç kullanımı sonrası kist boyutları açısından anlamlı fark yoktu. Ancak her üç ilaç grubunda da kist boyutları ve VAS skorlarında tedavi etkinliğini gösterir şekilde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma gözlenmiştir.

Sonuç: Sonuç olarak, tedavinin primer amacına hizmet eden bu üç tedavi protokolünden etkinlikleri ve başarıları aynı olduğu için yüksek maliyetli DNG (116.37 YTL) yerine yan etki profili düşük , daha önemlisi maliyet etkin olan KOK tedavilerinin (Dienille 43.97 YTL/Qlarista 44.34 YTL) tercih edilmesinin mantıklı olduğunu düşünmekteyiz.



ABSTRACT

Aim: Endometriosis is one of the most frequent gynecologic disorders, and described as tissue that normally lines the inside of uterus, the endometrial gland and stroma, grows outside the uterus. The pathognomonic symptom of endometriosis is pelvic pain. The recommended pain medications are hormonal oral contraceptives (OC), progestin therapy, danazole, gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRH-a), non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and aromatase inhibitors. In this study, we aimed to compare the efficiency of overcosting DNG and low-cost OC regarding VAS score of pelvic pain and also Ca-125 (Cancer Antigen), AMH (Antimülleryen Hormon) levels and size of endometrioma in the patients with endometriosis which is a chronic disease that requires a lifelong management plan.

Material-methods: In this retrospective study, 18-45 years old patients presented to our institution's gynecology and obstetrician department for various complaints between 2015-2017 and get endometriosis diagnosis were included. Patients were divided into 3 groups (20 patients in each medication group) according to given medication; (1) cyclic dione gest (Visanne) or (2) 0.03 mg etinilestradiol combined with 2 mg dione gest (Dinelle) or (3) estradiol valerat combined with 2 mg dione gest (Qlarista). We recorded level of Ca-125/AMH values and VAS scores of pelvic pain all of the patients. All patients gave informed consent.

Results: There was no statistically significant difference between pre and post-medication levels of Ca-125, AMH, VAS score as well as cyst size in all groups. However, statistically significant decrease were seen in the cyst size and VAS score indicating response to therapy in all groups.

Conclusion: In conclusion, we think that it's more reasonable to use cost-effective OC medications which also causes low side-effects (Dienille 43.97 YTL/Qlarista 44.34 YTL) instead of overcosting DNG (116.37 YTL) since all groups of medications have the same efficiency and success

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis en sık görülen jinekolojik hastalıklardan birisidir; endometrial bezlerin ve stromanın uterus dışında olması olarak tanımlanır. Endometriyum hücrelerinin implantasyonu, infiltrasyonu ve büyümesini açıklayan Sampson'un retrograd menstruasyon teorisi; periton üzerindeki lezyonların, menstrüel kanın pelvis boşluğunda gölleneceği yerler ile uyumlu olarak daha sıklıkla sol overde ve Douglas'ta yerleşmesi nedeniyle akla yatkın görünmekle beraber kesin patogenetik yollar hala net değildir (1, 2). Endometriyal implantlar prostoglandinlerin ve sitokinlerin artışına neden olan kronik bir enflamasyona neden olur (3). Bu endometriyotik lezyonlar tarafından pelvik tabandaki sinirlerin irritasyonu veya invazyonu gerçekleşebilir (3) ve bu da santral kronik ağrı döngülerinin yayılmasına ve myofasyal disfonksiyona neden olabilir (4). Endometriozisde lokal östrojen üretimi fazladır, eksprese edilen progesteron reseptörleri değişmiş veya aktiviteleri azalmıştır. Bu durum zayıflamış veya disregüle progesteron cevabına ve progesterone duyarlı genlerin sekonder susturulmasına neden olur (5, 6). Tüm bu öngörülerin ötesinde endometriozisin etiyojisi, gelişimi, nüksleri, ağrıya sebep olan mekanizmalar, ağrı ve hastalığın evresi arasındaki ilişki tam olarak net değildir.

Klinik bulgular hemen her zaman hastalığa spesifik değildir birçok jinekolojik patoloji ile kesişebilen semptomlar görülebilir. En patogonomik bulgu olarak pelvik ağrı ön plana çıksa da her hasta semptomatik olmayabilir hatta endometriozis hastalarında ağrı da tespit edilemeyebilir. Kadınlarda pelvik ağrının kompleks doğası (7, 8), minimal ve orta derece endometriozisin (evre 1-2) baskın olması, asemptomatik kadınlarda endometriozisin yüksek bazal prevalansı (9, 10), endometriozis yokluğunda dahi benzer semptomlar verebilen santral sensitizasyonun kafa karıştırıcı etkisi (11), tüm bu etkenler endometriyotik lezyonların yaygınlığı ile ağrı şiddeti arasında bağlantının olmamasını açıklamaktadır. Semptom yelpazesinin geniş olması ve hiçbir bulgunun hastalığa özgün olmaması tanıda yaklaşık 7 ila 12 yıl arasında gecikmelere neden olabilir. ESHRE rehberine göre klinisyenler, dismenore, non-siklik pelvik ağrı, derin disparoni ve infertilite varlığında mutlaka endometriozis düşünmelidirler. Bu şikayetlere kronik yorgunluk hissinin eklenmesi şüpheyi güçlendirir. Jinekolojik olmayan (diskezi, dizüri, hematüri, rektal kanama, omuz ağrısı) gibi semptomların varlığı da mutlaka değerlendirilmelidir.

Hastalığın tanısında gold standart laparoskopi olsa da klinik şüphe varlığında muayene normal olsa dahi tanı ekarte edilemez (Chapron ve ark. 2002) ve ampirik tedavi başlanması birçok rehber tarafından desteklenmektedir. Semptomatik endometriozis tedavisinde ektopik endometriyumun atrofisini indüklemeyi amaçlayan medikal tedaviler tercih edilmektedir. Bu durum ovulasyonun baskılanması, serum östrodiol seviyelerinin azaltılması ve uterin kan akımının suprese edilmesi ile başlanır. Bu amaçla mekanizmadan bağımsız benzer etkinlikler ile ağrı giderilmesini amaçlayan birçok tedavi kullanılır. Ağrının giderilmesi tedavinin öncelikli amaçtır. Tedavi opsiyonlarının efektifliği benzer olsa da yan etkileri, hasta toleransı ve maliyetleri farklıdır. Bu tedaviler semptomatik olan ve gebelik istemi olmayan kadınlarda uzun dönem olarak planlanmalıdır. Gerçekte unutulmamalıdır ki endometriozisin küratif bir tedavisi mevcut değildir, ne yazık ki ektopik endometriyumda sitoredüktif etki gösterirken ötopik endometriyuma benzer etki göstermeyen tedavi protokolü henüz bulunamamıştır. Önerilen hormonal tedaviler de sadece semptomatiktir; etkilerinden de kullanımları süresince bahsedilebilir.

Rehber tarafından önerilen ağrı tedavileri; östrojen ve progestin kombine oral kontaseptifler (KOK), monoterapi progestinler, danazol, GnRH-a (Gonodotropin releasing hormone analog), non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAI), ve aromataz inhibitörleri olarak sayılabilir. Bu ilaçlardan sık kullanımda olan tedavi seçenekleri iki gruba ayrılabilir; düşük maliyetli olanlar KOK ve çoğu progestin iken maliyetli olanlar dienogest (DNG) ve GnRH-a olarak sayılabilir. Bu ilaçlardan KOK endometriozis şüphesinde ampirik olarak başlanabilmesi açısından istisna iken diğer tedavi protokollerinin öncesinde çoğu zaman laparoroskopi ile kesin tanı gerekliliği vardır.

Ulusal Endometriozis Topluluğu'na (National Endometriosis Society) göre endometriozisli kadınların %65'i işlerinin olumsuz etkilendiğini, %10'u çalışma saatlerini azaltmak zorunda kaldığını, %30'u aynı işe devam edemediğini, %16'sı herhangi bir işe devam edemediğini bildirmiş ve %6'sı devletten sosyal yardım talep etmiştir. Dolayısıyla topluma katkıları bulunamama duygusu yanısıra başkalarına bağımlı hale gelmişlerdir ve bu acizyet durumu kendilerine olan saygı ve güvenin azalmasına neden olmaktadır.

Çalışmamız tedavi ve hastalık yükü bu derece yüksek olan kronik vasıfta , yaşam boyu tedavi gereksinimli bu hastalığın medikal tedavisinin ele alınarak; yaygın

kullanımı olan yüksek maliyetli DNG ile eş DNG içerikli düşük maliyetli KOK tedavilerinin başarısının ön planda hastalığın kardinal bulgusu olan pelvik ağrının VAS skoru ile değerlendirilerek ve sonrasında ikincil değişken olarak sayılabilecek Ca-125 (Cancer Antigen), AMH (Antimülleryen Hormon) ve endometrioma boyutları ile birlikte kıyaslanması amacı ile düzenlenmiş ve çalışmada elde edilecek sonuçların literatüre ile birlikte ele alınarak ilk basamak tedavide reçete edilecek ilaç seçimi açısından faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu şekilde hasta ve ailesi için hastalığın ve tedavinin yükünün azaltılması ve ülke sağlık giderleri açısından daha efektif tedavi prokollerinin geliştirilmesine katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriozis

Endometriozis ; endometrial bezlerin ve stromanın uterus dışında olması olarak tanımlanır. Lezyonlar tipik olarak pelvis yerleşimli olsa dahi bağırsak , diafragma , ve plevral kavite gibi bir çok farklı lokalizasyonlarda görülebilir . Endometriozis en sık görülen malin olmayan jinekolojik hastalıklardan birisi olarak dikkati çekmektedir. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5' inde görülmektedir (12) Bu oran infertil ve / veya pelvik ağrı şikayeti olan hasta grubunda %30-%50' ye kadar yükselebilir. Endometriosis ön planda ağrı ve infertilite ile semptom veren kronik , enflamatuar bir hastalıktır. (13)Endometriosis ilişkili ağrı ön planda dismenore , kronik pelvik ağrı ve disparoni olarak kendini gösterir . Endometriozis bir çok semptomu içinde barındıran premenarşal , reproduktif ve postmenopozal hormonal evrelerde kadınları etkileyebilen (14)iyi huylu , östrojen bağımlı , kronik , enflamatuar bir hastalıktır. Ektopik endometriyal doku ve bundan kaynaklı enflamasyonun neden olduğu heterojen semptom yelpazesinde şikayetler hafifden şiddetli bulgulara kadar değişebilir. Bu heterojen bulgular bir çok kadın için dismenore iken bazıları için infertilite , bazıları için yorgunluk, fibromiyalji, irritable barsak sendromu, disparoni, kronik pelvik ağrı, intersitisyel sistit, siklik ağrılı dışkılama gibi çok sayıda hastayı fiziksel , mental ve sosyal anlamda zorlayan bulgu demetidir. Ayrıca bu semptomlar her zaman hastalığın şiddetini, derecesini göstermeyebilir. Bu durum hastalığın tanısını koymada zorluk oluşturur ve kesin teşhis konma aşamasına kadar hastalar 4-10 yıl kadar bekleme yaşamak zorunda kalabilirler. Tanısal gecikme çoğu zaman hastaların benzer şikayetlerin digger aile fertlerinde bulanabilmesi nedeniyle bulguları normalleştirilmesi ve bu nedenle de tıbbi yardım arayışına girilmemesi, kesin tanı için invaziv girişim gerekebileceği ve hasta hekim arası iletişim bozukluğundan kaynaklanmaktadır .Tanı konduktan sonraki basamak iyi bir tedavi yöntemi bulmaktır. Bugün için halen tam kür sağlayacak bir tedavi protokolu bulunmamakla beraber tedavideki amaçlarımız 1) Başta ağrı olmak üzere semptomları iyileştirme 2) Hastalığın yeniden oluşumunu önleme/geciktirme 3) Endometriotik odakları yok etme şeklindedir.

2.1.1. Endometriozis Patolojisi ve Tutulum Yerleri

2.1.1.a Endometriozis Patolojisi:

Pelvis yerleşimli endometriozis lezyonları superfisyal peritoneal , ovaryan ve derin infiltrate olarak kategorize edilebilir . Ötopik endometriyum gibi ektopik endometriyumda endometriyal bez ve stroma yapısı içerir . Ancak ötopik endometriyumdan farklı olarak endometriyotik implantlar genellikle fibröz doku , kan ve kistler içerir. Enflamatuvar hücreler tarafından yıkılan kırmızı kan hücreleri pigmente histiyositlerin ve hemosiderin bağlı makrofajların oluşmasına neden olur. Bu nedenle lezyonun eski olduğu kadar pigmente olması beklenir.

Yüzeyel peritoneal lezyonlar :Bu lezyonlarda klasik olarak endometriyal bez ve stroma yapısının olmasını beklesek de tanıyı koymayı zorlaştıracak glandüler ve stromal yapıların olmadığı veya yapısının değişmiş izlendiği lezyonlar da mevcuttur. Bu lezyonlara endometriozis tanısı koymak güçtür. Hatta küçük biopsi örneklerinde dahi tanı değişen veya izlenmeyen glandüler ve stromal yapı nedeni ile koyulamayabilir.

Ovaryan lezyon (Endometrioma) :Duplike ovaryan parenkim tarafından çevrelenmiş ektopik endometriyal dokunun kanaması sonucu oluşan hemotom olarak ifade edilebilir. 1/3 hastada bilateral overler etkilenir. Güncel literatürde tipik ovaryan endometriomaların hemorojik corpus lutea'dan orijin aldığı ifade edilse de (15) endometriomalar tipik olarak fibrotik duvar ve yüzey yapışıklıkları içerir , içeriği şurup benzeri çikolata renginde materyal ile doludur ve duplike ovaryan parenkim ile çevrilidir . Kompleks hiperplazi veya atipi gibi epitelyal anormallikler kist cidarında bulunabilmekle birlikte bunun klinik önemi bilinmemektedir (16) . Endometriyoma cidarında bulunan endometriyal epitel ve stroma zamanla kaybolabilir ve yerini granülasyon dokuya ve fibröz dokuya bırakabilir ; bu durumda histolojik tanı koymak zorlaşır. Bu durumlarda kist içeriğinin vasfı (sulu sıvıya karşı yarı-akışkan çikolata rengi materyal) , adezyonların görülmesi , hemosiderin dolu makrofajların (kronik kanamayı belirtir) izlenmesi ve pelvisin diğer bölgelerinde histolojik olarak ispatlanmış endometriyotik odakların bulunması tanıya yardımcıdır.

Literatürde endometrioma oluşumu ayrıca şunlara bağlanabilir:

Over yüzeyi ve peritona tutunmuş olan yüzeysel endometriyotik implantlardan kaynaklanan kanama ve menstrüel döküntülerin, over korteksinin inversiyonu ve ilerleyici invajinasyonu ile birikmesi

Over yüzeyinde bulunan endometriotik implantların fonksiyonel over kistlerini içerecek şekilde ilerlemesi

Overi saran çölomik epitelin metaplazisi.

Hughedson'nın raporuna göre endometriomaların %90'nın oluşumundaki ilk ivmelenme geriye akan endometrial dokunun over yüzeyine implante olması ve daha sonra pelvik peritona tutunmasıdır (17). Birçok endometrioma over yüzeyindeki peritona tutunmuş endometrium implantlarından kaynaklanan kanama ve menstrüel döküntülerin invajinasyonu ile oluşur. Bronsen ve ark.1, overleri görüntüleyerek yaptıkları in situ biyopsilere dayanarak kist inversiyon bölgelerinde aktif endometriotik implantların varlığını göstermişlerdir (17). Sampson'nın teorisinde öne sürdüğü endometriotik kistlerin patogenezinde follikülogenezin muhtemel rolü Nezhat ve ark.nın bazı büyük endometriomaların luteal ve folliküler over kistlerine benzer histolojik karakteristikler gösterdiğinin bulunmasıyla desteklenmiştir (17). Folliküler sıvının endometrium hücrelerinin büyümesini desteklediğini gösteren biyolojik veri de bu etyopatogenetik modeli desteklemektedir. Bahtiyar ve ark. endometriyozisi olan hastaların folliküler sıvılarının, endometriyozisi olmayan kadınlardan elde edilen folliküler sıvılardan daha fazla hücre çoğalmasını uyardığını rapor etmişlerdir (17). Daha sonra yapılan bir çalışmada hem peritoneal hem de folliküler sıvının in vitro ortamda endometrium hücrelerinin ve endometriotik hücrelerin çoğalmasını uyardığını, bu etkinin folliküler sıvı ile çok daha belirgin olduğunu ve bu nedenle folliküler sıvının hücre çoğalması için çok elverişli bir ortamı temsil ettiğini göstermiştir. Folliküler sıvı tarafından uyarılan endometrial hücre çoğalması sadece folliküler sıvı içindeki steroid hormonlarla açıklanamaz çünkü çalışmada kullanılan kontrol grubunda da test edilen folliküler sıvının içerdiği konsantrasyonlarda hormon kullanılmıştır (18). Diğer yandan bazı araştırmalar ise, overi saran mezotelin over korteksine invagine olması ile bu epitel hücrelerinin çölomik metaplazisinin endometrioma oluşumundan sorumlu olabileceği hipotezini desteklemektedir (19). Bu hipotez pelvik mezotelin metaplastik potansiyeline dayandırılmaktadır ve bunu destekleyen iddalar:

Ektopik endometrium dokuları ile devamlılık gösteren epitelium invajinasyonlarının varlığı

Rokitansky-Kustner-Hauser sendromu olan ve uterusu olmadığı için retrograd menstruasyonu olmayan hastalarda endometrioma varlığının gösterilmesi

Adhezyon ve peritona yapışmış aktif yüzeysel implantlardan kanama ile açıklanamayacak multilokuler endometriomaların bulunması ender değildir

Endometriotik kistleri saran primordial folliküller bulunmuştur. Mezotel overin derinliklerine doğru invajine olduğunda invajinasyon alanında bulunan folliküller de mezotel tarafından itilirler.

Sonuç olarak farklı endometrioma tiplerinin farklı histogenez ile oluşmuş olabileceği göz önünde tutulmalıdır (19).

Derin pelvik endometriozis :Peritonda 5 mm'den fazla derinlikte yerleşen solid endometriozis kitlesi (20) olarak tanımlanabilir. Genellikle rektovajinal septum, rectum , rektosigmoid kolon , mesane , üreter ve uterin ligamentler ve vajina gibi diğer pelvik fibromusküler yapılarda bulunur (21) . Hastalığın derin tiplerinin etyopatogenezindeki iki hipotez şunlardır:

Metaplazik bir süreç ile Müller kalıntılarının endometriotik bezlere farklılaşması ile oluşan adenomyotik nodüller

Peritoneal endometriozisin evrimi ile Douglas poşunun sekonder infiltrasyonu

Esasen, rektovajinal septumdaki endometriozis histolojik olarak adenomyotik nodül özellikleri göstermekte, bir adenomyoma benzer şekilde bez epiteli ve çok az stromayı çevreleyen düz kas hücre kümelerinden oluşmaktadır . Rektovajinal septumdaki endometriotik nodülde stromanın çok az bulunması, epitel bezlerinin endometrium tipi stroma ile çevrelendiği periton endometriozisinden farklı olduğunu vurgulamaktadır. Rektal lezyonların endometriotik bezlerin alınmasından sonra ilerlemelerini durdurması bu lezyonların ilerleyici tipte olmadığını, lezyonlarda görülen invazivliğin ektopik endometriotik hücrelerden değil endometriotik hücreler tarafından uyarılan düz kas çoğalmasına bağlı olduğunu göstermektedir. Metaplazi teorisi ile çelişen bu bulgu rektovajinal endometriozisi olan kişilerde Douglas'ın üçte bir oranında kısılmasıdır ki bu durum lezyonların ekstra peritoneal alanda yerleştiği durumlarda

beklenen bir bulgu değildir. Gerçekte derin nodüllerin rektovajinal septumdan kaynaklanması Douglas cebinin benzer anatomik yapılarda olduğunu vurgular. Alternatif olarak eğer derin odaklar intraperitoneal bir hastalığın belirtisi ise Douglas'ın kısmen veya tamamen kapanması gerekir ki gerçekte durum da budur.

2.1.1.b Endometriozis Anatomik Bölgeler :

Endometriozis tutulum yerleri giderek azalan sıklık ile sıralandığında; en sık overler , ön ve arka cul-de -sac , posterior broad ligamentler , utero-sakral ligamenler, uterus , falopian tüpleri, sigmoid kolon , appendiks , round ligaman olarak sıralanabilir uptd 13*14 . Daha az görülen yerleşim yerleri de ; vajina , serviks , rektovajinal septum , çekum , ileum , inguinal kanal , perineal skarlar , mesane , üreterler , umblikus olarak sıralanabilir (22).

Bazen cerrahi insizyon çevresinde ön batın duvarına yerleşimli endometrioma gelişimi görülebilirken (23)bu lezyonların hiç cerrahi geçirmemiş veya endometriozis hikayesi olmayan kadınlarda da izlendiği bilinmektedir. Nadir olarak meme , pankreas , karaciğer , safra kesesi , böbrek , üretra , ekstremiteler , vertebra , kemik , periferik sinirler , dalak , diafragma , santral sinir sistemi , himen ve akciğerler gibi yapılarda endometriozis bildirilmiştir (24). Çoğu kadında birçok alan tutulumu izlenebilir .

2.1.2. Endometriozis Patogenezi:

Endometriozis neredeyse bir asırdır kadın hastalıklarının hiçbirinin olmadığı kadar çok klinik ve deneysel araştırmaya konu olmuştur buna rağmen etyolojisi ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır ve hastalığa yatkın bireyleri önceden tanımak mümkün olamamakta, etkin ve erken tanı konulamamakta ya da endometriozisli kadınlar kesin bir şekilde tedavi edilememektedir. Endometriozis ektopik endometriyal hücrelerin implantasyonu sonrası gelişerek enflamatuar bir yanıtı neden olması sonucu oluşur (25). Endometriozis patogenezi ektopik endometriyal doku , değişen immunité , hücre proliferasyonunda ve apoptozisde dengesizlikler , anormal endokrin sinyaller ve genetik faktörlerin dahil olduğu multifaktöryal nedenlerle açıklanmaya çalışılabilir.

8 tane genom ilişkili çalışmanın meta analizinde en az 6 genomik bölgenin istatistiksel olarak endometriozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26). Non-malin derin pelvik endometriozis lezyonlarının ekzon sekansını analiz eden bir çalışmada , lezyonların % 79'unda somatic mutasyonlar bildirilirken kanser öncül gen olarak

bilinen ARID1A , PIK3CA , KRAS VE PPP2R1A genlerin % 26'sında mutasyon tespit edilmiştir (27) . Malin olmayan hücrelerde görülen kanser öncül gen mutasyonları , kısmen superfisyal peritoneal lezyonlara kıyasla derin invazif lezyonların agresif yapısını açıklayabilir.

Endometriyal ektopik hücre varlığını izah etmede en sık kabul gören teori Sampson' nın retrograd mensturasyon teorisidir . Genital sistem obstrüksiyonu görülen kızlarda endometriozis insidansının yüksek olmasının gözlenmesi retrograde menstürasyon teorisini destekleyen bir kanıttır (28). Bununla birlikte %90 'dan fazla kadında retrograde menstürasyon görülmesine rağmen çoğu kadında endometriozis gelişmiyor oluşu hastalığın patogenezinde ek faktörlerin varlığını göstermektedir.

Endometriyal hücrelerin kaynağını izah etmede (29) çölemik metaplazi ve 1924'de Halban, endometriozis lenfatik ve vasküler kanallar boyunca metastaz olabileceğini önermiştir (Bu teori endometriozis akciğer, deri, beyin gibi pelvis dışı uzak organlarda bulunmasını açıklamaya yardımcıdır) bu teorilerinin yanı sıra diğer potansiyel kaynaklar mezotelyum , stem hücreleri , Mülleryan kalıntılar (30), kemik iliği stem hücreleri (31)ve embriyonik kalıntılar (32)olarak sayılabilir. Bir başka anlamlı teori olan 'hücrel bağışıklık teorisi': yetersiz hücrel bağışıklığın ektopik endometrial doku proliferasyonuna sebep olduğunu önermektedir (33).

Endometriozis patogenezinin açıklamak için ileri sürülen teoriler başlıca ;

İmplantasyon teorisi

Çölemik metaplazi teorisi

Embriyonik kalıntı teorisini içermektedir.

Bu teorilerin hiçbiri tam olarak dışlanmamış olsa da günümüzde endometriozis oluşumundaki ilk hamlenin, peritoneal implantların gelişiminde retrograd menstruasyon olduğu kabul edilmektedir (34). Bu nedenle peritoneal lezyonların oluşumundaki genel kabul görmüş görüş menstruasyon sırasında fallop tüplerinden karın içine geri akan endometrial dokunun canlı kalması, tutunması, çoğalması, invazyonu ve vaskülarizasyonunu içeren 'implantasyon teorisi' fikridir . Peritoneal hastalığın tersine overde görülen endometriozis ve derin endometriozis gibi özgün tiplerin patogenezi halen çelişkilidir . Bu nedenle günümüzde en önemli tartışma konusu farklı endometriozis formlarının tek bir ortak etyolojiden mi

kaynaklandığı yoksa her üç teorideki farklı patogenezleri temsil eden farklı hastalıklar mı olduğudur.

İmplantasyon teorisi ya da Sampson teorisi olarak bilinen histogenez mekanizmasında endometriotik lezyonların fallop tüplerinden reflüye uğrayan endometrium dokusunun periton yüzeyi veya pelvik organlara implante olmasına atıfta bulunulur (12). Sampson bu hastalıkla ilgili makalelerini yazarken henüz literatürde endometriozis terimi yoktu. Bir hastalığın en ağır bulguları, klinikte daha belirgin olacağı için sıklıkla ilk tanımlanan bulgular olacaktır. 1913'te LOckyer, 1914'te Cullen ve daha sonra da Sampson tarafından ele alınan hastalık tablosu günümüzde 'derin invaziv endometriozis' olarak bilinen genellikle overlerde yer alan endometriomaların ve sıklıkla vajen ve rektumun tutulması ile Cul de Sac'ın tamamen yapışıklıklarla tahrip olduğu tablodur. Uterosakral ligament ve diğer pelvik organlarda görülen derin invaziv lezyonların histolojik kesitlerinde, fibromüsküler metaplazi ile çevrili endometriuma benzeyen küçük gland ve stroma adacıkları görülmektedir. Bu görünüm uterusun adenomiyozuna benzediği için, rektovajinal septum, uterosakral ligament, inguinal kanal ve barsak duvarı gibi uterustan uzak bölgelerde görülen bu invaziv pelvik nodüller ' adenomyom' olarak adlandırılmaktaydı. Sampson pelvik tabanda görülen invaziv hastalıktan genellikle 'implantasyon adenomları' ya da ' endometrial tip implantasyon adenomları' olarak bahsetmiştir. Bununla beraber erken yüzeyel peritoneal lezyonların varlığını tanımlayarak bu lezyonları da ' implantasyon adenomları ' olarak adlandırmıştır. Overlerde görülen endometriomalara ise 'endometrial tip kist' olarak isimlendirmiştir.

Bu hipotezi destekleyen bir çok kanıt bulunmaktadır:

Menstrüel reflüde ve periton sıvısında canlı endometrium hücreleri gösterilmiştir.

Endometrium deneysel modellerde peritona implante edilebilir ve burada büyüyebilir.

Tüm kadınlarda bir miktar retrograd menstruasyon görülür.

Menstrual kanın aktığı yollardaki herhangi bir tıkanıklık ile endometriozis arasında ilişki vardır ve reproduktif sistemin obstruktif anomalilerinin düzeltilmesi endometriozisin iyileşmesi ile ilişkilidir (35).

Her ne kadar transplante olan endometriotik hücrelerin lenfatik ve vasküler kanallarla veya iatrojenik olarak birçok diğer yolla taşınabildiği gösterilmişse de şu ana kadar gözlenen en sık yayılım yolu transtubal yol olarak görülmektedir.

Endometriozis patogenezinde en çok kabul gören Sampson'nun Retrograd Menstruasyon teorisi kısmen doğru olmakla beraber ; kadınların %90'ında retrograd menstruasyon izleniyor oluşu bilgisi ile değerlendirildiğinde endometriozis hastalarını normal sağlıklı kadınlardan ayıran özelliğin endometrial dokunun peritona geçişinin olmadığı fikrini desteklemektedir. Endometriozisin, endometrial doku kaynağı olarak retrograd menstruasyon pasajına bağlı olduğu şüphe götürmezken, bu dokunun hastalığı oluşturacak şekilde agresif büyümesi ve semptomatik hale gelmesi için bazı ek faktörlerin gerekliliği de barizdir. Dolayısıyla retrograd menstruasyon insidansı ile endometriozis insidansı arasındaki çelişki büyüme faktörlerindeki artışın yada apoptotik sinyallerdeki azalmanın bu hastalıkta rol oynadığını göstermektedir. Güncel çalışmalar hastalığın fizyopatolojisinde makrofajlar başrolde olmak üzere lökositleri içeren güçlü enflamatuar yanıt ve dolayısıyla immun sistemin rol oynadığını göstermektedir. Endometriozis ilişkili pelvik ağrının enflamatuar hücre üretimi ve implantlar ile ilişkili nörolojik disfonksiyona bağlı ağrı modülatörlerinin artması ile bağlantılı olduğu bilinmektedir (36). Endometriozis ilişkili pelvik ağrı şikayeti olan kadınlarda artmış sinir lifleri (37) sempatik ve duyuşal sinir liflerinin (38) dengesizliği gösterilmiştir. Ağrı semptomu ile ilgili öne sürülen bir mekanizma da nöro modulator gibi hareket eden östrojen duyuşal inervasyonu korurken selektif olarak sempatik aksonları uarması (39), peripheral sinir sensitizasyonunu uyaran enflamasyon updt (40) ve kronik ağrının santral sinir sistemini indüklemesi (41) olarak sayılabilir. Benzer şekilde sub-fertilite yakınmasının mekanizması olarak da pelvik adezyonların ve endometriomanın ve/veya normal ovaryan fonksiyonunu / ovulasyonu, fertilizasyonu ve implantasyonu olumsuz etkileyen prostonoidler , sitokinler büyüme faktörleri gibi maddelerin üretimi olarak belirtilebilir. Endometriozisi olmayan sağlıklı kadınlarda immun sistem peritoneal kavitedeki endometrial dokuyu tamamen yok ederken , endometriozis olgularında yoğun bir immun reaksiyona rağmen ektopik endometrial doku yok edilememektedir. Bununla beraber endometriozis hastalarında immün sistem bozuklukları ile karakterize bazı hastalıkların da beraberliği gözlemlenmiştir (42).

Metaplazi Teorisi ve Hastalığın Farklı Tipleri : Olağandışı durum ve yaş gruplarındaki olguları, çöломik metaplazi teorisi açıklayacaktır. Tipik over endometriozisin patogenezi açıklamada üç farklı model önerilmiştir. Metaplazi teorisini destekleyen kanıtlar:

Peritoneal hastalık: pelvik mezotelin metaplastik potansiyeli

Over endometriozisi

Çölemik epitelin metaplazisi

Rektovajinal nodüller

Müllerian kalıntıların endometrial bezlere metaplazisi Peritoneal endometriozis ile Douglas cebinin sekonder infiltrasyonu olarak sayılabilir.

Hayvan modelleri endometriozisin implantasyon modeline olan inancını arttırmıştır. Sampson teorisini destekleyecek şekilde yapay olarak retrograd menstruasyon oluşturulmasının endometriozis oluşumuna neden olacağı ileri sürülmüştür. TeLinde ve Scott maymunlarda menstrüel akımı peritonea doğru yönlendiren bir deney yapmışlar ve sonuç on maymunun beşinde yaygın pelvik adezyonların gelişimi ve mikroskopide endometriozis gösteren kanıtlar elde edilmesi şeklinde olmuştur . D'Hooghe ve ark.ları endometriyumdan aldıkları kürtaj örneklerini peritoneal boşluğa inokule ederek, makroskopik olarak spontan endometriozisi ve artmış infertilite oranı olan kadınlardakine benzer lezyonlar elde etmişlerdir (43).

Hayvan modellerinde endometriozis oluşturmak üzere, genetik olarak inşaa edilmiş farelerdeki mutagenetik yaklaşım da göz ardı edilemez (44) . Bu çalışmaya göre over yüzey epitelinde mutant K-ras fare modelinde PTEN gen inaktivasyonu gibi genetik manipülasyon yapılması, spontan olarak endometriozis benzeri benin peritoneal ve ovaryan lezyonların oluşmasına neden olmuştur. Periton lezyonları overi çevreleyen yumuşak doku yanı sıra, çevre organlar ile ilişkili peritonda da yaygın olarak bulunmaktaydı. Bu yeni endometriozis modelinde, endometriozis gelişimindeki metaplastik teori intraperitoneal enjeksiyonlar ile peritonea Crekombinaz (AdCre) ekspresyonu yapan rekombinant adenovirus vektörü verilerek test edilmiştir. Bu fareler Crekombinaz ile aktive edilebilen, transkripsiyonel olarak sessizleştirilmiş, onkogenik K-Ras alleleline sahiptirler. Hayvanlar AdCre enjeksiyonundan 8 ay sonra öldürülmüş ve

tüm vakalardaki peritonun tamamı analiz edilmiştir. Kontrol grubu ve K-Ras mutasyonuna sahip tüm farelerde normal histomorfoloji bulunmuş ve endometriyozise ait bir bulgu gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, en azından bu fare modelinde, peritoneal endometriyozisin pelvik peritonun metaplazik farklılaşmasından oluşmadığını göstermiştir. Alternatif olarak endometriyotik lezyonlar onkojenik K-ras tarafından uyarılmış over yüzey epitelinin metaplastik değişimi ile oluşup daha sonra periton yüzeylerine implante olmuş olabilir. Bu konuyu açıklığa kavuşturmak için araştırmacılar aynı metod ile K-ras pozitif farelerin yumurtalarının içine AdCre enjeksiyonu yapıp 48 saat sonra bu yumurtaları enfekte olmayan farelerin yumurtalıklarına yerleştirmişlerdir. Transplantasyon yapılan fareler 5.5 ay sonra öldürülmüştür. Farelerin tümünde over endometriyozisine benzer lezyonlar var iken hiçbirinde peritoneal endometriyoz gözlenmemiş. Bu sonuçlara göre farelerde gözlenen over ve periton lezyonlarının farklı kökenleri olabileceği, over lezyonlarının over yüzey epitelinden, periton lezyonlarının uterus, ve tüplerden kaynaklanabileceğini göstermiştir. K-ras'ın onkojenik uyarılması hem periton hem de over endometrioid morfolojili lezyonların gelişimine yol açmamış olsa da bu fare modelinin endometriyozisin genetik kökeni açısından mükemmel olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Gerçekte overdeki lezyonlar bez çoğalması göstermiş fakat çevrelerinde endometrium benzeri stroma oluşmamıştır (44) .

2.1.2.a.Patogeneizde enflamasyonun rolü:

Retrograd menstruasyon endometriyozisin en çok kabul gören mekanizması olmasına rağmen günümüzde kadınların %90'ından fazlasında retrograde menstruasyon görülmesi rağmen ancak %15-20'sinde endometriyozis izleniyor oluşu hastalığın oluşumunda immunolojik ve inflamatuvar faktörlerin patogeneizde önemli rol oynadıklarını düşündürmektedir(Şekil.1). Endometriyozisli hastalarda peritoneal sıvı miktarı artmış ve içerisindeki monosit-makrofaj, natural killer (NK) hücreler gibi fagositik hücreler, sitotoksik T hücreler, B hücreler, sitokinler ve komplemanlarda da artış izlenmektedir (45, 46). Enflamasyonun endometriyozisin sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu konusunda halen net bir sonuca varılamamıştır. Babunlarda ve farelerde yapılan çalışmalar enflamasyonun endometriyozisin daha çok sonucu olduğuna işaret etse de bu tarz çalışmalar insanda etik olmadığı için yapılamamıştır. Makrofajlar peritoneal sıvıdaki temel hücre popülasyonunu oluşturmaktadırlar ve menstruasyon

sırasında pik düzeye ulaşmaktadırlar . Makrofajlar endometrial debrislerin ve peritoneal kaviteden folliküler hücre ve sperm temizlenmesinden sorumlu hücrelerdir. Bilateral tubal oklüzyonlu olgularda menstruasyon sırasında peritoneal sıvıda makrofaj artışı olmadığı belirtilmiştir. Makrofajların endometriozisli hastaların periton sıvılarındaki artışı Macrophage Derived Chemotactic Protein-1(MCP-1) ve RANTES (Regulated Upon Activation normal T cells, expressed and secreted) ve lizofosfatidilkolin gibi kemotaktik moleküllerin varlığına bağlanmaktadır.

Makrofajlar, normal 'peritoneal temizleme' sisteminin parçası olmasına rağmen, endometriozis patogenezinde rolleri olduğu düşünülmektedir . Bu kısmen birden fazla farklı makrofaj alt grubunun varlığı ile açıklanabilir. Klasik olarak aktive olmuş M1 makrofajlar sitokin üreterek mikroorganizma ve tümör hücrelerinin eliminasyonunda rol oynarken , M2 makrofajlar enflamatuar yanıtları, Th1 immunitisini, angiogenezi ve doku yeniden yapılanmasını düzenlerler. Bozulmuş M1/M2 dengesi endometriozis patogenezinde rol oynayabilir. Makrofajlar fibronektin, TNF-alfa (Tumor Necrosing Factor) , sitokinler ve interlökin üretimi sayesinde endometriozisin başlangıç ve gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (47, 48) Fibronektin, retrograd endometrial hücrelerin peritoneal kaviteye ve organlara yapışmalarını kolaylaştırma dışında, aynı zamanda östrodiol gibi retrograd endometrial hücrelerin proliferasyonunu uyarıcı progresyon faktörlerinin de aktivitesini uyarır (49). Aktive makrofajlar aynı zamanda adezyon oluşumuna neden olan fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini uyararak TNF-alfa ve endometrial hücre proliferasyonunu ve T ve B hücre uyaran sitokinleri de salgılar (50). Makrofajdan derive MCP-1, VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ve makrofajdan derive büyüme faktörü de fibroblast ve endometrial hücrelerin proliferasyonunu artırır. NK hücreler lenfositik hücrelerdir ve peritonun temizlenme bileşenlerindedir. NK hücreler dolaşımdaki sitokinlerle regüle edilen non spesifik sitotoksisite gösterirler. Endometriozisde NK hücreleri hastalığın evresi ile orantılı bir şekilde defektlidir (34, 51). NK hücre sitotoksisitesindeki defektin, retrograd endometrial hücrelerin implantasyon ve gelişiminde primitif bir mekanizma mı olduğu yoksa endometriozisle ilişkisiz otoimmün bir olay gibi kronik antijen prezantasyonuna dengesiz immun yanıtın bir sonucu mu olduğu tartışma konusudur. Çalışmalar sağlıklı kadınlarla kıyaslandıklarında endometriozisli kadınların endometriumunda NK sitotoksisitesine karşı bir direnç olduğunu ve PS (peritoneal sıvı) da artmış CD4/CD8

oranı ve TGF-beta (Tumor Growth Factor-Beta) düzeylerinin NK hücre sitotoksitesini inhibe ettiğini göstermiştir (52). T lenfositleri endometriozisli hastaların periton sıvısında belirgin olarak azalmıştır (53). Endometrioziste endometrial hücreler muhtemelen değişmiş olan özellikleri ile peritoneal kaviteye düştüklerinde defektif makrofajlar bu hücrelerin implantasyonu ve büyümesi yönünde işlev görmektedir. Daha spesifik olarak RT-PCR (Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu) yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda endometriozisli hastaların peritoneal T hücreleri, makrofajlardan salınan sitokinlerin kontrolü altında, B hücrelerini aktive eden ve hücre aracılı immunitiyi uyararak, primer olarak Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13'ü eksprese ederken hücrel immunitiyi aktive eden Th1 sitokinleri olan IL-2, IL-12 ve IFN gamma defisitli olarak bulunmuştur .

Sitokinler, peritoneal makrofajlar, lenfositler, peritonun mezotel hücreleri, ektopik endometrial implantlar tarafından sentezlenen düşük moleküler ağırlıklı protein veya glikoproteinlerdir. Sitokinler, diğer sitokinlerin sekresyonunun indüksiyonunu uyararak endometriozis patogenezi ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır . Çalışmalar periton mikro çevresinin, endometrial hücrelerin implantasyon ve gelişimini, angiogenezi ve adezyon formasyonunu kolaylaştıran sitokinlerin aberran ekspresyonu ile karakterize olduğunu göstermiştir. Endometriozisli hastaların PS'nda saptanan sitokinler IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, L-10, IL-12, IL-13, IFNgamma, TNFalfa, RANTES, MCP-1, M-CSF(Makrofaj koloni uyarıcı faktör), TGF beta ve VEGF'dir

IL-1 endometriozisli hastaların PS'nda yüksek düzeylerde bulunan peritoneal kavite makrofajlarınca salgılanır. IL-1 etkisi, IL-1in hücrel reseptörü olan IL-1ra (IL-1 reseptör antagonisti) ile dengelenir (54). IL-1 aynı zamanda makrofajlardan IL-6 ve T ve NK hücrelerinden IL-2 sekresyonunu düzenler. Prostaglandin sentezini uyararak, adezyon formasyonunu kolaylaştırır ve B hücre proliferasyonu ve antikor üretimini stimüle eder . IL-6 yapılan çalışmalarda ötopik endometriumdaki stromal ve glandular proliferasyonu inhibe ettiğini, buna karşın bu etkisinin ektopik endometrial hücrelerde bozuk olduğu gösterilmiştir. Endometrial hücreler IL-8 sentez edip, endometriotik hücrelerin yapışma ve büyümesi, neoangiogenezi, kemoatraksiyon ve nötrofil aktivasyonunda rolü olduğu gösterilmiştir (55). IL-10 ve IL-13 makrofaj

aktivasyonunu uyarmaktadır ancak etyopatogenezdaki tam rolleri açıklanamamıştır. TNF-alfa aktive makrofajlar, fibroblastlar, T ve B hücreleri tarafınca salgılanır ve PSndaki konsantrasyonu bazı otorler tarafınca hastalığın evresi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir . TNF-alfa fibroblast proliferasyonu ve kollajen sedimantasyonu aracılığı ile adezyon formasyonunu uyardığı gibi endometrial hücre proliferasyonunu da uyarmaktadır. RANTES endometrioziste PS'nda yüksek oranda bulunan diğer bir sitokindir. Patogenezdaki rolü tam olarak belli olmamakla beraber olasılıkla T lenfosit ve makrofaj aktivasyonu yolu ile etkili olduğu düşünülmektedir. TGF-beta endometriozisli hastaların PS'ında hastalığın evresi ile orantılı şekilde yüksek olarak bulunmuştur. TGF-beta olasılıkla endometrial proliferasyon , angiogenezis, ve lenfosit ve NK hücre inhibisyonuna katılmaktadır (56). MCP-1 makrofaj stimulasyonu ve endotel hücre proliferasyonu uyarır, VEGF angiogenezi uyarır ve her iki sitokin de endometriozisli hastaların PSnde yüksek düzeyde bulunur ve gonadotropin tedavisi sonrası düzeyleri azalır.

Endometriozis patogenizinde TNF-A'nın rolü: TNF-alfa, glutatyon (GSH) üretimini azaltan ve bu şekilde oksidatif stres oluşumuna ortam hazırlayan bir proenflamuar sitokindir. TNF-alfa etkileri: Th hücre aktivasyonu, IL1 ve IL6 ile angiogenik ve sitotoksik etkilerin aktivasyonu, nötrofil kemotaksisi, IL-1, PGE2 (prostoglandin E2) ve oksidanların üretimidir. TNF-alfa üretimi bakteriel endotoksinler ve IL-1 ile aktive olur (57). IL-8 aracılığı ile TNF-alfa'nın endometriotik hücrelerin büyümesini desteklediği bilinmektedir (58). Peritoneal sıvıdaki yüksek TNF-alfa seviyeleri endometriozis ile ilişkilidir (59, 60)Endometriozis olgularının peritoneal sıvısında TNF-alfa reseptör konsantrasyonu da yüksek bulunmuştur . Bu marker ile hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon gösterilmemesine karşın IL-6 ile peritoneal sıvıdaki düzeyi hastalığın teşhisinde duyarlı ve spesifik bir belirteç olarak kabul görmektedir. 15 pg/ml düzeyinde sensitivite %100, spesifisite %89 iken 20 pg/ml düzeyinde sensitivite %96, spesifite %95olarak rapor edilmiştir (61).

Endometriozis patogenizinde İnterlökin 6 (IL-6) rolü: IL6 bir yandan sitokin sekresyonunu regüle edip bir yandan da implantasyon olayları ve endometrial hücre büyümesi regülasyonunda önemli rol oynamaktadır (62). IL6 makrofaj monosit, endotelial hücreler ve endometrial epitelyal stromal hücrelerde üretilmektedir (63). Sharpe-Timms ve ark., IL6 ve endometriozis arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışma

yapmışlardır. Endometriotik doku birçok protein sentezi ve salgısı yapan biyokimyasal olarak aktif bir dokudur. En çok ilgilenilen endometriozis proteinlerinden Endo-I'in maksimum ekspresyonu için IL-6 gerekli haptoglobulin formudur. Haptoglobulin (Hp) major olarak enflamasyona cevaben karaciğerden sentezlenmektedir. Endo-I'in hepatik Hp'den farkı, glikolize formda salgılanıyor olmasıdır . Protein glikolizasyonu ile fagositik süreç başlamakta ve Endo-I peritoneal makrofajlara bağlanarak endometriozis olgularında görülen immun cevabı başlatmaktadır (64). Peritoneal makrofajlara yapışan Endo-I makrofajın fagositik kapasitesini bloke etmektedir. Değişen makrofaj fonksiyonu ile enflamatuar mediyatörlerin (IL-1, IL-6, TNFalfa) üretimi sağlanmaktadır. Bu sitokinler de Endo-I ekspresyonunu arttırarak IL-6 ve endometriotik haptoglobulin arasında pozitif bir fasid döngü yaratılmış olmaktadır (65). Peritoneal sıvıdaki IL-6 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (66). Hasta ve sağlıklı kadınların ayırımında yüksek spesifite (%67) ve sensitivite (%90) ile kullanılabilir . IL-6 seviyeleri implant sayısı ile pozitif korelasyon göstermektedir. IL-6 hem ektopik hem de ötopik endometriumda üretildiğinden olguların serumunda da düzeyleri yüksek bulunmuştur (67). Fakat IL-6'nın yüksek serum düzeyleri bağımsız hastalık tanısı için kısıtlı değere sahiptir(68).

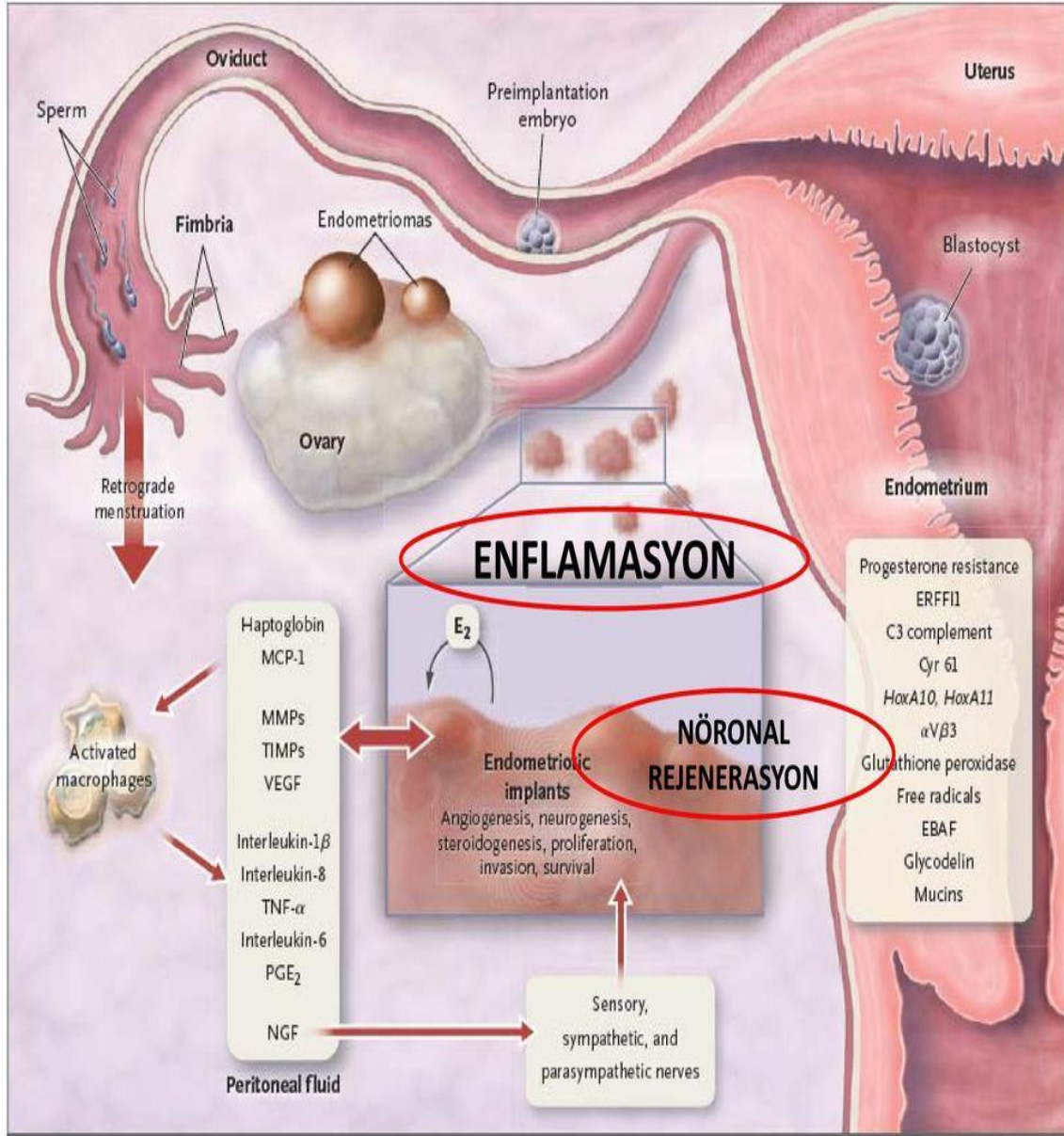
Endometriozis patogenizinde demirin rolü: Retrograd menstruasyondaki eritrositler redoks üreten demir moleküllerini içeren proenflamatuar faktör hem ve hemoglobini sağlamaktadır (69).Aşırı demir yüklenmesi demire bağlı hasar, oksidatif hasar ve enflamasyona sebep olarak endometriozis patogenezinde yer almaktadır. Endometriozisde pelvik kavitedeki demir yükünün kaynağı pelvik eritrosit yıkımıdır. Normal şartlarda pelvik kavitedenin eritrosit reflüsüne karşı koruyucu mekanizmaları varken endometriozis hastalarında yoğun reflü ve yetersiz antioksidan kapasiteye bağlı koruyucu mekanizmaların zorlandığı ileri sürülmüştür ve bu da demir birikimi ile sonuçlanmaktadır. Çalışmalar ektopik odaklardaki kanamalı lezyonların yoğun eritrosit popülasyonuna neden olduğunu göstermektedir (70). Bir çalışmada tüysüz farelerde menstrüel akıntı ve eritrosit içeren endometrial hücrelerin enjeksiyonu ile oluşturulan endometriozis odaklarında insan endometriozisinde bulunana benzer demir depozitleri gözlenmiştir (71) Peritoneal makrofajlar pelvik kaviteye giren eritrositleri fagosite etmektedir. Heme oksijenaz-1 (HO-1) hemoglobini metobolize etmekte, sonucunda da ortaya çıkan demir ferritin gibi makrofajlara katılmakta ya da peritoneal sıvıya salınmakta ve burada da transferrin ile bağlanmaktadır. Birçok çalışma ve fare

endometriozis modelleri lezyonlarda demir birikiminin varlığını göstermektedir. Endometrioziste peritoneal makrofaj sayısı artmıştır ve bu da kronik enflamasyona neden olmaktadır. Sürekli peritoneal makrofajlarca tutulan bu sayede ferritin tarafından yakalanması ve depolanması önlenen demir serbest radikaller üretmekte ve ROS üretimi ile antioksidan savunma arasındaki denge bozulmaktadır, sonuç olarak oksidatif stres oluşmaktadır. Wegener ve ark. 2003de endometriozis patogenezinin katkısı olan oksidatif stres ile aşırı demir yükü arasındaki ilişkiyi göstermek için heme'i indirgeyerek ve CO, bilirubin ve ferritin üretimi ile oksidatif stresin yan etkilerine karşı koruma ve detoksifikasyon sağlayan HO-1 sistemini çalışmışlar ve endometriozis olgularında düşük konsantrasyonda bulmuşlardır. Oksidatif stres normalde menstruel endometrial fragmanların adezyonuna karşı koruyucu bir bariyer görevi gören peritoneal mezotelyumda lokal hasara sebep olabilir (72). Sonuç olarak aşırı demir yükü epitelyal hücre proliferasyonunu artırarak endometriozis patogenezinin katkıda bulunmaktadır.

Endometriozis patogenezinde Leptinin rolü: Esas olarak yağ dokusunda olmakla beraber, follikül hücreleri, plasenta, iskelet ve mide kasında da üretilen, gıda alımının düzenlenmesi, enerji dengesi ile hematopoezde rol oynayan leptin, hücre büyümesi ve maturasyonundaki rolü nedeniyle sınıf I sitokin olarak değerlendirilmektedir (73). Leptin ekspresyonu testosteron ile inhibe olurken ovaryan sex steroidleri ile artmaktadır (74). Peritoneal sıvı leptin düzeyleri, kronik pelvik ağrı ve evre 3-4 endometriozis ile korele bulunmuş iken endometrioma ve endometriozise sekonder infertilite olgularında arada bir korelesyon bulunamamıştır. Leptin, VEGF'ü artırarak neoangiogenik aktiviteyi arttırmaktadır (75). Leptin düzeyleri akut enfeksiyon ve sepsise cevaben enflamatuvar cevabın akut fazında anlamlı şekilde artmaktadır ve CRP (C Reaktif Protein) ve IL-1 beta gibi davranmaktadır (76).

Sonuç olarak artan serbest radikal üretimi ve/veya azalan antioksidan düzeyleri sonucu oluşan oksidatif stres, endometriozis patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Serbest radikal fazlalığı ile hastalık patofizyolojisi arasındaki ilişkinin bir neden-sonuç ilişkisi mi yoksa geçici bir durum mu olduğu net olarak anlaşılamamıştır. Buna rağmen hastalığın önlenmesi ve tedavisinde antioksidanların yerinin araştırılması değerli olacaktır. Bu nedenle serum ve peritoneal sıvıda oksidatif stres markerlerinin veya IL-6, IL-8, IL-1beta, PON-1 (Paraoksonaz-1), TNF-alfa gibi sitokin değerlerinin hastalığın

tanısı ve şiddetinin değerlendirilmesinde non invaziv bir seçenek olarak tanımlanması önemlidir. Aşırı demir yükü epitelyal hücre proliferasyonunu artırarak endometriozis gelişiminde önemli bir faktör olarak rol oynamaktadır. Endometriozis hastalarında Desferroksaminin lezyonların büyümesindeki muhtemel engelleyici rolü hastalığın tedavi modaliteleri arasında heyecan verici yeni bir araştırma konusu olmayı hak etmiştir.



Şekil 1: Endometriozis ve enflamasyon

2.1.2.b. Endometriozis ve Defektif Immünite:

Endometriozis ve immün sistemdeki değişimler arasındaki ilişkiler 1980'lerin başından beri birçok araştırmaya konu olmuştur. Endometriozis histolojik olarak atipik hücreli değişikliklerin bulunmadığı selim bir hastalık olmasına rağmen kanserle bazı ortak noktaları vardır. Kadın üreme sisteminden kaynaklanmasına rağmen kanser gibi diğer doku ve organlara yayılabilmektedir. Endometriozis over kaynaklı reproduktif hormonların kontrolünde olmasına rağmen kendisi de bu hormonları üretme kapasitesi kazandığı gibi büyümesini otonom şekilde devam ettirmeye yarayan otokrin ve parakrin etkili çeşitli faktörler de üretebilmektedir. Endometriotik hücreler kansere benzer şekilde çeşitli maddeler üreterek immün sistemi baskılamakta, immün sistemden kaçabilmekte ve endometriotik invazyonu sürdürebilmektedir. 1980'den beri yapılan çeşitli çalışmalar endometriozisteki immün sistem ve immün yanıtındaki değişiklikleri göstermiştir fakat ilginç olan bu değişikliklerin endometriozisli kadınların yalnızca bir kısmında ve değişik derecelerde gözlenmiş ve gözlemlenen tüm bulguların istikrarlı tekrarının mümkün olmaması oluşudur. Immün sistemdeki bozulma, endometrial hücrelere karşı immünitenin bozulması ve/veya yaygın immün bozukluk şeklinde sonuçlanabilir. Bu durum, neden sadece bazı endometriozisli kadınlarda genel hücreli immünitenin suprese olduğunu açıklayabilir. Probleme katkıda bulunan bir diğer faktör de endometriozisin lokasyon, görünüm ve şiddetinin büyük değişiklik göstermesidir. Bu değişkenlik lokal doku reaksiyonunun şiddetinde de değişkenliğe neden olmaktadır. Bu nedenle lezyonların görünümü aldatıcı olabilir ve bu durum da tanısal hatalara yol açabilmektedir. Endometriozis patogenezinde immünitenin rolünü açıklamak üzere bir çok teori ileri sürülmüştür. Ancak immün sistemdeki hangi değişikliklerin ektopik endometrial gelişime predispozisyon yarattığı hangilerinin ise bu gelişimin sonucunda oluştuğu halen belirsizliğini korumaktadır. Enfeksiyon, travma, mutasyon gibi çok çeşitli durumlar tarafından uyarılan immün reaksiyonlar var olan immün sistem hücreleri ve sitokinler aracılığı ile enflamatuar yanıtları ortaya çıkartır. Akkiz immün sistem varlığı yaşamsal öneme sahiptir ve tetikleyici olaylar hızlı aktivasyon sinyalleri ile bu immün reaksiyonları anlık olarak harekete geçirir. Bu reaksiyonlar ile hedeflenen hücre, doku, organizma yıkılmış olur. Bunu makrofaj ve dendritik hücreler gibi antijen-presenting hücreler olay yerine gelerek adaptif immünitenin aktivasyonunu sağlarlar. Bu reaksiyonlar akkiz ve adaptif immün yanıt arasındaki bağlantıyı sağlayarak konağa

uzun süreli kalıcı immunité kazandırır. Fakat konağın bu savunma mekanizmaları reaksiyon yeri ve çevresindeki normal doku ve hücrelerin de tahrip olmasına neden olmaktadır. Bazı insanlarda, normal dokuların enflamatuar reaksiyonla tahrip olması self toleransın kaybına yol açar. Bu durumdan sonra bir kez duyarlanmış olan immun sistemin, self antijenlere sürekli maruziyeti T ve B hücrelerinin kronik, siklik stimülasyonuna neden olmaktadır. Ek olarak enflamatuar hücrelerin de aktivasyonu ile doku tahribatı şiddetlenir. Bu döngü tekrarladıkça olay kronikleşir ve hastalık patofizyolojisinin karakteristiği olan sürekli doku hasarı ortaya çıkar. Bu olaylar zinciri endometriozisli kadınlarda etkin görünen bir çok ilişkiyi açıklamak için bir paradigma sağlamaktadır. Bugün artık immun sistemin sıkı regülasyon altında fonksiyon gören koordine, entegre, komplike bir fizyolojik süreç olduğu bilinmektedir. Immun sistemin fonksiyonları konak savunması ve homeostazın devamlılığı yanında çeşitli metabolik ve hücresele süreçlerin kontrolü için kritik önem taşımaktadır. Immun sistem tüm fizyolojik koşullarda aktiftir. İmmun yanıtın efektör kolu multiple hücresele ve biyokimyasal süreçlerce başlatılıp bir çok hücresele ve biyokimyasal mediatör sentezine neden olmaktadır. Bu mediatörler konağa faydalı ve zararlı olabilen potent biyolojik etkilere sahiptir. Günümüzdeki yaygın kanı immun yanıtın sadece yabancı maddelere veya nonself antijenlerin eliminasyonuna karşı olmadığı, aynı zamanda konak kaynaklı hücre ve dokuların eliminasyonunda da rol oynadığıdır. Bu görüşe dayanarak yaşlanan hücrelere, ektopek yerleşimli hücrelere, stres altındaki hücrelere, hasarlanmış hücrelere, mutasyona uğranmış hücrelere karşı reaksiyonu tetikleyebilen bir çok immunojen bulunmaktadır. Sonuç olarak immun sistemin esas görevi tüm fizyolojik kompartmanlarda 'temizlik' fonksiyonunu yerine getirerek organizmadaki normal homeostazın korunması olarak düşünülebilir. Örneğin yaşlanan eritrositleri üzerlerinde eksprese olan fosfatidil serin kalıntıları ile tanıyan makrofajlar fagosite ederek dolaşımdan elimine etmektedir ki bu homeostatik eliminasyon konağın sürvisi için vazgeçilmezdir. Başka immun fonksiyonlar doku onarımı ve doku remodelling süreçlerinde de rol oynamaktadır. Bunların bazıları uterin kavitedeki endometrial hücrelerin siklik proliferasyon, apoptozis, dökülme, atılma, rejenerasyon süreçlerinde rol oynamaktadır. Menstrasyon esnasında ektopek lokasyonlara gelen bu yanlış yerleşimli endometrial hücrelerin immun sistemin homeostatik fonksiyonlarınca eliminasyonunun kritik öneme sahip olduğunu varsaymak akılcıdır. Bu nedenle immun

sistemin fonksiyonlarını tam olarak gerçekleştirememesinin endometriozis gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. İmmun suster 'self tolerans' gösterirken, 'non-self'i tanımaya programlıdır. Antijenleri işlemek ve göstermek için MHC molekülleri kullanılır. İmmunojenisite için primer şart olan 'non-self' tanımı bugün artık 'modifiye-self', 'altered-self' kavramlarını da içerecek şekilde genişletilmiştir. Bu kapsamda 'self' antijenler oksidatif stres, mutasyon, yaşlanma gibi çeşitli nedenlerle değişikliğe uğradığında immün yanıt oluşturabilecek epitoplara ekspresyon etmeye başlar. 'Self-modifikasyon' delesyon mutasyonları sonucu gibi genomik düzeyde, ekspresyon düzeyinde gerçekleşen değişimler veya epigenetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkabilir. İmmün reaksiyonlar sırasında oluşan süreçlerin neden olduğu strese veya oksidatif strese maruz kalan tüm somatik hücrelerde olabilir. Malign hücrelerde en sık görülen 'self-antijen' modifikasyonlarından biri müsinöz glikopeptidlerin glikolizasyonunun azalması sonucu oluşmaktadır. Glikolizasyonun azalması glikoproteinin glikolize kısmının modifiye olmasına ve normal şartlarda immün sistemle temas etmeyen korpeptid üzerindeki kriptomik epitoplara da açığa çıkmasına neden olmaktadır. Bu şekilde malign hücrelerdeki mutasyonlar sonucu normal hücresel glikopeptidlerin 'self-modifikasyon'u en az iki immunojenik epitopun ekspresyonuna neden olmaktadır. Meme, over, akciğer, pancreas gibi çeşitli kanser hücrelerinde 'Muc-1' denilen bu epitoplara ekspresyon olmaktadır.

Bazı kadınlarda endometrial hücrelerin immün sistemi aktive eden 'modifiye-self' epitoplara ekspresyon ettiği öne sürülmektedir. Şayet immün sistem bu 'modifiye-self' hücreleri elimine edemezse onların varlığı kronik inflamasyona yol açarak çevre hücelere hasar verecektir. Anlatılan model endometriozisin oluşumu, patogenezi, hastalığın kronik doğası ve siklik seyri hakkında immün sistemle olan ilişkilerinin bazı özelliklerini açıklayabilir niteliktedir.

Endometrioziste hücresel immunitenin bozulduğuna dair kanıtlar, endometriotik hücrelerin dolaşımında, peritoneal sıvıda veya endometriotik hücre kültüründe tespit edilebilen immünsupresif maddeler üretebildiklerini gösteren çalışmalardan gelmektedir. Bu maddelerden haptaglobin, sKIR (soluble form of Killer Inhibitory Receptors), sICAM-1, kadherinler, RCAS1 (receptor binding cancer antigen) bu tarz çalışmalarda gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalara göre RCAS1 bir yandan ektopik ve ötopik endometrium, desidua, tubal ve servikal mukozada ekspresyon

olurken jinekolojik kanser hücrelerinde de eksprese olur ve bu şekilde konağın immun kontrolünden kaçtığı ileri sürülmektedir. RCAS1, NK ve sitotoksik T hücrelerinde apoptozu uyararak aktivitelerini engellemektedir. Endometriozisli kadınların ötopik endometriumda anormal RCAS1 ekspresyonu dolaşımında artan soluble RCAS1 düzeyiyle ilişkilidir ve immun supresyon ile korelasyon gösterir. Benzer şekilde immun supresyonun mediatörü olan FAS ligandı eksprese eden endometriotik hücreler de olabilir. Bu hücreler T ve NK hücrelerinde apoptozu indükleyebilmektedir. NK hücreleri duyarlı hedeflerin tahrip edilmesinde görevlidirler, INFgamma, TNFalfa, IL12 gibi tip 1 sitokinler sentezlerler ve antikor bağımlı hücrel immunite fonksiyonlarının yerine gelmesi için antikorlarla beraber çalışırlar. NK hücreleri antijen tanıma ve aktivasyon fonksiyonları membran reseptörleri ile düzenlenmektedir. Bu reseptör aileleri aktivatör (KARs: Killer Cell Activating Receptors) ve inhibitör (KIRs: Killer Cell İnhibiting receptors) olarak sinyaller iletirler. Bu etkileşim sonucunda ya NK aktivasyonu inhibe olur ve NK hücreleri tepkisizleşir yada aktivasyon desteklenir ve NK hücreleri etkinleşir. Normal somatik hücrelerin hem aktivatör hem de inhibitör ligandları eksprese ettikleri bilinmelidir. NK hücrelerinin nasıl davranacağını belirleyen esas faktör aktivatör ve inhibitör reseptör angajmanı arasındaki dengedir. NK hücreleri üzerindeki inhibitör reseptörler normal hücreler tarafından eksprese edilen inhibitör ligandlara, MHC (Major Doku Uygunluk Kompleksi) Klas 1 moleküller üzerindeki epitoplara bağlanırlar. Konağın Klas 1 self molekülleri eksprese eden normal hücreleri NK hücreleri üzerindeki inhibitör ligandları bağlarlar ve bu şekilde NK hücreleri self antijenlere reaksiyon vermezler. Viral enfeksiyonlarda yada malign hastalıklarda sıkça görüldüğü üzere self hücreler üzerinde Klas1 moleküllerinin olmaması veya aberan ekspresyonu halinde NK hücreleri üzerindeki inhibitör reseptörlerin daha az angaje olmasına neden olur. Bu durum hedef hücre üzerindeki aktive edici ligandların angajmanı lehine kantitatif bir avantaj yaratır. Böylece NK hücreleri aktive olur ve hedef hücre yıkılır. Menstrual kan akımı esnasında ektopik lokasyonlara taşınan endometrial hücreler eğer stres ilişkili epitoplara eksprese ediyorsa veya membranları üzerinde Klas 1 moleküller veya KIRs down regüle oluyorsa ektopik ortamdaki NK hücreleri bu hücrelerin eliminasyonunda rol alıyor olmalıdır. Endometriozis gelişimi ile NK hücrelerinin işlevlerini yerine getiremiyor olmaları arasında bir ilişki kurmak mantıklıdır. Endometriozisli hastalarda NK hücrelerinin hedef hücre ve endometrial

hücreleri yıkma kabiliyetinde kusur olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir fakat endometriozisli hastaların peritoneal sıvısında sayısal bir azalma olduğunu gösteren kesin bir kanıt gösterilememiştir. Aynı şekilde endometriozisli kadınların endometrial hücreleri üzerinde aktivatör ligand kaybı veya inhibitör ligand sayısında bir artış gösteren çalışma da yoktur. Ancak, endometriozisli hastaların hem dolaşımdaki hem de peritoneal NK hücreleri üzerinde KIR ailesine ait reseptör sayısında artış bildirilmiştir (77). Endometriozisli hastaların dolaşımdaki CD-158+ NK hücrelerin miktarı peritoneal sıvıdakinden bin kattan fazla bulunmuştur ki bu durum hastalığın gelişimine genetik bir predispozisyon ve ektopik yerleşimle endometrial hücrelere immun toleransı yansıtır. Bazı araştırmacılar çalışmalarında endometrial stromal hücre kültürlerinden elde edilen soluble faktörlerin NK hücrelerinin öldürme fonksiyonu üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğunu göstermiştir (78). Makrofajlar, endometriozisli kadınlarda en çok çalışılmış mononükleer fagositoz sistem hücresidir. Makrofajlar kemikiliğinde üretilen monositlerden köken alır. Göç ettikleri doku ve organlarda etkileştikleri faktörlere yanıt olarak diferansiye olurlar. Aktive makrofajlar sitokin, kemokin, büyüme faktörleri, angiogenez faktörü, inflamatuvar mediatör, sitolitik faktör, diferansiyasyon faktörü olarak görev yapan birçok farklı medyatör sentezleyip salgılayacaktır.

Akut inflamasyon koşullarında kemik iliğindeki monosit üretimi önemli miktarlarda artacaktır. Üretilen monositler olayı başlatan bölgeye mobilize olarak orada aktive olur ve uyarı fagositoz, degradasyon, antijenik epitoplara işlenmesi ve sunumu, T hücre aktivasyonu gibi immun reaksiyonlarla elimine etmeye çalışırlar. Travmatik ve infeksiyöz olaylara çok hızlı tepki veren bu sistem konak savunmasında vazgeçilmezdir. Kronik inflamatuvar olaylarda süreci başlatan uyarı başarı ile elimine etmek her zaman mümkün olmayabilir. Böylelikle sürekli bir stimülasyon durumu ortaya çıkmış olacaktır. Bu durumda monosit/makrofaj reaksiyonlarında sayı ve fonksiyon durumu, şiddet ve süresi öngörülemez düzensiz bir dalgalanma yaşanacaktır ki endometrioziste gözlenen durum tam da böyledir. Endometriozisli kadınların dolaşımlarındaki, peritoneal, pelvik kavitelelerindeki ve endometriumundaki monositler sistem 40 yılı aşkın süredir incelenmektedir. Çalışmaların çoğu bu olgulardaki makrofaj sayısının ve aktivasyon düzeyinin arttığını vurgulamaktadır. Esasen aynı bu duruma neden olan temel sorunun belirlenmiş olduğu tüm kronik

inflatuar süreçler için de geçerlidir. Hastalığın mevcudiyetinin makrofaj sayı ve fonksiyonunda değişikliğe neden olduğu ve bu şekilde hastalığın klinik seyir ve şiddetini etkilediği gösterilmiştir. Ancak elbetteki endometriozis gelişiminden sorumlu temel nedenler aydınlatılmadan maalesef makrofaj değişikliklerinin hastalığın oluşumu açısından önemi de aydınlatılamayacaktır. Bununla beraber bu kadınlarda gözlemlenen makrofaj değişikliklerinin endometriozis patogenezi ve klinik seyrini etkileme kapasitesinin de yüksek olduğu barizdir. Mono ve polimorfonükleer lökositler (nötrofil ve makrofajlar) okside olmuş lipidlerin, prostoglandinlerin, hidrojen peroksidin ve endometriozisin inflamatuvar bileşeninin sürekli devamına yarayan diğer medyatörlerin ana kaynağıdır. Bu oksijenlenmiş moleküller, inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin yanında bilinen en potent biyolojik medyatörlerdir. Endometriozis semptomlarına neden olabilecek hücrel strese neden olma kapasiteleri oldukça yüksektir. Bu inflamatuvar medyatörlerin metastaz medyatörü, büyüme faktörü, angiogenez faktörü, diferansiyasyon faktörü, koagülasyon faktörü olarak da fonksiyon görebildikleri gösterilmiştir. Bu sebeple endometriozisli olguların peritoneal sıvılarında birçok inflamatuvar medyatörün miktarındaki artışın gösterilmesi şaşırtıcı değildir (79, 80). Biyolojik sistemler için aşırı potent olmaları sebebiyle bu medyatörler sıkı kontrol atındadır ve yarı ömürleri çok kısadır. Endometriozis olgularında ektopik endometrial hücrelerin eliminasyonunu önleyen mekanizmalardan biri immun sistem hücrelerinin supresyonu olabilir. Şayet hücrel immunité kusuru endometriozis gelişimi için bir faktör ise immun supresyon yada yetmezlik durumlarında hastalığın insidansında artış veya hastalığın ilerleyişinde hızlanma beklenebilir. 1983'de Wood ve ark.'nın Rhesus maymunlarını kronik bir şekilde tek doz proton radyasyona maruz bırakarak 7-10 yıl sonra kontrol grubu ile kıyaslandığında çalışma grubunda ileri evre endometriozis sıklığının iki kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (81). Campbell ve ark. , Rier ve ark. (82) immunotoksik özellikleri olan ve çevresel bir atık olarak sık karşılaşılan dioksin ve poliklorinli bifenillere (PCB) maruz bıraktıkları çalışma gruplarının bir kaç yıl sonra bağırsağını da tutan agresif endometriozis gözlediklerini bildirmişlerdir. Dioksin ve poliklorinli bifeniller östrojen reseptörlerine bağlanarak anti-östrojenik aktivite ile üreme sistemi üzerine olumsuz etki gösterir. Bu maddelere 'endokrin fonksiyon bozucular' da denmektedir. Yeni çalışmalar östrojen reseptörü betanın alfadan farklı olarak immun yanıtı modüle ettiğini ve endokrin fonksiyon bozucular tarafından aktive edilebildiğini bildirmektedir. Dioksinin

hayvanlarda humoral ve hücrel immunitiyi suprese ettiği gösterilmiştir (83). Deneysel endometriozis oluşturmada önce ve sonra dioksinle maruz bırakılan sıçan ve farelerde endometriotik lezyonların boyutu doza bağımlı şekilde büyümüştür (84). Aynı etki in utero olarak dioksinle maruz bırakılan farelerde de görülmüştür (85). Fakat bu laboratuvar kemirgenlerinde oluşturulan bu 'deneysel endometriozisin' insanlarda görülen endometriozis ile bazı ortak özellikleri olmasına rağmen gerçekte birebir aynı olmadığı unutulmamalıdır. Bu hayvan çalışmaları, dioksin kirliliğinin en yüksek olduğu ülkelerde endometriozis insidansının da en yüksek olduğunu bildiren çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde endüstriyel kirlilikle endometriozis arasında nedensel bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir. Maalesef immün suprese kadınlarda endometriozis sıklığını değerlendiren prospektif bir çalışma bulunmamaktadır. Kesin tanı için kullanılacak invaziv tekniklerin gerekliliği ve hastalık gelişimi için gerekli olan zamanın uzunluğu düşünülendiğinde böyle çalışmaların nedeni zor olduğu söylenebilir. Bu nedenle immüsupresyonun başlangıcı ile hastalığın başlangıcı arasındaki ilişkiyi belirlemek zor olacaktır.

Organ transplantasyonu sonrası immüsupresyon yapılan kadınlarda veya immünotoksik maddelere maruziyetle endometriozis sıklığında artış arasında bağlantı kuran ikna edici epidemiyolojik çalışmalar mevcut değildir (86). Endometriozisli kadınlarda kontrol grubuna kıyasla kan ve yağ dokusunda PCB düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir (87). Endometriozisli kadınların serumlarında immünotoksik madde düzeylerinin yüksekliği ile NK hücre medyatörlüğündeki sitotoksikite bozukluğu ve periferik kandaki monositler tarafından IL1beta, IL12 üretiminin azalması arasında ilişkiyi bildiren yeni bir çalışma mevcuttur (88). Normal insan monositleri bu maddelere maruz bırakıldığında da NK sitotoksikitesi ve IL1beta, IL12 üretiminde down regülasyon gözlenmiştir. Bu çalışmalar bize immünotoksinlerin indüklediği immüsupresyonun aradan uzun bir zaman geçmesi koşulu ile endometriozise predispozisyon oluşturabileceğini göstermektedir. Ancak endometrioziste immünotoksinlere maruz kalmadan yada bu maddelerin kan/doku konsantrasyonları yükselmeden de hücrel immüitenin bozulduğu gözlenmiştir. Bu bulguları bu maddelere yeterli süre ve düzeyde maruziyet halinde endometriozis sıklığında görülen artışın endometrial hücrelerde oluşan genetik ve epigenetik mutasyonlarla açıklanabileceği şeklinde yorumlamak mümkündür. Bu ajanların

immunolojik kontrol mekanizması üzerindeki immunosupresif etkileri mutasyona uğramış endometrial hücrelerin sürvisini arttırıyor olabilir.

Siklik östrojen ve progesteron uyarısı altındaki endometrium siklik proliferatif ve sekretuar değişikliklere uğrar ve bu hormonların çekilmesi ile yıkılarak dökülür. Normal menstruel siklusta proliferatif değişiklikler ovulasyon zamanına yakın pik yapar ve gebelik oluşmaması durumunda sekretuar fazda endometrial hücre apoptozu başlar. Apoptoz menstruel dökülme sırasında zirve yapar. Menstruasyon sırasında endometrial hücrelerin ektopik lokasyonlara retrograd disseminasyonu tüm kadınlarda gerçekleşmektedir. Yine de ektopik implantasyon ve endometriozis gelişimi kadın nüfusunun %10'nundan azında olmaktadır.

Immunolojik bozuklukların ektopik endometrial hücrelerin kaderini belirleyen ve böylece endometriozise predispozisyon yaratan önemli faktörler olduğu düşünülmektedir. Toparlamak gerekirse: 1)Self/non-self/altered-self yapıların tanınması 2)Anormal hücre ve yapıların eliminasyonu 3)Hücre gelişimini destekleyen medyatörlerin üretimi 4)Hücre ölümünü destekleyen medyatörlerin üretimi 5)Angiogenez faktörlerin üretimi 6)Sitokin ve kemokin üretimi 7)Regülatuar ve hücre diferansiyasyonu faktörlerinin üretimi gibi fonksiyonlardan herhangi birindeki bozulmanın ektopik yerleşimli endometrial hücrelerin gelişim ve sürvisini destekleyen bir ortam oluşmasına katkıda bulunabileceği ve bu hücrelerin nihayetinde endometriozisin belirleyici özelliği olan ektopik endometrial doku oluşumuna neden olabileceği düşünülmelidir. Endometriozisli hastalarda hücre gelişimi, apoptozu, anjiogenezi modüle eden medyatörlerin ve endometriozis patogenezi katkı sağlayabilecek diğer hücrelere kemotaktik etki gösteren medyatörlerin üretimi de dahil olmak üzere yukarıda bahsi geçen pek çok immunolojik fonksiyonda bozukluk olduğunu gösteren güçlü kanıtlar vardır. Ancak endometriozisle ilgili gerek özgün gerekse altered antijenlerin varlığı hakkında ikna edici veriler ortaya konulamamıştır. Endometriozisli kadınlarda ötopik ve ektopik endometrial hücrelerin kontrol endometrium ile kıyaslanmasında apoptoz direncin anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. Endometrioziste ötopik endometriumda proliferasyon/apoptoz siklitesisi daha azdır ve apoptozda genel bir azalma mevcuttur. Ektopik endometriumda apoptoz daha da azalmıştır. Bu bulgulara dayanarak, dökülen

endometriumdaki apoptotik değişikliklerin, normal şartlar altında siklus sonunda, endometrial hücrelerin programlanmış ölümüne neden olarak ektopik lokasyonlarda implante olmalarını önlediği düşünölmektedir . Hem endometriosisli kadınlarda hem de sağlıklı kadınlarda endometrial monosit/makrofaj konsantrasyonu ile endometrial apoptotik cisimler arasında korelasyon gösterilmiştir (89). Ektopik endometrial hücelere karşı immun disfonksiyon varlığı, endometriosisli olgulardaki ektopik ve ötopik endometrial hedef hücrelerin dolaşımdaki monosit veya peritoneal makrofajlarca öldürölmeye karşı olan dirençleri gösterilerek ortaya konmuştur . TNFalfa aktive monosit/makrofajların majör sekretuar ürünlerinden biridir ve endometriosisli olgularda yüksek miktarda sentezlediği bilinmektedir . Sağlıklı endometrial hücrelerinin ve endometriozisteki endometrium hücrelerinin TNFalfanın proliferasyon/apoptoz modulator etkilerine yanıtları farklıdır. Sağlıklı endometriumda TNFalfa endometrial hücre apoptozunu stimüle ederken endometrioziste ise ötopik ve ektopik endometriumda hücre proliferasyonunu stimüle etmektedir. TNFalfa sinyalinin hücre proliferasyon/inflamasyon veya apoptoza giden sinyal ileti yolunda anahtar reaksiyonların seramid düzeyinde olduğu düşünölmektedir ve endometriosisli kadınların ötopik ve ektopik endometriumunda bu ileti yolunda anormallik olduğu düşünölmektedir. Çalışmalar endometrial hücrelerdeki proliferasyon/apoptozun, monosit/makrofaj ve bunların ürünü olan TNFalfa tarafından kontrol edildiğini göstermektedir. Sağlıklı endometriumda bu sitokinler endometrial hücre proliferasyonunu inhibe etmekte ve apoptozu stimüle etmekte iken endometrioziste ise ötopik ve ektopik endometrial hücre proliferasyonunu stimüle ederek ve apoptozu baskılayarak bu hücrelerin survisini arttırmaktadır. Peritoneal sıvıların endometrial hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri TNFalfa blokerleri ile engellenebilmiştir (90). Immun sistemin önemli bir medyatörü olarak görev yapan bir sitokin olan TNFalfanın endometriosis oluşumu ile ilgili fonksiyonları olduğuna dair güçlü kanıtlar sunulmaktadır. Immun sistem hücreleri endometrial hücrelerde proliferasyon/apoptozu indükleyebilir. Endometrial glandular ve stromal hücreler FAS/FAS ligand ekspres ederler. Aktive makrofajlarca üretilen IL8 ve diğer sitokinler ile FAS ligand ekspresyonu artar ve böylece T lenfosit apoptozu up-regule edilmiş olur (91, 92). FAS ligand düzeylerinin endometriosisli kadınların ötopik endometriumundan alınan stromal hücrelerde normal kontrollere kıyasla çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Garcia-

Velasco ve ark. orta-şiddetli endometriozisli kadınlarda en belirgin olmak üzere periferik kan ve peritoneal sıvılarında soluble FAS ligand düzeyinin arttığını bildirmiştir (93). FAS ve FAS ligandı T ve NK hücrelerinde eksprese olmaktadır. Endometriotik hücrelere karşı bir T hücresi veya NK hücresi saldırısı bu şekilde atlatılabilir ve hücre aracılıklı öldürme fonksiyonunun supresyonu ve immun hücrelerin apoptozuyla sonuçlanabilir.

Genetik/Epigenetik İmmun Modülasyon Endometrioziste Rol Oynuyor mu?

Birinci derece akrabalarda endometriozis sıklığının arttığı göz önüne alındığında hastalığın etyopatogenezinde genetik predispozisyon üzerinde durulmasına neden olmaktadır. Endometrioziste genetik ve epigenetik değişiklikler üzerinde durulmaktadır. Yakın zamanda TNFalfa polimorfizminin endometriozise hastalığa genetik yatkınlığı belirleyen bir faktör olarak ileri sürülmüştür (94). Pluripotent etkilere sahip bir sitokin olan TNFalfanın oynadığı kilit rol bu bulguyu ilginç kılmaktadır. NK hücreleri üzerinde KIR aşırı ekspresyonu ve NK hücre sitotoksitesini azaltan KIR polimorfizimleri de en azından bazı kadınlarda hastalığa predispozisyon oluşturabilirler (95). Wu Yan ve ark. immortal hale getirilmiş endometrial stromal hücreler in vitro koşullarda 30 gün boyunca TNFalfa ile stimüle edildiklerinde progesteron reseptör izoformu B (PR-B) promoter bölgesinde kısmi metilasyon gerçekleştiğini ve PR-B ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Bu durum PR-B down regulasyonunun progesteron etkisini bloke edebileceğini ve endometrioziste progesterona direnç oluşabileceğini düşündürmektedir (96). İmmunotoksik maddeler hem endometriotik hem de immun hücrelerde epigenetik değişikliklere neden olarak endometrial hücre siklusunu diğer yandan hücrel immunitiyi modifiye edebilirler. Rhesus maymunlarında dioksin uygulamasından 13 yıl sonra, PCB konsantrasyonu yüksek olan endometriozisli kadınlarda NK sitotoksitesinin bozuk olduğu ve TNFalfa üretiminin arttığı bildirilmiştir (97) Çalışmalar normal monositlerin immunitoksik maddelere maruz bırakıldığında NK sitotoksitesinde anlamlı düzeyde down regulasyon olduğunu göstermiştir.

İmmun Yanıttaki Değişiklikler Ektopik Endometrial gelişim Sonucunda mı Gerçekleşmiştir?

Endometrial hücrelerin ektopik implantasyonunun immun sistemi uyararak inflamatuvar bir immun yanıtı yol açığı iyi bilinmektedir. Maalesef endometriozisli hastalardaki herhangi bir immun reaksiyon ile endometriotik lezyonların gelişimi veya gerilemesini tetikleyen faktörler arasında direkt nedensel bir ilişki gösteren bir veri günümüze kadar ortaya konabilmiş değildir. Şayet ektopik endometriotik lezyonların immun sistem fonsiyonel hücreleri ile fiziksel bir ilişki içerisinde olduğu gösterilebilirse immun sistem ve endometriozis arasında nedensel bir ilişki bulunma olasılığı kuvvetlenecektir. Endometriozisli kadınların peritoneal sıvı ve peritoneal kavitelelerinde immun hücrelerin sayısının arttığını bildiren bir çok çalışmaya rağmen ekzotifik lezyonlarla immun hücre infiltrasyonunun yakın ilişkisi veya ektopik endometriumun diğer formları ile ilişkisi henüz yeterince çalışılmamıştır. Endometriozisli kadınların ötopik ve ektopik endometriumun reaktivitesi arasındaki fark, immun sistemin endometriotik hücreler üzerinde görülen epitoplara tabiatı, ektopik endometrial dokuların immun sistem tarafından tahrip edilmesinden koruyan direnç mekanizması endometriozisli kadınlarda yeterince çalışılmamış ve halen cevap bekleyen sorulardır.

Endometrioziste Humoral İmmunité: Endometrial Hücre Antijenitesi Hakkında Ne Anlatmakta?

Endometrioziste periferik dolaşım, peritoneal ve diğer vücut sıvılarında anormal otoantikör üretimi ve yüksek otoantikör konsantrasyonunun sıklıkla gözlenmesi, bu antikörlerin endometriotik antijenlere karşı spesifik olmamasına rağmen, endometrioziste immun reaksiyonların varlığı görüşünü doğuran en önemli bulgulardandır. Bahsi geçen otoantikörler arasında anti-tiroid, anti-endotelial, anti-endometrial, anti-ovaryan ve diğer doku-organ spesifik antikörler olduğu gibi, DNA, histon fosfolipidler gibi hücre yapılara karşı antikörler, oksidatif stres belirteci olarak oksidatif modifikasyona uğramış lipoproteinlere karşı otoantikörler bulunur. Poliklonal B hücre aktivasyonu ve her üç immunglobulin izotipinin arttığı bildirilmiştir. Bu haliyle endometriozis ile otoimmun hastalıklar arasında bir çok ortak özellik bulunmaktadır. Bohler ve ark. sağlıklı kontrol grubundan farklı olmak üzere tüm endometriozisli hastaların anlamlı düzeyde otoantikörüne sahip olduğunu bildirmişlerdir (98). Endometriotik lezyonlarda, B lenfositlerini ve yüksek konsantrasyonlarda antikör üreten plazma hücrelerini aktive eden bir protein olan BLYS proteinini üreten aktive makrofajların konsantrasyonunda artış gösterilmiştir (99). BLYS otoimmun hastalıklarla

ilişkilendirilen TNF süper ailesinin bir üyesidir. BLYS endometriozisli kadınların periferik dolaşımında da artmış olarak bulunmuştur ve endometriotik lezyonlarda şiddetli bir şekilde up regüledir.

Tüm bu veriler ışığında primer endometrial lezyon oluşumunun humoral immunitenin aktivasyonundan önce gerçekleştiği düşünülmektedir. Lezyon daha sonra monosit/makrofajlarca ve daha sonra antikor üreten plazma hücrelerince invaze edilmektedir. Otoantikor konsantrasyonu ve otoantijen sayısı hastalığın evresiyle birlikte artış gösteriyor gibi görünmektedir. Bu anlayışa göre, humoral immunitenin aktivasyonu ve otoantikor gelişimi ektopik yerleşimli endometrial hücre implantasyonuna sekonder olmaktadır ve lezyonların sınırlanmasına yönelik bir defans mekanizması olabilir. Antikorların konsantrasyonundaki değişkenlik bireyin immun yanıtı tarafından da kontrol edilmekte olabilir. Sonuç olarak immun sistem fizyolojik ve patolojik bir çok farklı olayın kontrol mekanizması olarak bu fonksiyonunu bir grup özelleşmiş hücre ve onların sentezledikleri ürünlerden oluşan komplike ve fakat son derece iyi koordine olan bir mekanizma ile yerine getirmektedir. İmmun sistem homeostazı korumak ve çevresel değişikliklere sürekli olarak tepki vermektedir ve bu şekilde bireyin devamını sağlamak için tasarlanmış komplike ve sıkı kontrol altında olan bir sistemdir. İmmun sistemin sadece yabancı patojenlerle savaşmadığı, mutasyona, strese maruz kalmış, modifikasyona uğramış konağın iyilik haline zararlı olabilecek şekilde yanlış yerleşimli self antijen-hücreleri belirleyip nötralize etmek, vücuttan temizlemekle görevli primer savunma mekanizmasıdır. İmmun sistemin bu fonksiyonları neoplaziler ve endometriozis gibi hastalıkların gelişimini ve prematür yaşlanmayı önlemeye yöneliktir. Bu bilgiler ışığında immun sistemin bu 'temizlik' fonksiyonu endometriozisin gelişimi ve ilerlemesi açısından en önemli olanlarıdır. Bu hastalığın en ayırt edici özelliği endometrial hücrelerin ektopik gelişimidir. Bu hücreler normal endometrium ile birçok özelliği paylaşmalarına rağmen bazı çok önemli farklar da göstermektedir. Endometriozis oluşturabilen ve oluşturamayan yanlış yerleşimli endometrial hücreler arasındaki en önemli davranış farkının immunolojik yıkımdan kurtulabilmeyi ve apoptozu engellemeyi sağlayan yeteneklerinin olduğu görüşündeyiz. Endometriozisli kadınlarda İmmun sistem fonksiyonlarındaki farklılaşmaların hastalığın nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu aydınlatılabilmemiş değildir. Yapılan çalışmalardan elde edilen bulgular herikisinin de olabileceğini

düşündürmektedir. Yanlış yerleşimli endometrial hücreler üzerinde eksprese edilen altered-self antijenleri tanımayarak bu hücelere reaksiyon verememek, NK inhibitör reseptörlerin aşırı ekspresyonu hastalığın gelişimi aşamasında çok etkili olabilirken, makrofak hiperaktivasyonu, inflamasyon, oto-antikor gelişimi gibi immunolojik değişiklikler hastalığın oluşumu ve ilerlemesi sonrası ortaya çıkabilir. Endometriozisin, immun sistemin yanlış yerleşimli hücreleri elimine etme kapasitesi ve endometrial hücrelerin survisini arttıran değişikliklere uğraması arasında kurulan dengede oluşan değişiklikler sonucu geliştiği görüşündeyiz. Endometrioziste hem endometriumdaki hem de immun sistemde oluşan değişiklikler bağımsız faktörlere bağlı olabileceği gibi, tek bir faktör her ikisine de neden oluyor olabilir. Olası trigerlerden birisi endüstriyel toksinleri içermektedir. Bu toksinler endometrium düzeyinde TNFalfa iletisini modifiye ederek hücre apoptozunu azaltarak inflamasyon ve proliferasyonu arttırabilir. Bu toksin düzeylerinin kanlarında yüksek seviyede bulunduğu hastalarda hücrel immunitenin baskılandığı gösterilmiştir. Bu durumda yanlış yerleşimli endometrial hücreler ektopik lokasyonlarında yaşamlarını sürdürebilecek ve hücrel immunitenin baskılanmış olduğundan vucut tarafından elimine edilemeyecektir. Bir diğer muhtemel senaryo TNFalfa gen polimorfizmidir. Bu durum bir yandan endometrial hücre apoptozunu azaltarak sağkalımı arttırırken diğer yandan da hücrel immunitenin baskılayacaktır. Bu teori ektopik gelişimle eliminasyonu arasında dinamik dengenin hafifçe bozulmasının hastalığın ilerlemesi ve spontan rezolusyonuna yol açtığını öne sürmektedir.

Endometrioziste gözlenen artmış lokal ve sistemik inflamatuvar reaksiyonların çok muhtemelen endometriozisin sonucu olduğu ve hastalığa neden olmaya yeterli olmadığı görüşü daha hakim gibi görünmektedir. Benzer şekilde, otoantikor üretimi de çok muhtemelen değişmekte olan endometriotik implantlara karşı sekonder bir yanıt olup onların gelişimini sınırlandırmayı amaçlamaktadır. Sonuç olarak kadınların internal ve eksternal çevrelerindeki güçlere maruz kalan genetik, epigenetik ve fonksiyonel faktörlerin immun sistem ve endometrium arasındaki dengeyi bozarak endometriozis oluşumuna, ilerlemesi veya inhibisyonuna ve spontan rezolusyonuna neden oldukları düşünülmektedir.

Çalışmalardan elde edilen bilgiler endometriozis ve kronik inflamatuvar reaksiyonun defektif bir immun sistem aracılığıyla ilişkide olduklarını göstermektedir (100). Defektif doğal immun yanıt veya değişmiş adaptif spesifik immun yanıtları

destekleyen birbiriyle çelişen bilgiler olmakla beraber gerçekte bu bozuklukların kombinasyonu olası etyoloji gibi görünmektedir. NK hücreler akkiz ve adaptif immun yanıt arasında anahtar bağlantı noktasını temsil etmektedir ve immun toleransın hassas dengesine katılmaktadır. Öyle görünüyor ki endometrioziste NK hücreler tarafından değişen sitokin sekresyonu T ve B hücre aktivasyonunda değişikliğe veya makrofajlardan ve dendritik hücrelerden otoreaktif T hücrelere hatalı otoantijen prezantasyonuna yol açmaktadır. Endometriozis humoral aracılı immun yanıtla ilişkili olduğu kadar, PS, serum, endometrium implantlarındaki spesifik anti-endometrium antikorları ve endometriozisli kadınların %85'inde izlenen bazı tür atipik otoantikorların (lupus antikoagulanı, antifosfolipid, antihiston, antitiroid, vs) varlığı ile de ilişkilendirilmiştir (101, 102). Garcia-Velasco ve arkadaşları çalışmalarında makrofajların endometrial hücrelerden Fas-FasL ekspresyonunu stimüle ederek, T hücrelerinin apoptozunu, endometriozisin implantasyon ve gelişimini indüklediğini göstermişlerdir (103). Buradan varılan sonuç endometriozis hastalarında Fas-Fas ligand sisteminin defektif olabileceği şeklinde olmuştur. Sonuç olarak: Endometriozis peritoneal kavitenin lokal steril enflamasyonu ile karakterizedir. Endometriozisli kadınların PS'ları (periton sıvıları) normal kadınlarınkine kıyasla farklı sentezlere sahiptir ve makrofaj, sitokin, anjiogenetik ve büyüme faktörlerinin artmış düzeyleri ile karakterizedir. Makrofaj derive sitokinler, büyüme ve adezyon faktörleri ve NK hücre disfonksiyonu olasılıkla ektopik endometrial hücrelerin yapışma ve gelişimini kolaylaştıran temel etyopatogenetik faktörlerdir. Lokal olarak üretilen angiogenetik faktörler endometriotik odakların mikroneovaskularizasyonunu sağlamaktadır. Yeni bilgiler endometriozis patogenezinde enflamasyonu, hücrel ve kimyasal immünolojik değişiklikleri ve hormonal faktörleri dahil etmektedir

2.1.2.c. Oksidatif Stres ve Endometriozis Patogenezi:

Endometriozis tanısında altın standart laparoskopidir. Laparoskopi ile çeşitli evrelerdeki lezyonların tanınması mümkünse de minimal lezyonların tespitinin güçlüğü dolayısıyla erken tanı koymak zordur (104). Sonuç olarak hastalığın gerçek prevalansı tespit edilenin altındadır. Endometriozis tanısının cerrahi dışı bir metodla konulabilir olması her anlamda tercih edilen bir durum olacak ve pek çok fayda sağlayacaktır. Erken tanı olasılığı, hastalığın tedavi veya önlenmesinde noninvaziv bir seçenek

sağlanması bu faydalar arasındadır. Tanı için üzerinde durulan en popüler noninvaziv seçenek serum ve peritoneal marker analizidir. Folliküler ve peritoneal çevrede artmış oksidatif stres düzeylerini ve değişmiş immun fonksiyonları gösteren markerların tanımlanması özellikle üzerinde çalışılan bir konudur. Son zamanda endometriozis ile reaktif oksijen substratları (ROS) (süperoksit anyonları, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri) arasındaki ilişki değerlendirilmektedir ve bu maddelerin olası serum, peritoneal marker olarak, değerleri araştırılmaktadır. ROS tarafınca oluşturulan hasar enflamatuvar bir olaya yol açmakta ve TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8 serum paraoksonaz 1 gibi serum peritoneal sıvı markerlarında artış oluşturmaktadır. Endometriozis etyolojisinde en çok kabul gören Sampson'nun retrograd menstruasyon teorisinde hastalığın oluşumu için gerekli üç koşul vardır (105). İlk koşul fallop tüplerinden retrograd menstruasyondur ve esasen tüpleri açık olan kadınların yaklaşık %90'ında çeşitli düzeylerde retrograd menstruasyon olmaktadır fakat bu kadınların hepsinde endometriozis gelişmemektedir. İkinci koşul peritoneal kavitede canlı reflü hücrelerinin bulunmasıdır. Mungyer ve ark. endometriozisli olgulardan yaptıkları endometrial lavaj sonrası peritoneal sıvıda endometrial hücreler bulmuşlar ve kültüre edilen bu hücrelerin 2 ay kadar canlı kaldıklarını rapor etmişlerdir (106). Üçüncü koşul reflü olan endometrial hücrelerin periton epiteline yapışması, implante ve proliferasyon olmasıdır (107). İmlante olmuş olan hücrelerin varlıklarını sürdürebilmeleri için vaskülarize olmaları gerekmektedir. Oksidatif stres VEGF üretimini arttırarak ektopik endometrial implantlarda angiogeneze katkıda bulunmaktadır (108). Bu etkiye kısmen oksidatif streste ekspresyonu artan bir glikoprotein olan Glikodelin aracı olmaktadır. Glikodelin ektopik endometrial dokuda VEGF ekspresyonunu arttıran otokrin bir faktör olarak rol oynamaktadır .

Oksidatif stres ovulasyon, fertilizasyon ve embiryo gelişimi ile implantasyonu etkileyerek kadın infertilitesine neden olmaktadır. Oksidatif stres düşük antioksidan düzeylerinden ziyade fazla üretilen ROS sonucu oluşmaktadır, her iki durum da endometriozis olgularında bulunmaktadır (109). Proenflamatuvar durumlarda aktive olan nötrofil ve makrofajlar ile oluşan oksidatif stres, tubal sıvıda artmış ROS düzeylerine ve bu da oosit ve spermatozoo canlılığını, fertilizasyonu tubal embiryo transportunu olumsuz etkileyerek olumsuz gebelik sonuçlarına yol açmaktadır. ROS üretimindeki önemli artış sperm plasma ve akrozomal membranlarına oksidatif stres oluşturabilmekte

ve böylece motiliteyi azalmakta, spermin oositle birleşmesini ve penetrasyonunu engelleyebilmektedir. Oksidatif strese bağlı DNA hasarı, fertilizasyon başarısızlıklarına, düşük embryo kalitesine ve spontan düşüklere neden olabilmektedir. Şimdiye kadar oksidatif stres ile endometriozis arasında nedensel bir ilişki ortaya konulamamıştır. Jackson ve ark.ları bu ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında bu kadınların serumlarında dört oksidatif stres markerı ve antioksidan düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu markerlar ile oksidatif stresde rol oynayan biyokimyasal yollardaki temel hedeflerin ölçülmesi amaçlanmıştır: 1) TBARS (Thiobarbitürik asit reaksiyon verici substrat) 2) 8-F2-izoprostan 3) Yağda çözünen antioksidanlar 4) Paraoksonaz aktivitesi. Yazar çalışmasında oksidatif stres ölçütü olarak TBARS ile endometriozis arasında zayıf bir ilişki kurulduğunu ifade etmiştir. Fakat serum toplama esnasında oto-oksidasyonu engellemek için herhangi bir madde eklenmemiştir ve bu durum oksidan-antioksidan düzeylerini değiştirmiş olabilir. Çalışmada peritoneal sıvı yerine serum kullanılmış olması çalışmanın değerini azaltmaktadır . Peritoneal sıvıda oksidatif stres, enflamatuar hücrelerde selüler artıkların substart olarak kullanılması ile başlar ve oksidatif stres ürünleri seruma taşınır. Endometriozis hastalarının peritoneal sıvılarının antioksidan savunmalarının yetersiz olduğu, total antioksidan kapasitenin (TAC) düşük, süperoksid dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzim düzeylerinin belirgin olarak az olduğu gösterilmiştir (110, 111). İstatiksel olarak infertil olan endometriozis olgularında fertil kontrol grubuna göre SOD konsantrasyonlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Peritoneal sıvıda oksidatif stres ile endometriozis arasında ileri sürülen muhtemel ilişkilere rağmen pek çok çalışma endometriozis olguları ile fertil kontrol grubunun peritoneal sıvılarında ROS, nitrik oksit, lipid peroksit ve antioksidan düzeyleri arasında fark olmadığını göstermiştir (112). Bu durum için muhtemel açıklama fokal oksidatif stresin peritoneal sıvıdaki total ROS seviyelerini arttıracak kadar fazla olmamasıdır. Murphy ve ark. çalışmasında peritoneal sıvı vit E düzeyinin serum düzeylerine göre anlamlı düşük olarak bulmuştur. Bu durumda peritoneal kavitede antioksidan korumanın daha zayıf olduğu dolayısıyla oksidatif strese daha meyilli olduğu sonucu çıkmaktadır. Bu tez Mier-Cabrera ve ark.nın 2007deki çalışması ile desteklenmiştir. Çalışmada endometriozis olgularında vit C, vit E, plasma malondialdehit (MDA) ve lipid hidroperoksit (LOOHs) düzeyleri gibi periferik oksidatif stres markerlarına etkisi ifade edilmiştir. Yazar vitamin takviyesinin MDA ve LOOHs seviyelerinde düşmeye etki ederken gebelik oranlarında etkisi olmadığını bildirmiştir (113). Ektopik ve ötopik

endometriumu farklı gen ekspresyonu göstermektedir. Nitrik oksit ve hidrojen peroksit gibi serbest radikaller transkripsiyonel faktör, NFkB (nükleer faktör kbeta) ve aktivatör protein 1'i aktive etmektedir. Bu medyatörler hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlamaktadır (114) ve bu da ektopik endometrial ve mezotel dokusu arasında adezyon işleminin başlamasında ve devamlılığında önemli rol oynamaktadır.

ROS ve Antioksidanlar Süperoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen substratları (ROS) lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri atake eden oksidan tipleridir. Katalaz ve SOD gibi enzimatik antioksidanlar, vitamin C ve glutasyon gibi nonenzimatik antioksidanlar bu hasarı engellemeye çalışırlar (115). Antioksidanlar ROS'ları oksijen bazlı serbest radikallere elektron vererek stabilize etmektedir (116). Sağlıklı kadınların folliküler sıvısındaki antioksidanlar oositleri serbest oksijen hasarından korumaktadır. Endometriozisde peritoneal sıvıdaki mononükleer hücrelerin ve makrofajların uyarılmasına bağlı ROS üretimi artmaktadır (117). Endometriozis hastalarının peritoneal sıvısı artmış nitrik oksit konsantrasyonu ve indüklenbilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) aktivitesi içermektedir. Nitrik oksit endometrial stromal ödem üretimini düzenlemektedir ve bu durum menstrual siklusta endometrial büyüme, embiryo implantasyonu ve uterin kontraksiyon için önemli bir adımdır. Fakat fazla miktardaki nitrik oksit üretimi uterin kontraksiyon ve tubal motiliteyi bozabilmektedir ve böylece fertilizasyon ve implantasyonu olumsuz etkilemekte, bu şekilde spontan düşüklere, fekunditenin azalmasına neden olabilmektedir.

Aktive makrofajlarca üretilen anormal yüksek nitrik oksit konsantrasyonları fertilitiyi önleyebilmektedir. Bu etkiyi peritoneal sıvı kompozisyonunu, ovulasyon basamaklarını, gamet transportunu, sperm oosit interaksiyonunu, fertilizasyonu ve erken embiryonik gelişimi etkileyip değiştirerek oluşturmaktadır (118). Endometriozis adenomyozis olgularının endometriumunda menstrual siklus boyunca manganez , bakır, çinko SOD (Superoksit Dismutaz) ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (defansif enzimler) (119). Ötopik ve ektopik endometriumda anormal glutasyon peroksidaz ve ksantin oksidaz ekspresyonu bulunmuştur ve bu durum anormal oksidatif strese neden olmaktadır. Serum paraoksonaz-1 (PON-1), HDL-ilişkili bir enzim olup, LDL'nin oksidatif değişimini engellemektedir. Verit ve ark.nın 2008deki çalışmasında serum PON-1 aktivitesi endometriozis olguları ile sağlıklı kontrol grubu arasında

karşılaştırılmıştır (120). Orta ve şiddetli olgulardaki PON-1 aktivitesi hafif endometriozisli olgular ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, LOOH ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hafif endometriozis olgularında PON-1 aktivitesi kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. PON-1 aktivitesi ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. Azalmış serum PON-1 aktivitesi ve artmış LOOH düzeyleri endometriozis patogenezinde oksidatif stresin rolünü düşündüren bulgulardandır. PON1 aktivitesi endometriozis tanısında indirekt bir marker olmakla beraber kesin tanı için histopatoloji ile tanının teyit edilmesi gerekmektedir.

2.1.2.d. Genetik ve Endometriozis Patogenezi:

Endometriozisin poligenik bir hastalık olduğuna ve hastalığa predispozisyon yaratan genler veya genetik varyantların varlığına inanılmaktadır. Böyle bir gen veya gen grubunun belirlenerek fksyonlarının ortaya çıkartılması teoride spesifik tedavi protokollerinin ve/veya koruyucu hekimliğin geliştirilmesini ve endometriozis için yüksek risk taşıyan popülasyonun belirlenmesini kolaylaştıracaktır. Endometriozisin ailesel geçiş gösterdiği kabul gören bir gerçek olsa da hastalığa yatkınlık oluşturan bir genin varlığının henüz kanıtlanamamış olması göz ardı edilemez. Aksine bu ailesel yatkınlık durumunu risk faktörlerinin kümelenmesi ile oluşan hastalık yükünde artış şeklinde de yorumlanabilir. Daha erken yaştaki menarş, BMI (Body Mass Index), menstrüel kanama miktarı, siklusun süresi endometriozis için risk faktörleri olarak kabul görmektedir ve bunlar da ailesel korelasyon gösterebilen faktörlerdir (121). Sonuç olarak endometriozisin etyopatogenezinde sorumlu genlerin ve çevresel faktörlerin hepsi değilse bile çoğunluğu belirlenmeden hastalığın kalıtsal bileşeni olup olmadığı sonucuna varmak zor gibi görünmektedir.

2.1.2.e. Çevresel faktörler ve Endometriozis Patogenezi:

Endometriozis etyopatogenezinde çevresel faktörler hızla çoğalarak önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda çevremizde hızla artan kimyasallar endometriozis gibi üreme sistemi hormonları ile ilgili hastalıklara; hormonların etkilerini taklit ederek ve/veya hormon reseptörleriyle etkileşerek ve/veya DNA metilasyonu ile gen ekspresyonlarının modifikasyonu ile neden olmaktadır. Üreme sistemi ve hormonlarıyla ilgili bozuklukları açıklayan olası başka bir mekanizma ise

transkripsiyon faktörü olarak görev yapan hormon reseptörlerinin uygunsuz aktivasyon / deaktivasyonu sonucu meydana gelen gen ekspresyonlarındaki değişimdir (122). Östrojen odaklı bir süreç olan endometriozis için çevresel östrojen maruziyetinin yaygınlığı ve insidansı irdelenmesi gereken bir konudur. Bisphenol-A (BPA) plastik ve reçinede kullanılan hormonal aktif bir kimyasal olup gıda ve içecek kaplarında mevcuttur. Musluk sularının kontaminasyonu bildirilmiştir. Endüstriyel kirlilik sonucu oluşan yüksek dozlardaki BPA'nın olumsuz etkileri kanıtlanmıştır. Atık sulardaki balıkların üreme sistemlerindeki ürkütücü değişiklikler bu durumun önemini vurgulamaktadır (123). Deneysel olarak inutero BPA'ya maruz bırakılan farelerin genital traktında yetişkin dönemde vagen ıslak ağırlığının azalması, endometrial lamina propria hacminin azalması, progesteron (PR) ve östrojen reseptör alfanın (ERalfa) ekspresyonlarının artması gibi anatomik değişiklikler gözlenmiştir. Birçok endüstriyel süreçte istenmeyen yan ürünler olarak karşımıza çıkan dioksin ve dioksin benzeri ürünlerin endometriozis gelişimine neden olabileceğini gösteren pek çok çalışma vardır. Dioksin, etki mekanizmasını aril hidrokarbon reseptörüne bağlanarak gösteren bir molekül ailesidir. Ligandın bağlanmasından sonra ligand reseptör kompleksi nükleusta ilgili genlerde transkripsiyonel aktivasyona neden olur (124). Maymunlarda yapılan bir çalışma Dioksin ve benzeri ürünlere artan dozlardaki maruziyetin doza bağımlı endometriozise neden olduğunu göstermiştir (125). Asıl endişe verici olan insanların günlük hayatlarında maruz kaldıkları dioksin ve benzeri kimyasal dozunun maymunlarda invitro olarak oluşturulan endometriozis gelişimine neden olan doza eşit oluşudur . Bu da bu kimyasallara maruziyetin geniş bir halk sağlığı sorunu oluşunu göstermektedir. Dioksin ve benzeri maddelere maruziyet ile endometriozis arasındaki olası ilişkinin neden olduğu kaygı, Belçika'da yapılan bir çalışmada infertil kadınlar arasındaki yüksek endometriozis insidansı, anne sütü dahil birçok üründe yüksek oranda dioksin konsantrasyonlarının gösterilmesi ile artmıştır.

Hormon ilişkili hastalıkların tüketilen besinlerle olan ilişkileri bilinmektedir. Parazzini ve ark. çalışmalarında yüksek oranda yeşil sebze ve taze meyve tüketiminin endometriozis riskinde belirgin azalma ve kırmızı et tüketimi ile artmış risk gözlemlenmiştir (126). Paralel bulgular diğer östrojen bağımlı hastalıklar için de gözlenmiştir. Kırmızı et tüketimi ile endometrium, over kanseri, myomlar arasında direkt ilişki yağdan zengin diyet ile beslenme durumunda dolaşımdaki

östrojenin artışı ile kurulmuştur (127). Tsuchiya ve ark. (128) çalışmalarında besinsel izoflavinlerin endometriozis riskini azalttığını göstermişlerdir. Tüm bu veriler besinsel içeriklerin endometriozis gelişimine neden olabileceğini göstermesi nedeniyle önemlidir ve bu konu üzerinde daha çok çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Estriodiol (E2) ve Progesteron (P) 'nun lokal üretiminin ve metabolizmasının epigenetik modülasyonu:

Normal endometriumda nükleer reseptör Sterojenik faktör 1 (SF1), DNA metilasyonu ve transkripsiyon faktör bağlayıcı domainin sessiz olması sebebiyle eksprese edilmez (129). Çevresel toksin maruziyetiyle promoter metilasyonunun olmaması SF1'in aktive olması ile sonuçlanır . Bu durum stromal hücrelerde ER-beta reseptörlerinin ekspresyonunun artmasına, stromal hücrelerde PR ekspresyonunda azalmaya neden olur. ER-beta'nın hiperekspresyonu ER-alfa ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu baskılar ve östrodiolu östrojene çeviren 17OH steroid dehidrogenaz enzim inaktivasyonuna neden olarak endometriumun hiperöstrojenizasyonu ile sonuçlanır (130).

2.1.2.f. Endojen hormonlar ve Endometriozis Patogenezi:

Endometriozis, patogenezindeki retrograd menstruasyon ile endometrial fragmanların peritoneal yüzeylere yapışmasına ve bunun sonucunda peritoneal mezotelial katmanların remodelling gereksinim duyar ki bu matriks metalloproteinazlar (MMP) aktivasyonunu gerektirir. Endometrial dokunun regülasyonu, remodelling ve siklik olarak dökülmesi endometriozisin patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen MMP'lerin aktivasyonuna ihtiyaç duyar. MMP'lar östrojenle aktive edilirken, progesteronla baskılanır (131).

MMP'ler, bir yandan endometriumun yıkılmasına aracılık eder bir yandan da endometriumun yeniden büyümesine yardım eder. MMP'ların anormal ekspresyonunun retrograd akım ile geriye dökülen endometriuma invazif bir potansiyel yarattığı ve bu şekilde hastalığın progresyonuna yardım ettiği düşünülmüştür (132). Ötopik endometrial dokuda olduğu gibi, endometriotik odaklar da büyüme için devamlı östrojen gereksinimi duyar ve bu durum iatrojenik olarak yaratılacak hipoöstrojenik bir ortamın lezyonlarda regresyon sağlıyor oluşunu açıklamaktadır. Eksojen östrojen maruziyeti yoksa çocukluk çağında ya da menopozda endometriozis nadir görülür, bu

durum bize endometriozisin östrojen gereksinimi duyduğunu göstermektedir. Rölatif hiperprogestogenik bir durum olan gebelik ve rölatif hipoöstrojenik bir durum olan laktasyon, endometriozis üzerine yararlı etkili durumlar olarak görünmektedir. İnsanlarda sıklıkla endometriozisin gebelik halinde iyileştiği bildirilmiştir. Gebelik endometriumun desidualizasyonuna neden olarak semptomların azalmasına yol açar. Desidual hücreler progesteron uyarısı altında endometriumun stromal hücrelerinden kaynaklanır. Progesteron reseptörünün östrojene bağımlı bir protein olduğu gösterildiğinden, bu progestagenik etkiler daha önceden östrojene maruz kalmış olmayı gerektirir. Bu sebeple progesteronun supresif etkisi, belli bir zaman periyodunda desidualizasyon ve endometrial atrofiye ve de amenoreye yol açacak şekilde ovulasyonun inhibisyonundan dolayıdır. Sonuç olarak insanlarda endometriozisin gebelik süresince progresyonu önlenmektedir ve potansiyel olarak hastalığın doğal rezolüsyona uğradığı izlenmektedir. Bu durumun gerçek sebebinin gebeliğin kendisinin mi, uzamış amenorenin mi, laktasyon dönemindeki hipoöstrojenik durumun mu olduğu açık değildir. Çalışmalar gebelik esnasında ötopik ve ektopik endometriumda progesteron reseptör ekspresyonuna anlamlı katkı olduğunu göstermiş ve bu durum güncel endometriozis tedavisinde östrojen üretiminin inhibe edilmesinin (Aromataz inhibitörü, GnRH analogu) veya progestagen tedavisinin mantığını açıklamaktadır (133).

Etyopatogenezdeki östrojenin anahtar rolü, endometriozis tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörlerinin etki mekanizması incelenerek de anlaşılabilir. Aromataz P450, ekstraovaryan östrojen sentezinde anahtar rol oynayan bir enzimdir, testosteron ve androstenedionun östrojene dönüşümünü katalize ederek etkiler. Yapılan çalışmalar sağlıklı ötopik endometrial dokuda aromataz aktivitesi yok iken, endometriozis hastalarındaki ötopik ve ektopik endometrial dokuda aromataz ekspresyonunu göstermiştir (134). Bu bilgi ışığında aromataz inhibitörlerinin endometriozis tedavisinde ekstra ovaryan östrojen sentezini azaltacağı için tedavi protoklüne dahil edilmeleri mantıklı görünmekle beraber azalan ekstra ovaryan östrojenin ovaryan östrojen sentezi için pozitif feedback yaratabilme durumuna karşı standart rejimlerle yani GnRH analogları ve progestinlerle kombine edilmesi tercih edilir. Endometriozis tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri ile ilgili yapılan bir derlemede çalışmaya katılan olguların ağrı şikayetlerinde, lezyon boyutlarında azalma saptanmış ve bunun

sonucunda yaşam kalitesinde iyileşme yaratmış gibi görünmektedir. Fakat söz konusu olan çalışmalarda aromataz inhibitörleri GnRH analogları veya progesteron ile kombine edilmiştir dolayısıyla aromataz inhibitörlerinin tedavideki sonuç etkilerini doğrulamak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Endometriozis tedavisinde etkin bir şekilde kullanılan GnRH analogları da, östrojenin endometriozis patogenezi ve proliferasyonundaki anahtar rolünü, ekstraovaryan östrojen üretime etki etmeksizin net sonuç olarak hipoöstrojenik bir duruma yol açacak olan pitüiter- ovaryan aksı suprese ederek ovaryan östrojen sentezini baskılamak suretiyle destekler.

Progesteron normal menstruel siklusta önemli bir role sahiptir. Progestagenler endometrial glandlarda sekretuar aktiviteyi ve stromada ise desidual reaksiyonu uyarak yalancı gebeliğe benzer bir durum yaratır. Progestagenler endometriozis tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve hastalardaki ağrı ve somatik semptomalarda azalma yaratarak yardımcı olurlar (135). Kullanımlarının arkasındaki prensip, östrojen reseptörlerini down regüle ederek endometrium üzerindeki östrojen etkisini azaltmasıdır. Progesteron fizyolojik etkilerini progesteron A ve B reseptörleri aracılığı ile gösterir, maalesef hastaların %9'u progesteron tedavisine yanıt vermez. Endometrioziste progestagenler daha çok PR-B reseptörlerini down regüle ediyor görünmektedir. Bu durum progestagenlerin endometriotik dokuda PR-A reseptörlerinin promoter bölgesinin hipermetilasyonunu gerçekleştirilemiyor olmasından dolayıdır (136). Progestagenler, progesteronun ve etkisini androjenik reseptörler üzerinden gösteren 19 nortestosteronun ürünleri olabilir. Ayrıca progesteronun endometriozis patogenezi aracılık eden MMP leri üzerine de supresif etkisi olduğu gözlenmektedir (137). Invitro çalışmalar ötopik ve ektopik endometrial stromal hücrelerce eksprese edilen ve endometriozisli kadınların peritoneal sıvısında artmış görünen bir kemokin olan (138)RANTES'in (Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), uzamış progestin maruziyeti ile gen transkripsiyonunda down regule olduğunu bildirmişlerdir (139). Progestagenlerle suprese edilen endometriozis ilişkili ağrı, RANTES gen ekspresyonunun inhibisyonu üzerinden olan inflamatuvar belirteçlerinin supresyonu ile açıklanabilir.

Endometriumdaki androjenler ve reseptörlerinin ve 5 alfa reduktaz aktivitesinin rolü halen belirsizdir. Yapılan bir çalışmada ektopik ve ötopik endometriumun her ikisinde de 5 alfa gen ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (140). Bu enzim

endometrium içinde testosteronun en potent androjen olan 5 hidroksi testosterona dönüşümünü sağlar. Hiperandrojenik bir çevre endometrial atrofiye neden olma eğilimindedir ve bu şekilde endometriozisi suprese eder. Danazol (19 alfa etinil testosteronun izoksazol derivesi), rölatif olarak hipoöstrojenik bir durum ve endometrial atrofi oluşturmak üzere kronik anovulatuvar bir durum yaratacak şekilde LH (Luteinizan Hormon) , FSH (Follicule Stimulating Hormone) inhibisyonu yaratan sentetik bir androjendir. Yan etkileri kilo artışı, akne, hirsutizm, ödem, ses değişiklikleri gibi androjenik etkilerdir (141). Rekürren derin infiltratif lezyonlarda semptomatik rahatlama için vaginal danazol kullanımı gibi yeni tedavi yaklaşımları düşünülmektedir (142). Endometriozisi suprese etmek için kullanılan androjenik ve antiöstrojenik özellikleri olan 19 nortestosteron yapısındaki Gestrinon da endometriozis patogenezinde östrojen ve androjenlerin rolünü vurgulamaktadır.

Sonuç olarak etiyopatogenetik bilgiler göz önüne alındığında ; endojen hormonlar, endometriumun büyümesini etkileyerek endometriozis üzerine direkt etkide bulunurken, immün sistemi de değiştirmek yolu ile indirekt bir etkiye de sahip gibi görünmektedir. Sistemik immün değişiklikler, sitokin üretiminin disregülasyonundan dolayı endometriozis için olası bir etyopatogenetik faktör olarak ileri sürülmüştür (143). Endojen ve eksojen hormonların immün fonksiyonu, değişmiş makrofaj ve sitokin fonksiyonu ile nasıl ve ne derecede regüle ettiği ve dolayısıyla hangi biyokimyasal seviyede etkilerini oluşturdukları tam olarak belirlenememiştir. Sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin değişmiş sekresyonu ektojik endometriumu stimüle ediyor ve makrofajların temizleyici etkilerini down regüle ediyor görünmektedir (144). Ayrıca bu değişiklikler ektojik endometriumun adezyonunu destekleme eğilimindedir ve angiogenik faktörler angienez ve proliferasyonu stimüle eder. Bununla beraber önemli bir çevresel faktör olan dioksin gibi östrojenik toksik maddelerin, lokositlerden inflamatuvar mediatörlerin üretimini değiştirdiği gösterilmiştir ki (145) bu endometriozisin vücudun hormonal ortamı tarafından etkilenmiş olabilen sistemik immün değişikliklerle karakterize olduğunu desteklemektedir.

Anatomik dağılım çalışmaları hastalığın patogenezi ile ilgili kavrama sağlayabilir (146). Eğer ektojik endometrium retrograd menstruasyona bağlı ise lezyonların dağılımı anatomik değişkenler ile belirlenecek, neden çöломik metaplazi ise lezyonlar endometrium hücrelerinin yayılabilmesi ve implante olabilmelerini etkileyen

faktörlerden etkilenmeyecektir (147) . Endometriotik kistlerin yerleşiminde lateral asimetri gösterilmiştir. Bir çalışmada unilateral endometrioması olan hastalarda gözlenen sol taraflı kistler (%63, güven aralığı %58-%68) beklenen %50'lik orandan anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p<0.001$). Bilateral endometrioması olan olgular da dahil edildiğinde bile toplam sol taraflı endometrioma oranı %57 olmuştur. Gerçekte de her iki adneksin pelvik ortama maruziyeti farklıdır ve sol taraf sigmoid kolon tarafından korunmaktadır. Solda sigmoid kolon sol tuba ve overin üzerine dayanır ve pelvik girim ile aralarında ince adezyonlar gösterir ki bu durum fizyolojik kabul edilir. Bunların sonucunda sol adneksin, tüplerden geri kaçan endometrium hücrelerini, periton sıvısının saat yönündeki hareketini sağlayan periton akıntısından koruyan ve dolayısı ile kısmen makrofajlar tarafından yok edilmesini önleyen bir mikroçevre oluşur. Bu faktörler endometrium hücrelerinin adezyon, implantasyon ve çoğalmasını kolaylaştırır. Bu nedenle ovaryan endometriotik kistlerin yerleşimindeki lateral asimetri sağ sol hemipelvisin anatomik farklılığı ile uyumludur ve menstruel reflü teorisini desteklemektedir. Başka bir çalışma overin endometrioma dışı kistlerinin dağılım oranlarını çalışmış ve lezyonların dağılım oranlarında bir fark bulamamıştır (148) . Bu durum sol lateral dominans gösteren endometriyoma ile çelişmektedir.

Temel tıp çalışmaları ile eğer endometrial dokular periton yüzeyine implante olacaksa periton yüzeyine tutunabilmeli, bazal membranı ve hücre dışı matriksi invaze edip, hayatta kalabilmelidir. Bu model her ne kadar insanlarda çalışılmasa da birçok in vitro çalışmada yoğun olarak araştırılmıştır. Witz ve ark.'larının invitro çalışmalarında endometriumun stroma ve epitelinin özellikle sağlam mezotele kolayca ve hızla yapışabildiğini göstererek implantasyon teorisine destek vermişlerdir . Deneysel modelde peritondan alınan örneklerin tabakalar halinde hazırlanması ve hücre kümeleri, izole epitel veya stroma hücreleri veya menstruasyonda alınan parçalar şeklindeki endometrium ile hücre kültür uygulamasını içermektedir (149) . Yapışma olayı transmisyon elektron mikroskopisi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar endometriumun sağlam mezotele tutunmasının 1 saat içinde gerçekleştiğini, mezotele invazyonun ise 1 ile 18-24 saat içinde oluştuğunu göstermiştir. Bu gözlemler ışığında varılan sonuç sağlam mezotel, endometrium parçalarının yapışmasına bir engel oluşturmamakta ve mezotel dokusunun travması endometrium hücre adezyonu için bir ön koşul oluşturmamaktadır . Endometriozisli hastalarda implantasyon teorisi temel alındığında,

implantasyonda rol alan potansiyel olaylar dizisinde bazı özgün kalıtsal ve/veya sonradan oluşmuş moleküler mekanizmaların değişikliklerinin uterus içindeki ve/veya ektopik endometriumda meydana geldiği gösterilmiştir . Endometriumun fizyolojik aktivitesini etkileyen bu değişikliklerin neden sadece bazı kadınların hastalık geliştirdiğini açıklayabileceği düşünülmektedir . Endometriozisli kadınlarda tanımlanan ve bu teoriye önemli biyolojik kanıt katkısı yapan çalışmalarda; programlanmış hücre ölümüne giden menstrüel hücre oranında azalma, endometriumda antiapoptotik Bcl-2 gen ekspresyonunda artış, peritona geri kaçan endometrium hücrelerinin antikör ve hücrenel aracılı bağışıklık mekanizmaları ile peritondaki temizlenme işleminden sağ kurtulmaları, endometrium hücrelerindeki E-kadherin sisteminin yeniden düzenlenmesi ve integrin ekspresyonunun implantasyon, matriks yıkımı ve invazyonu kolaylaştıracak şekilde değişmesi, endometriumda mitotik aktiviteyi uyaran aromataz ve temel fibroblast büyüme faktörünün artışı, bazı hedef genlerin progesteron etkisine seçici bir direnç geliştirmeleri, hücre invazyonunu kolaylaştıracak şekilde endometrium MMP sentezinin ve sekresyonunun artışı ile anormal TIMP-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinases-1) miktarlarının oluşması, ektopik endometrium implantlarında neoangiogenez ve vaskülarizasyonu uyaran VEGF ve IL-8 seviyelerinin periton sıvısında artışı gösterilmiştir . Gaetje ve ark.'ları yaptıkları çalışmada kadın genital sistemi gelişimi ile endometriozis arasında moleküler ve genetik paralellikleri göstermesi metaplazi teorisini yenilemiştir. Endometriozisli kadınlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, özellikle peritonda ekspresyonu artmış genlerin kadın genital sistemi ve endometriumdaki (WNTA7A,PAX8) embryonik gelişim konusunda belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Bu genlerin normal peritonda ekspresyonunun gösterilmesi, endometriozisin metaplazi ile endometriumdaki onkogenez gelişimine benzer yolları da içererek peritondan gelişebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak epidemiyolojik, cerrahi ve patolojik veriler retrograd menstruasyon model ile endometriozisin farklı yönlerini açıklayamamaktadır ki bu durumda hastalığın etyopatogenezi için bu teori tek geçerli model olarak değerlendirilemez.

2.1.3.Endometriozis Epidemiyolojisi:

2.1.3.a.Endometriozis hastalığında prevalans:

Laparoskopi tanıda gold standart olmakla beraber pratikte tanı her zaman histolojiye dayalı olmamaktadır zira bazen normal görünen peritonun altından endometriozis lezyonları çıkabilmektedir. Endometriozis prevalansını belirlemek asemptomatik kadınların varlığı yüzünden zordur. Dahil etme kriterlerine bağlı kalarak nasyonel veri tabanı kullanılarak seçilen 5500'den fazla kadın arasında yapılan vaka-kontrol çalışmasında endometriozis prevalansı % 1.2-1.5 olarak tespit edilse de (150) başka kaynaklarda toplum verilerine dayalı prevalans: klasik olarak üreme çağındaki kadınların %10'nda endometriozis olduğu iddia edilmektedir (151) .

Seçilmiş toplumlarda prevalans:

İnfertilite nedeniyle laparoskopi uygulanan kadınlardaki prevalans gözlenen değer aralığı %2.1 ile %77.1 arasında değişmektedir. Bu farklılığın en muhtemel nedeni laparoskopi imkanına ulaşım ile ilgilidir. Prevalans oranlarının ilerleyen yayın yılı ile arttığı ve çalışmada artan olgu sayısı ile de azaldığı gösterilmiştir (152). 9500 kadında yapılan retrospektif cohort çalışmada benin nedenler ile laparoskopik veya abdominal histerektomi yapılan kadınlarda bildirilen endometriozis oranı % 15'dir uptodte 33 .

Cerrahi endikasyonlar değerlendirilerek belirlenmeye çalışılan prevelanslarda preoperatif endometriozis ön tanısı koyulan hastalarda % 57 , preoperatif ağrı şikayeti olan hastalarda % 21 , pelvik ağrı şikayeti ve endometriozis öngörüsü olmaksızın yapılan cerrahilrede %8 oranında endometriozis tespit edilmiştir.Pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi uygulanan kadınlardaki prevalans gözlenen değer aralığı %2.15 ile %83.6 arasında değişmektedir ve bu oranlar yayın yılı ile değişmemiştir (153). Tubal sterilizasyon nedeniyle laparoskopi uygulanan kadınlardaki prevalans gözlenen değer aralığı %1.4 ile %50 arasında değişmekteyken tüp ligasyonu yapılan asemptomatik kadınlarda prevelansı %1 ile 7 arasında bildiren 4 adet çalışma da bulunmaktadır (154, 155)

Semptomatik popülasyonda endometriozis prevalansı daha yüksek belirlenmektedir. Genital sistem anomalileri olan adolesanlarda %40 (28) , infertilite

hastalarında %50'den fazla (151), pelvik ağrısı olan kadın ve adolesanlarda %70'den fazla oranda (156, 157)endometriozis prevalansı bildirilmiştir.

Seçilmemiş toplumlardaki prevalans:

Endometriosisi olan bazı kadınların tamamen asemptomatik olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kesin tanı amaçlı olarak bu kadınlara laparoskopik histolojik tanıya gidilmesi etik nedenlerden dolayı yapılamaktadır. Çoğunlukla eşlerinde azospermi olan ve donor inseminasyon uygulanan 150 kadın ile eşleri sperm açısından normal olan 750 infertil kadının kontrol grubunda olduğu bir çalışmada tüm olgulara sistemik değerlendirmenin bir parçası olarak tanısal laporoskopi uygulanmıştır. Endometriosis prevalansı benzer bulunmuştur (%32 ve %34.5). Evre I olguların sıklığı da (%26-%19.3) her iki grupta benzer iken hastalığın evresi arttıkça anlamlı bir farka doğru eğilim olmuştur (evre II'de %3.3'e karşılık %5.7; evreIII'de ve evre IV'de %1.3'e karşılık %6.4). Sonuç olarak evre I endometriosis seçilmemiş kadın grubuna göre infertil grupta daha sık değilken, evre II-IV olgular infertil grupta daha sık olarak izlendi. Bir başka deyişle evre I endometriosisi ile infertilite arasında yakın bir ilişki ihtimali uzak iken, evre II-IV olgular ile infertilite arasında bir ilişkinin muhtemel olduğu sonucuna varılmıştır .

2.1.3.b. Endometriozis Risk Faktörleri:

Endometriozis hastalığında artmış risk faktörleri nullüparite (158), erken menarş (11 ila 13 yaş öncesi) (159)veya geç menopoz (25) nedeni ile uzamış endojen östrojen maruziyeti , kısa menstürel sikluslar (27 günden kısa olarak tanımlanır) (150) , şiddetli menstürel kanama (150), kısa emzirme dönemleri , Mülleryen anomali benzeri nedenlerle menstürel akışın obstrüksiyonu (160), inutero dietilstilbestrol (DES) maruziyeti , düşük beden kitle indeksi (161)ve trans doymamış yağların yüksek oranda tüketimi (160)olarak sayılabilir. Endometriozis ile ağırlık ve BMI arasında zayıf da olsa ters bir ilişki bulunmuştur (162). Bu bulgunun anovulatuvar sikluslarla, düzensiz menstruel siklus ve androjen metabolizmasındaki anormallikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Birinci derece akrabalarında endometriozis olan kadınların kendilerinde de hastalık insidansını yüksek oluşu hastalığın genetik bir komponenti de olduğunu düşündürmektedir. Genetik yatkınlık teorisi hastalığın tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı birlikte görülmesi ile desteklenmektedir. Şiddetli endometriozisi

olan on kadından birinin birinci derece akrabalarından birinde endometriozis kliniği mevcuttur. Ağır endometriozisde ailesel yatkınlığa Mendel kalıtımından ziyade multifaktöryel poligenik özelliklerin neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle maternal kalıtım paterni mevcuttur. Bazı araştırmacılar çalışmalarında sigara içmenin endometriosis gelişim riskini azalttığını göstermişlerken (163), bazı çalışmalar bu ilişkiyi desteklememektedir . Aynı zamanda sigara ve endometriosis arasındaki ters ilişki sadece infertil kadınlarda gösterilmiştir. Haftada 4 saatten fazla egzersiz yapmanın azalmış östrojen seviyesine bağlı olarak endometriozis riskini azalttığı bildirilmiştir .Bununla birlikte endometriozis riskini azaltan faktörler arasında multiparite, uzun laktasyon intervalleri ve geç menarş (14 yaş sonrası) (164) olarak sıralanabilir. Uzun zincirli omega-3 yağ asitlerinin artan tüketiminin azalmış endometriozis riski ile ilişkili olduğunu gösteren bir prospektif çalışma mevcuttur. Irksal özelliklerinde risk faktörleri arasında sayılabileceği akılda tutulmalıdır. Endometrioma risk faktörlerini değerlendiren bir retrospektif çalışmada peritoneal endometriozis tanılı kadınlarda oral kontraseptif kullanan grupta ovaryan endometriozis , kullanmayanlara oranla daha az görülmektedir. (%18'e karşı %49) (165)

Endometriosis ve Otoimmün hastalıklar ilişkisini değerlendirmek amacı ile yapılan çeşitli çalışmalar endometriosisli kadınlarda otoimmün hastalık sıklığının beklenenden fazla olduğunu gösterse de (166)endometriozis tanısı almış hastaların kayıtları incelendiğinde otoimmün hastalık birlikteliğinin endometriozisi olmayan kadınlarla benzer olduğu gözlenmiştir .

2.1.4. Endometriozis Klinik Bulgular

2.1.4.a. Semptomlar:

Endometriozis hastaları klasik olarak üreme çağı yaşlarında dismenore ve dispareniyi de kapsayan pelvik ağrı şikayeti, infertilite veya ovaryan kitle ile başvurur (167).Hastalar aynı zamanda insidental olarak farklı endikasyonlar ile cerrahi veya görüntülemeler ile de tanı alabilirler. 25 ile 35 yaş arası endometriozis prevalansı pik yapmaktadır (12). Hastalık premenarş kızlarda ve % 2-5 oranında postmenopozal kadınlarda da görülebilir. 1000 endometiozis tanılı hasta ile yapılan bir çalışmada yaklaşık % 80 hastada ağrı, % 25 infertilite, %20 oranında da ovaryan kitle (endometrioma) tespit edilmiştir. Adolesan çağ hastalarda endometrioma nadir görülür. Endometriozis ilişkili dismenore mensden 1 ila 2 gün önce başlayan mens boyunca

süren ve mens bitiminden birkaç gün sonrada devam edebilen künt veya kramp tarzı ağrıyı ifade etmektedir. Pelvik ağrı tipik olarak kroniktir ve künt, zonklayıcı, keskin ve/veya yanıcı tarzda tanımlanabilir (168). Adneksiyal kitle ilişkili en sık semptomlar pelvik ağrı veya basınçdır (169).

Bağırsak ve mesane disfonksiyonları, anormal uterin kanama, bel ağrısı ve kronik yorgunluk daha az görülmekle birlikte endometriozisin diğer bulguları arasında sayılabilir (170).

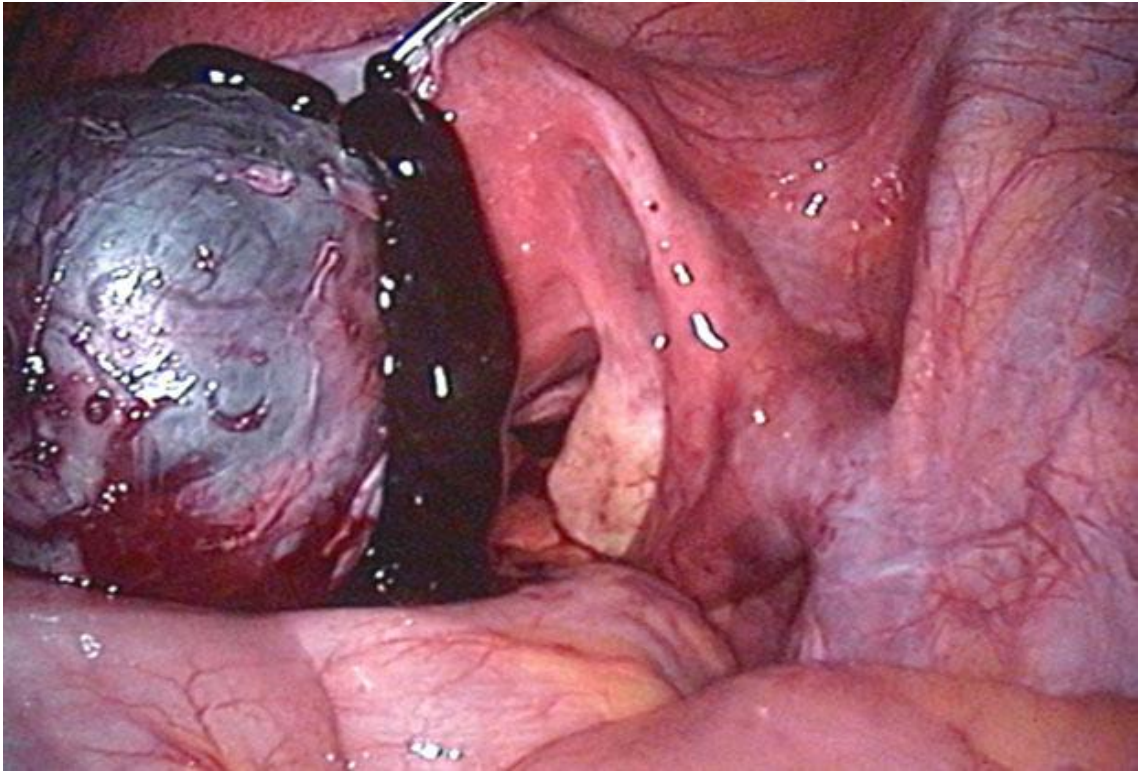
Semptomlar tek veya kombinasyonlar şeklinde görülebilir. Fazla bulgu birlikttelikleri endometriozis tanısı için daha fazla şüphe anlamına gelmektedir (171).

2.1.4.b. Bulgular:

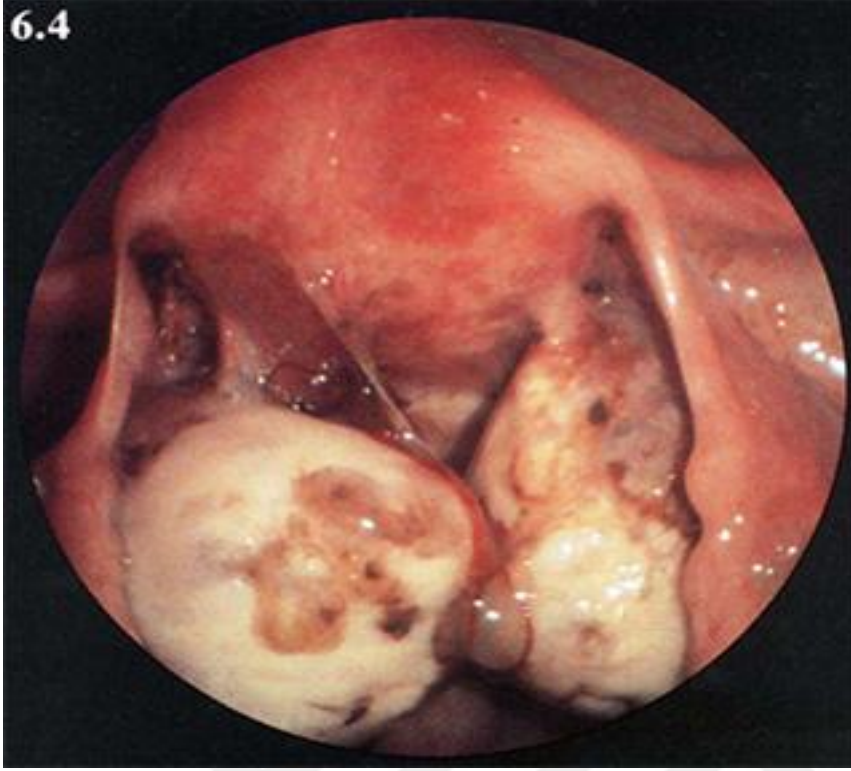
Fizik muayene bulguları vajinal muayenede hassasiyet, posterior forniksde nodül, adneksiyal kitle ve immobil veya lateral deviye serviks veya uterus. Nadir olsa da serviks veya vajinal mukozada endometriozis lezyonları görülebilir. Fizik muayene tanı koymada önemli bir yer tutmakla birlikte tüm muayene normal olabilir, bu durum tanıyı ekarte ettirmez.

Patogonomik labarotuar bulgusu yoktur. Primer tanıda yeri olmamakla birlikte (172)Ca-125 konsantrasyonu 35 unite/ml ‘ den fazla yükselebilir (173)Endometriozisten şüphelenilmesi gereken eşik değer 35U/ml olarak tespit edilmiştir. (174) Ancak bu seviyelerde zayıf sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Ca-125’in 20 U/ml nin altındaki değerleri %78 negatif prediktif değer ve 30 U/ml nin üzeri %92.9 pozitif prediktif değer ve 20-30 U/ml arasındaki değerleri ise belirsizlik bildirilmiştir. Ca-125 en iyi epitelyal over kanser belirteci olarak bilinmesine rağmen çöломik epitelden köken alan çoğu dokuda exprese edilen yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Endometriozis, pelvik enflamatuar hastalık, uterin fibroidler, adenomyozis gibi farklı jinekolojik durumlarda yüksek serum seviyelerine sahiptir. Testin pozitif prediktif değerini arttırmak adına Ca19-9, ve IL-6, artmış nötrofil: lenfosit oranı gibi enflamatuar belirteçlerin de eklenmesi çabalarının da başarısı sınırlıdır. Ca-125 evre3-4 endometriozis ve endometrioma gibi şiddetli formda hafif formlara göre daha iyi performans göstermektedir (175). Ca-125 rekürrens takibinde de sınırlı kullanıma sahiptir. Buna rağmen, endometriozisin tanısı için Ca-125 ve diğer serum belirteçlerinin kullanılmasının değeri sınırlıdır.

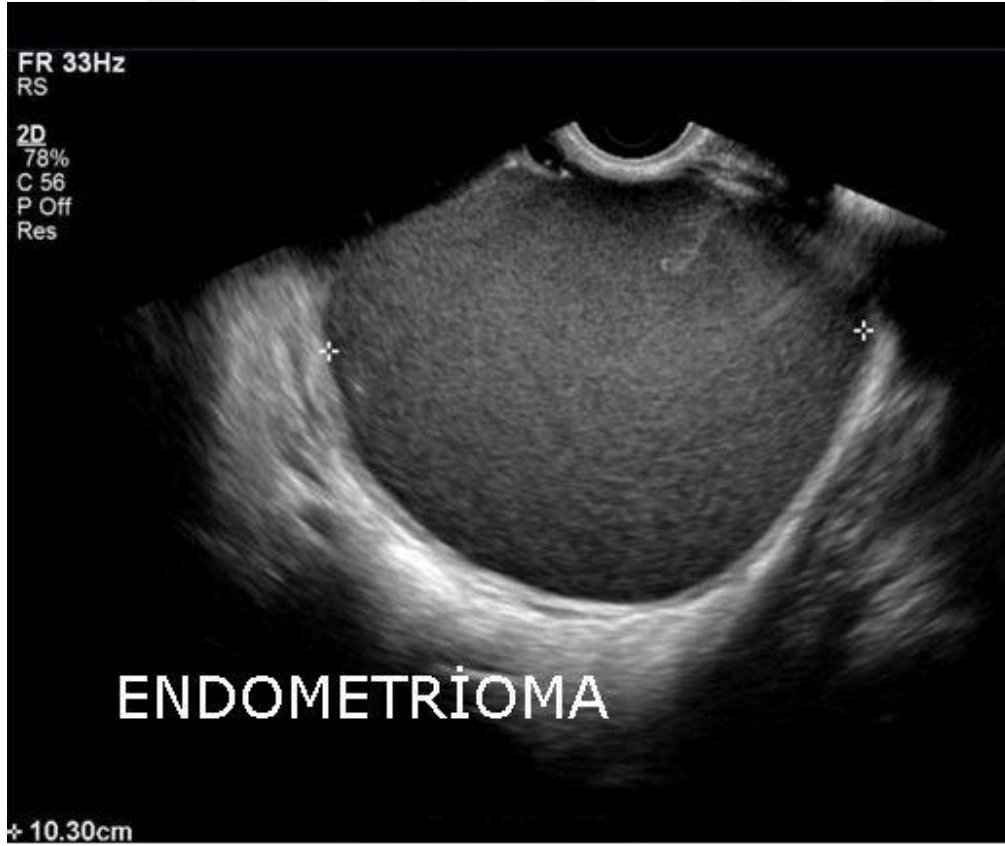
Görüntüleme de ovaryan kistler (endometrioma) (Şekil-2) , rekto-vajinal septum nodülleri, mesane nodülleri endometriozis tanısı için şüphe uyandırıcı olabilir. Bu bulgular genellikle transvajinal ultrasound (TVUSG) ile tespit edilse de Magnetik rezonans imaging (MRI) da kullanılabilir (176, 177). Endometriomalar genellikle TVUSG ile kolayca tanınabilir. Ultrason (USG) endometriozisin tanısında kabul görmüş tek kullanımı overdeki endometrioma tespitidir. Endometriomalar unilateral ve bilateral olabilir ve overin azalmış mobilitesi ile ilişkili olabilir. Bilateral endometriomalar 'kissing ovaries' şeklinde (Şekil-3) uterusun arkasında sıkışmış olabilir. Endometrioma düşük-düzye ekolarda tipik buzlu cam görünümü verir.(Şekil-4) En sık ayırıcı tanı gerektiren hemorajik korpus luteum kistinin ince duvarının aksine, duvarı genellikle kalın ve düzensizdir. Over endometriomaları tanısında USG ne kadar yüksek sensitivite ve spesifiteye sahipse peritoneal endometriozis tanısında göreceli olarak kötüdür. Uterosakral ligamentlerde hipoekoik nodüleritenin tespitinde transvajinal ultrasonu, derin infiltran rektovajinal endometriozis tespitinde vaginaya salin infüzyonu ile transrektal ultrasonun kombinasyonunun kullanımı bildirilmiştir (178).



Şekil 2: Endometrioma



Şekil 3: Kissing over



Şekil 4: Endometrioma ultrason görüntüsü

Abdominal duvar endometriozis ultrasonda hipoekoik, vasküler, ve/veya solid kitle (kistik değişiklikler görülebilse de) olarak görünür (179). Torasik endometriozis bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRI (Magnetic resonance imaging)ile tanınabilir. MRI torasik endometriozis tanısında %90 doğruluk sağlamaktadır (180).

BT incelemenin endometriyozis tanısında yararı çok kısıtlıdır. Ovaryan endometriomaların tanısında yumuşak dokudaki farklılıkları ayırıcı yeteneği zayıf olduğundan BT incelemenin faydası az iken , peritoneal endometriyozis için ise hiç kullanımı yoktur.

MRI Cerrahi planlanmadan önce lezyonların yerleşim ve derinliğini belirlemek için kullanımı yaygın bir uygulamadır. Pelvisin endometriozis için MRI uygulaması en iyi olarak siklusun 8. gününden sonra yapılabilir (181). Bir peristaltik inhibitör IM olarak verilmeli ve T1 ağırlıklı görüntülerde yağ baskılama yapılmış ve yapılmamış olarak ve gadolinium kontrastı verilmesi öncesi ve sonrası, hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntüler alınmalıdır. Ovaryan endometriomaların tanısında USG görüntüleme yöntemleri arasında ilk tercihtir, MRI ikinci sıradadır. Kist duvarındaki düzensizlikler malignensi şüphesine sebep olabilir. Hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntülerdeki karakteristik hiperintensiteye yağ baskılanmış T1 görüntülerin kullanımı bunu kistik teratomdan ayırt ettirir. Endometriomaların MRI tanısı için yüksek sensitivite (%90) ve spesifite (%98) bildirilmiştir. Derin dispanonisi olan herkese maliyeti çok yüksek ve ulaşılabilirliği düşük ve yorumlanması için deneyim gerektiren bu görüntüleme yönetimini uygulamak makul değildir. MRI laparoskopide tanı almış şüpheli derin infiltran hastalık için tersiyer merkezlerde cerrahi planlama aşamasında yeri olabilir.

Diğer Görüntüleme Yöntemleri:

Transvaginal Hidrolaparoskopi: Posterior fornikse lokal anestezi uygulaması sonrası Veress iğnesi ile Douglas poşuna girilerek uygulanır, küçük bir kesi ile 3mm künt trokar sonrasında 2.7mm yarı rigid endoskop ile bir ofis işlemi olarak öne sürülmüştür. Sıcak salin kullanımı ile overler, tuba uterinalar ve uterosacral ligamanlar dahil douglas poşu görüntülenebilir. Endometriozisi görüntüleme amacı dışında overleri ve tüplerin açıklığının da değerlendirilebileceği bir yöntemdir. Bu yöntemin, genel anestezi ihtiyacı gerektirmemesi zira hastaların çoğu işleme lokal anestezi altında dayanabilmektedirler, endometriozisin en muhtemel yerleşim alanlarını görüntüleme

imkanı sağlası yanında tüm pelvis görüntülemesi sağlayamıyor oluşu ile uterovezikal boşluk bazı endometriozis odaklarını kaçırıyor olabilir. Bunun yanında işlem esnasında gözlenen herhangi bir patolojiye müdahale şansı da yoktur. Posterior fornixten pelvise giriş esnasında özellikle rektum tehlike altındadır ve vaginal girişe bağlı olarak assendan enfeksiyon riski mevcuttur. Rektovaginal nodullerin olduğu endometriozis olgularında bu tekniğin kullanımı özellikle tehlikelidir zira rektum ve vagen arasında derin infiltran hastalığı ekarte etmek için işlem öncesinde hastaların dikkatli muaye edilmeleri gerekmektedir. Bu olası problemlere bağlı olarak bu teknik tanısal yöntem olarak geleneksel laparatominin yerini alamamıştır.

2.1.5. Tanı

Endometriosis tanısında, sadece histolojiye (Şekil.5) bağlı kalınmaması gerektiği ve semptomların varlığının da değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Bir yandan endometriozisin histolojik tanısı istenmekteyse de diğer yandan, bu tanısal yaklaşım çok küçük lezyonlu ve tanı için eksizyonu zor olan çok sayıda olguyu göz önünde bulundurmamaktadır. Sonuç olarak histolojiyi temel alan çalışmaların sonuçlarını endometriozisin gerçek verisi olarak sunmak tartışmalı bir durumdur (182). Bazı araştırmacılar endometriozisin tanımlanmasında lezyonların hücresel düzeyde aktif olması ve normal fizyolojiyi etkilediğini gösteren kanıtlar gerektiğini ifade etmektedir. Hücresel aktivitenin ve fizyolojik etkinin örnekleri, derin lezyonlar (5mm üzeri), ovarian endometriomalar veya diğer nedenlerle izah edilemeyen pelvik adezyonlardır (183). Endometriosis evresinin tanımlanması hastalık hakkındaki epidemiyolojik yayınların daha iyi anlaşılabilmesi için gereklidir. Her ne kadar normal popülasyonda endometriosis sıklığı yüksek olarak tanımlansa da, vakaların çoğu evre I-II'ye karşılık gelmektedir. Hemmings ve ark.kendi serilerinde hastalığın evre III-IV olma oranlarını, histerektomi olan olgularda %30.7, laparoskopi yapılan olgularda %23 ve tubal ligasyon/reanastomoz olgularda sadece %3.7 olarak bildirmiştir .

Tanısal değerlendirme hastanın şikayetleri, semptomlar, fizik muayene bulguları rehberliğinde yapılmaktadır. Endometriozis tipik olarak laparoskopik cerrahi esnasında alınan biopsi ile lezyonun histolojik olarak değerlendirilmesi sonucu konur (184)Cerrahi esnasında biopsi almaksızın eksplorasyon ile hastalığın tanısının koyulabileceğini

belirten uzmanlar olsa dahi vizüel konfirmasyonun doğruluğu cerrahın deneyimden etkileceği için sınırlı değere sahiptir (185).

Endometriozis yüksek maliyetli bir hastalıktır ve bu maliyetin önemli bir bölümü pahalı tanısal bir işlem olan laparoskopiden kaynaklanmaktadır (186) Peritoneal kavitenin laparoskopik incelenmesi endometriozis tanısı için gold standarttır. Ancak işlemin maaliyeti ve potansiyel organ ve damar yaralanmaları ile oluşabilecek kanama gibi cerrahi riskleri de içermektedir. Endometriozis semptomlarının belirsizliği, birçok jinekolojik hastalığın semptomları ile benzerliği ve tanı konfirmasyonu için altın standard olan laparoskopik sürecin neden olduğu ek riskler nedeni ile hastalığın tanısı çoğu zaman geç konur. Yapılan çalışmalar endometriozis hastası kadınlarda güvenilir bir non-invaziv tanısal testin olmaması nedeni ile tanısal gecikmenin ortalama 7 ila 12 yıl arasında değişebileceğini bildirmektedir (187).

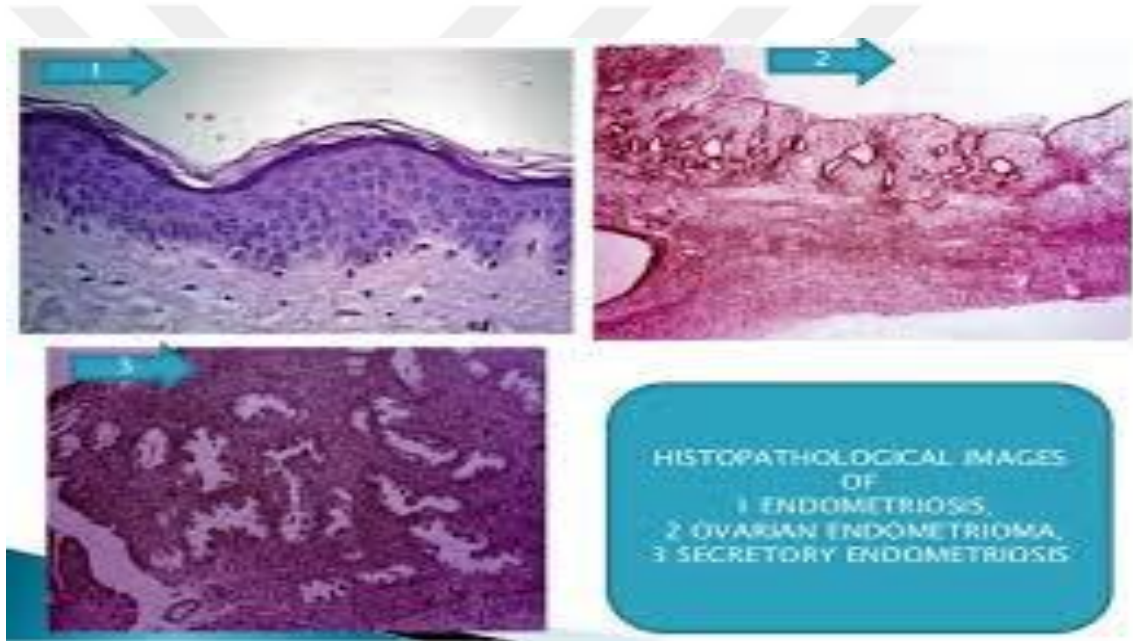
Gold standart olan laparoskopiyeye karar vermek için endometriozis ilişkili semptomlar dismenore, pelvik ağrı, ve dispareni varlığı genelde bir tarama testi olarak kullanılmaktadır. Ancak pelvik ağrının birçok diğer jinekolojik durumun da sonucu olabileceği gerçeği, bu amaçla yapılan laparoskopinin birçoğunda endometriozis bulunmayacağı ya da bu ağrı semptomlarını açıklamaya yetmeyecek sadece minimal endometriozis tespit edileceği anlamına gelmektedir. Tanısal laparoskopinin gereksiz yere aşırı kullanımı sadece ekonomik olarak maliyetli olmayıp 1/10000 mortalite riski, 2.4/10000 organ veya major damar yaralanmaması gibi bazı sağlık riskleri de taşımaktadır. Semptomlar ayrı ayrı incelendiğinde spesifite(%70) ve sensitivite (%65) bakımından en iyi semptom dismenore olmakla beraber bu bir tanısal yada tarama testi olarak önerilemez.

Endometriozis kesin tanısı için doku biopsisi ve histolojik konfirmasyon gerekiyor olsa da semptomlar, bulgular ve görüntüleme verileri varsayımda bulunmak için yeterli olabilir. Bir çok klinisyen gereksiz laparaskopi ile kesin tanı olmaksızın ampirik tedaviler vermeyi denemek arasında zor bir kararla karşı karşıyadır.

Cerrahi olmayan klinik tanı düşük riskli kolay tolere edilebilir ampirik tedavi (östrojen-progestin kontraseptifler gibi) başlamak için çoğu zaman yeterlidir. Hastanın ilaca cevap vermesi kesin tanı koymamıza yetmediği gibi ilaca beklenen cevabın alınmaması da tanı ekartasyonu için yeterli değildir. Yüksek riskli tedavilerin (danazol

gibi) seçilmesinin öngörüldüğü durumlarda tedavi öncesi cerrahi ile tanı konfirmasyonu önerilmektedir.

Cerrahi olmaksızın endometriozis tanısı koyabilmek için 1) Ultrason ile ovaryan endometrioma bulguları 2)Posterior vajinal fornixsin inspeksiyonu ve rektovajinal septum lezyonundan biopsi 3)Sistoskopik muayene ile değerlendirme ve detrusor lezyonlarından biopsi 4)Fizik muayenede tespit edilen görüntüleme ile konfirme edilebilen rektovajinal endometriozis (188) bulgularının tespiti lazımdır. Unutulmamalıdır ki klinik ile tanı koyabilmek için endometriozis hastalarında muayene, sonografi ve sistoskopi konularında kayda değer bir beceri ve tecrübeye sahip bir klinisyen gerekliliği unutulmamalıdır.



Şekil 5: Histolojik tanı

Cerrahi eksplorasyon:

Medikal tedaviye cevap vermeyen persiste pelvik ağrı tanısı, mesane lezyonları gibi fonksiyonu kısıtlayan ve anatomik patolojilerin tedavisini engelleyen şiddetli semptomların değerlendirilmesinde cerrahi eksplorasyon endikasyonu söz konusu olabilir. Cerrahi kesin tanıyı koymak ve tedaviyi mümkün kılmak için tercih edilirken hemen her zaman laparoskopik yöntem ön plana çıkmaktadır.

İlk kez 1970'lerde tubal sterilizasyon amaçlı olarak jinekolojide kullanıma girmiş olan laparaskopi kısa zamanda çok çeşitli jinekolojik problemlerin teşhis ve

tedavisi için yoğun popülarite kazanmıştır. Endometriozis teşhisi için halen gold standart tanı yöntemidir. İşlem genel anestezi altında peritoneal kavitenin CO2 gazı ile insuflasyonu sağlandıktan sonra umblikustan girilen trokarlar ile batın içi ve pelvisin panoramik görüntüsünü sağlar. Bugün için mevcut hiçbir başka tanı yöntemi bu yöntemin tanısal doğruluğuna yaklaşmamaktadır ve pelvisin bu şekilde direkt vizüalizasyonu sağlanmadan tüm intraperitoneal bölgelerdeki endometriozis dışlanamayacaktır. Bu yöntem esnasında endometriozisi olan bir çok olgunun aynı zamanda infertilite problemi de olduğu düşünülürse tuba uterinaların da açıklığının eş zamanlı olarak değerlendirilebilmesi önemli bir ayrıcalık yaratacaktır. Laparoskopi ayrıca cerraha 'see&treat' prensibini uygulama imkanını da sağlayacaktır. Endometriotik adezyonlar sebebi ile tıkanmış tüpler, diğer infertilite tedavi şekilleri yerine in vitro fertilizasyon yöntemi için bir endikasyondur. Amerikan Fertilite Derneği (AFS)'nin revize edilmiş skorlama sistemi ile (1985), endometriozis şiddeti ve lokalizasyonu standardize edilmiştir. Bu tip klasifikasyon sistemleri, değişik tedavi protokollerini karşılaştıracak olan klinik çalışmalar için gereklidir. Bu sistemde periton ve overlerdeki endometriotik lezyonların büyüklükleri, yerleşim yeri ve derinliğine göre, posterior cul-de-sac'ın parsiyel ya da tam obliterasyonuna, over/ tubalardaki adezyonların ince/dens oluşu ve kapladıkları alana göre skor verilir.

Evre1(minimal)- skor 1-2

Evre2 (hafif)- skor 6-15

Evre3 (orta derecede)- skor 16-40

Evre4 (şiddetli)- skor 40+

Bu skorlama ile klinisyenlerin kendi aralarında daha iyi iletişim kurmalarına imkan sağlanmış olunmakla beraber hastalığın şiddeti ile semptomlar arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur. Şiddetli hastalığa rağmen asemptomatik olan olgular olduğu gibi hafif hastalığa sahip bazı kadınlarda şiddetli ağrı semptomları görülebilmektedir.

Cerrahi evreleme amacıyla ASRM (American Society for Reproductive Medicine) skorlama sisteminden de bahsetmek gerekir ise;

Evre 1: İzole implantlar, önemli bir adezyon olmaması ile karakterize minimal hastalık

Evre 2 : Periton ve overlerde seyrek 5cm' den küçük agregantlar oluşturan superfisyal implantlardan oluşan hafif derece hastalık

Evre 3 : Superfisyal ve derin infiltrasyonlar içeren multipl implantlar ve peritubal ve periovaryan belirgin adezyon izlenen orta derece hastalık

Evre 4 : Büyük endometriomaları da kapsayan multipl superfisyal ve derin implantlar içeren invaziv yoğun adezyonlar içeren ciddi hastalık

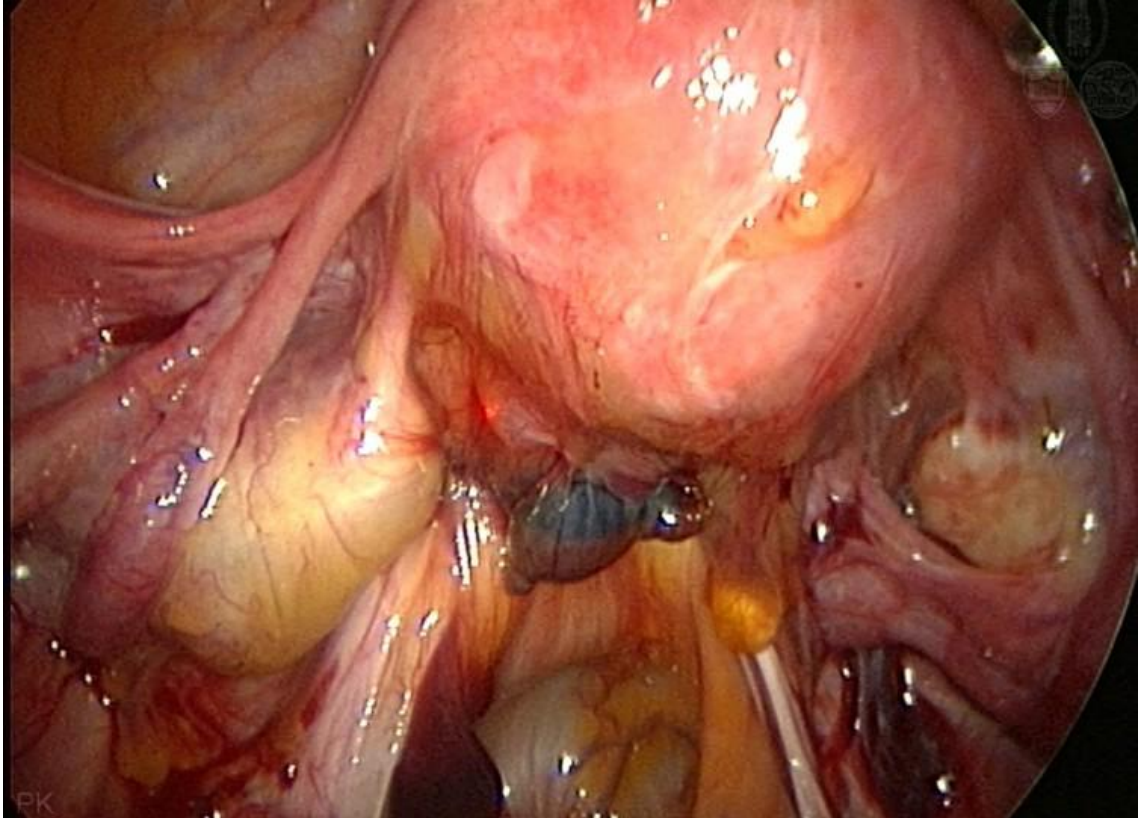
Hastalığın evrelemesi ile ağrı şikayetini görülmesi veya şiddeti korrele değildir (189). Bununla birlikte çalışmalar gösteriyor ki ileri evre hastalık ile fertilitate tedavisinin prognozu arasında ters orantı vardır (190).

Endometriotik lezyonların evresine bağlı olarak değişik görünümde olduğu öne sürülmektedir. Erken lezyonlar, sıklıkla ilişkili enflamasyon içeren 'kırmızı' lezyonlardır. Matür 'siyah' lezyonlar (şekil.6), siklik hormon düzeylerine cevap olarak meydana gelen ardışık kanamalardan kan pigmentlerinin zaman içinde yoğunlaşması ile oluşmuş klasik 'çikolata kistleri'dir. Kistik lezyonların içeriği, kist içeriğindeki su absorbe oldukça yoğun ve katran benzeri bir hal alır. Endometriotik lezyonların öne sürülen hayat döngülerinin son evresi 'beyaz lezyon'dur ki, (şekil.7) bu büyük oranda kollajen ve skar dokusu ile yer değiştirmiş eski lezyondur. Histopatolojik olarak beyaz lezyonlar nadir endometrial glandüler doku içermekte ve çoğunlukla bağ dokudan oluşmaktadır. Günümüzdeki mevcut klasifikasyon sistemleri bu değişik evrelerdeki lezyonlar arasında ayırım yapmamaktadır. Bu farklı evrelerdeki lezyonların hastalarda farklı semptomlara neden olduğuna dair de net kanıtlar mevcut değildir. Ektopik ekstra uterin lokasyonlarda endometrial bezlerin ve stromanın varlığı olarak bilinen endometriozis kesin tanısı günümüzde halen histopatolojik inceleme ile pataloğun becerisini gerektirmektedir (191). Lezyon küçüldükçe endometriozisin cerrahi tanısının doğruluğu da azalır. Cerrahi tanının doğruluğu, büyük ölçüde ekipmanın kalitesine ve daha da önemli olarak cerrahın deneyimine bağlıdır.

'Mikroskopik' görünür olmayan endometriozise dair literatürde bir çok tartışma vardır. Bazı cerrahlar laparoskopide direkt büyütme altında bile tanımlanamayacak kadar küçük endometriotik lezyonların varlığına inanmaktadırlar ve bu şekilde görüntülenemeyen lezyonların içerdiği hemosiderin nedeniyle endometriozis içeren peritonun termokoagulasyon ile beyaz yerine kahverengine dönüşmesi esasına

dayanan termoregulasyon testi, endometriumun metilen mavisi ile boyanması ve mavi ışık ile laparoskopik spektral analiz gibi bir dizi teknik tanımlanmıştır. Yeterli tecrübe ve büyütme ile 50 mikrometre çapa kadar olan küçük lezyonlar laparaskopide görülebildiğinden, 'mikroskopik' görünür olmayan endometriozisin gerçek varlığı sorgulanmaktadır (192). Bir çok diğer yazar görünür olsun olmasın, bu kadar küçük lezyonların gerçekten bir hastalık durumunu temsil edip etmediğini yada sadece normal spektrumun bir parçası mı olduğunu tartışmaktadırlar (193). Ayrıca hormonal tedaviye cevaben lezyonların regrese olabileceği düşünülerek hormonal tedavi sonrasında 3 ay içinde hastanın teşhisten kaçırılmaması amacı ile laparaskopi tercih edilmez.

Semptomatik kadınları taramak ve hangi kadınların laparaskopiye ihtiyacı olduğunu belirlemek için girişimsel olmayan bir test endometriozisin yönetiminde önemli bir ilerleme yaratacaktır. Günümüzde böylesi testler için ümit vaat eden araştırmalar devam etmektedir.



Şekil 6: Kırmızı ve siyah lezyonlar



Şekil 7: Beyaz lezyon

Yeni tanısal testler:

Endometriozisi olan kadınların ötopik endometriumunda, hasta olmayan kadınlarınkine göre hücresel ve moleküler farklılıkların olduğu uzun zamandır bilinmektedir . Bu farklılıklar, neden kadınların %90'ında menstruasyon sırasında fallop tüplerinden endometrial dokunun retrograd akışı olurken, kadınların sadece %8-10'unda hastalığın gelişiyor oluşunu açıklayabilmektedir: retrograd olarak dökülen endometriumun karakteristikleri, onun implante olma ihtimalini arttırmakta veya onu immun sistem tarafından temizlenmeye daha dirençli hale getirmektedir. İmmun fonksyon, sitokinler, anjiogenez, enflamatuvar faktörler, hücre populasyonlarının proliferatif potansiyeli gibi bir sürü endometrial fonksiyonun pek çok yönü çalışılmış ve endometrioziste farklı olduğu bulunmuştur. Endometriozisi olan/olmayan kadınlar arasındaki ötopik endometriumun büyük ölçüde tekrarlanabilir farkının tanısal bir test olarak kullanılabilmesi endometriumun pipelle örneklenmesi ile mümkün olabilir.

Böyle umut vaad eden bir gelişme Tokushige ve ark. tarafından 2006'da yayınlanmıştır. Myelinsiz sinir lifleri için oldukça spesifik bir nöronal marker olan PGP 9.5 adlı protein gen ürününe karşı tavşan poliklonal antikoruna ile boyama sonucu tespit edilen endometriumdaki küçük myelinsiz sinir lifleri bulgusunu bildirmişlerdir. Endometriozisi olan 27 olgunun tümünün endometrial küretajında sinir lifleri gösterilebilmişken, endometriozisi olmayan 47 kadının hiçbirinde gösterilememiştir. Hastaların tümüne doğru klasifikasyonu sağlamak için eş zamanlı laparaskopi de yapılmıştır. Bu sinir liflerinin varlığının, hastalığın ağrı semptomatolojisinin anlaşılmasında ilgi çekici bir anlamı vardır. Bu yöntem laparaskopi öncesinde pelvik endometriozis için bir klinik test haline getirilebilirse testin %100 sensitivite ve spesifiteye sahip olacaktır. Bu alanda daha çok çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Endometriozis bir kadının fiziksel ve ruhsal iyilik halini sarsan, oldukça sık görülen bir jinekolojik bir sorundur. Genellikle tanı koymada olan uzun gecikme bugün için tek güvenilir tanısal testin invaziv ve maliyetli bir cerrahi yöntemi içermesi gerçeğine kısmen bağlanabilir. Endometriotik lezyonların eksizyon veya ablasyonu ile hastalığın tedavisinde laparaskopi günümüzde merkezi rolünü koruyacak gibi görünse de hastalığın tedavisini geliştirmek için invaziv olmayan ve daha az maliyetli tarama testlerinin geliştirilmesi öncelikli olmalıdır. Semptomların izlenmesi, serum testleri ve görüntüleme teknikleri de dahil günümüzde ki mevcut non invaziv tanısal metodların çoğu, endometriozis tanısını koymada major eksikliklere sahiptir.

Tanı araçlarının gözden geçirilmesi ve yeni non-invaziv yöntemler:

Endometriozis tanısı, ektopik endometrial gland ve stromanın histolojik olarak gösterilmesine dayanır. Endometriozis lezyonlarının bir diğer tipik özelliği düz kas proliferasyonudur (194). Derin endometriozis, Müllerien dokuların dışında yer alır ve fibromüsküler hiperplazi ile birlikte adenomyotik nodül ve mikroendometriomalar ile karakterizedir (19) . Peritoneal ve ovarian endometriozis hemorajik odakların oluşumu ile sonuçlanan kronik kanama, fibrozis, adezyonlar ve ovarian endometriomalar ile karakterizedir. Günümüzde endometriozisin tanısında gold standart olan laparoskopinin mevcut bir çok komplikasyon olasılığı ve kısıtlamalarının oluşu endometriozisin daha iyi bir klinik yönetimi için kesin non-invaziv diagnostik yöntemlerin kullanıma girmesine acil ihtiyaç duyurmaktadır. Hastaların semptomları ne kadar erken yaşta

başlarsa hastalığın tanısının konması için geçen süre o kadar uzamaktadır. Günümüzde hastalığın tanısı ve takibinde kullanılabilen üç ana yöntem transvaginal ultrason, MRI ve serum markerlarıdır. Bununla beraber transkriptomikler ve proteomikler gibi yükselen yeni teknolojiler yakın gelecekte endometriozisin non-invaziv tanısında kullanılacaklardır. Yüzeysel Endometriozis ve Endometriotik Adezyonlar Transvaginal ultrason periyonun yüzeysel endometriozisin ve overin yüzeyindeki implantları saptayamamaktadır. MRI gizli endometriotik lezyonları saptamada yetersizdir. Diğer yandan klasik MRI yöntemi ile 5mm'den küçük hemorajik lezyonların tanısı yağ baskılı MRI yöntemi ile %50'ye çıkartılmıştır (195). Günümüz görüntüleme teknikleri endometriozis için güvenilir evreleme yapmaya ya da endometriotik adezyonların değerlendirilmesine imkan vermemektedir. Ovaryan endometrioma transvaginal ultrason (TVUSG) ile 1cm den büyük endometriomalar güvenli bir şekilde tanınabilir ve takip altında tutulabilir. Tipik özellikleri diffüz, düşük seviyeli internal ekolarve duvarda hiperekojen odakların varlığına dayanmaktadır. Artmış duvar kalınlığı, nodülerite ve hiperekojen odakların patolojik önemi, sonografik bulguların, in situ örneklerin histolojik incelemesi ile korelasyon gösterilememiş olması ile tartışmalı kalmıştır. Endometriomaların sonografik özellikleri dermoid, hemorajik kistler, bazı epitelyal over tümörlerinde de bulunabilir. Düşük seviyeli internal ekoları olan fakat hiperekojen odakları duvar nodüleritesi bulunmayan kistler için tekrarlayan sonografiler tavsiye edilmektedir (196). Kistin iç duvarından kaynaklı papiller yapılar mutlaka görülmeli, ve bu şekilde endometrioid adenocarcinoma gibi ovaryan maligniteler dışlanmalıdır (197). Derin endometrial endometriozis Ultrason çalışmalarında 0,5cm'den 4 cm'e değişen boyutlarda rektum ön duvarına yapışık solid hipoekoik lezyonlardır ve menstruasyon sırasında daha ağrılıdırlar. Rektal endoskopik ultrasonografi derin endometriozisli hastalarda uterosakral ligamanların kalınlığının ve rektal infiltrasyonun değerlendirilmesi için kullanılabilir (198). Uterin tonus, endometriotik ve rektum arasındaki çekintiler cul de sac'taki obliterasyon ile sonuçlanır. Bu olay iki yalancı görünüm oluşturur: Poşun altında yerleşen lezyon görüntüsü ve rektum duvarının kalınlaşması ve sertleşmesi ile birlikte perirektal boşluğun ışınsal infiltrasyonu görüntüsü. Endometriozis için kullanılan görüntülemelerden MRI değerlendirmesindeki false pozitif tanı, normal anatomik yapıların hatalı yorumlanması, MRI ile ilişkili artefaktlar yada daha önce geçirilmiş cerrahiler ile ilgili olabilir. MRI'nin

hastalığının tanısındaki etkinliğini arttırmak için aşamalı dizi sarmalları ve negatif sinyalleri azaltacak bağırsak kontrastları kullanılmaktadır. Mesanede Endometriozis Mesanedeki nodüler endometriozisin vaginal muayene ile değerlendirilmesi güçtür. Mesane endometriozisinde tipik olarak dismenore ile beraber sık idrara çıkma gibi üriner yakınmalar mevcuttur. Transvaginal ultrason ile mesane hafifçe dolu iken posterior mesane duvarında solid bir nodül görüntüsü alınabilir. Renki doppler ile düşük-orta vaskülarite saptanabilir ve vaginal prop ile oluşturulan baskı ile fokal ağrı açığa çıkartılabilir. 1-3 cm arasında değişen nodüler mesane endometriozisi olan 12 hastayı içeren bir seride yapılan çalışmada MRI ile tüm lezyonlar saptanmış iken transvaginal sonografi ile 4 hasta normal olarak değerlendirilmiştir (199). Mesane duvarındaki infiltrasyon yaygınlığını belirlenmesinde endokaviter sarmal kullanımının vucut sarmal kullanımına göre daha başarılı olduğu görülmüştür (199). Günümüzdeki görüntüleme yöntemleri, küçük yüzeysel peritoneal ve ovaryan implantları saptamak için gerekli çözünürlüğe sahip olmadıkları ve adezyonların varlığı ve yaygınlığını gösteremedikleri için, hastalığın evrelemesini doğru bir şekilde sağlayamamaktadır. Diğer yandan laparoskopinin yetersiz kaldığı retroperitoneal yerleşimli yada dens adezyonların içine yerleşen lezyonlarda MRI anahtar role sahiptir. Endometrioziste transvaginal ultrason ve MRI nüks ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde yararı kanıtlanmış iki yöntemdir. Tüm küçük endometriozis lezyonlarının mutlaka ilerleyeceğine yada destrüktif invaziv hastalığa dönüşeceğine dair herhangi bir kesin kanıt bulunmamaktadır. İnvaziv in vivo assay çalışmalarında endometriotik hücrelerin invaziv potansiyeli olduğu açık şekilde görülmesine rağmen (200) endometriozis ne ovaryan stromaya ne de retroperitoneal yağ dokuya invazyon göstermektedir. Fibromüsküler yada müsküler duvarda destrüktif olmayan invazyon gözlenmiştir. Bununla birlikte invazyon yaygınlığının primer olarak lokal mikroçevre değişiklikleri, interstisyel kanama, inflamasyon ve endometriotik hücrelerin takip eden kolonizasyonu ile ilişkili olduğunu söylemek mümkündür. Klinik açıdan, lezyonun boyutları ile pelvik ağrı ve infertilite gibi semptomlar arasında zayıf bir korelasyon vardır. Cerrahi bir paradoks olarak, ileri evre hastalığa ait pelvik ağrı ve infertilite gibi semptomların tedavisinde cerrahi tedavi hafif hastalıktan daha etkilidir. Endometriozis serum belirteçleri ideal bir belirteçte olması gereken özellikler arasında yüksek özgüllük ve duyarlılık, prognostik açıdan değerli olması ve serum değerleriyle hastalığın ciddiyeti

arasında iyi bir korelasyon olmasıdır. Bu belirteçler sadece hastalığın tanısında değil aynı zamanda hastalığın progresyonunun takibi tedaviye yanıtın belirlenmesinde de kullanılır. Ca-125'in periferik kan değerleri, plasental protein-12 (glikodelin) anti-endometrial antikor ve anti-karbonik anhidraz antikorları endometriozis hastalarının potansiyel tanı yöntemleri olarak araştırılmıştır. Klinik olarak Ca-125, en çok kullanılan serum markerdir. Bu yüksek molekül ağırlıklı membran glikoproteini, embriyonik çöломik epitelden türemiş dokularda (endometrium, endoserviks, tuba uterina, plevra, periton, perikard) bulunur (201). İleri evre endometriozisi olan hastalarda Ca-125 ağırlıklı olarak menstrüel döngünün ilk günlerinde artar . Bununla beraber Ca-125'in yükselen değerleri endometriozis için spesifik değildir; overin epitelyal maligniteleri, benign jinekolojik hastalıklar, pankreatit, periodontit, gebelik, OHSS gibi jinekolojik olmayan çeşitli durumlarla da ilgili olabilir. Ca-125'in yükselen plazma değerinin transvaginal sonografi ile birleştirilmesi tek başına yapılan TVUSG değerlendirmesinden daha iyi bir öngörü sağlamaktadır.

Endometrioziste Transkriptomik ve Proteomik Analiz:

Eksiltici hibridizasyon baskısı, ayrıcı görüntü yada reverse transkriptaz PCR içeren çeşitli klasik yöntemlerin farklı şekilde eksprese olan genlerin saptanmasında ve ayrılmasında güçlü olduğu kanıtlanmıştır. Yükselen 'omiks' teknolojisi büyük miktarlarda genin ve proteinin simultane analizini sağlamaktadır. Transkriptomiklerde, RNA transkriptlerinin bütün bür seti genom tarafından herhangi bir zamanda üretilmektedir. Bu yaklaşımla iki ayrı durumda bir hücre, doku ya da organizmanın bütün genlerinin ekspresyonunu çalışabiliriz. Bizim konumuzda, endometriotik endometrium ile ötopik endometriumun gen ekspresyon profilinin incelenmesi olacaktır. Bu teknikle, implantasyon penceresi sırasında genlerin, gen ailelerinin, ve sinyal transdüksiyon yollarının ayrımı sağlanır (202). Eyster ve ark. (203), ötopik ve ektopik endometriumda eksprese olan farklı genleri belirlemek için cDNA mikrodizileri kullanmışlar ve toplamda 4133 genden 8 tanesinin ekspresyonunun endometriotik implantlarda arttığını bildirmişlerdir. Proteomikler, belirli bir zamanda hücrede yada organizmada bulunan bütün proteinlerin çalışmasını hedefler ve bu yöntem dokularda ya da vücut sıvılarında kullanılabilir. Proteom analizi, tamamlayıcı bir teknoloji olarak günümüzde genetik profillemeye ile birlikte yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve bu iki

yöntemin birlikte kullanılması hastalıkların daha iyi anlaşılmasını ve yeni efektif tedavilerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

Çeşitli hastalık durumlarında potansiyel birer biyobelirteç görevi gören proteinleri tanımlayıp hastalıklar için tanısal bir test geliştirmek ve bu arada hastalığın oluşumu ile ilgili spesifik yolların daha iyi anlaşılması amaçları ile proteom teknikleri tıbbi araştırmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Antikorlu protein dizileri de protein ekspresyonunun hızlı ölçümü için yeni bir yöntem olarak geliştirilmektedir (204). Bu şekilde bir örnekte binlerce proteinin taranması mümkün olmaktadır. Gelecekte ise hastalık durumlarında potansiyel olarak ekspresyonu ve kontrolü değişen çok sayıda farklı proteinin çalışılması mümkün olabilir. Klasik olarak izoelektrik odaklama ve sodyum dodesil sülfat poliakrilamid kombinasyonu jel elektroforezi kombinasyonuna dayanan iki boyutlu elektroforez protein kompleman analizi için kullanılan tek yöntem iken protein çipleri ve kütle spektrometresi yöntemlerinin kullanıma girmesi ile proteinlerin tanımlanması son derece hızlanmıştır. Matris yardımcı laser geri salınımı ve iyonizasyon hareket zamanı (MALDI) ve yüzey çoğaltıcı lazer geri salınımı ve iyonizasyon hareket zamanı (SELDI) yöntemleri hızlı protein tanımlaması için giderek artan bir şekilde kullanıma girmiştir. Geçmişte endometriozis araştırmalarında rhesusu maymunları, babunlar, fare ve sıçanları kapsayan hayvan modelleri kullanılmıştır. Bu modellerin dezavantajı incelenen bu bir çok türün menstrüel döngüye sahip olmayışı, ve sadece primatlarda spontan endometriozis gelişmesidir. 90'lerden bu yana endometriozis patogenezindeki moleküllerin araştırılmasında iki boyutlu elektroforez kullanılmıştır. Yakın dönemde Tabibzahed ve ark. endometriozis hastası olan ve olmayan kadınların periton sıvılarında 2D-PAGE düzeylerini karşılaştırmış ve fakat jelde kısıtlı sayıda protein noktasına rastlamışlardır. Endometrioziste anormal olarak eksprese olan proteinler ne kütle spektrometresi ne de immunoblotting yöntemi ile saptanmıştır (205). Onun yerine 2D-E kullanılan vaka-kontrol grubu peritoneal sıvı proteinlerinin çeşitleri ve miktarında farklılık görülmüştür. Endometriozisi olmayan infertil kadınlarda sağlıklı olanlara göre proteinlerde bir değişiklik gözlenmemiş, hafif endometriozisi olanlarda 35-40 kDa ve pI 5.7-6.0 aralığındaki proteinlerde hafif azalma, öte yandan kontrol grubu ile mukayese edilince şiddetli endometriozisi olan kadınlarda ise aynı protein noktaları için belirgin bir düşüş ve şiddetli endometriozisle ilişkili proteinlerde 2-4 kat bir artış saptanmıştır

(205). Yayınlanmış literatür gözden geçirildiğinde bu protein farklılıklarının henüz karakterize edilmediği ve endometriozis tanısında tanısal bir test olarak kullanılmaya getirilememiş olduğu görülür. Bununla beraber kesin olan bu alandaki ilerlemelerin ciddi bir potansiyel taşıdığıdır. Fowler ve ark. 2D-PAGE yöntemi ve kitle spektrometri kullanarak endometriozisin insan endometriumunun proteomundaki etkilerini araştırdılar (206). Moleküler şaperonlar, protein -DNA oluşumu ve yıkımı ile ilişkili moleküller, hücre redoks durumuna katkıda bulunan proteinler gibi çeşitli proteinlerde anormallikler saptadılar. Benzer olarak Zhang ve ark. hücre döngüsü, sinyal iletim, immunolojik fonksiyonlarda etkin bazı proteinlerin ekspresyonunda anormallikler saptadılar . Araştırmacılar yoğun olarak endometriozisi olan olmayan kadınların serum ve ötopik endometrial dokularında eksprese edilen proteinlerde farklılık olup olmadığını ve endometriozise spesifik endometriotik proteinlerin tanınması ile ilgilenmektedirler . Potansiyel belirteçler endometriozisin yönetimi için gerekli olan tanı, tedavi ve hastalığın prognozu ile ilgili yeni yöntemler ortaya çıkartabilir ve belki endometriozisin patojenik mekanizmaları hakkında bilgilerimizi arttırabilir. 6 endometriozis serum örneğinin 2-DE profilleri çok benzer bulunmuştur. Bu serumlarda 237 protein noktası içeren 2-DE haritaları karşılaştırılarak endometriozis örneğinin ortalama bir elektroforez haritası oluşturulmuştur. Aynı şekilde 216 protein içeren 6 normal serumun da ortalama bir elektroforez haritası oluşturulmuştur . Endometriozis tanılı ve sağlıklı kadınların serum örneklerinin ortalama jellerindeki 2-DE protein paternleri karşılaştırılmış ve en az 3 kat orantısızlık gösteren farklı protein noktaları saptanmıştır. Karşılaştırmalı proteomik çalışmalar sonucu araştırmacılar önceden bilinen 11 protein ile uyumlu olarak serumda 13 protein noktası elde ettiler. Bu 11 protein endometriozis tanısı almış kadınlar ile sağlıklı olanlar arasında ekspresyonu farklılık gösteren 11 protein ile uyumludur. Farklı ekspresyona sahip eşleşen proteinlerin bazıları hücre iskeletine, diğerleri hücre döngüsü, sinyal iletimi düzenleyici proteinler olabilir. Bu proteinler siklin A1, CD166 antijeni, G antijen ailesi B1 proteini, aktin benzeri-7-anhidraz I, aktin ile ilişkili protein-6, dentin matriks asidik fosfoprotein-1'i içerir . Ametzazurra ve ark. (207) endometriozis çalışmaları için yeni bir numune kaynağı ortaya koymuşlardır: Endometrial sıvı. Farklı evredeki endometriozis hastalarından elde ettikleri endometrial sıvıları kullanarak, endometriozisi olan olmayan kadınlarda farklı şekilde eksprese edilen 31 protein tespit

etmişlerdir. Bu proteinler arasında hücre sinyalizasyonu, hücre hareketi ve ölümü, hastalığın başlaması ya da ilerlemesi ile ilgili proteinler bulunmaktadır.

Metabonomikler, canlı sistemlerin patofizyolojik uyarılara veya genetik modifikasyonlara verdiği dinamik ve çoğul parametrelerin nicel ölçümlenmesidir. Metabonomikler, genomik (DNA'yı içeren) ve proteomiklerin (proteinleri içeren) uzantısı olarak ortaya çıkmışlardır. Genomik ve proteomik dallarını izleyen metabolomikler, gelecekte endometriozis hastalığının daha iyi anlaşılmasına, etkili ilaçların bulunmasına, daha kişiye özel ilaç tedavilerinin oluşturulmasına yardım edebilecektir.

Endometriozis tanısında yeni görüntüleme ve '-omik' teknikleri gelecek yıllarda endometriozis hastalığını anlamamızı ve bu şekilde erken tanı koyabilmemizi, ve tedavisinde gelecekte kullanılacak aday ilaçlar ile ilgili araştırmalarımızı kolaylaştıracaktır. Endometrioziste gen/protein ekspresyonunun değiştiği veya bir kısım gen/proteinlerin farklı eksprese edildiği bugün anlaşılmıştır. Sonraki adım bu bilgiyi kullanarak hastalığın tanısını koymak için non-invaziv teşhis yöntemleri geliştirmektir. İdeal olarak bu test, yüksek bir duyarlılık ve özgüllük göstermeli; ayrıca endometriozis tanısı için tatminkar pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olmalı, aynı zamanda kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli olmalıdır.

2.1.6. Tedavi

Endometriozis tedavisi kişiselleştirilerek klinik prezentasyona(ağrı, infertilite, kitle varlığı vb) semptomların şiddetine, hastalığın yaygınlığına ve yerleşimine, fertilitte beklentisine, hastanın yaşına, ilaçların yan etkilerine, cerrahi komplikasyon oranlarına ve maliyete göre modifiye edilmelidir. ASRM'nin beyan ettiği gibi ;

-Endometriozis hayat boyu tedavi planı gereksinimi ile medikal tedaviyi maksimize etme amacıyla tekrarlayan cerrahilerden sakındığımız kronik bir hastalık olarak görülmelidir-

Endometriozisin tam tedavisi henüz mümkün olmamakla beraber tedavinin 3 ana hedefi vardır:1) fertilitiyi korumak ve geliştirmek 2) ağrıyı azaltmak 3) rekürrensleri geciktirmek.

Tedavi planlaması yapmadan önce endometriozisten şüphelenilen hastalarda izlenmesi gereken algoritma detaylı bir anamnez ile başlamalı ve ayrıntılı bir değerlendirme ile devam ederek pelvik ağrı ayırıcı tanısı dikkatle yapılmalıdır.

Yapılacak tedavi planı endometriozis ilişkili ağrının şiddeti üzerine kurulu olmalıdır. Ağrı şikayeti hafifden orta dereceye kadar olan örneğin ağrı nedeni ile düzenli okula ve işe devamlılık kaybı yaşamayan hastalarda ve ultrason görüntülemelerinde endometrioma şüphesi olmayan hastalara risklerin düşük olması ve yan etkilerinin az olması nedeni ile ilk basamak tedavi olarak non-steroid anti-enflamatuar ilaç ve hormonal oral kontraseptif tedaviler reçete edilebilir. Gebelik istemi olan kadınlar NSAİ kullanabilir ancak selektif COX-2 inhibitörlerinin bazı çalışmalarda gösterilmiş ovulasyonu engelleyen veya geciktiren özellikleri nedeni ile bu grup hastada tercih edilmemelidir.

Önemli rehberlerin bildirdiği üzere NSAİ , hormonal kontraseptifler ve diğer tedavi protokollerinin birbirlerine üstünlükleri tespit edilememiştir ; bu yüzden tedavi seçimi hastanın seçimleri, ilacın ulaşılabilirliği ve maliyeti göz önüne alınarak yapılmalıdır.

Tablo 1: Endometriyozisin tedavisinde A.B.D. ve A.B. ülkelerinde kullanılan ilaçlar.

İlaç Sınıfı	İlaç	Dozaj
Androjen	Danazol	100-400mg günde iki defa oral veya 100mg günde bir defa vajinal
Aromataz inhibitörü	Anastrozol* Letrozol*	1mg günde bir defa oral 2,5mg günde bir defa oral
Östrojen-progestin kombinasyonları	Monofazik östrojen-progestin	Düşük etinyl estradiol doz sürekli
Gonadotropin-releasing hormon agonisti hormon	Goserelin* Leuprolide depo* Nafarelin*	3,6mg aylık subkutan 3,75mg aylık intramasküler 200mikrogram günde iki defa intranazal
Gonadotropin-releasing hormon antagonisti hormon	Cetrolix	3mg haftalık subkutan
Progestin	Depo-subQ Provera 104 Dienogest Etonogestrel-releasing implant Levonorgestrel salınımlı rahimiçi araç Midroksiprogesteron asetat Noretindron asetat	104mg/0,65mL 3 ayda bir subkutan 2mg günde 1 doz 3 yılda bir 1 doz 5 yılda bir 30mg 6 ay boyunca günlük oral, sonra 100mg 2 ay boyunca 2 haftada bir intramasküler, sonra 200mg intramasküler veya Aylık 4 ay boyunca 5mg günlük

* Add-back tedavi olarak, noretindron asetat 5mg günlük ve vitamin D 800IU günlük ve kalsiyum 1,25gm günlük.

2.1.6.a. Oral kontraseptif (OKS)

Semptomların hafifletilmesi, fertilitenin geliştirilmesi, ve hastalığın ilerlemesinin önlenmesi amaçlanmalıdır ve fakat bu amaçları tümüyle karşılayabilecek bir tedavi şekli olmaması yanında medikal ya da cerrahi hiçbir tedavi şekli hastalığın rekürrensini engelleyemez. Tarihsel olarak bakıldığında endometriozis hormonal bir bozukluk olarak değerlendirilmiş ve steroid hormonların endometriotik dokunun fonksiyonunda ve büyümesinde esas rol oynayan faktörler olarak düşünülmüştür. Bu kapsamda medikal tedavilerin çoğunluğu endometriozisin hormonlara cevap vereceği gerçeği üzerine kurularak sentetik steroid hormonlar geliştirilmiştir. Endometriozis tedavisinde kullanılan hormonal tedaviler 1960-1970'lerde Kistner'in hastalığın tedavisinde östrojen progesteron haplarının etkili olduğunu belirtmesi ile başladı. 1970'lerde bir başka tedavi ajanı olarak danazol kullanıma girmiştir. 1980-1990'larda (1980'lerin sonları 1990'ların başlarında) gonadotropin salgılayıcı hormon devreye sokulmuştur. Genel olarak bakıldığında bu tedavi seçeneklerinin ortak noktası menstrüel siklus üzerinde yarattıkları değişim ile bu sayede kadında yalancı gebelik, yalancı menapoz ya da kronik anovulasyon yaratmasıdır. Yıllar içinde hastalığın etyopatogenezi daha fazla anlaşılmış ve bunun sonucunda da tedavinin üzerine oturtulduğu mekanizmada değişimler olmuştur. Progesteron, östrojen olsun olmasın, doz bağımlı olarak anovulasyon, amenore, provoke edilmiş desidualizasyon, ektopik endometriumda atrofi ve intraperitoneal enflamasyonda azalma oluşturmuştur. Yalancı gebelik hali asiklik bir hormon durumu yaratmasının yanında endometriotik lezyonların büyük miktarda östrojene maruziyetine neden olacaktır. Uygulanan sentetik progesterinlerin androjenik aktivitesi eş zamanlı verilen östrojenin aktivitesini baskılayabilecekken, bazı hastalarda östrojen yanıtıcı bir şekilde endometriotik dokudaki metabolik aktiviteyi uyarmaktadır. Gerçekte OKSler endometriozis tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlar olmalarına rağmen mekanizmasına yönelik veriler halen tatminkar değildir. Son dönemde OKS'nin in vitro endometrial hücrelerin büyümesi üzerine olan etkileri araştırılmaktadır (208). Endometriumda apoptoz steroid hormonlar tarafından bir kaç düzenleyeci gen kontrolünde düzenlenir. Endometriozisli kadınlardan alınan ektopik epitel ve stromal endometrial hücreler apoptozisi bloke eden genlerin anormal etkisi ile arttırmış şekilde sağkalım göstermektedir. Desogestrel 0.15mg ve ethinylestradiol 30mcg içeren monofazik OKS 30 gün kullanımı, hem

epitelial hem de stromal hücrelerdeki apoptozisi, kontrol grubundaki kadınlardaki endometriuma benzer şekilde cevap vererek tedavi öncesi dönemdeki seviyelere yükseltmektedir. Bu şekilde OKSler apoptozu hızlandırmakta ve buna ek olarak endometrial hücre proliferasyonu belirgin olarak azalmaktadır. Yine sentetik bir steroid olarak dienogest in endometriozis tedavisindeki yeri yoğun olarak araştırılmaktadır (208). Fare modelinde dienogest in otolog transplante edilen endometriumun volümünü azalttığı, angiogenezi inhibe ettiği, peritoneal sıvıdaki NK hücrelerin aktivitesini arttırdığı, peritoneal makrofajlar tarafınca interlökin yapımını azalttığı ve doz bağımlı olarak endometrial stromal hücrelerin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir. Endometriozis tedavisinde hedef endometriotik lezyonların gerilemesi, semptomların azaltılması ve yanısıra fertilitenin artırılması olmalıdır. Araştırmacılar farklı ilaçlarla tedavi için, implant sayısına, hacmine ve yaygınlığına yönelik olan etkilerini araştırdıkları zayıf kontrollü veya kontrolsüz çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda zayıf nokta gözlemlerin ilacın kullanımı süresince yapıp, ilaç kesildikten sonraki sürecin gözardı edilmiş olmasıdır (209).

Mevcut ilaçlar ile endometriotik implantların yaygınlığının tam olarak kontrol altına alınacağı düşünülmemelidir zira çalışmalar net olarak lezyonların mikroskopik şekilde de olsa gelişimine devam ettiğini göstermiştir ve medikal tedavi sonrasında yapılan laparaskopi de kısa veya orta vadede hastalığın gidişatı hakkında öngörülebilir bulunamamaktadır. Maalesef endometriozisin doğal seyri halen gizemini korumaktadır. Östrojen progesteronun birlikte kullanıldığı ilaç rejimleri gebelik durumunu taklit etmek için kullanılabilir. Artan tecrübe ile düşük doz KOKların sürekli kullanımı ile daha az yan etki ile istenen etkinin yaratılabildiği anlaşılmıştır. İlaç seçiminde monofazik bir KOK'un, multifazik bir hap seçimine göre daha mantıklı görünmektedir. Tüm östrojen progestin kombinasyonları progresif desidualizasyon, nekrobiozis ve ektopik endometrial dokunun rezorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır. Güncel yaklaşım tercihinde düşük doz OKS (20mcg etinilestradiol) sürekli olarak 6-12 ay boyunca kullanılmasıdır. Hastada amenore sağlayacak olan en düşük doz ile tedaviye devam edilecektir. Desidual reaksiyon ve nekrobiyozis düşük doz rejimlerde de yüksek doz rejimler kadar geniş bir şekilde elde edilebilir. Estrojen (estrodil 2 mg ya da konjuge estrojenler 1.25mg 1 hafta boyunca günde 1 kez) sürekli kullanımda nispeten daha sık izlenebilen epizodik kırımla kanamalarını kontrol için gerektiğinde

eklenebilir. Tedavinin ilk 2-3 ayında hem endometriozise bağlı hem de KOK kullanımına bağlı kötüye gidebilecek semptomlarla ilgili hastalar bilgilendirilmeli ve hazırlanmalıdır. Tedavinin ilerleyen aşamalarında da depresyon, ödem, kilo alımı, bulantı, kırıma kanamaları, abdominal ödem, memelerde hassasiyet, artmış iştah gibi olası yan etkiler hakkında hastalar bilgilendirilmelidir. Ek olarak yüksek doz OKS'lerin tromboemboli riskini arttırması riski her zaman akılda tutulmalıdır. Tedavinin kesilmesinden 4-8 hafta arası bir süre içinde ovulasyon normale dönecektir. Endometriozis ile ilişkili infertilite de hormonal tedavinin bir yeri olmadığı ve hatta OKS tedavisi altındayken gebelik ihtimalinin engellendiği ortaya konmuştur (209). Semptomatik endometriozis pelvik ağrının sıklıkla nedenidir. Ağrı menstrüel kanama ile senkronize olabilir ya da cinsel birleşme sırası ve veya sonrasında oluşabilir ya da siklik/siklik olmayan düzende pelvik ağrı şeklinde olabilir. Dismenore bu hastalarda en sık karşılaşılan semptomdur. Yıllarca OKSler klinisyenler tarafından bu şikayetin giderilebilmesi için öncelikle tercih edilen ajanlar olmuştur. Pek çok kontrolsüz çalışmada endometriozisle bağlı olan bu ağrı şikayetinin OKSler ile %75-90 azaltıldığı saptanmıştır (209). GnRHa, danazol, MPA'ınplaseboile karşılaştırıldıkları birkaç randomize çalışmada plaseboya göre ağrı kontrolünde daha etkili bulunmuş oldukları halde birbirlerine herhangi bir üstünlükleri saptanmamıştır (209). Bir Cochrane derlemesinde ele alınan bir çalışmada GnRH-a ile düşük doz siklik OKS arasında ağrı azaltılmasında herhangi bir fark olmadığı ortaya konmuştur. Tedaviden 6 ay sonra tüm hastalarda semptomlar geri dönmüştür. GnRH-a ile yapılan hastalarda amenore geliştiği için bu hastalarda dismenore karşılaştırılamamış fakat tedavinin bırakılmasından 6 ay sonra hiçbir hastada dismenore tamamen ortadan kalkmamıştır. Disparoni tedavisinde GnRH-a ve OKSler arasında ne tedavinin sonunda ne de tedaviden 6 ay sonra herhangi bir fark bulunmamıştır. Aylık menstrüel kanamaya izin veren tek tedavi şekli siklik OKS kullanımınıdır ve bu hastalar en fazla dismenore şikayeti gösterenlerdir. OKS kullanımı ile şikayetler tümüyle gerilemeyebilir. Güncel yaklaşım, siklik tedavi ile şikayetleri gerilemeyen bu hastalarda kontinü tedaviye geçilmesi şeklindedir. Koruyucu cerrahi sonrası siklik düşük doz OKS kullanımına cevap vermeyen hastalarda uzun süreli kontinü düşük doz OKS kullanımı faydalı olabilir. Fakat kronik pelvik ağrı tedavisi için siklik ya da kontinü OKS tedavisinin etkinliği konusunda kesin veri yoktur (210). Prospektif dizaynı olan ve postoperatif rutin OKS

kullanımı ile cerrahiye karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Vercellini'nin 2008de yayınladığı bir çalışmada endometrioma cerrahisinden sonra düşük doz OKS kullanımının hem rekürrensi önlediği hem de asemptomatik geçen sürenin uzadığı iddia edilmiştir (211) OKSler belirgin bir şekilde hasta uyumunun daha fazla olması ve diğer hormonal tedavilere üstünlük sağlamaları ile daha fazla kabul görmüş olan medikal tedavi ajanları olarak kabul edilmiş durumdadır. Bu sayede OKSler endometriozis ilişkili pelvik ağrı ve dismenorenin tedavisinde ilk sıra tedavilerdir. Endometriozis ilişkili pelvik ağrı kontrolünde medikal ve cerrahi tedavilerin benzer etkileri olsa da cerrahi olarak en iyi, en etkin yöntemin ne olduğu henüz net değildir. Medikal tedavi ile cerrahinin kombine edildiği yöntemlerde ağrının azaldığı gösterilmiştir ancak bu avantajın sınırları belirli değildir. Endometriozis tanısında laparaskopi halen gold standart olsa da güncel gelinen noktada tartışmalı bir hale de geldiği söylenebilir. Şöyle ki Belçika'da kronik pelvik ağrıya sahip kadınların %70nde, İspanya'da %44'nde laparoskopik olarak endometriozis gösterilmiştir fakat bunların sadece %11'nde tanı uterusakral biyopsi ile kanıtlanmıştır (9). Görsel tanı ile histopatolojik tanı arasında pozitif prediktif değer %45 olmuştur. Bunun yanısıra kronik pelvik ağrısı olan hastalardan randomize olarak alınan peritoneal biyopsilerin %25nde endometriozis ile uyumlu bulunmuştur. Bu bulgular endometriozisin laparaskopi ile sadece görsel tanısının güvenilir olmadığını göstermektedir; çünkü laparoskopik olarak negatif olan olguların endometriozis olmadığı da, pozitif olan olguların ise endometriozis olduğu da belli olmamaktadır . Bu belirtilen kanıt neticesinde ACOG , RCOG , Avrupa İnsan Üremesi ve Embryoloji Derneği kesin tanı konulmaksızın da klinik olarak endometriozis şüphesinde ampirik olarak medikal tedavi başlanmasını önermektedir. Bu yaklaşımdaki güdülen mantık pelvik ağrıya yönelik yapılan değerlendirmelerde sonuç negatif ise olgu endometriozis kabul edilebilir. Dolayısıyla, anamnez,fizik muayene, ultrasonografi, labaratuvar sonuçları endometriozis ile uyumu ise adneksiyel kitle yokluğunda dahi hastaya ampirik olarak endometriois tedavisine başlanabilir. Kronik pelvik ağrısı olan ve endometriozisten şüphe edilen hastalara tedaviye NSAİ ve/veya OKSler ile başlamak uygun ve ilk tercih edilecek yoldur. İlk basamak tedavide seçilecek ilaç hastanın fertilitte istemine, ağrının cinsi, ilaçlara olası kontraendike durumlar, ve diğer faktörlere bağlıdır. Eğer OKSlerle ve /veya NSAİlarla tatminkar bir ağrı kesilmesi yaşıyorsa idame tedavi planlanmalıdır.

Yok eğer 3-6 aylık uygun bir zaman dilimden sonra yeterli cevap görülemiyorsa bir süre için tedaviye bir süreliğine ikinci basamak olarak GnRHa ilave edilebilir. Eğer ikinci basamak tedavi de başarısız olursa ağrının etyolojisinin ayırıcı tanısı için laparaskopi planlanabilir. ACOG komite kararına göre 18 yaş altı adölesanlarda sürekli OKS ve NSAI alımına rağmen devam eden ağrı durumunda laparoskopik değerlendirme önerilmektedir. Birçok uzman ilk basamak tedaviye OKS ve veya NSAI ile başlamanın mantıklı olduğunu ancak kronik pelvik ağrısı olanlarda ve bu kombine tedaviye cevap vermeyen adölesanlarda %50-70nde yapılan laparaskopi sırasında endometriozis bulguları saptanmaktadır .Sonuç olarak adölesanlarda erken tanı ve tedavinin önemini belirtmekle birlikte genellikle tanı ve tedaviye geçiş gecikmektedir. Bu gecikme dönemi maalesef bazı psikolojik ve sosyal problemlere neden olabilir . Diğer yandan OKS kullanımının endometriozisi maskelenip ileriki dönem sonuçlarına olan etkisi bilinmemektedir. Endometriozisin rastlantısal saptandığı bir olguda ileriye yönelik fertilitenin nasıl korunacağı, sonraki dönemde ağrının nasıl kontrol edileceği ve hastalığın ilerlemesinin nasıl engellenebileceği hususunda veri bulunmamaktadır. Özet olarak OKSler endometriozise bağlı ağrılı semptomlarda ilk basamak tedavi olarak ve GnRHa tedavisini takiben idame tedavi olarak en çok başvurulan ajanlardır. Mevcut medikal tedavilerle endometriozisi hormonal dengeden ve amenorenden bağımsız olarak ortadan kaldırmamaktadır. Tedavinin supresyonu ortadan kalktığı anda ektopik endometrial odaklar tekrar aktive olmaktadır. Daha mantıklı bir amaç ektopik endometrial odakların büyümesinin engellenmesi olacaktır ve NSAI yardımı ile prostaglandin sentezi inhibe edilerek myometrial kontraktilite ve pelvik ağrı azaltılabilir ve bu şekilde hastalara iyileştirilmiş bir hayat kalitesi sunabilir.

Tablo 2: Endometriozis tedavisinde OKS kullanımına dair literatür

Kaynak RCT	Hasta sayısı	Tanı	Tedavi	Süre	Ağrı verileri	Ağrı değerlendirilmesi
Di Francesco ve ark. 2014	30	Laparoskopi	Siklik Oral EE 0.03 mg+Drospirenon 3mg/gün Leuprolin asetat 11.25mg/3ay intramüsküler Oral PEA-m 400mg+transpolydatin 40mg 2x1/gün	6ay	Dismenore Kronik pelvik ağrı Disparoni	Numerik değerlendirme skalası
Guzick ve arkç 2011 (212)	47	Laparoskopi Laparotomi	Kontinü Oral EE0.035MG+noretindrone 1mg/gün Depo leuprolide 11.25mg intramüsküler her 12 hafta+Oral noretindrone asetat 5mg/gün ile hormonal add back tedavi	48 hafta	Dismenore Menstruel olmayan pelvik ağrı Disparoni	Biberoğlu ve Behrman skoru
Harada ve ark. 2008 (213)	100	Laparoskopi Laparotomi Ultrason MRI	Siklik Oral EE0.035MG+noretindrone 1mg/gün Plasebo	16 hafta	Dismenore Menstruel olmayan Pelvik ağrı	Visuel ağrı skorlaması Verbal değerlendirme skalası
Harada ve ark. 2017 (214)	312	Klinik bulgular Laparoskopi Laparotomi Ultrason	Oral EE Kontinü 0.02mg+drospirenon 3mg/gün (Her 120 günde 4 gün tedavi stop) Plasebo 2 mg/gün Oral DNG	24 hafta	Pelvik ağrı	Visuel ağrı skorlaması
Parazzini ve ark. 2000 (215)	102	Laparoskopi Laparotomi	Oral EE 0.03 mg+gestadone 0.75mg/gün Oral Oral EE 0.03 mg+gestadone 0.75mg/gün 8 ay boyunca kullanımı sonrası Triptorelin 3.75 mg 4 ay boyunca her 28 günde yavaş salınım	12 ay	Dismenore Menstruel olmayan Pelvik ağrı	Lineer analog skala Verbal değerlendirme skalası
Vercellini ve ark. 1993 (216)	57	Laparoskopi	Siklik olarak Oral EE 0.02 mg+oral desogestrel 0.15mg/gün Goserelin 3.6 mg Subkutan 28 gün depo formülasyon	12 ay	Dismenore Menstruel olmayan pelvik ağrı Disparoni	Lineer analog skala Verbal değerlendirme skalası
Vercellini ve ark. 2002 (217)	90	Laparoskopi Laparotomi	Kontinü olarak Oral EE 0.02 mg+oral desogestrel 0.15mg/gün Kontinü Oral siproteron asetat 12.5 mg/gün	6 ay	Dismenore Menstruel olmayan pelvik ağrı Disparoni	Visuel ağrı skorlaması Verbal değerlendirme skalası

Tablo 2: Endometriozis tedavisinde OKS kullanımına dair literature (Devamı)

Kaynak RCT	Hasta sayısı	Tanı	Tedavi	Süre	Ağrı verileri	Ağrı değerlendirilmesi
Vercellini ve ark. 2005 (218)	90	Laparoskopi Laparotomi Görüntüleme Muayene	Kontinü Oral EE 0.01mg +siproteron asetat 3 mg/gün Kontinü Oral noretindrone asetat 2.5 mg/gün	12 ay	Dismenore Menstruel olmayan pelvik ağrı Disparoni	Visuel ağrı skorlaması Verbal değerlendirme skalası
Zupi ve ark. 2004 (219)	133	Tüm hastalara cerrahi sonrasında muayene e histeresopi	Siklik Oral EE 0.03 mg+gestadone0.75 mg/gün Leuprolin asetat 11.25mg/3ay intramüsküler Leuprolin asetat 11.25mg/3ay intramüsküler+transdermal EE 0.025 mg ve oral noretindrone 5 mg/gün	12 ay	Dismenore pelvik ağrı Disparoni	Visuel ağrı skorlaması
Gözlemsel karşılaştırma çalışmaları						
Caruso ve ark. 2016 (220)	96	TVUSG	Kontinü Oral EE 0.03 mg+dienogest 2 mg/gün Siklik Oral EE 0.03 mg+dienogest 2 mg/gün	6 ay	Pelvik ağrı	Visuel ağrı skorlaması
Grandi ve ark. 2015 (221)	40	Laparoskopi Laparotomi Görüntüleme	Siklik Oral E2 valerat(1-3mg)+oral dienogest(2-3 mg/gün) (kuadrifazik) Oral ketoprofen 200 mg gerektiğinde günde 3 veya daha az	24 hafta	Dismenore Menstruel olmayan pelvik ağrı Disparoni	Visuel ağrı skorlaması
Maggiore ve ark. 2014 (222)	143	MRI Muayene	Vajinal ring ile siklik EE 0.015 mg ve etonogestrel 0.12 mg Kontinü Oral desogestrel 0.075mg/gün	12 ay	Dismenore Menstruel olmayan pelvik ağrı Disparoni	Visuel ağrı skorlaması
Morotti ve ark. 2014 (223)	144	Ultrason Muayene	Siklik Oral EE 0.02mg+desogestrel 0.15 mg /gün Kontinü Oral desogestrel 0.075 mg/gün	6 ay	Dismenore Kronik pelvik ağrı Disparoni	Visuel ağrı skorlaması
Vercellini ve ark. 2010 (224)	207	Laparoskopi Laparotomi	Kontinü Vajinal ring ile siklik EE 0.015 mg + etonogestrel 0.012 mg/gün Kontinü Transdermal system EE 0.02 mg+norelgestromin 0.15 mg/gün	12 ay	Dismenore Menstruel olmayan pelvik ağrı Disparoni	Visuel ağrı skorlaması Verbal değerlendirme skalası

Tablo 2: Endometriozis tedavisinde OKS kullanımına dair literature (Devamı)

Kaynak RCT	Hasta sayısı	Tanı	Tedavi	Süre	Ağrı verileri	Ağrı değerlendirilmesi
Gözlemsel karşılaştırmalı olmayan çalışmalar						
Ferrari ve ark. 2012 (225)	26	Rektal değerlendirme	Kontinü (her 3 ayda 4 gün tedavi stop) Oral EE 0.015 mg+gestadone 60ug/gün	12 ay	Dismenore Menstruel olmayan pelvik ağrı Disparoni	Visuel ağrı skorlaması
Tanaka ve ark. 2016 (226)	46	Cerrahi MRI	Siklik Oral EE 0.02 mg +drospirinone 3mg /gün (24/4)	6 ay	Dismenore Kronik pelvik ağrı Disparoni	Visuel ağrı skorlaması
Taniguchi ve ark. 2015 2....31 (227)	49	Ultrason MRI	Siklik Oral EE 0.02 mg +drospirinone 3mg /gün (24/4)	6 ay	Dismenore	Visuel ağrı skorlaması
Vercellini ve ark. 2003 (228)	50	Laparoskopi Laparotomi	Kontinü Oral EE 0.02 mg+desogestrel 0.15 mg /gün	2 yıl	Dismenore	Visuel ağrı skorlaması Verbal değerlendirme skalası

Jensen Endometriozis tedavisinde hormonal kontraseptiler Fertil Steril 2018

2.1.6.b. Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar (NSAI)

NSAI ile endometriozis arasındaki ilişkiyle ilgili yeterli kanıt olmamakla beraber ağrı tedavisi için sıklıkla reçete edilmektedirler. Hafiften orta dereceye kadar pelvik ağrıları olan (örneğin düzenli iş veya okul kaybına neden olmayan vasıfta ağrılar) ve yapılan ultrason muayenesinde enometrioma lehine bulgu saptanmayan hastalarda düşük risk içerdiği ve az sayıda yan etkisi olduğu için ilk basamak tedavi olarak NSAI ve kontinü oral kontraseptif reçete edilebilir ve birçok hastada semptomlarda gerileme izlenir. Endometriozis inflamatuvar bir durumdur . Endometriozisli olguların periton makrofajlarını içeren kültür ortamları ve periton sıvılarında PGE2, TNFalfa, IL1beta (229)sağlıklı kadınlarıki ile karşılaştırıldığında artmıştır. Böyle inflamatuvar bir uyarı, pelvisteki ektopik endometrial implantların farklı biyolojik yanıt vermesine neden olabilir.Konağın immunolojik disfonksyonu bu hastalığın gelişiminde önemli bir faktör olarak düşünülmektedir (230). Çeşitli çalışmalar (55) endometriozisli kadınlarda endometrium ve peritonda makrofaj ile polimorfonükleer lökosit konsantrasyon ve aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bu durum da büyüme faktörleri, kompleman

faktörleri, prostaglandinler ve lenfokinlerin salınımına aracılık edip, böylece monosit/makrofaj aktivitesi ve NK hücre sitotoksitesinin etki ederek peritona ekilmiş endometrium implantlarının büyüme ve gelişmesine yol açmaktadır. Garzetti ve ark., periferik kanda ‘polimorfonükleer lökositkemotaktik indexi’ ve NK hücrelerin sitotoksik aktivitesinin endometriozis evresine bağlı olarak azalmış olduğunu ve plazma PGE2 ve östrodiol düzeyleriyle ters orantılı olduğunu bildirmiştir (231). COX yolunun ana prostaglandin ürünü olan PGE2nin posttranskripsiyonel etkiler göstererek COX-2 transkripsiyon aşamasını stabilize ettiği ve böylece inflamatuvar bir ortamda sürekli COX-2 enzim aktivitesinin devamını sağladığı gösterilmiştir (232). Fizyolojik şartlarda luteal faz ve menstruasyonda hem PG hem de COX-2 artışı olur (233). Aslında COX-2’nin hücre proliferasyonu, hücre rejenerasyonu ve angiogenezin artırılmasında rolü olduğu düşünülmektedir (234). Normal şartlarda insan endometriumunda luteal faz ve menstruasyon sırasında COX-2ye bağlı olarak PGE2 konsantrasyonu artar. Sekretuar fazda COX-2 mRNA ekspresyonu artmakta, bu da özellikle menstruasyonda belirgin olarak COX-2 üretiminin artmasına yol açmaktadır. Normal mestruel siklus endometriumu ile karşılaştırıldığında, postmenapozal dönemdeki kadınların endometriumunda COX-2 mRNA düzeyleri azalmış bulunur. İnflamasyon sahasında hiperaljezik ve proinflamatuvar prostaglandinler üretilir. Ek olarak inflamatuvar hücrelerin endotoksin, interferon ve sitokinlere maruz kalmasıyla, COX-2nin transkripsiyonu ve de novo sentezi tetiklenir. Endometriozisli kadınların periton makrofajlarında, hasta olmayanlarınkine göre daha yüksek düzeyde COX-2 mRNA ve proteini vardır. Endometriozisli kadınların ektopik endometriumunda ektopik endometrium dokusuna kıyasla COX-2 boyaması, COX-2 mRNA ve proteini daha yoğundur. Bu da dismenoreesi olan kadınların endometriotik dokularında daha yüksek COX-2 aktivasyonu olduğu düşüncesini destekler. Patolojik anjiogenez kronik inflamasyon süreçlerinde ve malignitelerde oluşur. Fizyolojik ve patolojik süreçlerde, endotel hücre büyümesi ve angiogenezin major düzenleyicisi olan östrojenin, insan endometrium fibroblastlarında in vitro PG sentezini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle PGE2 olmak üzere, endotel kaynaklı prostaglandinler anjiogenezde ve vasküler geçirgenlik artışında etkisi olduğu varsayılan proanjiogenik faktörlerdir. Over ve endometriumdaki damar yapıları östrojenin başlıca hedefi olup, östrojenin damar üzerindeki etkisinin ortaya çıkışında prostaglandinlerin rolü

bulunmaktadır .Yani üç anahtar molekül olan PGE2, COX-2, ve E2 angiogenez ile yakından ilişkilidir. Bu gözlemler, endometriozis patofizyolojisinde parakrin etkileşimlere yönelik yeni bakış açıları getirmiştir ve bu durum yeni tedavi stratejilerinin temelini oluşturabilir. Bu nedenle NSAİlar endometriozisli kadınlarda belirgin olan inflamatuvar sürecin önlenmesinde terapötik yarar sağlayabilir.

Prostaglandinler PGler, spesifik G-protein aracılı reseptörlere bağlanarak, hücre içi ileti ve gen transkripsiyonu aktivasyonu ile parakrin ve otokrin fonksiyon gösteren, dokularda bol miktarda bulunan biyoaktif lipidlerdir. PGler ayrıca inflamasyon ve immun yanıt modülasyonunda, vazomotor tonusta, renal fonksiyonlarda, trombosit agregasyonu, kan pıhtılaşmasında, yara iyileşmesi, sinir gelişimi, immun hücrelerin farklılaşması, kemik metabolizmasında mediatör olarak görev alır. PGler ovulasyon, menstruasyon, implantasyon ve doğumun başlaması gibi üreme ile ilgili süreçlerde de anahtar bir düzenleyici olarak rol oynar. Araşidonik asit, hücre duvarındaki fosfolipidlerden, doku hasarı ile aktive olan fosfolipaz A2 ile ayrılır ve siklik endoperoksitler, lökotrienler oluşturmak üzere spesifik tepkimelere girerler. COX enzim inhibitörleri olan NSAİlar PG biyosentezini ve sonrasındaki biyokimyasal tepkimeleri bloke eder. Günümüzde prostanooidler olarak bilinen PG ve tromboksan biyosentezinin katalizinden sorumlu üç COX enzim izoformu tanımlanmıştır . Fosfolipaz A2 aktivasyonunu takiben, AA membranfosfolipidlerinden serbestlenir ve COX enzimi ile PGH2 oluşturmak üzere indirgenir ve PGH2 daha sonraki basamaklarda ihtiyaç durumuna göre terminal enzimler için substrat olarak davranır. Normal şartlarda insan fizyolojisinde COX-3 izoformunun rolü henüz bilinmemektedir. COX-1 ve COX-2 farklı kromozomlarda bulunun iiki genin ürünüdür ve araşidonik asidin farklı bölgelerine bağlanıp eşit verimde çalışırlar. COX-1 normal gastrik mukozayı korur, trombosit fonksiyonlarını etkiler. Yakın zamanda değişik karsinomlarda arttığı ve tümör gelişiminde merkezi bir rolü olduğu gösterilmiştir . COX-2 ise merkezi sinir sisteminde, böbreklerde, gastrointestinal sistemde, uterusu, yumurtalıkta, kemiklerde bulunur. Proenflamatuvar ve mitojenik uyarılar ile hızlı COX-2 gen yanıtı uyarılabilir . COX-2nin angiogeneze katkısı VEGF'ün artmış ekspresyonu, direkt endotel hücre migrasyonunu stimule eden ve büyüme faktörü ile ilişkili angiogenezi uyarın PGE2, TXA2 ve PGI2 gibi eikozanoid ürünlerin üretimi ve endotel hücre apoptozisinin önlenmesi sayılabilir. Yani COX-2 proinflamatuvar sitokinlerle indüklenebilir ve

inflmatuar ve ağrı yanıtına aracılık eden prostaglandinleri üretir. Dolayısıyla COX-2 inhibisyonu tedavi hedeflerinden biridir . Farelerde COX-2'yi kodlayan genlerin yok edilmesi, ovulasyon, fertilizasyon, implantasyon ve desidualizasyonu da içeren bir çok üreme fonksiyonunun yetmezliği ile sonuçlanan çalışma PG üretiminin bu süreçlerdeki kritik rolunu vurgulamaktadır . Chishima ve ark., uterusu COX-2'nin endometrium epitelinde bulunduğuna dikkat çekmiştir. Araştırmacı ayrıca ötopik endometrium yüzey epitelinin glandular epitelden daha fazla COX-2 içerdiğini, ektopik endometriozis implantlarının ise ötopik endometriuma göre daha yoğun COX-2 ile boyandığını gözlemlemiştir. Bunların yanı sıra COX-2 mRNA düzeyleri de endometriozis dokusunda ötopik endometriuma göre beş kat fazla olarak izlenmiştir. Bunun sonucu olarak araştırmacılar COX-2 up-regülasyonu neticesinde artan PG sentezinin, endometriozis patogeneze ve hastalığın ilerlemesine katkı sağladığı sonucuna varmıştır (235). Geleneksel NSAİ'lar hem COX-1 hem COX-2 'yi inhibe ederler ve sadece inflamasyon ve ağrıyı azaltmakla kalmaz, aynı zamanda kronik kullanımda GISde hasara ve kanamaya neden olur. Sentezlerinden COX-1in sorumlu olduğu PGLer GISin korunmasından ve bakımından sorumlu olup, COX-2 ile sentez edilenlerse inflamasyon ve ağrıdan sorumludur. Günümüzde piyasadaki NSAİ'lerden hiçbiri terapötik dozlarda mide COX-1 aktivitesi üzerine etkisiz değildir.

Klasik olarak NSAİ'ların endometriozis tedavisindeki endikasyonu dismenore, disparoni ve pelvik ağrıdır. Ancak günümüzde, endometriumun ektopik implantasyonunun önlenmesi (b22-34), endometriotik lezyonun büyümesinin kontrolü ile fare ve sıçanlarda endometrial explantların geriletebilmesi ile ilgili mevcut verilere dayanarak, bizzat COX-2 inhibisyonunun, hastalığın tedavisinde de umut verici olduğu düşünülmektedir (236) .

Endometriozisteki ağrı oluşumunda sorumlu olduğu düşünülen 3 mekanizma 1) Fonksiyonel endometriotik implantlar ile ilişkili aktive makrofajlardan büyüme faktörleri ve sitokinler gibi maddelerin üretimi 2) endometriotik implantlardan kaynaklanan kanamanın etkileri 3) pelvik taban sinirlerinin irritasyonu veya invazyonu veya özellikle Douglas'taki infiltratif endometriotik implantlarca direkt invazyonu. Bu mekanizmaların bireylerde ayrı ayrı ya da tüm mekanizmaların birlikte hareket etmesi ile etkili olabileceği akla yatkındır. Endometriozisli infertil hastalarının periton sıvılarında PG seviyeleri artmıştır. Bu durum tubal disfonksiyon ve ağrıya sebep olan

PGlerin anormal endometriotik hücrelerce sentezlenip periton sıvısına salınabileceğini düşündürür .

Yapılan bilimsel çalışmaların sonucu olarak NSAİ'lerin kronik kullanımının endometriozisin ilerlemesini sınırlandırdığı gösterilmiştir. Elde edilen veriler ışığında hastalığın yükünü azaltmak adına en etkili sonuçlar elde edebilmek için NSAI seçimini ağrı tedavisindeki sonuçlara göre belirlemekten öteye geçmememiz gerektiğine işaret etmektedir. Ek olarak, NSAİ aracılığıyla hastalığın baskılandığı mekanizmalar angiogenez, apoptoz, inflamasyon, vasküler geçirgenlik, PPAR(Peroxisome proliferator-activated receptor) aktivasyonu ve COX inhibasyonu gibi birden çok mekanizmaya bağlı gibi görünmektedir.

NSAI'lar genellikle endometriozise bağlı ağrının tedavisi için tercih edilmektedirler. Bu ilaçlar endometrial implantlarda ve periton sıvısında PG salınımını azaltmaktadırlar. PGlerin kullanımlarındaki sınırlayıcı temel etken genel kullanım dozlarının endometriozis ilişkili ağrıya yetersiz oluşları ve kronik kullanımda ve yüksek dozda gastrointestinal toksisitesidir. Endometriozisin inflamatuvar bir hastalık olması anti-inflamatuvar, anti-sitokin ilaçların tedavide faydası olabileceği görüşünü güçlendirmektedir. Klinik çalışmalar NSAİ'lerin, hastalıkla ilişkili pelvik ağrı, dismenore tedavisinde kullanımının faydalarının desteklerken, gebelik oranları ya da hastalığın progresyonu üzerine pozitif etkileri gösterilememiş, belgelenememiştir. Gebelik istemi olan kadınlar NSAI kullanılabilir ancak selektif COX-2 inhibitörlerini ovulasyonu geciktirme veya engelleme özelliği nedeni ile tercih etmemelilerdir. Endometriozis yayılımı ve implantasyonu için ektopik endometrial hücrelerin yaşamasını destekleyecek angiogenik faktörlere ihtiyaç duyar. COX-2 inhibitörlerinin endometrial implantlardaki angiogenezi bloke edici etkisi hipotezi, özellikle nükslerin kontrolü açısından hastalığın doğal seyrinde olumlu bir etki sağlayacak gibi görünmektedir. COX-2 endometriumun proliferatif evresinde uyarılır ve primer olarak endometriumda PG üretiminde COX-2 izoenzimi daha etkilidir. Peritoneal endometriotik odaklarda stroma hücrelerindeki PGE2 de steroidogenik akut regülatuar proteini uyararak endometriozis gelişimine daha çok katkıda bulunabilir. Aromataz inhibitörleri postmenapozal dönemdeki agresif endometriozisin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır ve endometriozisin gelecek tedavisi için COX-2 inhibitörleriyle kombinasyonlarının umut vaat ettiği düşünülmektedir .

2.1.6.c. Progestinler

Medikal tedavi ile endometriozisde kesin kür sağlanamadığı net olarak bilinmektedir. Farmakolojik tedavinin sonlandırılmasını takiben semptomların relapsı nedeniyle ilaçların kronik kullanım gerekliliği bilinmektedir. Bu kronik ilaç kullanımı sıklıkla hastalar tarafından metabolik yan etkiler, hasta toleransının olmayışı veya yüksek maliyetler nedeniyle arada kesintiye uğramaktadır. Endometriozis tedavisi için tercih edilen progestinler peroral olarak NETA (noretindron asetat, siproteron asetat), dienogest, intramuskuler olarak MPA ve intrauterin yoldan uygulanan Levonorgestrel salgılayan RİA şeklindedir. NETA 19-nortestosteron salgılayan güçlü bir progestin derivativesidir. Endometriozisin uzun süreli tedavisinde diğer progestinlerle karşılaştırıldıklarında uterin kanama kontrolünü iyi sağladıkları kalsiyum metabolizmasına pozitif etkileri olmasıyla ve düşük dozlarda lipoprotein profilinde negatif etkisinin olmayışı ile avantajlı bir preparat olduğu düşünülmektedir. Siproteron asetat (CPA) antiandrojenik ve antigonadotropik özellikleri olan 17 hidroksiprogsteron derivativesidir. Östrojenin subjektif ve metabolik etkilerinden kaçınılmak istendiğinde, hastanın OKS kullanmak istemediği durumlarda tercih edilebilir. Dienogest biyoyararlanımı iyi, progesteron reseptörlerine yüksek derecede selektif bir 19-nortestesteron derivativesidir. Endometriozis hastalarında tolerabilitesi iyi oluşu ile uzun vadede gebelik düşünmeyen hastalar için tercih nedenidir. Düşük doz NETA gebelik düşünmeyen ve başarısız konservatif cerrahi sonrası rekürren ve/veya persistan derin infiltran lezyon tanısı alan hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Etilin östrodiol+siproteron asetat daha az etkin olmakla beraber daha iyi tolere edilmesi ve hipertrikozis ya da akne şikayeti olan veya NETA tedavisi ile androjenik yan etkilerin geliştiği hastalarda tercih edilebilir. DMPA (Depot Medroxyprogesterone. Acetate) kontrasepsyon amaçlı olarak dünyada kadınlar arasında oldukça yaygın kullanımı olan bir ilaçtır. Üç aylık periyotlar halinde 150mg intramusküler enjeksiyonlar şeklinde kullanılır. DMPA kullanan kadınlarda meme kanseri riski, OKS kullanıcılarından daha çok değildir, fakat kronik kullanım ile hipoöstrojenizme sekonder kemik demineralizasyonunun görülebileceği bildirilmiştir. DMPA semptomatik endometriozis tedavisinde güvenli, etkili, ve ekonomik bir alternatiftir. İlacın kullanımının bırakılmasından sonra ovulasyonun geri dönüşünde uzayan geri dönüş nedeniyle yakın gelecekte çocuk planlayan hastalar için uygun

değildir. İlacın kullanımı sırasında meydana gelebilecek olan kırılma kanaması, uzun, tekrarlayıcı ve düzeltilmesi zor olabilecek bir yan etki olarak bilinmeli ve hastaya anlatılmalıdır. DMPA, definitif cerrahiyi takiben rezüdüel semptomatik endometriozis bulunan ve yakın gelecekte gebelik planlamayan olgularda tercih edilebilir. LNG içeren RİA Levonorgestrel endometriyumda androjenik ve antiöstrojenik aktivitesi olan 19-nortestosteron derivesi olan potent bir progestindir . Yazarlara göre, LNG-RİA etki mekanizması reseptörler aracılığıyla gelişen, levonorgestrelin dolaşımına ya da uterusun direkt diffüzyonla endometriotik odaklara ulaşması ile gerçekleşmektedir. Lokal LNG uygulamasının diğer etki mekanizması ovulasyonu baskılamadan endometriyumda atrofik ve inaktif bir durum yaratarak amenoreye neden oluşu ve bu sayede ektopik endometrial alanlarda siklik kanamanın azalması ile ilgilidir. LNG'in oral kullanılmıyor oluşu ile karaciğerdeki ilk geçiş etkisinden kurtulur. Intrauterin uygulama ile pelvik dokulara direkt dağılır ve bu durum sınırlı yan etki ile beraber maksimum etkinlik sağlar. 20 mikrogram/gün LNG salgılayan intrauterin araç amenoreyi indükleyebilir ve menstrüel ağrıyı hafifletebilir. LNG'in en sık bildirilen yan etkileri progestinlerin tipik yan etkileridir. LNG-RİA'nın uygulanmasını takiben ilk bir kaç ay haricinde ovulasyonu inhibe etmiyor oluşu endometriotik over kistlerinin oluşumunun ovulasyonla ilişkili olduğu teorisine dayanarak endometrioma gelişiminde risk oluşturması bakımından diğer progestinlere kıyasla dezavatajlı görünebilir ve bu konu daha fazla klinik veri gerektirmektedir. Rahim içi aracın dislokasyonu %5'in üzerinde izlenmektedir ve pelvik enfeksiyon riski yaklaşık %1.5 olarak bildirilmiştir . Nulliparite bir kontraendikasyon değildir fakat küçük uterusdaki kullanımı artan uterus krampı ile ilişkili olabilir ki bu da dismenore şikayeti olan endometriozis hastalarında sıkıntı yaratabilir. Semptomatik endometriozisin uzun süreli tedavisinde etkin ve güvenli seçenekleri saptamak güncel klinik araştırmaların temel sorunudur. Bu noktada ilaçların terapötik etkileri ve genel metabolik etkilerinin az olması araştırmacıların odak noktalarıdır. Araştırmacılara göre LNG-RİA'nın, semptomatik endometriozisin tedavisinde hipoöstrojenizmi provake etmeden ve uygulanmasını takiben 5 yılda bir değiştirilmesi gereken etkili bir tedavi seçeneğidir. Endometriozis hastalarında LNG-RİA kullanımının tekrarlayan uygulama gerektirmemesi, etkili kontrasepsyon sağlıyor oluşu, nispeten daha az yan etki profili gibi diğer geleneksel tedavilere göre çeşitli avantajlar, uzun süreli tedavide daha çok hasta uyumu sağlayabilir. Tedavi başlangıçta

pahalı görünse de toplamdaki tedavi maliyeti düşünüldüğü kadar yüksek değildir. Hastalar tedavinin başlangıcında 3-4 ay sürecek olan lekelenme, sürekli yada uzamış kanama, menoraji gibi muhtemel menstrüel kanama bozuklukları konusunda bilgilendirilmelidir. Hastaların %20-30'u amenoreiktir. Sonuç olarak OKS ve progestinler endometriozis yönetiminde etkili, güvenli, iyi tolere edilen tedavi seçenekleridir. Çocuk istemi olmayan semptomatik kadınlardaki medikal yaklaşımda ilk tercihdirler. Bu tedavi seçenekleri ucuz, ulaşımı kolay, kronik kullanıma uygun ve klinisyen tarafınca takibi kolaydırlar. Gebe kalmak istemeyen hastalarda bu ilaçlar kür sağlamıyor olmasına rağmen hastalık non invaziv yaklaşımla kontrol edilebilmektedir.

Tablo 3: Semptomatik endometriozis tedavisinde Progestajen terapi memnuniyetinin 1999-2017 literatür taraması ile değerlendirilmesi

Kaynak	Çalışma Dizaynı	Hasta sayısı	Tedavi	Karşılaştırıcı	Süre	Memnuniyet oranı
Vercellini ve ark. 1999 (237)	Prospektif karşılaştırıcı olmayan pilot çalışma	20	LNG-RIA	YOK	12 ay	%75
Lockhat ve ark. 2004 (238)	Prospektif karşılaştırıcı olmayan	34	LNG-RIA	YOK	6 ay	%66
Ferrero ve ark. 2009 (239)	Hasta seçimli çalışma	82	Letrazol 2.5 mg +NETA 2.5 mg /gün	NETA 2.5 mg/gün	6 ay	NETA ile tek tedavide daha yüksek memnuniyet
Momoeda ve ark. 2009 momomomo(240)	Prospektif karşılaştırıcı olmayan kohort çalışma	135	DNG 2 mg/gün	YOK	52 hafta	%89
Walch ve ark. 2009 (241)	RCT	41	Etanorgestrel 68 mg implant	DMPA 150 mg intramüsküler enjeksiyon/90 gün	12 ay	Karşılaştırılabilir sonuç %57 imlant % 55 DMPA
Ferrero ve ark. 2010 (242)	Prospektif karşılaştırıcı olmayan	40	NETA 2.5 mg/gün	YOK	12 ay	%60
Ferrero ve ark. 2010(243)	Prospektif karşılaştırıcı olmayan	6	Letrazol 2.5 mg +NETA 2.5 mg /gün	YOK	6 ay	%67

Tablo 3: Semptomatik endometriozis tedavisinde Progestajen terapi memnuniyetinin 1999-2017 literatür taraması ile değerlendirilmesi (Devamı)

Kaynak	Çalışma Dizaynı	Hasta sayısı	Tedavi	Karşılaştırmacı	Süre	Memnuniyet oranı
Vercellini ve ark. 2003 (244)	RCT	40	LNG-RIA	Endometriyotik lezyonun laparoskopik tedavisinin ardından izlem tedavisi	12 ay	%75 ile LNG-RIA tedavi memnuniyeti
Vercellini ve ark. 2012 (245)	Hasta seçimli çalışma	154	NETA 2.5 mg/gün	İkinci basamak endometriyotik lezyonları laparoskopik eksizyonu	12 ay	NETA ile cerrahiye kıyasla %43 yüksek memnuniyet % 59
Morotti ve ark. 2014 (246)	Ruhsatlı prospektif karşılaştırmacı olmayan çalışma	25	DNG 2 mg/gün	YOK	6 ay	%52
Vercellini ve ark. 2016 (188)	Öncesi-Sonrası	90	DNG 2 mg/gün	NETA 2.5 mg/gün	6 ay	DNG memnuniyeti % 72 NETA memnuniyeti %71 ile benzer sonuçlar
Morotti ve ark. 2017 (247)	Retrospektif karşılaştırmacı olmayan çalışma	103 5 yıl izlemi tamamlayan 61	NETA 2.5 mg/gün	YOK	5 yıl	%41

Vercellini ve ark.

2.1.6.d. Danazol

OKS ve progeatinlerin tedavideki mantığı hastada ovulasyon supresyonu yaratarak meydana getirdikleri yalancı gebelik halidir. Gebeliğin endometriozisi baskıladığı gözlemlenmiştir . Metil testosteron ve benzeri androjenlerin tedavide kullanım nedenleri doku düzeyinde östrojen antagonisti etki göstermeleridir. Danazol modifiye androjen olup hem ovulasyonu baskılamakta hem de endometriotik doku üzerinde östrojen antagonisti etkisi göstermektedir.

Endometriozisin modern medikal tedavisi, yalancı gebelik oluşturmak yerine normal endometrium ve ektopik endometrial implantların gelişim ve devamlılığını sağlayacak olan over kaynaklı östrojen üretiminin baskılanması mantığı üzerine kurulmuştur . Hem danazol hem de GnRHa'ları östrojeni baskılamakta fakat etki mekanizmaları, etkinin ortaya çıkış süresi, kullanım şekli, tedavi sonrası ovulasyonun geri dönmesi için geçen süre arasında farklılıklar vardır. Danazol tek başına endometriotik lezyonlar üzerinde direkt antiöstrojenik etkilidir. Danazolun endometriozis üzerinde immunsupresif etkisi olduğu da öne sürülmektedir. Danazol 17 alfa etiniletsteron türevidir. 17 alfa etinil grubu androjenik etkiyi azaltır. 2,3 izoksozol grup etisteronun progestajen etkisini bloke eder. Rölatif androjenik etki metil testosteronun %2.5-3.5'u kadardır. Danazol pulsatil GnRH paternlerini etkileyerek, midsiklus LH/FSH pulsatilitesini azaltır . Danazol over üzerine direkt etkiyle androjenik prekürsörler olan DHEA (Dehydroepiandrosterone) ve DHEAS'a (Dehydroepiandrosterone sulfate) progesteron ve pregnenolonun dönüşümünü sağlayan enzimlerin reseptörlerinin bloke eder ve böylece serum östradiol (E2) düzeylerini suprese etmiş olur . Ek olarak danazol östrojen reseptörlerine bağlanarak ya da bloke ederek endometriotik odaklar üzerinde direkt etki gösterir . Danazol aramataz enzim blokajı yapmaz dolayısıyla testosteron ve DHEA'un östrojene aromatisasyonu etkilenmez. Endometriozis tedavisi için gerekli olan tedavi dozlarında (600-800mg/gün) cilt ve saçta sebum, hirsutizm, akne, ses değişiklikleri, kas krampları, ödem, kilo artışı, nevroz benzeri semptomlar gibi androjenik ve hipöstrojenik yan etkiler sıkça ortaya çıkar. Danazole bağlı androjenik yan etkiler artmış serbest testosteron düzeylerine bağlı oluşmaktadır. Azalmış SHBG düzeyleri, testosteronun SHBGden ayrılması over ve adrenal kaynaklı androjenlerden üretilen serbest testosteron

düzeylerini arttırmaktadır. Endometriozis tedavisi için GnRH-a'ları kullanan hastalarda ilacın östrojen ve SHBGler üzerine yoğun supresyonu nedeniyle, danazol kullananlara kıyasla hipoöstrojenik etkiler 2-3 kat fazla izlenirken androjenik yan etkiler ise danazol tedavisinde görülenin yarısı kadardır. Altı aylık GnRH-a tedavisi sonrası oluşan kemik yoğunluğu kaybı danazol tedavisine göre daha belirgindir. Danazol lipid profiline HDL seviyelerinde düşme, LDL seviyelerinde ise yükselmeye sonuçlanan reversible olumsuz bir etki gösterir. Danazol ayrıca progesterinlerine benzer şekilde glukoz tolerans eğrisini bozarak insülin rezistansına neden olmaktadır. Danazolun intrauterin dişi psödohermafroditizme neden olabilmesi nedeniyle gebelik şüphesi olan kadınlarda kullanımını kesin kontraendikedir. GnRH-a ve danazol tedavisi sırasında ilacın etkinliğini optimize etmek ve yan etkileri minimize etmek amaçlı östrodiol seviyeleri monitörize edilmelidir. Araştırmacılar yaptıkları çalışmalar sonucunda, maksimum E2 supresyonu ve minimum yan etki elde etmek için, yarılanma ömrü kısa olan danazolun düşük doz ve sık aralıklarla kullanımının daha uygun olduğunu göstermişlerdir (248). Androjenler için SHBGlerdeki bağlanma yerleri danazol ile bloke edildiğinde ya da SHBGlerin serum seviyeleri azaldığında serbest androjen düzeyleri artmakta ve bu da danazolun istenmeyen androjenik yan etkilerine neden olmaktadır. Danazol ovaryan steroidogenezi suprese ederken adrenal kaynaklı DHEA, DHEAS sentezi devam etmektedir. Adrenal kökenli androjenlerin de baskılanması amacıyla tedaviye deksametazon, DHT(Dihidrotestesteron) ve diğer androjenlere bağlı hirsutizm, sebore gibi yan etkilerin minimize edilmesi için de cilt reseptörü seviyesinde etkiyen spirinolakton tedaviye eklenebilir.

Ağrıyı azaltmada danazolun GnRH-a'larına üstünlüğü hipoöstrojenik yan etkilerinin daha az olmasıyla dezavantajı ise ilacın günde çoklu dozlar şeklinde alınması gerekliliği, hafif androjenik yan etkilere neden oluşudur. Danazolun GnRH-a'larına diğer üstünlükleri ise östrojen supresyon etkisinin daha hızlı ortaya çıkması, GnRHalarının flare-up etki nedeniyle endometriotik odaklara regresyon ve östrojen düzeylerinin supresyonu için 2-3 haftalık bir zamana ihtiyacı varken danazolun etkisinin hemen görülmesi, daha az kemik kaybına neden olması ve tedavi kesildikten sonra ovulasyonun 4-5 hafta gibi kısa bir sürede geri gelmesidir (ki bu süre GnRH-a'larında 8-14 haftadır) şeklinde sayılabilir. Danazol over supresyonunun etkin biçimde yapılabilmesi için menstruasyonla birlikte başlamalıdır. E2 düzeyinin 50pg/mlnin altına

düşmesi yeterli ovulasyon supresyonu olduğunu gösterir. Amenore ovulasyon supresyonunu garanti etmez, çalışmalar amenoresi olan %15 olguda E2 düzeylerinin 100pg/ml ve üzerinde bulmuştur. Bazı klinisyenlerin tercihi danazolde doz ayarlamasına geçmeden adrenal supresyonu sağlamak adına gece yatmadan önce 0.5mg/gün deksametazon başlamaktır. Adrenal androjenlerin baskılanması için çoğu zaman 4 gün yeterli olmaktadır. Bu süre sonunda serum E2 düzeylerine bakılarak steroid tedavisine devam edilip edilmeyeceğine karar verilir. Endometriozis remisyonu yapacak E2 dozuna ulaşılmaya çalışılır. Şayet hastada artmış sebum üretimi, kılınma gibi şikayetler varsa danazol dozu azaltılabilir. Alternatif olarak spirinolakton tedaviye eklenebilir. Endometriozis tedavisinde GnRH-a ya da danazol seçeneklerinden hangisi tercih edilmiş olursa olsun tedaviden önce ve tedavi başlangıcından 3-4 hafta sonraki serum E2 düzeylerinin bilinmesi çok önemlidir. Bu şekilde supresyonun yeterliliği kontrol edilmiş olacaktır. Hastada hipoöstrojenizm, hiperandrojenizm bulguları ortaya çıkarsa E2 düzeyleri kontrol edilerek danazol dozu ayarlanması yapılabilir. Tedavinin etkin olması için danazol günde iki seferden az kullanılmamalıdır.

2.1.6.e. LHRH Agonist ve Antagonistleri:

LHRH (Luteinizan Hormon Releasing Hormon) agonistleri, LHRH reseptörlerini baskılayarak ve hipofiz bezini duyarsızlaştırarak reversible bir hipoöstrojenik ortam yaratır. Endometriozis implantlarının östrojene duyarlı olmaları sebebiyle bu ilaçlar endometriozisin medikal tedavisinde sıkça kullanılırlar. Cerrahi öncesi operasyonu kolaylaştırmak için, postop nüksleri önlemek, ve hastalıksız dönemi uzatmak için ek tedavi olarak ya da IVF planlanan hastalarda gebelik olasılığını arttırmak için kullanılmaktadırlar. Yan etkileri hipoöstrojenizme bağlı sıcak basmaları, vaginal kuruluk, libido kaybı, kemik yoğunluğunda azalma, uyku bozuklukları şeklinde dir ve bu nedenle de tedavi süresi 6 ayla kısıtlanmalıdır. LHRH antagonistleri, hipofizdeki LHRH reseptörlerinin kompetitif olarak bloke ederler. Endometriozis implantların göreceli olarak yüksek östrojen düzeylerine ihtiyaç duyması, buna karşılık daha düşük plazma düzeylerinin kemik kaybını önlemek açısından yeterli olması nedeniyle LHRH antagonistleriyle add-back terapi gerekmeksizin uzun süreli tedavi mümkündür. LHRH, omurgalıların üremesinde anahtar rol oynar ve FSH ve LH salgılatıcı aktivitesi ile gonad fonksiyonlarının düzenlenmesinde beyin ile hipofiz

arasındaki primer bağlantıdır. LHRH ve analoglarının endokrin etkileri hipofizdeki gonadotrop hücrelerde bulunan yüksek affiniteli membran reseptörleri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır . Son 30 yıldır bir çok LHRH (GnRH)analoğu sentezlenmiştir. Triptorelin, löprolid, buserelin, goserelin gibi LHRHdan 50-100 kat daha efektif ve depo formu bulunan agonistler , setroreliks, ganireliks, degareliks gibi güçlü antagonist analoglar sentezlenmiş ve endometriozis gibi seks hormon bağımlı hastalıkların tedavisinde kullanılır hale gelmiştir (249). LHRH agonistlerinin uygulanmasıyla akut dönemde FSH, LH ve sonucunda da östrodiol belirgin olarak yükselir ve bu yükselme agonistlerin flare-up etkisi olarak bilinir. Fakat bir süre sonra hipofizin agonistlerle sürekli olarak uyarılması, reseptörlerin down-regülasyonuna ve LHRHya karşı duyarsızlaşmasına bağlı hipofizer-gonadal aks suprese olur ve sonuç olarak da dolaşımdaki LH ve seks steroidlerinin azalır. LHRH antagonistleri, reseptörler için LHRH ile yarıştıklarından , gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin süpresyonu doz bağımlıdır. LHRH agonistleri depo preparatlar olarak 1-3 ay arayla uygulanır, antagonistler ise günlük enjeksiyonlar şeklinde uygulanır. Setrorelixin birkaç gün hipofizer baskılanma sağlayan 3 mg'lık preparatı mevcuttur. Tedavi başlangıcında, agonistlerin gonadotropin ve östradiol düzeylerini geçici olarak arttırmaları nedeniyle hastalığa bağlı semptomlarda kötüleşme izlenebileceği bilinmelidir. Bu istenmeyen etki üç şekilde önlenbilir. 1) Tedaviye folliküler faz yerine midluteal fazda başlamak, siklusun bu döneminde yüksek progesteron düzeyleri nedeniyle gonadotropin ve östradiol artışını önleyebilir fakat bu seçeneğin önemli bir dezavantajı beklenmeyen bir gebelikle çakışma olasılığıdır. 2) Agonist tedavisine başlanmadan önce, birkaç hafta süreyle progesteron ya da OKS kullanmak. 3) Agonist tedavisinin ilk haftasında tedaviye bir LHRH antagonisti eklenmesidir.

LHRH analogları günümüz endometriozis tedavisinde çok yaygın olarak kullanılan medikal tedavi seçeneklerindedir . Agonistlerin kronik kullanımı ile hastada yalancı menapoz hali yaratılmış olur ki bu da östrojene duyarlı olan endometrial implantların tedavisinde başarıyla kullanılabilirler. LHRH analoglarının en sık izlenen yan etkileri vaginal kuruluk, sıcak basması , uyku bozuklukları, libido azalması gibi hipoöstrojenik semptomlar, baş ağrısı, depresyon gibi non spesifik yan etkiler görülür. Bu istenmeyen etkilerin tedaviden 3-6 ay sonra hipoöstrojenemiye bağlı olarak ortaya çıkan kemik yoğunluğunda azalmadır ve bu durum tedavi süresini

kısıtlamaktadır. LHRH agonistleriyle add-back tedavi kombinasyonu, semptomatik endometriozis uzun süreli tedavi seçeneği oluşturmak için ortaya konmuştur. Add-back tedavi rejimleri için tek başına östrojen, tek başına progestin, östrojen+progestin ya da progestin+bifosfonat çeşitli ajanlar araştırılmıştır. Ancak tek başına özellikle yüksek dozlarda östrojen (1.25mg/gün konjuge östrojen) endometriozisle ilişkili semptomların nüksünü tetiklemiştir bu nedenle de add-back tedavi için kullanılmamalıdır . Tüm tedavi seçeneklerinin 12 aya kadar kemik yoğunluğunu koruma açısından yeterli güvenilirlikte olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum tedavisi kemik koruma programının önemli bir parçası olmalıdır. Add-back tedavi rejimlerinin süresi 12 ay ile sınırlı olduğundan, uzun süreli tedavi düşünülen hastalara senelik kemik dansitometri ölçümleri yapılmalıdır. infertilite; Randomize olmayan 22 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, IVF yapılan endometriozisli hastaların gebelik oranlarının tubal faktör nedeniyle IVF yapılan hastalarinkinden düşük olduğu gösterilmiştir . Bu durum büyük olasılıkla endometriozisli infertil hastalarda, folliküler çevredeki değişiklikler nedeniyle meydana gelen düşük oosit kalitesi, fertilizasyon ve implantasyon oranlarının, dolayısıyla gebelik oranlarının düşmesinde major rol oynadığı gösterilmiştir (250). Bu bulgular, donör oositleriyle yapılan sikluslarda gebelik oranlarının kontrol grubu ve endometriozisli alıcılar arasında benzer olmasıyla teyit edilmiştir. Ancak donör oositlerinin endometriozisli hastalardan alınması halinde implantasyon ve gebelik oranları düşük bulunmuştur . Gebelik oranları LHRH agonist kullanan grupta kontrol gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu meta-analizde, endometriozisli hastalarda, YÜT öncesinde 3-6 ay süreyle LHRH agonist kullanımının klinik gebelik oranlarını en az 4 kat arttırdığı gösterilmiştir. Uzun süreli LHRH agonist tedavisi sonrasında stimülasyon için kullanılan gonadotropin dozu değişmemesine rağmen elde edilen oosit sayısının daha yüksek olduğu görülmüştür . Sonuç olarak, endometriozisli hastalarda IVF öncesinde 3-6 ay süreyle LHRH agonist kullanılmasını destekleyen sağlam kanıtlar mevcuttur.

LHRH agonistlerinin overdeki steroidogeneze ve endokrin etkilere bağlı olarak endometriozis implantlarının büyümesine direkt etkilerinin olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Son yapılan in vitro çalışmalarda, LHRH agonistlerinin tedavi edilmemiş endometriozisi olan hastaların ektopik endometrium örneklerinde apoptozisi indüklediği ve IL1beta ve VEGF gibi promotojen sitokinleri azalttığı gösterilmiştir . Veriler

VEGF'ün endometriozisin devamlılığında yer aldığını, IL-1 aracılı immun mekanizmaların büyüme faktörü olarak rol oynayabileceğini ve ektopik endometriumda apoptozisi önleyebileceğini düşündürmektedir . Ektopik endometrial hücrelerde LHRH reseptörleri saptanmıştır ve bu reseptörlerin endometriotik doku için büyüme faktörü olabileceği düşünülmektedir. İn vitro LHRH agonist uygulamaları ile hücre büyümesi inhibe edilebilir. Iwabe ve ark. LHRH agonistlerinin endometrioması olan hastalarda serum IL-6 konsantrasyonlarını düşürebildiğini göstermişlerdir . LHRH agonist tedavisi ile endometriomalarda beta östojen reseptöründen ziyade alfa östrojen miktarının azaldığı gösterilmiştir . Sonuçta LHRH agonistleri endokrin gonadal aksı etkileyerek hipoöstrojenik ortam oluşturmanın yanısıra direkt olarak endometriotik dokuda büyümeyi inhibe edici etki göstermektedir. Sonuç olarak endometriozisli kadınların LHRH agonistleriyle tedavisi %80-90 ağrı kontrolü sağlamaktadır. Fakat tedavi bitimi ile semptomlar tekrarlamaktadır. Postoperatif adjuvan tedavi olarak 6 ay süreyle LHRH agonist tedavisinin ağrısız süreyi uzattığı gösterilmiştir. LHRH agonist tedavisine add-back tedavi kombinasyonu kemik kaybını önlemekte ve hipoöstrojenizm semptomlarını, tedavinin etkisini azaltmaksızın, hafifletmektedir. Endometriozisli hastada IVF planlanması durumunda, stimülasyon öncesi 3-6 ay süreyle LHRH agonisti verilmelidir çünkü bu şekilde gebelik oranları anlamlı olarak yükselmektedir. LHRH antagonistleri, etkilerinin hemen başlaması ve flare-up etkilerinin olmaması ile endometriozis tedavisinde daha fazla yer alacak gibi görünmektedir.

2.1.6.f. Progesteron Resptör Modölatörleri:

Endometriozisin iyi ibilinen geleneksel tedavi rejimleri OKS, progestinler, danazol (17 alfa etinil testosteronun izoksazol derivesi) ,GnRH analogları şeklindedir. Tüm bu tedavilerle over aktivitesi ve menstruasyon baskılanarak endometriotik odakların atrofisi hedeflenmektedir. Tüm medikal tedaviler, tedavi süresince ağrıyı geçirmekte etkili olduklarından, yan etkileri, maaliyeti ve hasta uyumu tedavi seçeneğini belirlemede önemli olmaktadır . OKSler için hastanın tromboemboli ve sigara öyküsü, danazol için hepatik, renal, kardiyak problemler kontraendikasyonlardır. GnRHaları gonadotropinler, progesteron ve östradiolu baskılayarak anovulasyona neden olurlar ve uzun dönem kullanımda sıcak basmasından kemik kaybına kadar değişen bir semptomlar yelpazesinde klimakterik belirtilere neden olurlar. GnRH antagonistleri hızla ve belirgin bir gonadotropin ve östradiol baskılanmasına neden olduklarından

dikkatli doz ayarlaması gerektirmektedirler (251). Progesterin tedavisi ile irregüler kanama, ruh halinde dalgalanmalar, kilo alımı, memelerde hassasiyet, bulantı, sıvı retansyonu, HDL'de azalma gibi lipid profili üzerine olumsuz etkilere neden olmaktadır. Mevcut geleneksel tedavi enstrümanlarının yan etkileri nedeniyle, etkinliği yüksek, yan etkileri az yeni tedavi modaliteleri arayışı sürmektedir. Bu yeni yaklaşımlar aromataz, angiogenez inhibitörleri, matriks metalloproteinaz modülatörleri, östrojen reseptör beta agonistleri, progesteron reseptör modülatörleri (PRMs) dir.

İlk tanımlanan progesteron antagonisti Mifepriston (RU486) dan sonra yapısal farklılıklar içeren ve progesteron reseptörüne farklı bağlanma özellikleri gösteren pek çok bileşik sentezlenmiştir . Miks agonist-antagonist bileşikler, selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRMs) olarak bilinirler. Progesteron reseptörü, tek bir gen tarafından eksprese edilen PR-A ve PR-B olarak 2 ayrı şekilde bulunmaktadır. Bu iki reseptörün yapısal konfigürasyonu benzerdir. Genel olarak, PR-B, PR-A'dan daha güçlü bir uyarıcıdır. Endometriotik implantlarda ER (östrojen reseptörü) ve PR (progesteron reseptörü) içeriği heterojendir. ve ötopik endometriumda olduğunun aksine endojen hormonlara cevap olarak oluşacak değişiklikler önceden tahmin edilemez . Endometriotik implantlarda PR-B değil sadece PR-A eksprese edilir . Endometrial implantların epitelyal hücrelerinde PR-A'nın değil PR-B'nin promotör bölgesinde hipermetilasyon meydana gelir. Promotorun hipermetilasyonu, transkripsiyonel suskunluğa neden olur ki bu da PR-B down-regülasyonunun mekanizmasını açıklamaktadır. Endometriozis östrojen bağımlı bir durumdur ve PRMs'lerinin tedavideki faydası muhtemel antiproliferatif etkileri ile ilgilidir .Progesteron antagonistleri ve SPRMsleri, PR, ER ve androjen reseptörlerinde artışla beraberdir . Androjenler, östrojenle indüklenen endometrial proliferasyonu baskılar. Böylece PRMs tedavisini takiben oluşan AR artışı, bu antiproliferatif etkiden sorumlu olmuş olur. Endometriotik implantlardaki aromataz ekspresyonu ötopik endometriumla karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır ve bu da östradiolde artışa yol açar . Mifepriston endometrial stromal hücrelerdeki aromataz aktivitesini engeller . Progesteron ötopik endometriumda siklusun sekretuar fazında E2'ü biyolojik olarak inaktif olan E1'e dönüşümünü katalizleyen 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz (17 beta HSD) tip 2 enzimini güçlü bir şekilde stimüle ederken, endometrioziste bu enzimi indükleyemez ve bu da progesteron direncinin varlığını gösterir. Bu durum

muhtemelen stimule edici PR-B'de down regulasyon ve baskılayıcı PR-A'da aşırı ekspresyon sonucu meydana gelir .

Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri (MMPs):

Endometrial dokunun spontan apoptozis olasılığı, endometriozisli kadınlarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşüktür . Apoptoz yolaklarından biri de bcl-2/bax protein ailesidir . Endometriozis olgularının proliferatif ötopik endometriyumlarında artmış bcl-2 proteininin ekspresyonu izlenmiştir . Bu durum proapoptotik-antiapoptotik yolak dengesinin endometriotik hücrelerin yaşamasını kolaylaştırarak, bu hücreleri koruyucu bir etki şeklinde olmasını sağlamış olur. Mifepristonun, bax aşırı ekspresyonuna ve bcl-2 down-regülasyonuna yol açarak apoptozu kolaylaştırdığı gösterilmiştir . Östrodiol VEGF üzerine direkt olarak artış yaptığından, angienez için ciddi bir uyarandır . VEGF endometriozisli kadınların periton sıvısında yükselmiştir ve endometriotik lezyonlardan eksrese edilir . VEGF endometriozisin patogenezinde mevcut olan anjiogenezin esas uyarıcılarından biridir ve PMSleri tarafından baskılanır. Bir PRM olan CGB-4124 (Progenta) 19-norprogesteronun 21-substitüsyonlu bir analogudur. Yapılan tavşan çalışmalarında tavşan uterusunda progesteron antagonisti olarak mifepristondan daha etkili olduğu, androjenik yan etkilerinin olmadığı, glukokortikoid reseptörlerine mifepristondan daha az affinitesi olduğu ve insanda PR-A ve PR-B izoformlarına bağlandığı gösterilmiştir . CDC-4124 ile löprolid asetatın karşılaştırıldığı randomize, çift kör, çoklu doz çalışması sonuçlarına göre PRMleri ağrıyı kontrol altına almada löprolid asetat kadar etkili olmuş, kanama kontrolünde daha hızlı etki etmiş ve tedavinin sonlanmasıyla beraber PRMnde düzenli menstruasyon kanamaları 2-8 haftada geri dönerken, löprolid asetat kullananlarda ise kanamada 10 hafta kadar gecikme görülmüş, Löprolid asetat ile tedavi sırasında Lh tam olarak baskılanmışken, PRMnde ne FSH ne de LH da belirgin baskılanma izlenmemiş, löprolid asetat ile tedavide östrodiol ve progesterond tam bir baskılanma olmuşken, PRMnde östrodiol seviyeleri azalmakla beraber 50pg/ml üzerinde kalmış, kadınların tedaviöncesindeki kendi kemik mineral yoğunlukları (BMD) ile mukayese edildiğinde PRMnde farklılık saptanmamış fakat löprolid asetat ile tedavide L2-L4 BMD değerlerinde anlamlı azalma izlenmiştir. Neticede bu küçük çaplı çalışmanın olumlu sonuçları endometriozis tedavisinde daha fazla PRMs geliştirilmesi için umut vericidir .

2.1.6.g. Statinler

Endometriotik implantların oluşumu, ektopik yerleşim, endometrial stroma ve bezlerin proliferasyonunu gerektirir. Endometriozisin belirgin özellikleri inflamatuvar reaksiyon, implantları çevreleyen yoğun angiogenez ve artmış oksidatif stresi içerir. Statinler endometriozis gelecek tedavisinde umut vaad etmektedir. Statinler HMG-CoA (3-hidroksi 3-metilglutaril-koenzim A redüktaz)ı kompetitif inhibitörüdür ve bu enzim mevalonat yolunun hız kısıtlayıcı enzimidir. HMG-CoA redüktazın inhibisyonu mevalonat yolağının ürünlerinden özellikler izoprenillerin tükenmesine neden olur. İzoprenillerin tükenmesi küçük GTPazların aktivitesini azaltır ve bu da büyüme regülasyon yollarının sinyalini azaltır. Enzimin inhibisyonu IGF-1 (İnsülün Benzeri Büyüme Faktörü) reseptörünün olgunlaşması için gerekli bir alt ürün olan dolikolu azaltabilir, dolayısıyla endometrial stromal hücrelerin üzerindeki IGF-1 mitojenik etkisini azaltabilir. Statinler endometriotik implantların gelişimi için gerekli olan angiogenezi engelleyebilir. Statinler, NADPH oksidaz tarafından reaktif oksijen türlerinin üretimi için gerekli olan küçük bir GTPazın inhibe ederek antioksidan özellik gösterir.

Endometrial Stromanın Büyümesi ve Yayılma MCP-1 endometrial hücre gelişimini direkt olarak ya da makrofajları uyararak, VEGF, TGFbeta, EGF gibi büyüme faktörleri ve IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, RANTES, TNFalfa gibi sitokinleri salgılatarak sağlamaktadır. IGF-1 de endometriozis gelişimde potansiyel başka bir katılımcıdır. Hem endometrial stroma hem de glandlar östrojen tarafınca uyarılmakta olan tip I-II IGF reseptörleri eksprese eder. IGF-I, IGF-II kültürdeki endometrial stromal hücreler için mitojenik faktörlerdir, IGF-I reseptörünü bloke eden antikolar endometrial stromal hücre çoğalmasının kısmi engellenmesine yol açar. Endometrial implantların oluşumu, endometrial stroma ve bezlerin tutunma ve proliferasyonunu gerektirir. Tutunma hücre dışı matriksin lokal yıkımına neden olarak bu şekilde hastalığın invazyonu ve yerleşmesini sağlayan adezyon moleküllerinin ve matriks metalloproteinazların aşırı ekspresyonu ile gelişmektedir. Endometriozis hastalarının endometriumunda TNFalfa ve IL-1 ile ekspresyonları MMP-3 ve MMP-7 başta olmak üzere artan MMPlar uygunsuz şekilde eksprese edilir. Tüm bu mekanizmalar, endometriozisli kadınlarda MMPların progesterona karşı duyarlılığının azalmasıyla birlikte retrograd akımla geriye kaçan endometriumun invaziv potansiyeline yol açar

. Angiogenez, kan akımının sağlanıp, peritoneal kavitede endometrial parçaların implantasyonu sonrası hastalığın gelişiminde ikinci temel adım gibi görünmektedir. Endometriozisin VEGF ve TGFbeta gibi angiogenez indükleyicileri ile artan düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir. VEGF aktive peritoneal makrofajlar, endometrium ve endometriotik implantlar tarafından salgılanarak endotelial hücre proliferasyonu, göç, farklılaşma ve kılcal damar oluşumunu destekler ve hastalığın ilerlemesinde önemli bir role sahiptir . Endometriozisin kesin nedeni bilinmemekle beraber patogenezde aktif makrofajların konsantrasyonundaki artış, IL-8, TNFalfa, MCP-1, TGFbeta, proinflamatuvar kemoaktant sitokinlerin konsantrasyon artışının rolü olduğuna dair önemli kanıtlar mevcuttur (b28-15,18).Sistemik inflamasyon, endometriozisin önemli bir unsuru olan oksidatif stres ile indüklenebilir . Kemokinler tarafından uyarılan ve aktive edilen lökositler oksidatif stresin önemli bir kaynağıdır. Ayrıca endometriozisde antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir. Statinler, aşırı doku proliferasyonu, oksidatif stres, angiogenez, inflamasyonu azaltıcı apoptozu indükleyici etkileri ile endometriozis tedavisinde yararlı etkiler gösterebilecek gelecek vaad eden, üzerinde daha çok çalışmayı hak eden alternatif bir ajandır.

2.1.6.h. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz enzimi tek yönlü olarak androjenleri östrojenlere dönüştüren, östrojen sentezindeki terminal steroidogenez basamağını katalizler. Bulun (252) ve diğer araştırmacılar aromatazın endometriotik dokularda ekspresyonunu doğrulamışlar ve endometriozis gelişimde lokal östrojen sentezinin önemini vurgulamışlardır . Östrojen, 18 karbon atomlu aromatik halka varlığıyla karakterize bir steroid hormondur. Östrodiol en güçlü formudur, C-17 pozisyonunda hidroksil grubu içerir, daha zayıf olan formu östron ise keton grubu içermektedir. Overler premenapozal dönemde, uzak hedef organlarda etkiyen dolaşımdaki bir hormon olarak görev yapan östradiol ağırlıklı olmak üzere östrojen üretiminin temel kaynağıdır. Postmenapozal dönemde yumurtalık hormon üretimini durdurduğunda östrojen artık ekstragonadal bölgede C-19 steroidlerinin (androjenler) aromatazasyonu ile üretilir. Ekstragonadal dokularda üretilen östrojen, lokal olarak parakrinetki gösteriri. Bu ekstragonadal bölgeler; adipoz doku, meme, kemik osteoblast ve kondrositleri, vasküler endotel, aort düz kas hücreleri ve beyindeki bir çok bölgedir. Lokal östrojen üretiminin kontrolü aromataz düzeyleri aracılığıyla düzenlenmektedir. Birçok doku aromataz enzimini eksprese eder ve bu

sayede dolaşımdaki androjenlerden östrojen sentezleyebilme kapasiteleri de vardır. Lokal etkisine ek olarak östrojenin ekstragonadal kaynağı, östrojen havuzunun dolaşımına bazen önemli ölçüde katkıda bulunabilir . Adipoz dokunun östrojen katkısı buna iyi bir örnektir. Adipoz dolu ciltteki aromataz ekspresyonu esas olarak östrojenin periferik oluşumuna yol açar ve vücut kitlesi ve ilerlemiş yaş fonksiyonu olarak artar. Biyolojik olarak aktif olan östradiolun dolaşımdaki seviyesi androstenedionun östrona ekstraglanduler aromatazasyonu ile dönüştürülebilir ve bu daha sonra periferik dokularda östradiole indirgenir. Biyolojik aktif form olan östradiol endometriozis, anormal uterin kanama, endometrium hiperplazisi ve endometrium kanseri için östrojen bağımlı reproduktif bozuklukları aktive eder . Aromataz inhibitörleri Androjenlerden östrojen sentezini katalizleyen aromataz enziminin inhibe edilmesi, östrojen bağımlı hastalıklar için heyecan verici bir tedavidir. Birinci kuşak aromataz inhibitörü olarak klinik uygulamaya girmiş olan aminoglutetimid zaman içinde yan etkileri minimize edilmek üzere geliştirilmiş ve üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri (Letrozol, Anastrozol) ile bu problemlerin çoğu aşılmıştır. Üçüncü kuşak inhibitörler diğer steroidogenik yollar üzerinde etkisini göstermeksizin reversible inhibisyonla östrojen sentezini etkili bir şekilde bloke eder. Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri aromataz enzimini seçici olarak bloke eder, mineralokortikoid, glukokortikoid veya tiroksin sekresyonunu etkilemez, aldosteron kortikosteron seviyelerine önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir . Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri östrojen seviyelerini, hormon tahlillerinde belirleme sınırının altına düşürecek kadar güçlü baskılar . Üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin klinikte izlenen yan etkileri baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar gibi non-spesifik olanlar, çok sık izlenmesinin yanısıra tedavinin kesilmesine neden olabilecek kadar şiddetli olabilen ve NSAİlara cevap vermeyen artralji, kemik ve lipid profili üzerine östrojen sentez inhibisyonuna bağlı östrojen yoksunluğuyla ilişkili etkiler ve sıcak basması ve vajinal kuruluk gibi menapozal semptomları kapsamaktadır. Klinik denemeler aromataz inhibitör tedavisiyle bifosfonatların kemik kaybını belirgin şekilde azalttığını ortaya koymuştur. Bu tedavi yanı sıra yeterli kalsiyum ve vit D alımı, sağlıklı yaşam tarzı ile kemik kaybını engellemek için geçerli alternatif tedavilerdir (253). Ancak üreme çağında olup fertilitte arzusu olan hastalara bifosfonatların kullanımından kaçınılmalıdır. Östrojen uygulaması genç kadınlarda aromataz inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı ile ilişkili kemik kaybını

önlemek için iyi bir seçenektir. Endometriozisli kadınların ötopik endometriumunun, aromataz enzim aktivitesi ve ekspresyonunun düşük fakat anlamlı seviyelerde olduğu bulunmuştur. Araştırmacılar, retrograd menstruasyonu takiben peritoneal yüzeylerdeki ötopik endometrial hücrelerin implantasyonu ile, aromataz enziminin ekspresyonu ve aktivitesinin arttırıldığını ileri sürmüşlerdir . PGE2 ve CAMP duyarlı aromataz enziminin ekspresyonunu arttıran dokuya özel promotörler vardır. . Endometriozisli hastaların Ötopik ve ektopik endometriumunda ayrıca aromataz aktivitesine ek olarak StAR'ın anlamlı seviyedeki varlığı gibi moleküler anormallikler gösterilmiştir. PGE2 endometriotik stromal hücrelerde hem StAR hem de aromatazın güçlü stimulatörüdür. Endometriozisli hastalarda endometriotik doku ve endometriumun stromal hücrelerinde AA'in PGE2 ye dönüşümünü katalizleyen COX-2 enzimi belirgin şekilde artmıştır . Östrodiol ise bu hücrelerde COX-2nin güçlü bir uyarandır, bu da StAR ve aromataz ekspresyonunu arttırarak pozitif feed back mekanizmasının kısır döngüsünü ortaya çıkarabilir. Östrodiolün artan sentezi, hem StAR hem de aromatazın ekspresyon ve aktivitesini stimule edecek PGE2 sentezine yol açan COX-2yi uyarır. Aromataz inhibisyonu ile meydana gelen östrojen yoksunluğuna yanıt olarak, endojen gonadotropinler artar ve overlerde de novo aromataz sentezini uyarır. Bu, östrojen sentezinde aromataz inhibitör etkisinden kurtulmaya neden olur. Ayrıca overde follikül kistleri gelişebilir. Premenapozal kadınların overlerinde adipoz doku, beyin, endometriotik dokuların aksine çok yüksek seviyelerde aromataz ekspresyonu vardır. Böylece premenapozal kadınlarda aromataz inhibitörlerinin overlerde ki aromataz aktivitesini sadece kısmi bloke edebilirken, periferal dokudaki aromataz aktivitesini tamamen inhibe etmesi beklenir. Bu yüzden premenapozal kadınlarda tam bir aromataz inhibisyonu elde edebilmek için postmenapozal kadınlarda uygulanan dozdan daha yüksek dozlarda kullanılması gerekmektedir. Aromataz inhibitörleri ile tedavi sürecinde endojen gonadotropinlerde ve özellikle de FSH'daki kompanzatuvar artış, premenapozal kadınlarda ilacın östrojen üretimi üzerindeki inhibitör etkisinin üstesinden gelecek olan de novo aromataz sentezine neden olur. Bu nedenle premenapozal kadınlarda aromataz inhibitörlerinin tek başına kullanılması tercih edilmez ve endojen gonadotropinlerdeki artışı durdurmak için ekzojen seks steroidleri yanı sıra GnRH analogları tedavi rejimine ilave edilir. Aromataz inhibitörlerinin GnRH analogları ile kombinasyonu sonucu dolaşımdaki östrojen konsantrasyonu

postmenapozal kadınlarda elde edilen seviyelere baskılanmış olduğu görülür . Endometriozisteki endometriotik implantlarda lokal östrojen üretiminin baskılanması ile bu lezyonlar etkisiz hale gelebilir ve endometriozisteki bu lokal östrojen üretimi GnRH analogları gibi mevcut tedaviler ile baskılanamaz (254).

Premenapozal kadınlarda endometriozis tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleriyle rapor edilen yan etkilerden biri de hipotalamohipofiz aksı üzerinde negatif östrojen feed back mekanizmasının gerilemesiyle artan gonadotropinlerin etkisi ile östrojenin yetersiz baskılanmasıyla oluşan over kistleridir. İlginç şekilde, bu oluşan kistlere rağmen ağrıda belirgin bir hafifleme meydana gelmiştir . ER-beta çoğunlukla endometriotik dokularda eksprese edilen östrojen reseptörüdür . Düşük östrojen seviyelerinde up-regüle edilen östrojen reseptör subtipi ER-alfa, down-regüle edilen ise ER-beta'dır . Aromataz inhibitörü kullanımı ile beklenen düşük östrojen seviyeleri ve lokal hipoöstrojenik ortam, down-regüle edilmiş ER-beta aracılığıyla ortaya çıkan etki ile endometriozisin baskılanmasına yardımcı olabilir.

2.1.6.j. Bitkisel Tedavi

Endometrioziste lokal enflamasyon aktive olmaktadır ve peritoneal inflamatuvar ve angiogenik sitokinlerin seviyelerinde yükselme izlenir. Endometriotik dokularda, anti-inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin (PR-B gibi) down regülasyonu, pro-inflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin (Nükleer Faktör-Kappa B (NF-kB) gibi) fazla üretimi, böylelikle pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin artışı anahtar rol oynamaktadır.

Endometriozis bir çok lokal ve sistemik belirtilerle seyreden kompleks ve sistemik bir hastalıktır ve bu nedenle de çok yönlü bir tedavi yaklaşımına ihtiyaç vardır. Güncel tedavi stratejilerinin osteoporoz, vazomotor semptomlar, lipid profilinde bozukluk, baş ağrısı, uykusuzluk gibi bir çok hasta toleransını sınırlayan istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır.

Yeni stratejiler arasında bitkisel preparatlar, potansiyel olarak güvenilir ve umut vaad eden tedavi ajanlarıdır.

Modern farmasötik formulasyonlarda kullanılan bir çok ilaç penisilin mantarlardan, aspirin willow bark, taksol pasifik porsuk ağacı, byeta gila canavarı

salyası gibi doğal ürünlerden geliştirilmiştir. Bitkisel kaynaklı ilaçlar hastalıkları tedavi ederken, sentetik ilaçlara kıyasla daha az toksik etki ve daha az yan etkiye neden olmaktadır. Chinese angelica, curcuma, cinnamon, persica, white peony ve prunella vulgaris gibi bir çok popüler bitkisel ürünler Çin tıbbında endometriozis tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (255). Bu bitkisel ürünlerin in vitro ve in vivo modellerde sitokin supresif ve anti-oksidan etkilerinin yanı sıra analjezik ve anti proliferatif etkileri de bulunmaktadır. Endometriozis ilişkili ağrı tedavisinde kullanılan bitkisel ürünlerin NF-kB yolağını suprese ederek bu sayede sitokinlerin ve prostanooidlerin salgılarını bloke ettiği bilinmektedir. Bitkisel ürünlerin farmasötik etkileri inflamatuvar/angiogenik cevabı etkilemesinden kaynaklanmaktadır.

NF-kB, DNA'nın kB bölgesine bağlanan dimer yapıda bir proteindir . NF-kB yolağı erken ve geç endometrioziste kritik önemi olan, çeşitli proinflamatuvar, kemokin, prostanooid, angiogenik ve hücre siklus genlerini içeren çok sayıda hedef geni aktive eder . Endometriozisli kadınlarda NF-kB yolu temel olarak ötopik endometrium, ektopik lezyonlar ve peritoneal makrofajları aktive eder .

NF-kB yolağının aktivasyonu çeşitli sitokin, kemokin ve angiogenik faktörlerin seviyelerinde artışa sebep olur.

TNF-alfa, NF-kB'nin salınımını indükler aynı zamanda endometriotik implantların persistans ve büyümesine neden olmaktadır. Artmış angiogenezin endometriotik lezyonların büyümesinde ve canlılığının devam ettirilmesinde temel rol oynadığı yaygın olarak kabul edilen görüştür. VEGF angiogeneze neden olan enflamasyonun indüksiyonunda önemli bir role sahiptir.

NF-kB overyan steroid hormonlarının etkisi altında ağrı ve infertilite şikayetleri olan endometriozis hastalarında inflamatuvar/angiogenik cevaptan sorumludur. Progestagenler, danazol ve GnRHaları gibi geleneksel hormonal endometriozis tedavileri, östrojen üretimi ve folliküler büyümeyi engelleyerek ve LH-FSH sekresyonunu inhibe ederek NF-kB yolağını baskılamaktadırlar. Fakat ne yazık ki bu standart tedavide kullanılan hormonal ilaçların uzun dönem kullanımını sınırlandıran yan etkiler bulunmaktadır. Bilim dünyası endometriozis tedavisi için NF-kB yolağının inhibisyonunu sağlayacak alternatif bitkisel karışımlar veya sentetik analogları gibi geleneksel tedavilerden daha az yan etkiye sahip, daha güvenilir alternatifler yaratmaya çalışmaktadırlar. Etkifit doğal tedavi rejimleri, NF-kB yolağını

etkileyerek bir çok hücre sinyal mekanizmasını değiştirirken bu esnada östrojen düzeylerini baskılamayarak bu şekilde hipoöstrojenik yan etkilerden de hastaları korumuş olurlar. Bitkisel ürünlerin anti-inflamatuar ve anti-proliferatif etkileri ortaya konmuştur. Sinerjistik etki gösteren bitki kombinasyonları ile minimal toksisiteyle beraber potansiyel etkileri de artırılabilir. Araştırmacılar gelecekte fitoterapinin endometriozis tedavisinde daha yaygın ve güncel olarak kullanılacağına inanmaktadır.

Farmakologlar günümüzde özellikle ileri evre endometriozis tedavisi için etki gücü yüksek, yan etki profili düşük, güvenilir SERM (östrojen resptör modülatörü), SPRM (selektif progesteron reseptör modülatörü), üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri, COX-2 selektif antagonistleri, MMP-inhibitörleri, rekombinant human TNF-alfa binding proteinler, anti-angiogenik ajanlar gibi hormonal olmayan tedavi rejimleri üzerine odaklanmışlardır fakat bu tedavilerin bazılarının beklenmeyen kardiyovasküler yan etkileri bulunmaktadır. Konvansiyonel tedavilerin yan etkileri ve sınırlı etki düzeyleri, bilim insanlarını, endometriozisli hastaların uzun süreli tedavi planlamasında alternatif tedavi arayışlarına itmektedir. Yaygın alternatif tedavi uygulamaları diyet modifikasyonları, bitkisel tedaviler ve besin desteği şeklindedir. Nutrasötikler olarak bilinen E vitamini, B1 vitamini, omega-3 yağ asitleri endometriozis hastalarında antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılan herbal ajanlardır.

Tarihsel olarak, bir çok Asya ülkesinde bir çok hastalığın tedavisinde fitoterapi kullanılmıştır. Bitkisel formüllerin kullanıldığı 12 klinik çalışma bu bitkilerin farklı farklı medikal maddeler içerdiğini göstermiştir . Yang ve ark. postop endometriozis rekürrensinde Yiweining maddesinin (Chinese angelica, curcuma, red peony, salvia root ve safflower gibi bitkilerin) progestin, gestrinon kadar etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir . Araştırmacılar bitkisel karışımların endometriotik hücreler üzerinde anti-enflamatuar etkilerinin olduğunu ve bu etkilerini kemokinlerin üretimini azaltarak gerçekleştirdiklerini düşünmektedirler. Neiyi, succinum, persica gibi ilaçlar endometriozisde prostaglandin seviyelerini düşürmektedir .

Bitkisel ilaçların kullanımları, düşük toksik etkilerine rağmen, zayıf absorpsyonları, yüksek metabolizma oranları ve hızlı eliminasyonları sonucundaki düşük biyoyarlanımları nedeniyle sınırlanmaktadır. Farmakologlar doğal ürünlerin biyoyarlanımlarını arttırmak üzere yapısal modifikasyonlar yapmaktadır böylelikle yüksek etki gücüne ve biyoyarlanıma sahip sentetik bitkisel ürünler geliştirilmiş

olmaktadır. Doğal ürünlerle ilgili önemli diğer bir sorun da FDA onayı olmayan bu preparatların üretim ve satış aşamalarında yaşanmaktadır. Bağımsız laboratuvarların, bu bitkilerin pestisit, ağır metal, mikrobik kontaminasyonlarını değerlendirmek için düzenli taramalar yapması gerekmektedir. Bugün için ilaç-bitki etkileşimleri hakkındaki bilgilerimiz yetersizdir ve bu konuyla ilgili daha çok çalışmaya gerek vardır.

Sonuç olarak bugün için batı ülkelerinde, endometriozis tedavisinde fitoterapi yöntemlerine dair daha çok sayıda kanıta dayalı çalışmaların ve bu klinik çalışmalara dair olan yayınlara ihtiyaç vardır.

2.1.6.k. Antianjiogenik Ajanlar

Ektopik olarak yerleşen endometriumun yerleştiği yerde sağ kalabilmesi için yeterli olarak kanlanabilmesi gerekmektedir . Endometrium angiogenez potansiyeli olan bir dokudur ve endometriotik lezyonlar kan akımının zengin olduğu alanlara yayılma eğilimindedirler . Sonuç olarak uygunsuz bir şekilde yapılan angiogenezin endometriozis patogenezinin anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde faydalanılabilecek bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Endometriotik lezyon oluşumunu göstermek üzere deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir . Bu modellerde endometriotik lezyonların damarlanması analiz edilmiş ve yeterli angiogenezin ektopik yerleşimli endometrial dokunun büyümesi ve yaşamını sürdürebilmesi için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir . Hayvanlarda oluşturulan çeşitli endometriozis modellerinde anjiogenik kaskad blokajı ile lezyonların gelişiminin engellendiği gösterilmiştir. Endometrial dokunun gelişebilmesi için gerekli olan süreklilik göstermesi gereken anjiogenik uyarı ve vasküler remodelling impulsları insan endometriumunun doğal yapısal özellikleri ve kronik inflamatuvar çevre ile gerçekleştirilir Endometriozisli hastaların periton sıvılarında büyüme faktörleri arasında proangiogenik faktörler lehine dengesizlik olduğu gösterilmiştir .Anjiogenez mevcut kan damarlarından yeni damarların üretilmesidir. Hacmen 1milimetreküpten büyük olan herhangi bir hücre grubu kendisi için gerekli olan oksijen ve besin maddelerini sadece diffüzyonla temin edememektedir, metabolik aktivitesine bağlı olarak fonksiyonel kan damarlarıyla da beslenmesi gerekli olmaktadır. Angiogenezin tetiklenmesi için, bazal membranın bütünlüğünün bozulması, endotelyal hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu ve lümen oluşumunu içeren vasküler endotel hücre aktivasyonu, anjiogenik stimülasyonla indüklenmektedir.

Endometriozisteki ötopik endometriumun peritoneal kavitede proliferasyon, implantasyon ve büyüme kapasitesi artmıştır. İnsan endometriumunda kan damarları her menstruel siklusta ovaryan hormonların kontrolü altında gelişir ve geriler ki bu durum endometriotik lezyonlardaki angiojenik mekanizmaların işleyişi ile benzerlik göstermektedir. Araştırma sonuçları endometrial angiogenezin kompleks bir düzenlenme gösterdiğini ve östrojenin farklı durumlarda angiogenezini hem stimüle hem de inhibe edebileceğini göstermiştir (256).

Endometriozis hastalarının endometriumunda angiogenez esnasında endotelial hücreler proliferasyon, migrasyona uğrarlar ve matris ECM'e (external cellular matrix) yerleşerek matrisin remodeling ve yeni lümen oluşumunu uyarır .

Endometrial angiogenez özellikle VEGF ailesinin etkin olduğu birçok faktör tarafından düzenlenir .

VEGF mezotelial hücreler, menstruel sıvıda aktive olmuş makrofaj ve T hücreleri ve menstruasyon süresince hipoksik endometrial hücreler tarafından çokça üretilir . VEGF, peritondaki kan damarlarında yapısal değişiklikleri uyararak permeabilite artışına neden olabilmektedir.

Birçok çalışma peritoneal sıvıdaki faktörlerin sistemik dolaşıma katılabileceği ve bu yolla da endometriotik lezyonlar üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. 1988 de Dunselman ve ark.nın çalışmaları, moleküler ağırlığı $\approx 40kDa$ olan proteinlerin peritoneal sıvı ile kan dolaşımı arasında serbestçe hareket edebildiği göstermişlerdir . 1997'de Brunner ve ark.nın deneysel bir hayvan modelinde yaptıkları çalışmalarında doku MMP inhibitörünün (TIMP-1) intraperitoneal enjeksiyonunun lezyon oluşumunu azaltabileceği belirtilmiştir . 2000'de Ogawa ve ark.nın çalışmasında tümör hücreleri enjekte edilen farelere daha sonrasında intraperitoneal olarak makrofaj migrasyon inhibitör faktöre karşı geliştirilmiş antikolar enjekte edildiğinde tümör büyümesinde belirgin azalma gösterilmiştir .

Endometriozis hastalarında hastalığın evresine göre salgı paterni değişen, VEGF dışında IL-8, TNF-alfa, HGF (hepatocyte growth factor), angiogenin, eritropoetin, IL-15, MIF, VEGF165, anjiostatin ve anjiopoetin-1, anjiopoetin-2 gibi başkaca birçok diğer proangiogenik faktör gösterilmiştir .

Östrojen bağımlı bir hastalık olan endometriozis için kanıtlar östrojenin angiogenezi direkt olarak etkileyebildiği yönündedir.

Endometriotik lezyonlara aktif östrodiolu, daha az aktif formu olan östrona çeviren reaksiyonu katalizleyen enzim olan 17beta HSD-2 enziminin inaktivasyonu ile hiperöstojenik bir ortam sağlanmış olur , ayrıca bu lezyonlarda östrojen biyosentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan aromataz enziminin yüksek oranda eksprese olduğu gösterilmiştir .

Çalışmalar östrojenlerin, TNF-alfa, VEGF ve NOS gibi proangiogenik faktörlerin artışı tetikleyebileceği gösterilmiştir.

Makrofalar, mast hücreleri, T lenfositler gibi inflamatuvar faktörlerdeki artış endometriozisde hastalığın progresyonundan sorumlu tutulmaktadır ve bu nedenle de endometriozis kronik enflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir.

Endometriotik lezyonlarda lokal inflamatuvar çevre ve lokal olarak üretilen östrojen düzeylerindeki yükselmenin sonucu olarak COX-2 düzeylerinde artış izlenmiştir . COX-2, VEGF üretimini arttırarak angiogenik özellik gösterebilmektedir .

Anti-angiogenik ajanlar anjiostatik ilaçlar deneysel kanser ve endometriozis modellerinde test edilmiş ve yeni damar oluşumunu inhibe ettikleri görülmüştür. Bu ilaçlar esasen sitotoksik bileşiklerdir ve dokulara penetre olmadan endotel hücreleri hedef almaktadırlar.

TNP-470 endotel hücre proliferasyonunu inhibe eder, batimastat (MMP inhibitörü) ekstrasellüler matriksin yıkımını bloke eder, vitaxin, endotel spesifik integrin devamlılık sinyalini bloke eder, bevacizumab VEGF inhibisyonu yaparak etkili olurlar.2003'de Hull ve ark.nın tüysüz fare modelinde kullandıkları anti-VEGFR endometriotik eksplantlarda anlamlı azalmaya neden olan vasküler tahribat yarattığını gözlemlemişlerdir . 2004'de Null ve ark endometriozis için heterolog hayvan modellerinde çeşitli anti-anjiogenik ajanların kullanmış angiogenezi inhibitörlerinin endometriotik lezyon ve kan damarlarının sayısında kontrol grubuna kıyasla belirgin azalmaya neden olduğunu bulmuşlardır .

Fakat ne yazık ki bu ajanların angiogenezi azaltmada ve deneysel endometriozis lezyonlarını düzeltmedeki faydalarına rağmen kullanımları ciddi yan

etkiler oluşturmaktadır. Bu sonuç onların endometriozis tedavisinde klinik kullanımlarına engel olmaktadır.

Anjiogenez inhibitörlerinin dezavantajları erken evrede muhtemelen daha etkili olmaları, kronik uygulama gerektirmeleridir. Erken evre endometriotik lezyonlar yüksek damarlanma kapasitesine sahip yüzeyel lezyonlardır .

Anti-anjiogenik potansiyeli olan kanser ilaçlarının hayvan modellerinde ve insanda üreme fonksiyonu üzerinde zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir . Fakat bu ajanlarla ilgili en önemli sorun gebelik durumunda teratojenik etkileridir. TNP-470'in embriyonik gelişimi tamamen inhibe ettiği gösterilmiştir .

Bazı anti-anjiogenik ajanların kalp kapak regurjitasyonu insidansında artışla ilişkileri olduğu gösterilmiştir .

Endometriozis patogenezinde en çok kabul gören Sampson'nun Retrograd Menstruasyon teorisi kısmen doğru olmakla beraber yakın geçmişte kadınların %90'nda retrograd menstruasyon izlenmekle beraber bu yüksek insidansı, endometriozis hastalarını normal sağlıklı kadınlardan ayıran özelliğin endometrial dokunun peritona geçişi olmadığı fikrini desteklemektedir. Endometriozisin, endometrial doku kaynağı olarak retrograd menstruasyon pasajına bağlı olduğu şüphe götürmezken, bu dokunun hastalığı oluşturacak şekilde agresif büyümesi ve semptomatik hale gelmesi için bazı ek faktörlerin gerekliliği de barizdir. Dolayısıyla retrograd menstruasyon insidansı ile endometriozis insidansı arasındaki çelişki büyüme faktörlerindeki artışın yada apoptotik sinyallerdeki azalmanın bu hastalıkta rol oynadığını göstermektedir. Güncel çalışmalar hastalığın fizyopatolojisinde makrofajlar baş rolde olmak üzere lökositleri içeren güçlü enflamatuvar yanıt ve dolayısıyla immun sistemin rol oynadığını göstermektedir. Endometriozisi olmayan sağlıklı kadınlarda immun sistem peritoneal kavitedeki endometrial dokuyu tamamen yok ederken, endometriozis olgularında yoğun bir immun reaksiyona rağmen ektopik endometrial doku yok edilememektedir. Bununla beraber endometriozis hastalarında immun sistem bozuklukları ile karakterize bazı hastalıkların da beraberliği gözlemlenmiştir (42).

2.1.7. Cerrahi Sonrası Rekürrens Riski

Nisolle ve ark ektopik alanlara transplante olan endometrial hücrelerin özelliklerine sahip olduklarını göstermişlerdir, yani reaktif fibrozise yol açan

proliferasyon, migrasyon, ve angiogenezi indükleme yeteneklerine sahip olduklarını göstermişlerdir (257). Bu durum cerrahi sonrasında yüksek rekürrens oranını açıklayabilir ve endometriozise bağlı ağrısı veya infertilitesi olan hastaların yönetiminde akılda tutulmalıdır. Cerrahi sonrası 'rekürren lezyonlar', 'persiste lezyonlar'dan ayrılmalıdır. Tecrübeli cerrahlar için bile endometriotik lezyonların komplet çıkarılmasını uygulaması çok zor olabilir ve teknik beceri, yeterli pratik ve patoloji bilgisi gerektirmektedir. Ek olarak rekürrens oranı tam olarak bilinmemektedir . Bu durumun sebebi kısmen rekürren endometriozisin tanımının net olmayışıdır. Rekürren endometriozis tanımı için kullanılan çeşitli kriterler: semptomların rekürrensi, klinik muayenede DIE (Derin İnfiltratif Endometriozis) varlığı, USG/MRI incelemede endometrioma varlığı, MRI'da DIE varlığı, tekrarlayan laparoskopilerde histolojik olarak doğrulanmış endometriotik lezyon varlığıdır.

Türkiye Endometriozis Tanı ve Yönetim Kılavuzu 2014 verilerine göre ; cerrahi sonrası rekürrens: – 2 yıl: % 21,5 iken – 5 yıl: % 40-50 . Çeşitli çalışmalarda rekürrens oranı ve risk faktörleri incelenmiştir.Ovaryan endometriomaların eksize edildiği 458 hastalık bir çalışmada Busacca ve ark ultrasonla sırasıyla 1,2 ve 4 yıl sonra tanı almış, %3, %6, %11.7lik kümülatif rekürrens oranı bildirmişler . Hastalığın evresini ve daha önce geçirilmiş cerrahi tedaviyi rekürrens için risk faktörü olarak saptamışlardır. Parazzini ve ark yaptıkları prospektif kohort çok merkezli bir çalışmada genel klinik endometriozis rekürrensini 1 yıl sonra %4.6, 2 yıl sonra %9 olarak, cerrahi sonrasında ise sırasıyla %3.3 ve %6.3 olarak bulmuşlardır. Ovaryan endometriomalar için rekürrens oranı 1 yıl sonra %7.1 ve 2 yıl sonra %11.3'dür. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber yaş ilişkili bir faktör olarak değerlendirilmiş 30 yaş altındaki olguların rekürrens oranları %4.6 ve 30 yaş üzeri olguların rekürrens oranları %13.1 olarak bulunmuştur. Endometriozis evreleri arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark gözlenmiş: evre 1-2 olguların 2 yıl sonra %5.7, evre 3-4 olgularda ise %14.4 rekürrens oranı gözlenmiştir ($p \leq 0.05$). Yazarlar ilk cerrahi esnasında ileri evre hastalığı olanlarda klinik olarak saptanabilir rekürrens riskinin yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Kikuchi ve ark ovaryan endometriomalar için laparoskopik kistektomiden sonra 21.4+/-16.8 aylık takiplerde %15.9 rekürrens oranı bildirmişlerdir. 60 ayda her bir hasta için kümülatif rekürrens oranı %31.7 idi. Genç yaş ve ilk cerrahide şiddetli hastalık risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Liu ve ark endometrioma ve dismenore

rekürrensi için potansiyel risk faktörleri araştırdıkları bir çalışmada cerrahi esnasında genç yaş ve her ne kadar düşük prognostik değere sahip olduğunu belirtmiş olsalar da yüksek bir revize American Fertility Society (r-AFS) skorunu rekürren endometriozis için en çok ilişkili risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Buna rağmen risk tahmini için r-AFS skorunun kullanılması konusunda yazarlar ortak bir görüşe ulaşamamışlardır. Vercellini ve ark. endometriozis semptomlarının rekürrensini öngörülmesi için bu sınıflamanın kullanışlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Endometriozis semptomlarının rekürrensini önlenmesi ve ek tedavi ihtiyacını geciktirmek için, medikal tedavinin pre- ve post-operatif uygulanması veya her ikisinin aynı anda uygulanması araştırılmıştır. Preop Medikal Tedavi: 3 aylık preoperatif medikal tedavinin amacı, hastalığın şiddetini azaltmak, endometriomanın boyutunu küçültmek, lezyonların laparoskopik olarak uzaklaştırılmasının kolaylaştırmaktır. 12 hafta boyunca haftada 4 kez goserelin (GnRH analogu) tedavisi alan 40 infertil endometriozis hastasının, hiçbir tedavi almayan 40 infertil hastayla kıyaslandığı Donez ve ark.'nın bir çalışmasında, toplam AFS skorlarını azaltmada tedavinin belirgin olarak etkili olduğu ve ayrıca implant AFS skorlarında da istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu gösterilmiştir. Adezyon AFS skorlarında anlamlı bir fayda gözlenmemiştir. Fakat ne yazık ki bu çalışmanın sonuçlarına göre preop medikal hazırlık tedavisi rekürrens oranlarında azalma ve gebelik oranlarında da bir artış sağlayamamıştır. Diğer yandan Koga ve ark., Liu ve ark. preop medikal tedavinin olumsuzluğuna vurgu yapmışlar ve bu durumu medikal tedavi altında endometriotik lezyonların vaskülarizasyonunda, boyutunda azalma, atrofi gibi morfolojik değişikliklerden kaynaklanan laparoskopi esnasında mevzu bahis olan bu lezyonların saptanmasını güçleştireceği ve bunun sonucunda cerrahi olarak uzaklaştırılamayan lezyonların gelecekte rekürrense sebep olacağı görüşüne dayandırmışlardır. Medikal tedavi hormon bağımlı ektopik endometriumun atrofisinin indüklemekte ve fakat tedavi kesildikten sonra endometriotik odaklar yeniden aktive olmaktadır. Postop Medikal Tedavi 3-6 aylık postoperatif medikal tedavinin amacı, cerrahi esnasında fark edilmeyen mikroskopik endometriozisi ya da tamamen uzaklaştırılamayan makroskopik lezyonları tedavi etmektir. Yap ve ark.'nın postoperatif medikal tedaviyi tek başına cerrahi ile ya da cerrahi ile plasebo birlikteliğini karşılaştıran 8 randomize kontrollü çalışmanın gözden geçirilmesiyle elde edilen meta analizde (postoperatif medikal tedaviyi tek başına cerrahi ile birlikte ve cerrahiyle birlikte plaseboyla kıyaslamada) ağrıda düzelme,

yüksek gebelik oranları, ve düşük rekürrens oranları ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışma Loverro ve ark.nın düzenledikleri laparoskopik olarak evre 3-4 endometriozis saptanan hastalara postop GnRHa tedavisinin semptomların rekürrensini ve endometrioma relapslarının önlenmesinde plaseboya üstün olmadığını doğrulanmıştır . Vercellini ve ark., postop siklik düşük doz monofazik OKSlerin endometrioma rekürrensini etkin şekilde önlediğini ileri sürmüşler ve rekürrens oranını %27 olarak belirtmişlerdir . Endometrioma görülmeyen hastaların kümülatif dağılımı 36 ay sonra OKS kullananlarda %94, kullanmayanlarda %51 ($p < 0.001$) idi. Bu çalışma ile görülen düzenli postopertif bir östrojen-progestin kombinasyonu kullanımı cerrahiden 3 yıl sonra %80 rölatif risk azalmasıyla birlikte, her iki hastadan birinde (%95) endometrioma rekürrens riskini önleyebilir. Bu gözlem Muzzi'nin laparoskopik ovaryan endometrioma eksizyonundan sonra 6 ay adjuvan OKS tedavisi alanlarla medikal tedavi almayanları mukayese edildiği çalışmasıyla kistlerin uzun dönem rekürrens oranında belirgin bir fark bulunmamış olmasıyla çelişmektedir . Sonuç olarak endometrioma cerrahisinden sonra uzun dönem östrojen progestinle uzun dönem supresyon önerilebilmesi için randomize kontrollü çalışmaların Vercellini ve ark.nın sonuçlarını doğrulaması gerekmektedir .

İlk cerrahi prosedürde endometriotik lezyonların komplet çıkarılması, başarılı bir tedavinin anahtar noktası olarak gözükmektedir. Basit kist aspirasyonu yüksek rekürrens veya persistansla ilişkilidir ve bu yöntem etkili bir cerrahi yöntem olmadığı görüşü ile önerilmez. Endometrioma için önerilen cerrahi prosedür laparotomi ya da laparaskopi ile kist duvarını ovaryan korteksten keskin eksizyonu ya da kist duvarını çeşitli enerji kaynakları ile (lazer vaporizasyon, elektrokoter koagulasyon) ile hasarlayan ablasyon tedavisidir. Hemmings ve ark. laparotomi(1 yılda %9), laparaskopi (1 yılda %8) ile prosedürler kullanılarak benzer rekürrens oranları beklendiğini göstermişlerdir . Vercellini ve ark. 2003'te yaptıkları retrospektif bir çalışmada endometrioma için keskin kistektomi (%6.4) yapılan kadınlara göre lazer vaporizasyon ya da elektrokoter koagulasyon (%18.4) yapılan ogularda daha fazla rekürrens izlendiği sonucuna varmışlardır (b20-23). Hart ve ark., nin yaptıkları bir meta-analizde endometriomaların laparoskopik cerrahi eksizyonu yaklaşımında her iki prosedürde de pelvik ağrıda rahatlama ile sonuçlanmış, pelvik ağrı, dismenore rekürrensi her iki çalışmada da drenaj ve ablasyon grubunda belirgin olarak daha fazla

saptanmış,ndometriomanın drenaj ve koagulasyona göre keskin eksizyonla daha az tekrarladığı (OR 0.41), endometriomaların laparoskopik eksizyonunun dismenore, disparoni ve non menstrüel pelvik ağrıda rekürrens azalmasıyla ilişkili bulunduğu izlenmiştir. DIE için literatürde çeşitli cerrahi yöntemler uygulamalar önerilmektedir. DIE'nin komplet çıkarılmasının pelvik ağrı düzelmesiyle ilişkili olduğu ve bunun yanı sıra geçerliliği gösterilmiş anketler ile hayat kalitesinin düzeldiği de bildirilmiştir. DIE ile ilişkili rekürrens oranları ovaryan (4 yılda %12) ve peritoneal (5 yılda %19) endometriozis çıkarılmasından sonra görülen oranlardan daha yüksektir. Bu durum DIE'daki endometrial implant odaklarının çıkartılmasına bağlı cerrahi teknik zorluklarla ilişkilidir. Bazı vakalarda, barsak rezeksiyonu ve anastomozundan sonra oluşabilecek komplikasyonların şiddetinden dolayı inkomplet rezeksiyon tercih edilir . Fedele ve ark. rektovajinal endometriozis için cerrahi geçiren 83 hastalık bir seride cerrahiden 36 ay sonra hastaların %28'nde ağrının, %34'nde klinik bulguların ve sonografik lezyonların tekrarladığını ve vakaların %27'nde yeni bir tedavi gereksinimi bildirmişlerdir . Barsak endometriozisi çıkartılmadığında ve genç hastalarda daha yüksek bir rekürrens riski izlenmiştir. endometrioma ve rektumu da içeren DIE birlikteliği olan olgularda rezidüel ve rekürren hastalık ayrımı gereklidir. Endometriotik lezyonların inkomplet rezeksiyonu ve pelvik ağrı riski arasındaki ilişki bir çok yazar tarafından çalışılmıştır ve yapılan çok değişkenli analizlerde sadece yaşın, ağrı rekürrensinde belirgin bir öngörücü olduğunu ve genç hastaların daha yüksek riske sahip olduğunu göstermişlerdir. DIE'de Douglas poşunda obliterasyon klinik bulguların rekürrens riskini arttırmaktadır.

Sonuç olarak endometriozisin rekürrens riski cerrahın dikkat etmesi gereken bir komplikasyondur. Uzun süreli (2 yıl) KOK kullanımı endometrioma rekürrensini azaltır. KOK içeriğindeki progestin tipi farketmez. (Koga K, Fert Sterl, 104 (4), 2015) Mevcut birçok çalışma hastalığın veya semptomlarının rekürrensini azaltmada perioperatif medikal tedavinin etkinliğini göstermemiştir. Literatüre göre, lezyonların inkomplet rezeksiyonu cerrahi sonrası rekürrensini ana sebebi olarak görünmektedir. İlk cerrahi esnasındaki hastanın yaşı da ayrıca önemlidir ve cerrahiye bağlı morbiditeye bakılarak daha radikal bir tedavi planlanabilir (lezyonun traşlanması yerine rezeksiyonu gibi). Rektovajinal endometrioziste barsak rezeksiyonunun tercih etmeyen bunun yerine kazıma tekniğini savunan cerrahi prosedürde lezyonların daha da kötüleşmeyeceğini

kanıtlamak zordur. Hastalar pelvik ağrı rekürrensi ile değerlendirilebilirler. Görüntüleme yöntemleri lezyonların gelişimini değerlendirmek için uygun değildir. Barsak endometriozisi örneklerinin histolojik analizi, rekürrens ile tam cerrahi rezeksiyon arasındaki bağlantıyı ve barsağın farklı tabakalarında infiltrasyon derecesinin derinliğini değerlendirebilir. Fibrozis ya da düz kas hiperplazisi endometriotik lezyonlarla ilişkili olası bulgulardır. Farklı çalışmalrdaki olgularda serza ve muskuler tabakanın endometriotik bezlerle infiltrasyonu %100 idi. Submukozal tabaka infiltrasyonu olguların %34 ile %68'ndende mevcuttu. Buna rağmen mukozal infiltrasyonla daha sık karşılaşılmaktadır (vakaların %10 ile %38'i). Sonuç olarak kazıma tekniği ile sadece muskuler tabakanın bir kısmının çıkartılması sağlandığında endometriotik lezyonların tamamen çıkartılması pek mümkün değildir ki bu durum tekniğin yüksek rekürrens oranlarını açıklayabilir. Endometriozis cerrahi tedavisinde günümüzde teknikler ilerlemiştir; komplekstir ve uzun bir öğrenme eğrisi gerektirir. Fayda, risk ve cerrahi tekniğin güçlüğü dengelenmelidir. Fayda, klinik bulgularda ve fertilitede düzelmeyi içermelidir. Koplikasyonlar anatomik bölgeye göre değişir. Şayet cerrahi planlama barsak rezeksiyonunu içeriyorsa, sütür hattında postop kaçak ve ayrılma izlenebilir ve kolostomi gerekebilir. Bu nedenle cerrahi, (jinekolog, genel cerrah ve ürolog) sadece farklı disiplinlerdeki uzmanların bir arada olduğu ve beraber hareket edebileceği referans merkezlerde uygulanmalıdır. Bu şekilde olası komplikasyonlar ve posopt rekürrens kısıtlanmış olur. Son olarak Türkiye Endometriozis Tanı ve Yönetim Kılavuzu 2014 der ki ; Endometriozis için opere edilen kadınlarda en az 18 – 24 ay süreyle KOK, progestin veya levonorgestrel salınlımlı intrauterin sistemin kullanılmasının postoperatif rekürrens ve semptomları azalttığına dair yüksek kalite kanıt vardır ve sekonder korunma amaçlı kuvvetle tavsiye edilmektedir

Tablo 4: Endometrioma nedeni ile laparoskopik kistektomi sonrası post operatif takipte uzun-dönem KOK veya progesterin kullanımı ile izlemi karşılaştıran çalışmaların 2000-2016 yılları arasındaki literatür taraması

Vercellini ve ark. 2008 (258)	Kohort	277	Siklik KOK vs. izlem	28	9/102	26/46	0.07	0.03-0.18
Takamura ve ark. 2009 (259)	Kohort	87	Siklik KOK vs. izlem	24	1/34	17/39	0.04	0.00-0.32
Seracchioli ve ark. 2010 (260)	RCT	239	Siklik ve kontinü KOK vs. izlem	24	17/148	20/69	0.32	0.15-0.66
Lee ve ark. 2010 (261)	Kohort	362	KOK sonrası GnRH ile izlem sonrası GnRH	35	6/139	54/187	0.11	0.05-0.27
Cucinella ve ark. 2013 (262)	Kohort	168	Siklik KOK vs. izlem	24	10/126	15/38	0.13	0.05-0.33
Quchi ve ark. 2014 (263)	Kohort	167	GnRH vs. siklik KOK vs. DNG vs. izlem	45 49 13 (sırasıyla)	0/32	25/110	0.05	0.00-0.87
Ota ve ark. 2015	Kohort	568	DNG vs. izlem	56 61 (sırasıyla)	4/151	93/146	0.09	0.03-0.26

Vercellini, Endometriozis tedavisinde Progesterin Fertil Steril 2016

2.1.8. Fertilité prezervasyonu

İnfertilite ile birlikte olan endometriozis tedavisi medikal ya da cerrahi+medikal tedavi kombinasyonu şeklindedir. İnfertilite ile beraber olan endometrioziste en önemli cerrahi işlem ovaryan cerrahidir. Derin pelvik endometrioziste, rekürren endometriomalarda normal rezidüel over dokusu, overin vaskülarizasyonu bozulmuş olabilir. Fertilitenin ciddi bir şekilde etkilendiği ve gebelik istemi olan hastalarda over dokusunun korunması önceliklidir. Over cerrahisi deneyimli cerrahlarca yapılmalıdır. Zira endometriomaların cerrahisinde aşırı cerrahi ile normal over dokusunun zarara görmesi ya da yetersiz cerrahi ile endometriomanın erken rekürrensi şeklinde 2 önemli risk mevcuttur. Temelde kistektomi ve endometriomanın açılarak iç kist duvarının laser vaporizasyon ya da bipolar koagülasyon ile ablasyonu şeklinde 2 teknik kullanılır. Her ikisinin de avantaj ve dezavantajları vardır. Ablatif cerrahi kist duvarının hipervaskularizasyonu ve kalınlığı nedeniyle zor olabilir. Son zamanlarda yapılan bir rewievlarda ablatif cerrahi sonrası kistektomiye göre daha fazla rekürrens oranı rapor edilmiştir . Kistektomi ise güncel literatür bilgisine göre over fonksiyonuna zarar verebilmektedir. Muzii ve ark.'ına göre endometrioma kist eksizyonu esnasında kist duvarı ile beraber saptanabilir miktarda over dokusu da istenmeden çıkartılmaktadır. Hilusta uzaklaştıkça güvende olduğumuz kadar, yaklaştıkça over dokusu primordial, primer ve sekonder folliküller içermektedir . Aşırı ve yetersiz cerrahiden kaçınmak adına kistektomi ve ablatif cerrahinin kombine edildiği teknik de yeni bir yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Bu teknikle kist duvarı açılır, irrigasyon sıvısı ile yıkanır ve kist cidarı nontravmatik bir şekilde sıyrılır. Over dokusunun daha fonksiyonel olduğu hilusa ulaşıldığında makas yardımıyla parsiyel kistektomi yapılır. İlk basamak olan parsiyel kistektomi tamamlandıktan sonra CO2 laser kullanılarak hilusa yakın endometrioma dokusu ortadan kaldırılır.

Fertilite prezervasyonu gelecekte fertilitesi bozulma riski olan hastalarda önceliklidir. Over cerrahisi efektif ve koruyucu olmak zorundadır. Ooforektomi gibi radikal cerrahi ya da rekürrens, nüks riskinin yüksek olduğu hastalarda over dokusunun prezervasyonu, ootransplantasyon yönünden düşünölmelidir. Taze over dokusunun ootransplantasyonu ya da over dokusunun kriyoprezervasyon ve ootransplantasyonu günümüzde iki kayda değer teknik olarak uygulanmaktadır.

2.1.9. Endometriozis ve Kanser arasında ilişki

Endometriozis ve kanser arasında bazı ortak özellikler vardır. Bunlardan en belirgin olanları endometrial hücrelerin orjin aldığı bölgeden uzaklarda büyüüp çoğalabilmesi ve yakın dokulara invaze olabilmesi ve kanser genetiğinin altında yatan onkogen aktivasyonu ya da spesifik kromozom bölgelerinde heterozigositenin kaybıdır (b35-2,4). Endometriozis özellikle endometrioid ve berrak hücreli over kanseri ile ilişkili görünmekle beraber endometriozis klinik davranış şekli ile kesinlikle malign bir hastalık değildir.

Yapılan bir çalışmada mutant K-ras fare modelinde PTEN gen inaktivasyonu gibi genetik manipülasyon yapılması ile spontan oluşmuş endometriozis benzeri lezyonlar malign transformasyon göstermiştir . Fakat bu model insan endometriozisini tam olarak yansıtmamaktadır. Gerçekte endometrioid ve berrak hücreli over kanserlerini çevreleyen normal ya da atipik endometriozisde K-ras mutasyonları gösterilememiştir.

İsveç ulusal kayıtlarına dayanan 2 büyük İsveç popülasyon kaynaklı kohort çalışmada 20686 tane endometriozis için hastanede tedavi görmüş ve taburculuk sonrası ortalama 11.4 yıl takip edilmiş kadın arasında toplamda 738 kanser vakası bildirilmiştir. Bu hasta grubunda artmış meme kanseri, over kanseri ve non-Hodgkin lenfoma riski saptanmıştır. Çalışma sonuçları endometriozisde over kanser insidansında artış gösterse de artmış olan risk genel popülasyona kıyaslandığında iki kattan daha azdır ve bu da epidemiyolojik açıdan zayıf bir bağlantıya işaret etmektedir.

Sonuç olarak endometriozis ile endometrioid tip ve berrak hücreli over kanseri arasında az sayıda vakada gösterilmiş zayıf epidemiyolojik ve histolojik kanıtlar bulunmaktadır. Yapılan tüm bu retrospektif kohort vaka kontrol çalışmalarının sonucunda endometriozis ve kanser arasında direkt bir ilişki olduğunu söylemek zor olacaktır. Şimdilik endometriozisin premalign bir durum olduğunu düşündürecek kadar güçlü deliller mevcut değildir.

2.1.10. İnfertil Hastalarda Aseptomatik Endometriozis

Hastalık hafif ve orta şiddette olduğunda infertilite için bir sebep olma durumu tartışmalı olmakla beraber, şiddetli endometriozis bir infertilite sebebi olarak kabul edilebilir. Normal hastalarda endometriozis görülme sıklığı yaklaşık %3-5 olarak kabul edilmektedir. İnfertil hastalarda literatür bilgisine göre oranlar %20-45 arasında

değişmektedir. Bu dramatik fark büyük olasılıkla infertil hastalarda endometriozis tanısı koymak amaçlı çok detaylı yöntemler kullanılmaktadır.

Babunlarda yapılan bir çalışma hastalığın seyrinin sistematik ve sürekli bir gelişim gösterdiğini saptamıştır fakat bu çalışmada lezyonların seyrini gözlemlemek için çoklu laparoskopiler uygulanmış olması bu endoskopilerin hastalığın doğal seyri üzerine etkisinin olabileceği düşünülerek biyas olasılığı üzerinde durulmuştur. Mahmood ve ark.'nın 45 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastaların %43'ünde lezyonların ilerlediği, %33'nde stabil seyrettiği, %24'nde de gerilediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmanın gücü hasta sayısının az olması nedeniyle sınırlıdır. Daha eski çalışmalarda asemptomatik endometriozisin oldukça sık görüldüğü ve olguların %50'nden fazlasının lezyonlarının kendiliğinden kaybolduğu ya da gerilediği öne sürülmüş olduğundan hastalığın doğal seyri ile ilgili ve tedavi gerekliliği ile ilgili karar vermemizi kolaylaştıracak gerçek bir kanıt bulunmamaktadır.

Asemptomatik endometriozis ile ilgili zor olan konuların başında tanı konulması gelir. Tanı konulması için 3 yöntem bulunmaktadır:

1.Klinik Tanı: Hastalığın rektovaginal septum veya uterosakral ligamentler üzerine yerleşmesi durumunda hastalığın tanısı klinik olarak öngörülebilir ve dikkatli bir vaginal muayene yeterli olabilir. Vaginal muayene ile uterus ve adneksler iyi değerlendirilebilirken rektovaginal aralık yeterince palpe edilemediğinden tanı kaçırılabilir. Derin endometrioziste rektovaginal aralıkta bir nodül yada fibröz doku hissetmek mümkündür. Bazen spekulum muayenesinde tipik bir mavi lezyon gözlenebilmektedir.

2. Ultrasonografik Tanı: Ovaryan endometrioma gözlenmesi ile endometriozis tanısı koyulabilir. Ultrasonografi ile yapılan incelemelerde endometrioma hemorajik kist ile benzer görünümde olması nedeniyle ayırıcı tanı gerektirir ve bu birkaç hafta arayla tekrarlanan ultrasonografi ile overde aynı görüntünün sebat etmesi durumunda endometriozisten kuşulanılmalıdır.

3. Endoskopik Tanı: Elle tutulur bir patolojik bulgusu olmayan hastalara yapılan endoskopi sonrasında %25-35'ninde adezyon ve endometriotik lezyonlar saptanmaktadır. Bu sebeple infertil hastalarda kabul edilebilir endoskopik yaklaşım oluşturmak adına ilk kez 1997'de Gordts'un tanımladığı fertiloskopi adı verilen mini invaziv bir teknik geliştirilmiştir. Bu hidrovaginal pelviskopi yöntemi rektovaginal

septumda endometriozis saptanmamış, seçili asemptomatik açıklanamayan infertilitesi olan olgularda iyi bir anestezi altında laparoskopi kadar etkin bir yöntemdir. Genel anestezi altında yapılan fertiloskopi işlemi esnasında lezyonların kritik olarak tespiti durumunda fertiloskopiden laparoskopiye geçilebilir.

Tanın endoskopik olarak konması halinde, cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneğidir. Rekürrens halinde IVF (Invitro Fertilizasyon) düşünülmelidir. Rekürrens durumunda her yeni girişimle over rezervinin biraz daha azalacağı bilgisi ile yeniden cerrahi girişim yapılmasından kaçınılmalıdır. IVF planlanıyorsa her ne kadar endometriotik sıvının follikül sıvısıyla temasının IVF üzerine kanıtlanmış olumsuz etkisi bulunmamasına rağmen, endometriomanın iğne ile delinip aspire edilmesi tercih edilir. Endometriotik lezyonları bulunan hastalarda IVF yapılacaksa pelvik enfeksiyon riski ciddi bir sorun olduğundan, oosit toplama döneminde antibiyotik kullanılması yerinde olacaktır.

Endometriozis olan hastalarda hastalığın tedavi edilmesi kadar fertilitenin korunmasının da önemli olduğunun altı çizilmelidir. Tanı semptomlar yokken, sadece klinik olarak konulduysa, cerrahi riskli ve zor olduğundan en iyi tedavi büyük olasılıkla IVF'tir.

Çeşitli tanı yöntemleri olmasına rağmen, kesin tanı endoskopi ile konur. Hastalık fertiloskopi veya laparoskopi ile görüntülendiğinde tanı daha kesindir. Derin endometriozisi bulunan asemptomatik infertil hastalarda tedavi şekli tartışmalı olmakla beraber sıklıkla öncelikle cerrahi ve sonrasında IVF uygulaması ile hastalarda gebelik elde edilebilmektedir.

2.1.11. Endometriozis ve İnfertilite

İnfertilite ve endometriozis arasındaki ilişki ciddi bir şekilde incelenmiştir ve leyh ve aleyhte ilişkin bir çok çalışma yapılmıştır. Endometriozis ilişkili infertilite patofizyolojisini aydınlayabilecek bir takım mekanizmalar üzerinde durulmasına rağmen konu halen tartışmalıdır. Adezyonlara bağlı belirgin fallop tüplerinde distorsiyon, tubal oklüzyon, endometriomalar ile over dokusunun tahribatı gibi mekanik etkiile olan olgular haricinde, endometriozisin tam olarak hangi mekanizma ile subfertiliteye neden olduğu halen belirlenmesi gereken bir konudur ve fakat muhtemelen sitokinlerce oluşturulan pelvik lokal enflamasyon ve değişmiş immün cevabın bir sonucu olarak görülmektedir. Araştırmacılar endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki konusunda

farklı görüşlere sahiptir. Endometriozisli kadınlarda medikal tedavi gebelik oranlarını etkilemezken, konservatif laparoskopik yönetim gebelik oranlarını arttırmaktadır . Adamson ve Pasta (1994) bir metaanaliz çalışmasında laparotomi ve laparoskopi ile cerrahi tedavinin gebelik oranını arttırdığını, medikal tedavinin ise arttırmadığının sonucuna vardılar . Colins'in literatür taraması ve kohort çalışmalar sonucu Kanada Endometriozis çalışmasından (ENDOCAN) hasta olan kadınların cerrahi tedavisinin gebelik olasılığını arttırdığı sonucuna varmışlardır .Evers ve Dunselman, Dünya Endometriozis Kongresi sırasında, endometriozisin bir hastalık değil bir epifenomen olduğunu savunmuşlardır . Kendi argümanları endometriozisin subfertil kadınlarda daha sık görülmediği, ve endometriozis hastalarının daha düşük fekundite hızına sahip olmadıkları ve tedavi ile de gebelik oranlarının arttırılmadığını şeklindedir. Endometrioziste tedavisiz gebelik oranını belirlemenin en iyi yolunun, fertil sağlıklı kadınlarla tedavi edilmemiş hafif endometriozisi olan hastaların gebelik oranlarının karşılaştırılması olacağı teorisini öne sürdüler. Fakat bu mümkün olmadığı için Evers ve Dunselman açıklanamayan infertilitesi olan 2026 hastanın gebelik oranını, endometriozis tedavisi üzerine yapılmış randomize kontrollü çalışmaların kontrol grubundaki endometriozisli hastalarla karşılaştırmışlar ve gebelik oranlarının %33'e karşı %28 ile çok benzer olduğunu bulmuşlardır. Endometriozis için medikal tedavi hakkındaki beş randomize çalışmanın gebelik oranında etki göstermediğini savurken, ENDOCAN'nın minimal ve hafif endometriozis cerrahi tedavisi sonrasında gebelek oranlarında ancak orta düzeyde bir artış yarattığını kabul ettiler .

Endometriozis Hastalarında İnfertilitenin Patofizyolojisi:

Tubal katılımı olmayan endometriozis hastalarında görülen azalmış fertilitenin sebebi olarak pek çok faktör belirlenmiştir. Bozmuş follikulogenez, kötü oosit kalitesi, luteinize olmuş çatlamamış follikul, değişmiş tubal permeabilite ve fonksyon, uterus azalmış sperm motilitesi, azalmış oosit fertilizasyonu, yavaşlamış embryo bölünmesi, ve azalmış embryo implantasyonu, infertilitenin bazı potansiyel sebepleri arasındadır. Badaway ve ark. sağlıklı ve endometriozis hastası olan 102 infertil kadında, peritoneal sıvıdaki hücresel bileşenleri incelemiştir . Papanicolau ve Wright's-Giemsa boyaları kullanmışlar, asit fosfataz, PGF2alfa, PGE2 ve C3 ve C4 analiziyle de bu hücrelerin sekretuar aktivitelerini indirekt olarak analiz etmişlerdir. Araştırma sonuçları, endometriozis hastalarının peritoneal sıvısında makrofajların ve lenfositlerin

dominant hücreler olduklarını göstermiştir. Sağlıklı kontrol deneklerle karşılaştırıldıklarında, endometriozisi olan hastalarda bu hücreler anlamlı olarak artmıştır. Bu hücrel değişiklikler ve bunların peritoneal sıvıdaki aktivasyonları, endometriozis ile ilişkili infertiliteyi açıklayabilir .

Endometriozisi olan kadınlardan alınan peritoneal sıvı, sperm motilitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Spermin zona pellusidaya bağlanmasında azalmış olduğu in vitro olarak gösterilmiştir. Rizk ve ark., interlökinlerin insan üremesindeki rolünü gözden geçirmişlerdir . Endometriozis hastalarının peritoneal sıvısındaki interlökinler, VEGF ve TNFalfa, sperm fonksiyon ve motilitesini, oosit fertilizasyonunu ve embryo gelişimini inhibe etmektedir. VEGF, artmış anjiogenez ile oosit gelişimde önemlidir, ki bu da, şiddetli endometriozis hastalarının oosit maturasyonlarının tehlikede olduğunu düşündürmektedir . Bu, orta ve şiddetli endometriozis vakalarındaki azalmış over rezervini açıklayabilir .Endometriozis hastalarının peritoneal sıvılarındaki artmış PG düzeyleri, tubal motiliteyi değiştirir ve corpus luteum defektlerine yol açabilirler. Ultrasonda ve laparoskopide endometriozisli hastaların pelvislerinde serbest sıvı artışı olduğu bilinmekteyse de sıvı hacimleri ve fertilitate sonuçları arasındaki herhangi ilişki gösterilememiştir (B16. Endometriozisli kadınların ötopik endometriumdaki biyokimyasal anormallikler arasında değişmiş lokal immun hücre populasyonu, proenflamatuar kemotaktik sitokinlerin anormal ekspresyonu, değişmiş lokal steroid biosentez ve metabolizması yer alır . Kao ve ark., mikroarray analiziyle global gen ekspresyon yaklaşımı kullanarak, endometriozisi olanlara karşı olmayan kadınların ötopik endometriumlarında implantasyon penceresi sırasında 100den fazla anormal düzenlenmiş gen tespit etmişlerdir . Bu anormal düzenlenmiş genler, bu hastalığa sahip kadınlardaki implantasyon başarısızlığına, embriyonik bağlanma, yaşama ve embriyo-desidua sinyalizasyonu seviyesinde katkıda bulunabileceği düşünülmektedir . Bu değişiklikler hücre adezyon moleküllerini, endometrial epitelyal salgılanan proteinleri, taşıyıcıları ve immun modölatörleri etkilemektedir . Adenomyozis, uterin hiperperistalsiz ve disperistalsize neden olabilir ki bu, endometriozisle ilişkili infertilitesi olan hastalarda hızlı sperm transportunu ve implantasyonu olumsuz etkileyebilir. Garcia-Velasco ve ark. (2009) uterus disfonksiyonel hareketlerinin görüntülenmesinde, TVUSG ve 3D görüntüleme kullanımını göstermişlerdir . Rizk (2002), pelvik endometriozis hastalarındaki YÜT (Yardımcı Üreme Teknikleri) sonuçlarını incelemiştir , granüloza hücre steroidogenez düzeylerinde azalma göstermiş

ki böylelikle de bunun azalmış oosit maturasyonuna ve dolayısıyla da azalmış over rezervine katkısı olduğu sonucuna varılmıştır . Anovulasyon, endometriozisli hastaların %15-25'nde oluşabilir. Hastalığın medikal tedavisinin, ovulasyon indüksiyonu ile kombine edilmesinin gebelik oranını arttırdığı düşünülmektedir . Follikül gelişimdeki anormal hızlar ve 'prematür folliküler rüptür' şeklindeki anormal folliküler dinamikler, endometriozisli hastalarda daha siktir. Oosit matürasyonu ve ovulasyonda asenkronizasyona neden olan gecikmiş folliküler gelişimin etkisi de gözlemlenmiştir . Endometrial gland ve stromanın asenkron gelişimi ile tespit edilen 'Luteal Faz Defekti' (LFD) anormal folliküler gelişimin, yetersiz progesteron üretiminin ya da endometriumun progesterona yanıt eksikliğinin bir sonucu olabilir . Endometriozisli ve sağlıklı kadınların peritoneal sıvı içerikleri karşılaştırıldığında tespit edilen farklar sperm motilitesini, oosit motilasyonunu, fertilizasyonunu, embriyonun yaşayabilmesini ve tubal fonksiyonu etkileyebilir.

Oosterlinck ve ark. infertilite ve ağrı ile başvuran 34 endometriozis hastasındaki azalmış selüler immünitede NK hücrelerin rolünü araştırmışlardır , otolog endometrial hücrelere karşı NK aktivite ve sitotoksitesi, endometriozisli kadınlarda azalmıştı ve bu, hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermiştir. Endometriozisli kadınlardaki endometrial hücrelere azalmış sitotoksitenin, NK aktivitesindeki bir defekt sonucu olduğunu öne sürmüşlerdir. Kesin mekanizma belli olmamakla beraber, poliklonal B-hücre aktivasyonu ile karakterize bir otoimmün sendrom, infertilitenin sebebi olarak ileri sürülmüştür. Endometriozis hastalarında anti-endometrial antikorlar saptanmıştır ve fakat bunların ne anlama geldiği kesin olarak ortaya konamamıştır. Endometriozisli kadınlarda spontan abortun daha sık olduğunu bir çok klinisyence gözlemlemiştir ve hastalığın tedavisi ile de spontan abort oluşumunda azalma izlenmektedir. Ağrı, koitus sıklığında bir azalmaya neden olabilir ve bu da dolaylı olarak gebelik olasılığını azaltabilir. Başarılı implantasyon, blastosist evresindeki fonksiyonel normal bir embriyoyu ve reseptif bir endometriumu gerektirir. İntegrinler, matriks metalloproteinazlar, (MMP-7 ve 11) transkripsiyon faktörleri, endometrial kanama faktörü (ebaf), steroidogenez metabolizmasında rol alan enzimler (aromataz, 17betaHSD), Hox genleri, lösemi inhibitör faktör (LIF), progesteron reseptör izoformları gibi çeşitli genler, implantasyon penceresi sırasında ve siklusun diğer zamanlarında endometriozisli kadınlarda sağlıklı kadınlara kıyasla anormal eksprese edilmektedir . İntegrinler hücre adezyon molekülleridir. Uterustaki embriyo

implantasyon kaskadının bir ögesi olan integrin eksikliği, erken evre endometriozisi olan kadınlarda, embryonun implantasyon olasılığını azaltabilir .Bu, hastalık tedavi edildiğinde düzelebilir.

Fekundite, herhangi bir ay için bir kadının canlı doğum elde edebilmesi olasılığı olarak tanımlanmıştır Normal çiftlerde aylık fekundite oranı (MFR), ay başına 0.15 ile 0.20 arasındadır . Endometriozisi ve infertilitesi tedavi edilmemiş kadınlarda MFR 0.02 ile 0.10'dur .Garcia-Valesco ve ark. endometriozis hastalarında aylık fekundite hızını (MFR) ve bekleme tedavisini araştırmışlar ve %8 kadar düşük olarak tanımlamışlardır . Hastalığın şiddeti ile MFR arasındaki sıkı korelasyon hafif, orta ve şiddetli hastalığı olan kadınlardaki MFR'nin sırasıyla %8.7, %3.7 ve 0 şeklinde idi. Babunlarda yapılan bir çalışmada MFR, normal pelvisi olan babunlarda MFR %24'den, minimal endometriozis gelişmesi halinde %18'e düşmekte idi ve hastalığın şiddetinin artmasıyla MFR daha da düşmektedir .Jansen ve ark.nın yaptıkları prospektif bir çalışmada donör inseminasyonu yapılan endometriozisli kadınlarda bu hastalığın zararlı bir faktör olduğu sonucuna varılmış, MFR, endometriozisi olmayanlarda 0.12 ve minimal endometriozisi olanlarda da 0.036 olarak bildirilmiştir . Fakat bazı yazarlar da donör inseminasyonu yapılan sağlıklı kadınlar ile hafif endometriozisi olan kadınların, kümülatif gebelik oranları açısından fekunditelerinin benzer olduğunu ve bu şekilde de bu kadınların minimum 18 aylık deneme süresi boyunca tedavi edilmelerinin gerekmediğini bildirmişlerdir . Aksi görüş bildiren bir çalışma Endometrioziste Kanadalı İşbirliği Grubundan (Canadian Collaborative Group on Endometriosis) gelmiştir. Minimal endometriozisi olan infertil kadınlarda laparoskopik cerrahinin fekundite üzerine pozitif etkisini araştırmak üzere laparoskopik ablasyon/rezeksiyon tedavisi ile bekleme sonuçları laparoskopik cerrahi tedavisi almış 341 kişilik grubu 36 hafta boyunca takip eden araştırmacılar sonuç olarak, kişi başına MFR'nin, tedavi edilen grupta 0.047 ve kontrol grubunda 0.024 bulunması üzerine evre I/II endometrioziste cerrahi rezeksiyonun fekundite oranlarını arttırdığı bildirmişlerdir . Aksine görüş bildiren bir çalışma İtalyan Endometriozis Çalışma Grubu ndan the Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosis) gelmiştir. Minimal endometriozisi olan infertilitesi olan hastalarda rezeksiyon/ablasyon tedavisi sonucu fekundite artışını belirlemek üzere yapılan randomize kontrollü çalışma sonucunda gruplar arasında gebe kalma bakımından anlamlı bir fark bulmadıklarını rapor etmişlerdir .

Kanada cerrahi çalışmasında fekundite önemli ölçüde artmış olsa bile, fekundite hala normal fertil kadınlarda gözlenenden önemli ölçüde düşüktür. Dolayısıyla da kendi başlarına doğal olarak gebe kalma şanslarının muhtemelen daha düşük olduğu düşünüldüğünde endometriozis tanısı alan infertil kadınlara makul bir süre içinde YÜT başlanılmalıdır. Hafif- minimal endometriozisi olan 35 yaş altındaki hastalar için bu süre 1 yıl olarak belirlenmelidir, şiddetli hastalığı olanlar ve 35 yaş üzerindeki hastalar için ise süre 6 aya çekilmelidir. Böylelikle, endometriozis hastalarının YÜT ile tedavisinin, canlı gebelik şansını arttırmada yararlı olduğu kesin olarak söylenebilir.

Bir çok araştırmacı endometriozisli hastalarda YÜT deneyimlerini araştırmış ve çalışmaları derlemiştir. Tan ve ark. (1989), Rizk ve ark. (1989) endometriozisli hastalarla tubal faktör infertilitesi olan hastaları karşılaştırdıklarında benzer gebelik oranları buldular . Barnhart ve ark. endometriozisi olan hastalardaki YÜT sonuçları üzerine yaptıkları 'meta-analiz' IVF sonrası daha düşük bir başarı oranlarında endometriozisin muhtemel rolünü düşündürmektedir . Toya ve ark.nın endometriozisi olan kadınlarda follikülogenezin bozulup bozulmadığını belirlemek için yaptıkları bir çalışmada 30 infertil hasta 4 gruba ayrılmıştır: tubal faktör (n=7), erkek faktör(n=7), endometriozis (n=9), idyopatik (n=7). Bu dört grup içinde granuloza hücrelerindeki apoptoz oranı endometriozisi olan grupta en yüksek olarak çıkmıştır. Yazarlar endometriozisin granuloza hücrelerindeki hücre sikulusunu bozduğu şeklinde sonuç bildirdiler .

Değişmiş follikuler çevre Harlow ve ark tarafınca çalışılmıştır (b18-12). Endometriozisli kadınların matür oositlerinde daha düşük bir medyan bazal aromataz aktivitesi ve progesteron üretiminin yanısıra azalmış bir fertilizasyon ve bölünme hızı bulmuşlardır. Dolayısıyla granuloza hücre steroidogenezindeki, endometriozis ile ilişkili bozukluk, oosit fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir ve dölllenme kapasitesindeki azalmayı açıklayabilir. Endometriozisli kadınların granuloza hücrelerinin steroid üretimini belirlemek üzere yapılan in vitro deneyler bu kadınların farklı steroid üretimini doğrulamıştır ve bunun oosit kalitesi üzerine bir etkisi olabilir.

Endometriozis ilişkili infertilede oksidatif stresin rolü Grupta ve ark.nca yoğun olarak çalışılmıştır. Endometriozisli kadınların endometriumunda, peritoneal ve folliküler sıvılarında reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres belirteçlerinin yüksek miktarda buldukları izlenmiştir. Oksidatif stres tarafından indüklenen oositteki artmış

DNA hasarı, kötü yumurta/embiryo kalitesine, daha düşük fertilizasyon ve implantasyon oranlarına ve bu hastalardaki artmış düşük oranlarına katkıda bulunabilir (b18-14).

Endometriozisli kadınların klinik gözlemlerinde azalmış implantasyon oranlarını incelemek üzere Pellicer ve ark endometriozisi olan ve olmayan IVF uygulanmış hastalarda in vitro embryo gelişimini değerlendirmişlerdir . Kontrollerle mukayese edildiğinde endometriozis hastalarından elde edilen embryolarda anlamlı derecede azalmış blastomer sayısının ($p \leq 0.04$) yanı sıra 72 saat in vitro kültür sonrasında arrest olmuş embryoların insidansında da bir artış ($p \leq 0.05$) göstermişlerdir. Bu bulgu, endometriozis hastalarında gözlenen düşük implantasyonun, embryo kalitesindeki bir azalmaya bağlı olabileceğini öne sürmemize neden olmaktadır. Doğrulayıcı kanıt oosit donasyon programlarından gelmektedir ki bu programlarda, başarı oranları endometriozis varlığı ile etkilenmemektedir ve diğer endikasyonlar için yapılan oosit donasyonu sonrası sonuçlar ile karşılaştırılabilir. Garrido ve ark. endometriozis ile ilişkili infertiliteye, embryo kalitesine karşılık endometriumun katkısını derlediler. Yazarlar karma sebeplerin, hem embriyodaki, hem de endometriumdaki bozuklukların dışlanamayacağını ancak ovum donasyon programında, iyi embryoların etkilenmiş bir endometriumu muhtemelen by-pass edebileceğini sonuç olarak bildirmişlerdir. Şiddetli endometriozis hastaları sağlıklı oosit donörlerinden yumurta almakta ve mükemmel implantasyon ve beraberinde mükemmel gebelik oranları görülmektedir .

Endometriozisin hem medikal hem de cerrahi tedavisinin semptomlarda iyileşme sağlamasına rağmen fertilité potansiyeli üzerine etkileri tartışma konusudur. Bu hastalara IVF en yüksek gebelik şansını sunmakta ve sıklıkla endometriozisle ilişkili infertilite tedavisinde tercih edilmektedir. Bununla beraber endometriozisin şiddetinin artmasıyla IVF başarı şansı da düşmektedir . Endometriozisin medikal tedavisi farklı dozları ve uygulama yollarını kullanan hormonal ilaçları içermektedir ve farklı istenmeyen yan etkileri vardır. Tüm terapötik ilaçlar arasında GnRH analogları (GnRHa) son yıllarda gebelik planlayan kadınlarda en sık kullanılan ajanlar olarak görünmektedir. Hormonal tedavinin endometriozisi tedavi etmediği ancak over fonksiyonlarını baskılayarak semptomları azaltmaya yardımcı olduğu bilinmektedir. IVF öncesi medikal tedavinin pelvik endometriozisli subfertil hastalarda gebelik sonuçlarında iyileşmeye neden olacak endometrial çevre üzerine direkt veya indirekt

etkileri olup olmadığı tartışmalıdır. Diğer yandan hafif endometriozisle ilişkili infertilitede medikal tedavinin etkili olup olmadığını ve konsepsiyonda daha da gecikmeye neden olduğunu kanıtlayan yeterli veri bulunmaktadır . Normal endometrial fonksiyonlara katılan luteinize çatlamamış follikul sendromu (LUF), luteal faz disfonksiyonu, prematur ve multiple lüteinizan hormon artışları gibi tüm durumların endometriozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir . Bu bilgiler IVF öncesi GnRHa tedavisinin subfertiliteye neden olabilen endometriozisle ilişkili endokrin anormallikleri kontrol edebileceği spekülasyonuna inancın artmasına neden olmuştur. Bazı araştırmacılar şiddetli endometriozisi olan kadınlarda IVF siklusuna başlamadan önce uzun süreli GnRHa tedavisinin stimülasyon sonucunu ve gebelik potansiyelini iyileştirdiği ve erken gebelik kayıplarını azalttığını göstermişlerdir . Üç randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde IVF bekleyen endometriozisli kadınlarda tedavi öncesindeki 3-6 ay süreyle GnRHa uygulamasının klinik gebelik oranlarını dört kat arttırdığı görülmüştür . Medikal tedaviyi takiben elde edilen oosit sayısı daha yüksek bulunmuştur. Tüm araştırma sonuçları IVF öncesi uzamış GnRHa tedavilerinin faydalı etkilerine işaret etmektedir. Bu etkilerin daha fazla oosit toplanmasıyla embriyoya mı yoksa endometrium seviyesindeki düzelmelere mi bağlı olduğu gelecek randomize çalışmalarla belirlenecektir.

Endometriozis tanı ve tedavisi için ESHRE kılavuzu, minimal-hafif hastalıkta IUI (Inutero İnseminasyon) ile tedavinin fertilitiyi iyileştirdiğini öne sürmektedir (kanıt1b): sistematik bir derlemeye dayandırılarak KOH(Kontrolli Ovaryan Hiperstimülasyon) ve IUI etkilidir ama stimüle edilmemiş IUI'nin rolü belirsizdir .

Görünen odur ki KOH ve IUI açıklanamayan infertilite tedavisi için iyi yaklaşımlardır fakat endometriozis ilişkili infertiliteyle ilgili olarak çok sayıda değişik görüş ve çok sayıda sonuçsuz çalışma bulunmaktadır.

Bu konu hakkında halen pek çok tartışma bulunsa da, en iyi bireysel tedavi seçeneği için yaş, daha önceden geçirilmiş endometriozis cerrahisi mevcudiyeti, over rezerve durumu, hastanın emosyonel durumu, erkek faktörü, obstetrik öykü gibi ek diğer faktörleri de dikkate alarak belirlenmelidir. Tüm bu enformasyon ve hastalığın doğru evrelendirilmesi ile en doğru tedavi seçeneği belirlenmelidir.

Eşinin sperm parametreleri normal olan tubal faktörü bulunmayan, 40 yaş altı hastalara 3 denemeye kadar KOH'un IUI ile kombinasyonu ile başlanabilecek olan tedavi seçenekleri hastalığın şiddetine, hastanın yaşı ve kaygı durumu da değerlendirildiğinde deneme sayısı 1 veya 2'ye düşürülebilir ve özellikle daha önce endometriozis cerrahisi geçirmiş olan hastalar, adezyonların tubal fonksiyonu bozabileceği şiddetli hastalığı olan olgularda ise doğrudan IVF ile de başlanabilir.

Tubal fonksiyonu bozulmuş, aynı zamanda erkek faktörü de olan ve/veya diğer tedavilerin başarısız olma durumunda endometriozis tanı ve tedavisi için ESHRE kılavuzuna göre IVF uygun bir tedavidir (kanıt düzeyi 2b). Endometriozise bağlı infertilitesi olan hastalardaki IVF ile gebelik oranları, tubal infertilitesi olanlardakine daha düşüktür (kanıt düzeyi 1a)

Barnhart ve ark.'nın 2002'de endometriozis hastaları ve kontrollerindeki gebelik oranları, fertilizasyon-implantasyon oranları, toplanan oosit sayısı ana sonuç ölçütü olarak yaptıkları 22 yayınlanmış çalışmayı içeren meta-analizlerinde kontrollerle karşılaştırıldığında endometriozis hastaları için gebelik oranı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Evre III-IV endometriozisli hastalarla tubal infertilitesi olan vakalarla karşılaştırıldıklarında azalmış gebelik oranları doğrulanmıştır. Hafif endometriozis ile şiddetli hastalığı karşılaştırıldığında gebelik oranları %36lık bir azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak endometriozisin IVF başarı oranlarını azalttığı ve bu durumun hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği şeklinde net bir sonuca varılabilir.

2006'da Sallam ve ark. laparoskopi veya laparotomi ile endometriozis tanısı almış kadınların IVF veya ICSI yapılmadan önce 3-6 ay GnRH agonisti ile tedavi edildiği, 165 hastayı içeren 3 randomize kontrollü çalışmayı içeren bir derleme yayınlamışlardır. Sonuç olarak endometriozisi olan infertil kadınlara IVF yada ICSI öncesinde GnRH agonistlerinin 3-6 aylık bir süre verilmesinin, klinik gebelik olasılığını dört kat arttırdığı bildirilmiştir.

İlerlemiş hastalığı olan, KOH'a kötü cevap veren ve daha önceki başarısız IVF denemeleri olan endometriozisi hastalarında, gebelik şansını arttırmak için oosit donasyon programı başarılı bir alternatif olabilir. Buradaki asıl sorun şiddetli endometriozis hastalarında endometrial reseptivitenin azalıp azalmadığı olabilir.

Endometrial reseptivitenin morfolojik belirtecini 'pinopodları' değerlendiren in vitro deneyler yapılmıştır. Garcia-Velasco ve ark. endometriozisi olan kadınlardaki

pinopod ekspresyonu, endometriozisi olmayanlardakilerle bir fark göstermemiş ve klinik sonuç bakımından bir fark bulunamamıştır. Hormon replasman tedavisi uygulanan endometriozisli hastalarda, pinopod ekspresyonu açısından endometrial reseptivite etkilenmemiş görünmektedir.

Vitrifikasyon oosit kriyoprezarvasyonu için ümit vaat eden bir yöntemdir ve fertilitte korunmasına ihtiyacı olan genç kadınlar için iyi bir fırsat sunmaktadır. Yavaş dondurmadan hızlı dondurmaya kadar mevcut değişik teknikler arasında vitrifikasyon en iyi sonucu sunuyor gibi görünmektedir . Şiddetli endometriozisi olan kadınlara yumurta dondurulması zaten teklif edilmektedir.

KOH ile indüklenen hiperöstrojenemi ile endometriotik lezyonların büyüme riski olduğu hipotezi, yakın geçmişte D'Hooghe ve ark tarafından çürütülmüştür. Araştırmacılar KOH'a bağlı olarak hastalardaki geçici orta seviyede ya da yüksek seviye serum E2 düzeylerine maruziyetin, endometriozis rekürensisi için major bir risk faktörü olmadığı sonucuna varmışlardır. Dolayısıyla, endometriozis için cerrahi ihtiyacı olan bu genç kadınlarda KOH ve yumurta bankacılığı için oosit toplanması ve fertilitte korunması iyi bir seçenek olabilir.

Endometrioması olan infertil kadınların fertilitte durumlarını iyileştirmek için cerrahi gerekliliği klasik olarak kabul görmüş bir tedavi seçeneğidir çünkü bu hastaların over fonksiyonları olumsuz etkilenebilmektedir ve oosit toplanması esnasında da zorluk ve riskler oluşmaktadır ve fakat hangi yolla over rezervine gerçekten zarar verildiği hala kesin olarak bilinmemektedir . Bugün hala endometriomaların tedavisinin başarılı IVF şansını arttırıp arttırmadığı ya da azaltıp azaltmadığı konusunda kesin aydınlatıcı veri bulunmamaktadır . Klinisyenler için asıl belirleyici soru, cerrahinin sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği ve yararlarının risklerinden daha fazla olup olmayacağıdır. Kesin cerrahi ilişkili risklerin yanı sıra bu cerrahi girişimlerin hasta için olan yararını over rezervine olan potansiyel zararı ile dengelemek zorunda olduğumuz bilinmelidir. Birçok çalışma kistektomi sonrasında, özellikle de bilateral endometriomalar için yapılan kistektomi sonrasında, gonadotropinlere karşı over cevabının azalabileceğini düşündürmektedir.

Bazı araştırmacılar endometrioması olan hastaların IVF siklusları üzerine odaklanmışlardır. Endometriozisin hem medikal hem de cerrahi tedavisinin semptomlarda iyileşme sağlamasına rağmen fertilitte potansiyeli üzerine etkileri tartışma

konusudur. Garcia-Valesco ve ark. retrospektif eşleştirilmiş bir olgu kontrol çalışmasında, endometriozisi olan ve herhangi bir tedavi almayan hastalar ile ≥ 3 cm endometriozisi olup da laparoskopik kistektomi yapılan hastaların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Kontrollerle karşılaştırıldığında cerrahi geçiren hastalarda daha fazla gonadotropin ihtiyacı olmuş ve daha düşük pik E2 düzeyleri oluşmuştur. İmplantasyon oranı, düşük hızı ve klinik gebelik açısından kontrol grupları arasında fark saptanmamış. Dolayısıyla, üreme sonucu bakımından, laparoskopik kistektomi herhangi bir fayda sağlamamaktadır şeklinde yorumlanmıştır. Bu nedenle endometriozisi 4cm'den büyük olmayan, asemptomatik hastalarda, daha kısa gebeliğe ulaşma süresi, daha düşük maliyet ve cerrahi risklerden kaçınmak adına ilk tedavi seçeneği olarak KOH ve IVF teklif edilmelidir. Bu hastalara IVF en yüksek gebelik şansını sunmakta ve sıklıkla endometriozis ile ilişkili infertilite tedavisinde tercih edilmektedir. Bununla beraber endometriozisin şiddetinin artmasıyla IVF başarı şansı da düşmektedir. Endometriozisin medikal tedavisi farklı dozları ve uygulama yollarını kullanan hormonal ilaçları içermektedir ve farklı istenmeyen yan etkileri vardır. Tüm terapötik ilaçlar arasında GnRH analogları (GnRHa) son yıllarda gebelik planlayan kadınlarda en sık kullanılan ajanlar olarak görünmektedir. Hormonal tedavinin endometriozisi tedavi etmediği ancak over fonksiyonlarını baskılayarak semptomları azaltmaya yardımcı olduğu bilinmektedir. IVF öncesi medikal tedavinin pelvik endometriozisli subfertil hastalarda gebelik sonuçlarında iyileşmeye neden olacak endometrial çevre üzerine direkt veya indirekt etkileri olup olmadığı tartışmalıdır. Diğer yandan hafif endometriozis ile ilişkili infertilitede medikal tedavinin etkili olup olmadığını ve konsepsiyonda daha da gecikmeye neden olduğunu kanıtlayan yeterli veri bulunmaktadır. Normal endometrial fonksiyonlara katılan luteinize çatlamamış follikul sendromu, luteal faz disfonksiyonu, prematur ve multiple lüteinizan hormon artışları gibi tüm durumların endometriozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bilgiler IVF öncesi GnRHa tedavisinin subfertiliteye neden olabilen endometriozis ile ilişkili endokrin anormallikleri kontrol edebileceği spekülasyonuna inancın artmasına neden olmuştur. Bazı araştırmacılar şiddetli endometriozisi olan kadınlarda IVF siklusuna başlamadan önce uzun süreli GnRHa tedavisinin stimülasyon sonucunu ve gebelik potansiyelini iyileştirdiği ve erken gebelik kayıplarını azalttığını göstermişlerdir. Üç randomize kontrollü çalışmanın meta-analizinde IVF bekleyen endometriozisli kadınlarda tedavi öncesindeki 3-6 ay süreyle GnRHa uygulamasının klinik gebelik

oranlarını dört kat arttırdığı görülmüştür . Medikal tedaviyi takiben elde edilen oosit sayısı daha yüksek bulunmuştur. Tüm araştırma sonuçları IVF öncesi uzamış GnRHa tedavilerinin faydalı etkilerine işaret etmektedir. Bu etkilerin daha fazla oosit toplanmasıyla embriyoya mı yoksa endometrium seviyesindeki düzelmelere mi bağlı olduğu gelecek randomize çalışmalarla belirlenecektir.

Semptomatik kadınlar, cerrahi ile başarılı IVF sonucu şanslarının azalmayacağı şeklinde bilgilendirilebilirler. Cerrahinin riskleri azdır fakat %20-30 gibi bir rekürrens oranını ve bilateral kist çıkarılması sonrasındaki %3'den az POF (prematur ovarian failure) riskini göz önüne almamız gereklidir .

4cm'den daha büyük bir endometrioma varsa oosit toplanması daha zor olacağı, işlem esnasında kistin rüptüre olma riskinin de eklenmesi ve bunun sonucu olarak rüptür, enfeksiyon ve follikul sıvısının kontaminasyon ihtimalinin olduğu aşıkardır. Klinisyenler hastaları yaş, semptomatik olma durumu, önceden geçirilmiş cerrahiler, over rezervi, obstetrik öykü, muhtemel malignite ihtimali gibi faktörleri göze alarak, hastalara ayrı ayrı onlara özel, bireysel tedavi önerilerinde bulunacaklardır.

Sonuç olarak endometriozisin infertiliteye neden olup olmadığına bağlı önemli anlaşmazlıklar varsa da kanıtlar daha çok sebep olduğu yönündedir. Endometriozisin immunolojik, hormonal ve üreme sistemi fizyolojisini değiştirdiğine yönelik önemli ölçüde veri bulunmaktadır. Bu veriler, endometriozisin fekdüiteyi azaltıcı faaliyet mekanizmalarına ilişkin mantıklı hipotezlere yol açmaktadır. Farklı YÜTleri ile endometriozis ile ilişkili infertilite sorunu aşılabilmektedir. Endometriozis hastalarında yumurta donasyon sonuçları azalmadığı için, endometrial reseptivite etkilenmemiş görünmemektedir. YÜT öncesinde cerrahiye düşünürken, her ne kadar dikkatli bir teknik ile over rezervi korunuyor gibi görünse de cerrahi sonrası over rezervinin tehlikeye girebileceği bilinmelidir. Over rezervinin önemli ölçüde tehlikede olduğu düşünülen durumlarda, yumurta bankacılığı önerilebilir. Yakın gelecekte genomik ve proteomik verileri kullanan daha fazla klinik ve temel bilim araştırmaları, bu kafa karıştıran hastalığın hangi temel mekanizmalar ile infertiliteye sebep olduğunu aydınlatacaktır.

2.1.11. Adölesanlarda Endometriozis

Türkiye Endometriyozis Tanı ve Yönetim Kılavuzu 2014’de belirtildiği üzere adölesan dönemde öykü, semptom ve bulgular; ağrının endometriozis ile ilişkili olduğunu düşündürdüğü takdirde, laparoskopi yapılmadan ampirik olarak medikal tedaviye başlanması yönünde tavsiyede bulunmaktadır. Endometriozis olduğundan şüphelenilen adölesanlarda ilk seçenek olarak non-steroid anti-enflamatuar ve/veya kombine oral kontraseptif kullanımı kuvvetle önerilir. Cerrahi ile kesin endometriozis tanısı koyulan adölesanlarda medikal tedavide ve sekonder korunmada önerilen seçenek kombine oral kontraseptiflerdir.

Endometriozis erişkinlerde yaygın olarak siklik pelvik ağrı ile ilişkili olmasına rağmen, adölesanlarda siklik ya da asiklik pelvik ağrı olarak da gözükabilir. Bu ağrı şikayeti bireyin günlük sosyal ve/veya spor aktivitelerine katılımını sınırlandırabilir veya engelleyebilir, okul ve/veya işten sık sık veya uzun süreli devamsız kalmasına sebep olabilir. Endometriozisin menarştan (1-3ay) önce ve 1-5 ay sonra görülebildiğini gösteren raporlar vardır. Kronik pelvik ağrı tipik olarak 3-6 ay süren ağrı olarak tanımlanır ve 13-73 yaş arası kadınlarda %3.8 prevalansa sahiptir . Endometriozis kronik pelvik ağrısı olan adölesanlarda en yaygın patolojik durumdur ve adölesanlarda %25-38 olarak bildirilmiştir . Medikal tedaviye dirençli kronik pelvik ağrısı olan adölesanlarda yapılan laparoskopi ile endometriozis prevalansı %50-70 olarak bildirilmiştir . Pek çok sağlık çalışanı genç kadınlardaki endometriozis semptomlarının farkında olmadıkları için semptomlarla başvuru ve tanı arasında sıklıkla belirgin bir zaman farkı vardır. Endometriozis Derneği verileri hastalığın başlangıcı ve kesin tanısı arasında 9.28 yıl gibi bir gecikmeyi göstermektedir . Gecikmiş tanının sonuçları fiziksel, sosyal ve emosyoneldir . Endometriozis progresif bir hastalık olarak kabul edilir ve gecikmiş cerrahi tanı, cerrahi anında ilerlemiş hastalıkla ilişkili olarak gösterilmektedir . Endometriozis hastalar ve toplum için önemli bir ekonomik yük olarak gösterilmektedir . Adölesanlarda hastalığın tipik prezantasyonuna farkındalık sağlamak ve sağlık çalışanlarına düzgün tanısal ve terapötik yaklaşım sağlayarak erken tanı ve müdahaleyi sağlamak önemlidir. Erken tanı ve tedavi hastalığın ağrı, infertilite, kitle, depresyon gibi uzun dönem etkilerinin iyileşmesinde kritiktir; ileri evre hastalığın uzun dönem ekonomik yükünü azaltır ve etkilenmiş kadınların hayat kalitesini düzeltir.

Endometriozisin Patogenezi Endometriozisli hastaların birinci derece kadın akrabalarının %6.9'nun etkilendiği gözlenmiştir, kontrollerin akrabaları ile yapılan karşılaştırmada bu oran %1'dir ve bu da endometriozis gelişiminde genetik predispozisyon olabileceğini düşündürmektedir . Endometriozisin etyolojisini açıklamak için birçok teori öne sürülmüştür. Hastalığın kaynağının multifaktöryel olması daha muhtemeldir zira bütün prezantasyonlar için tek bir teori sebep olarak gösterilmeye yetmemektedir. 1909'da Meyer çöломik metaplazi teosrisi olarak çöломik (peritoneal) kavitenin farklılaşmamış hücreler içerdiğini veya hücrelerin endometrial dokuya dönüşme yeteneğine sahip olduğunu önermiştir ve bu teori meme gelişimi olan premenarş kızlarda endometriozis varlığını açıklamaya yardımcı olabilmıştır . 1927'de Sampson, endometrial dokunun fallop tüpleri boyunca retrograd menstruasyon ile pelvise yayıldığını önermiştir ve bu teorisini destekleyen kanıtlar da :

Endometriozis pelvisin büyük kısmında çok yaygındır.

Retrograd akımı arttıran kadın genital sistemin obstruktif anomalileri adölesan popülasyondaki endometriozis ile ilişkilidir .

Reproduktif sistemin obstruktif anomalilerinin düzeltilmesi endometriozisin iyileşmesi ile ilişkilidir .

1924'de Halban, endometriozisin lenfatik ve vasküler kanallar boyunca metastaz olabileceğini önermiştir . Bu teori endometriozisin akciğer, deri, beyin gibi pelvis dışı uzak organlarda bulunmasını açıklamaya yardımcıdır. En güzel önerilen teori olan 'hücresele bağışıklık teosrisi': yetersiz hücresele bağışıklığın ektopik endometrial doku proliferasyonuna sebep olduğunu önermektedir .

Endometriozis Tanısı Pelvik Ağrının Değerlendirilmesi Endometriozis erişkin kadınlarda kronik pelvik ağrı, disparoni, dismenore, kompleks pelvik kitle veya infertilite şeklinde ortaya çıkabilir. Adölesanlarda ise daha çok rektal ağrı, siklik olabilen ağrılı defekasyon, konstipasyon, rektal kanama şeklinde bağırsak, hematüri, dizüri, sıkıştırma hissi şeklinde mesane semptomları, siklik yada asiklik pelvik ağrı ile ortaya çıkabilir . Adölesanlarda infertilite ve ovaryan endometriomalar nadirdir.

Endometriozisten şüphelenilen adölesanlarda izlenmesi gereken algoritma detaylı bir anamnez ile başlamalıdır. Ağrının karakteristikleri, başlangıcı, yeri, zamanı,

şiddeti, niteliği, arttırıp hafifleten faktörler, süresi, günlük aktivitelerle etkileşip etkileşmediği öğrenilmelidir. Hastalıkla ilişkilendirilen mesane (dizüri, hematüri, işeme sıklığı), bağırsak (konstipasyon, ağrılı defekasyon, rektal kanama) ilişkili semptomlar, kas-iskelet ağrıları, pelvik enflamatuvar hastalık, gastrointestinal/genitoürolojik durumlar, psikiyatrik durumlar, hastaların özgeçmişlerindeki cerrahi ve medikal tanı ve tedaviler sorgulanmalıdır. Hastaların menstrüel, kontraseptif, jinekolojik, seksüel geçmiş hakkında bilgi alınmalıdır. hastalarda seksüel veya fizksel suistimal öyküsü pelvik ağrı ile ilgili olabilir . Endometriozis ve diğer klinik durumlarla ilgili aile öyküsü sorgulanmalıdır. Özellikle birinci derece akrabalarda endometriozise ait aile öyküsü, hastalarda daha yüksek oranda endometriozis görünme olasılığı ile ilişkilidir . Hastadan ağrısının karakteristiklerini ortaya koymak adına ağrı günlüğü tutması istenmelidir. Hastaların mevcut ağrı şikayetlerinin onların sosyal aktivitelerini engellemesi durumu müdahale gerekliliğini düşündürür. Ballard ve ark. İngiltere’de yürüttükleri bir çalışmada Semptomların hormonal tedavi ile baskılanması durumunun endometriozis hastalarının tanı almasını geciktirdiği sonucuna varmışlardır . Bu çalışma tanının gecikmesi halinde kadınların fiziksel, ruhsal ve sosyal anlamda çeşitli seviyelerde zarar gördüğünü göstermiştir. Bu kadınlar zamanında endometriozis tanısı almaktan fayda görürler, bu sayede durumları tartışabilecekleri ortak bir dil ve özel bir platform sağlar. Hastalara durumlarına özel yönetim stratejileri sağlanır, semptomların kansere bağlı olmadığına ikna olmalarını sağlar ve sosyal aktivitelerini yerine getirmekte yaşadıkları güçlükleri meşrulaştırır. Aldıkları tanı sayesinde bu kadınlar sosyal desteğe de erişim sağlama imkanı bulacaklardır. 4000 endometriozisli hastanın bir araştırmadaki bilgilerinin Endometriozis Derneği tarafından derlenmesi, bu hastaların tanı almadan %47’sinin tanı almadan veya doğru yönlendirilmeden önce beş veya daha fazla kez bir doktor tarafından görüldüğünü tespit etmişlerdir . Semptomları 15 yaşından önce başlayan kadınların endometriozis tanısı almadan önce daha fazla doktor görmeleri (ortalama4.2) daha olasıdır. Araştırmaya göre semptomların başlamasıyla hastalığın tanısı arasındaki ortalama gecikme 9.28 yıl olarak ileri sürülmektedir (Semptomu olan bir kadının doktora başvurması ortalama 4.6 yıldır, başvuru sonrasında hastalığın kesin teşhisi ortalama 4.61 yıldır). Bu hastaların muayenesinde seksüel olarak inaktif adölesanlarda olası konjenital anomalileri daha iyi değerlendirmek için rekto-abdominal muayene tercih edilir. Ek olarak vajinaya bir kültür çubuğu yerleştirilerek konjenitel komplet veya parsiyel obsturiktif anomaliler dışlanabilir. Genital sistem anomalileri

endometriozisi olan hastaların yaklaşık %5'nde mevcuttur . Adölesanlarda erişkinlerin aksine uterosakral nodüleritenin nadir olduğu ve endometriomaya bağlı adneksiyal genişlemenin de nadir olduğu akılda tutulmalıdır. Pelvik ultrason yapısal anomali veya pelvik kitle varlığını saptamada oldukça yararlıdır. Ultrasonografi ile pelvik ağrının ayrıca tanısına giren ovaryan kistler, torsyon ve tümörler gibi diğer sebeplerin saptanmasına yardımcı olabilir. Akut apendisit ayrıca tanısı için kontrastlı BT görüntüleme tercih edilebilir fakat şüpheli endometriozis standart değerlendirmesinin bir parçası değildir. MRI genital sistem anomalilerinin değerlendirilmesinde pahalı fakat mükemmeldir, bunun yanında peritoneal lezyonların saptanmasında ve endometriozis evrelemesinde düşük sensitiviteye sahip olduğu bilinmektedir. Hastalara önerilen laboratuvar testleri öncelikle gebelik testi ve cinsel yolla bulaşan hastalıklara ilişkin testler, üriner sistem enfeksiyonlarını bertaraf etmek amaçlı idrar tetkiki ve idrar kültürü, akut veya kronik enflamatuvar süreçleri değerlendirmek için tam kan sayımı, sedimentasyon bakılmalıdır. Tedavi Başlangıç Ampirik Tedavisi Eğer başlangıç değerlendirmesinde primer dismenore veya endometriozis gibi akut olmayan jinekolojik ağrı kaynağı düşünülürse, başlangıç tedavisi olarak non-steroid antienflamatuvar ilaçlar önerilmelidir. Mümkünse NSAİ şiddetli ağrının beklenen başlangıcından önce kullanılmaya başlanmalıdır. NSAİ tek başına ya da ACOG önerisi uyatınca ovulasyona bağlı hormonal stimülasyonu baskılamak ve menstruel kan akımını azaltmak amaçlı 3 ay düşük doz siklik oral kontraseptiflerle kombine edilerek kullanılabilir. Şayet ağrı bu süre içinde geçmez ise hastada endometriozisi dışlamak amaçlı laparoskopi önerilebilir. 1990'ların başında elde edilen bilgilere göre konvansiyonel medikal tedaviye cevap vermeyen pelvik ağrısı olan adölesanların %69'nda laparoskopide endometriozis bulunmuştur . Cerrahi tedavi kabul etmeyen ve 18 yaş üzerindeki hastalara ampirik GnRH agonist tedavisi önerilebilir. GnRH agonistlerinin kemik dansitesine olan olumsuz etisi nedeniyle 18 yaş altı çocuklara kullanılması önerilmemektedir . Ampirik depo löprolid kronik pelvik ağrısı ve şüpheli endometriozisi olan erişkin hastalarda başarıyla kullanılmıştır . Eğer ağrı bu tedaviye yanıt vermezse endometriozis şüphesi güçlenir ve bu hastalara görsel tanı için laparoskopi uygulanmalıdır.

Hasta ampirik tedaviden fayda görmediği zaman ileri tedavilere geçilmeden önce kesin tanı koyma şarttır ve laparoskopi tanıda gold standarttır. Eğer bir jinekolog laparoskopiyeye karar verdi ise o hasta için sadece diagnostik değil tedavi edici cerrahi

beceriye de sahip olması gerekmektedir. Adölesanlardaki endometriotik implantlar ASRM (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği)'nin sınıflamasında yapılan tanımlamaya göre beyaz, kırmızı ve beyazdır . Peritoneal Alan-Masters pencereleri olarak bilinen periton katlantıları adölesanlarda erişkinlere göre daha yaygındır ve patognomiktir. Endometriotik lezyonlar berrak olarak bulunan, kolay fark edilemeyen parlak peritoneal veziküllerdir. Bu berrak endometriotik lezyonlar Salin sıvısı ile en iyi gözlemlenir . Erişkin ve adölesan endometriotik lezyonlarını karşılaştıran bir çalışmada daha yaşlı implant göstergesi olarak beyaz barut yanığı lezyonlar erişkin hastalarda daha yaygın iken, adölesanlarda görülenler daha çok kırmızı alev lezyonlar şeklinde olmuştur . Endometriotik lezyonların lazer, endokoagulasyon, elektrokoter ile ablasyonu diagnostik laparoskopi esnasında uygulanmalıdır .Evre 1-2 endometriozisi olan 24 hasta ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, pelvik ağrı kontrolü için endometriotik lezyonların destrüksiyonunun eksizyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir . Adölesanlarda ovaryan endometriomlar nadir olmasına rağmen, büyük ovaryan kistler saptanması halinde over dokusu korunmak şartıyla kistektomi uygulanabilir. %38 hastada operasyon sonrası ağrı şikayetinde azalma tespit edilmiştir . Adölesanlarda benzer uygulanmış çalışma bulunmamaktadır.Hastalığın evrelemesi ASRM'nin klasifikasyonuna göre laparoskopi esnasında yapılmalıdır, bu sayede ilerideki takip ve cerrahi uygulamalarda karşılaştırma imkanı ve kolaylığı sağlanmış olur . Laparoskopi esnasında endometriotik lezyona rastlanmadı ise faydası tartışmalı da olsa mikroskopik hastalığın dışlanabilmesi için Douglas poşundan biyopsi uygulanabilir. Postoperatif dönemde hastalığın büyüklüğü ile semptomların şiddetinin korelasyon göstermeyebileceğinin hatırdta tutulması önemlidir .

Cerrahi ablasyon/rezekasyon tek başına hastalığın tedavisi için yeterli değildir; mikroskopik rezidüel hastalık kalabilir ki bu medikal tedavi ile baskılanmalıdır . Sadece cerrahi tedavi alan hastaların %50 kadarında semptomların geri döndüğü belgelenmiştir . Laparoskopi ile hastalığı kesinleşen adölesanlar doğurganlığını tamamlayana kadar veya fertilitate arzusu kalmayana dek medikal tedavi almalıdır . Tedavinin amacı ağrıdan maksimum kurtulma sağlamakve bu şekilde kişinin sosyal, sportif günlük aktivitelere katılımını arttırmaktır. Ağrı kontrolünde güncel en etkili metodlar kontinü OKS veya GnRH agonistleri ile ovulasyonun baskılanmasıdır. Kontinü OKS tedavisinin ek olarak ovulasyonu baskılamak suretiyle ve desidualizasyonu sağlayarak sonradan endometrial

dokuda atrofiye yol açarak, hastalığın progresyonunun önlenmesi veya yavaşlaması potansiyeline sahiptir . Adölesan hastalarda kontinü OKS tedavisi ilk seçenektir fakat bu tedaviye rağmen sebat eden ağrı durumunda hasta 16 yaşından büyükse noretindronasetat add-back tedavisiyle birlikte GnRH agonistleri ideal bir seçenek olacaktır . GnRH agonistlerinin kemik dansitesini azaltma,normal kemik formasyonunu kötü etkileme potansiyelinden dolayı adölesan hastalar için kullanımlarında add-back terapi unutulmamalı ve 16 yaşından küçükler için rutin kullanılmamaktadır.

Devamlı hormon tedavisi tipik olarak iyi tolere edilir ve güvenli ve etkili bulunmaktadır , fakat uzun dönem kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Hormonal hap seçiminde, monofazik progestin-dominant oral kontraseptiflerin her gün düzenli ve aynı saate alımı ile amenoreyi daha etkili bir şekilde sağlayacaktır. Hastalar her yıl ortalama 4 kez kırılma kanaması görebileceklerine dair bilgilendirilmelidirler. Eğer kırılma kanamaları sayısı yılda 4 den fazla oluyorsa farklı bir monofazik progestin dominant hapa geçilebilir. Ayrıca anovulasyon ve amonere sağlamak için kontinü (3 haftada bir değiştirilerek) NuvaRing kullanımı önerilebilir.

Şayet hastada istenilen ölçüde ağrı kontrolü sağlanamıyorsa yada kombine OKS tedavisi ile tolere edilemeyen ara kanamalar oluyorsa tipik olarak her 3 ayda bir 11.25mg IM depo löprolid asetat kullanımı tercih edilebilir. 2 dozdan sonra hastaların %90ndan fazlasında amenore gelişir . Tedavinin 6.ncı ayından sonra add-back tedavi ilavesi ya da kombine OKS, Nuvaring tedavisine dönme düşünülmelidir. GnRH agonist tedavisine devam etmek isteyen hastalara tedavi başlangıcından 6-9 ay sonra bazal kemik dansite ölçümü yapılmalıdır ve normal olduğu takdirde tedavinin devam ettiği süre boyunca her 2 yılda 1 tekrarlanmalıdır.Hastalar add-back tedavilerine ek olarak günlük D vitamini ve 1200mg Ca almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Uzun dönem GnRH agonist tedavisinin kemik dansitesini korumak adına add-back tedavi ile beraber Ca ve D vitamini kullanımı önerisi literatürde gösterilmiştir . Naferelin alternatif bir GnRH agonistidir dozu günde intranazal 2 kez bir puf şeklindedir. Nasal sprey kullanımına adölesanların uyumu sanıldığı aksine iyi değildir. En yaygın yan etkileri ise sıcak basması uyumada güçlük, baş ağrısıdır. Yüksek olmayan dozlarda östrojen (önerilen doz noretindron asetat 5 mg/gün, medroksiprogesteron asetat (5mg) ile Add-back tedavinin kullanılması durumunda ilacın etkinliği azalmadan yan etkilerinin hafifletilmesi sağlanabilir Noretindron asetat diğer tedavi seçeneklerine kıyasla daha

fazla hasta memnuniyeti sağlar. Tedavi rejimleri noretindron asetat 15mg/gün, medroksiprogesteron asetat 30-50mg/gün veya her 1-3 ayda bir IM 150mg depo MPA içermektedir. Ovulasyonun baskılanması için kullanılan yüksek progestin dozları iyi tolere edilememektedir. Adölesanlarda görülen en sık yan etkiler akne, baş ağrısı, emosyonel labilite, sıvı retansyonu, düzensiz menstrüasyonları içermektedir. Düşük yan etki profilinden dolayı sadece progestin tedavisi, kontinü OKS tedavisini tolere edemeyen yada kullanımda kontraendikasyon bulunanlarda tercih edilmektedir. Intramuskuler tedaviye başlamadan önce oral tedavi başlanması önerilir ki bu şekilde herhangi bir yan etki gözlenmesi durumunda gerekirse tedavi hızla kesilebilecektir. Depo MPA'ın uzun dönem kullanımının kemik dansitesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir, bu nedenle bu hastalara kemik dansitometre monitorizasyonu önerilmektedir. Danazol 17 alfa metinil testosteron türevidir. Bir çok çalışma etkinlik olarak GnRH analogları ile eşdeğer olarak bulmuştur. Danazol endometrioziste kanıtlanmış etkisine rağmen serbest testosteron artışına bağlı gelişen belirgin androjenik etkiler, kilo kaybı, kas ağrıları depresyon, akne, hirsutizm, azalmış meme boyutu, irreversible ses kalınlaşması, deri döküntüleri gibi kabul edilemez yan etki profili nedeniyle adölesanlarda kullanılamaz. Ek olarak danazol HDL de azalma, artmış insulin rezistansı ile kötü metabolik profille ilişkilidir.

Erken müdahalenin gelecekteki fertilitate sonuçları ve hayat kalitesini olumlu etkilediği düşünülecek olursa, endometriozis hastası olan adölesanlarınuzun dönem takip çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

3. MATERİYAL METOD

Çalışmamıza 2015-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji polikliniğine herhangi bir şikayet ile veya kontrol amacıyla başvuru yapmış 18-45 yaş aralığında hastalardan etik kurul izinlerinin alınmasını takiben hastane elektronik veri tabanı sistemi ve hasta arşiv dosyaları kullanılarak retrospektif olarak taranmak üzere :

Hikayesinde geçirilmiş laparoskopik veya laparotomik kistektomi hikayesi mevcut olan operasyon patoloji raporu endometrioma olarak kayıt altına alınmış hastalar,

Adneksiyal kitle nedeni ile pelvik MRI ile görüntülenen, kistik yapının endometrioma olarak raporlandığı hastalar ,

ESHRE VE ASRM Guideline kriterleri esas alınarak yapılan değerlendirmede klinik bulguların ve yapılan muayenesinde TVUSG ve/veya TRUSG ve/veya TAUSG ile endometrioma tanısı koyulan hastalar ,

Seçilerek ; bu hastalardan cerrahi seçenek sunulsa dahi medikal tedavi opsiyonunu seçerek onamı alınmış; kontraendikasyonu olmayan hastalara siklik dionejest (Visanne) veya 2 mg dionejest ile kombinlenmiş 0.03 mg etinilestradiol (Dinelle) veya 2 mg dionejest ile kombinlenmiş estradiol valerat (Qlarista) olarak iki ayrı grup oral kontraseptif tedavi başlanması planlanarak Ca-125/AMH değerlerinin ve pelvik ağrılarının VAS ölçütü ile kayıt altına alındığı hastalar ayrıldı.

Bu ayrılan grup arasında hastalara önerilen tedavi protokolüne uyum göstererek 6 ay sonraki kontrol muayenesi için başvuru yaparak tekrar muayene, Ca-125/AMH ve VAS ile pelvik ağrı değerlendirilmesi yapılabilen hastalar esas alındı.

Hastaların adneksiyel kitle değerlendirmelerinde doppler ile patolojik kanlanma ve/veya papiller çıkıntı, hiperekojenite benzeri malignite lehine değerlendirilebilecek heterojen bulguların olmadığına, minimal şüphe varlığı olan Ca-125 yüksekliği olan hastaların hepsinin jinekolojik onkoloji polikliniğinden ekartasyon değerlendirilmesinin kayıt altına alınmış olduğuna dikkat edildi

Çalışmaya esas oluşturan hasta gruplarında;

1. Tedavi öncesi Ca-125/AMH değerleri eksik olan veya pelvik ağrısı VAS skormalamas ile değerlendirilmemiş hastalar

2. Medikal tedavinin ve klinik bulguların değerlendirilmesi amacı için önerilen 6. ay muayene kayıtları mevcut olmayan hastalar

3. 6.ay muayene kayıtlarında Ca-125/AMH ve/veya VAS ile pelvik ağrı skorlaması kayıt altına alınmamış hastalar

4. Otoimmün hastalık, malignite, hematolojik hastalıklar vb ciddi ağır sistemik hastalığı olan morbiditesi yüksek hastalar

5.Yapılan muayenesinde ve/veya yapılan görüntülemesinde ve/veya hikayesinde derin pelvik endometriozis bulgusu olan hastalar

6.Son 6 ay içinde GnRH analogu ve/veya son 3 ay OKS tedavisi almış hastalar

7.Pelvik ağrı skorlaması değerlendirmesine engel olabilecek mental/psikiyatrik hastalığı ve/veya nöropati bulguları olan olan veya pelvik ağrı skorlamasının yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlanmasına neden olabilecek fibromyalji benzeri hastalığı olanlar

8.Ca-125 değerinin yanlış yüksekliğine neden olabilecek sistemik hastalığı olan hastalar

9.AMH değerlerinin değerlendirilmesinde hataya neden olabilecek şekilde ovaryan yetmezlik bulguları gösteren hastalar

10.Tedavi protokolüne önerilen protokolde uyum göstermemiş

10.a.Önerilen medikal tedaviyi önerildiği kontinü şekli ile kullanmamış hastalar

10.b.Önerilen medikal tedaviyi 6 ay boyunca düzenli kullanmamış hastalar

10.c.Önerilen medikal tedaviyi klinik bulguların augmentasyonu ve/veya yapılan muayenede akut değişiklikler nedeni ile veya benzer başka herhangi bir gerekçe ile devam ettirmeyerek başka bir medikal tedavi veya cerrahi tedavi opsiyonunu seçmiş hastalar

10.d.Önerilen tedaviyi ilaç uyumu gösteremeyerek ilaç yan etki vb şikayetler ile bırakmış hastalar dışlandıktan sonra taranan arşiv kayıtlarından her bir ilaç gurubu için

20 şer hasta gruplanarak çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak toplam 60 hastanın verisi çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya uygun olan hastaların hastane veri tabanında ve arşiv dosyalarında kayıtlı olan sosyo-demografik bilgileri biyokimyasal parametreleri vb bilgileri de kayıt altına alındı.

Çalışmamız Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinic Practice) ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma, Medyan) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerde normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Tek yönlü (One way) Anova testi normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 24.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Bağımsız örnekler (Independent samples) t testi , grup içi karşılaştırmalarında ise Eşlenik örnekler (Paired samples) t testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Tablo 5: İlaç gruplarına göre kişisel özellikler

		Visanne		Dianelle		Qlarista		p
		n	%	n	%	n	%	
Eğitim Düzeyi	Okur-yazar	2	%10,0	3	%15,0	2	%10,0	0,285
	İlkokul	4	%20,0	1	%5,0	1	%5,0	
	Ortaokul	3	%15,0	8	%40,0	3	%15,0	
	Lise	5	%25,0	7	%35,0	9	%45,0	
	Üniversite Okuyor	3	%15,0	1	%5,0	2	%10,0	
	Üniversite Mezunu	3	%15,0	0	%0,0	3	%15,0	
BMI Grup	Zayıf	1	%5,0	0	%0,0	1	%5,0	0,792
	Normal	10	%50,0	7	%35,0	6	%30,0	
	Hafif Kilolu	5	%25,0	8	%40,0	8	%40,0	
	Obez	4	%20,0	5	%25,0	5	%25,0	
Aile Öyküsü	Yok	13	%65,0	17	%85,0	15	%75,0	0,344
	Var	7	%35,0	3	%15,0	5	%25,0	
Alışkanlık	Yok	7	%35,0	11	%55,0	6	%30,0	0,233
	Var	13	%65,0	9	%45,0	14	%70,0	
Sigara	Var	6	%30,0	8	%40,0	6	%30,0	0,741
	Yok	14	%70,0	12	%60,0	14	%70,0	
Alkol	Var	1	%5,0	0	%0,0	0	%0,0	0,362
	Yok	19	%95,0	20	%100,0	20	%100,0	
Kahve	Var	11	%55,0	5	%25,0	11	%55,0	0,089
	Yok	9	%45,0	15	%75,0	9	%45,0	
Yaş	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	0,732	
	29,800	7,252	30,600	8,444	31,800	8,345		

İlaç grupları arasında Eğitim Düzeyi, BMI, Aile Öyküsü, Alışkanlık, Sigara, Alkol, Kahve tüketimi ve yaş açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 6: İlaç gruplarına göre şikayet dağılımı

		Visanne		Dianelle		Qlarista	
		n	%	n	%	n	%
Şikayet	Adet Duzensizligi	1	%5,0	2	%10,0	3	%15,0
	Adet Duzensizligi Disparoni	0	%0,0	0	%0,0	1	%5,0
	Adet Duzensizligi+adn. Kitle	0	%0,0	1	%5,0	0	%0,0
	Adet Duzensizligi+agrı	1	%5,0	0	%0,0	0	%0,0
	Adn Kitle	4	%20,0	4	%20,0	5	%25,0
	Adneks Kitle + 2.5yıl Infrtilte	1	%5,0	0	%0,0	0	%0,0
	Agrı	5	%25,0	4	%20,0	3	%15,0
	Agrı, Adet Duzensizligi	1	%5,0	1	%5,0	0	%0,0
	Dismenore	1	%5,0	1	%5,0	2	%10,0
	Dismenore Disparoni	0	%0,0	0	%0,0	1	%5,0
	Disparoni	1	%5,0	1	%5,0	1	%5,0
	Infertilite 1 Yıl	1	%5,0	1	%5,0	1	%5,0
	Infertilite 2 Yıl	0	%0,0	1	%5,0	1	%5,0
	Kontrol	3	%15,0	3	%15,0	1	%5,0
	Menometroraji	0	%0,0	1	%5,0	1	%5,0
Post Koital Kanama	1	%5,0	0	%0,0	0	%0,0	

Kullandığı ilaç visanne olan hasta grubunun 1'i (%5,0) adet düzensizliği, 1'i (%5,0) adet düzensizliği+ağrı, 4'ünün (%20,0) adneksiyal kitle, 1'i (%5,0) adneksiyal kitle + 2.5yıl infertilite, 5'i (%25,0) ağrı, 1'i (%5,0) ağrı, adet düzensizliği, 1'i (%5,0) dismenore, 1'i (%5,0) disparoni, 1'i (%5,0) infertilite 1 yıl, 3'ünün (%15,0) kontrol, 1'i (%5,0) post koital kanama ile başvurduğu tespit edilmiştir.

Kullandığı ilaç dianelle olan hasta grubunun şikayet dağılımı ; 2'si (%10,0) adet düzensizliği, 1'i (%5,0) adet düzensizliği+adneksiyal kitle, 4'ünün (%20,0) adneksiyal

kitle, 4'ünün (%20,0) ağrı, 1'i (%5,0) ağrı, adet düzensizliği, 1'i (%5,0) dismenore, 1'i (%5,0) disparoni, 1'i (%5,0) infertilite 1 yıl, 1'i (%5,0) infertilite 2 yıl, 3'ünün (%15,0) kontrol, 1'i (%5,0) menometrorajı olarak tespit edilmiştir.

Kullandığı ilaç qlarista olan hasta grubunun 3'ünün (%15,0) adet düzensizliği, 1'i (%5,0) adet düzensizliği+disparoni, 5'i (%25,0) adneksiyal kitle, 3'ünün (%15,0) ağrı, 2'si (%10,0) dismenore, 1'i (%5,0) dismenore+disparoni, 1'i (%5,0) disparoni, 1'i (%5,0) infertilite 1 yıl, 1'i (%5,0) infertilite 2 yıl, 1'i (%5,0) kontrol, 1'i (%5,0) menometrorajı şikayeti olduğunu söylemiştir.

Tablo 7: İlaç gruplarına göre sağlık bulguları

		Visanne		Dianelle		Qlarista		p
		n	%	n	%	n	%	
Menars Yaşı	11	4	%20,0	4	%20,0	4	%20,0	0,965
	12	3	%15,0	6	%30,0	6	%30,0	
	13	3	%15,0	4	%20,0	3	%15,0	
	14	5	%25,0	3	%15,0	4	%20,0	
	15	4	%20,0	3	%15,0	2	%10,0	
	16	1	%5,0	0	%0,0	1	%5,0	
Mens Düzeni	Düzensiz	9	%45,0	9	%45,0	11	%55,0	0,766
	Düzenli	11	%55,0	11	%55,0	9	%45,0	
İnfertilite	Yok	16	%80,0	14	%70,0	15	%75,0	0,766
	Var	4	%20,0	6	%30,0	5	%25,0	
İnfertilite	Primer	4	%100,0	3	%50,0	3	%60,0	0,241
	Sekonder	0	%0,0	3	%50,0	2	%40,0	
Parite	Nullipar	10	%50,0	7	%35,0	6	%30,0	0,525
	Multipar	9	%45,0	9	%45,0	10	%50,0	
	Virgo	1	%5,0	4	%20,0	4	%20,0	
Ağrı Şikayeti Nedeniyle İş Kaybı	Yok	13	%65,0	12	%60,0	12	%60,0	0,932
	Var	7	%35,0	8	%40,0	8	%40,0	
Operasyon	Yok	13	%65,0	14	%70,0	12	%60,0	0,803
	Var	7	%35,0	6	%30,0	8	%40,0	
Mrı Bulgusu	Yok	14	%70,0	16	%80,0	14	%70,0	0,711
	Var	6	%30,0	4	%20,0	6	%30,0	
		Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	0,535
	Menars Yaşı	13,250	1,585	12,750	1,372	12,850	1,496	
	Mens Kaç Gün	5,550	2,212	5,550	2,460	5,250	2,593	0,903

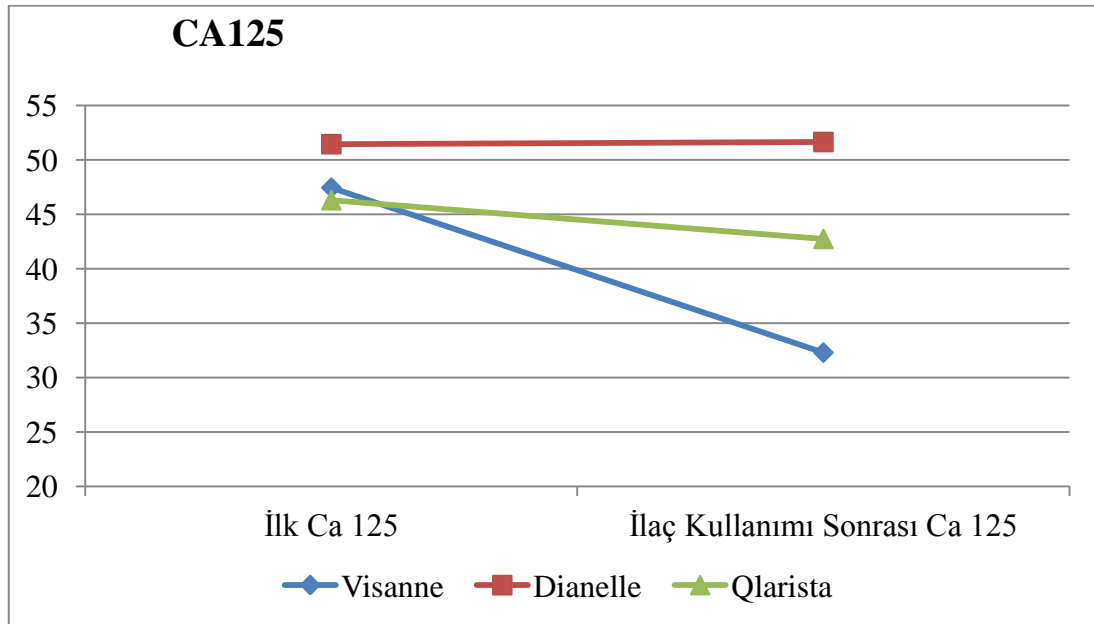
İlaç grupları arasında Menars yaşı, Mens düzeni, Mens kaç gün, İnfertilite, Primer- Sekonder, Parite, Ağrı şikayeti nedeniyle iş kaybı, Operasyon, MRI Bulgusu açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 8: İlaç gruplarına göre Ca-125 düzeylerinin değişimi

	Visanne		Dianelle		Qlarista		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
İlk Ca 125	47,450	25,258	51,450	45,958	46,300	22,813	0,875
İlaç Kullanımı Sonrası Ca 125	32,300	14,087	51,650	88,650	42,750	38,555	0,558
p	0,001		0,984		0,669		

İlaç grupları arasında İlk Ca-125 ve İlaç Kullanımı Sonrası Ca 125 düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Visanne ilaç grubunda; İlk Ca 125 düzeyine göre İlaç Kullanımı Sonrası Ca-125 düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001<0,05$). Dianelle ve Qlarista ilaç gruplarında; ilk Ca-125 düzeyine göre ilaç kullanımı sonrası Ca-125 düzeyinde meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0,05$).



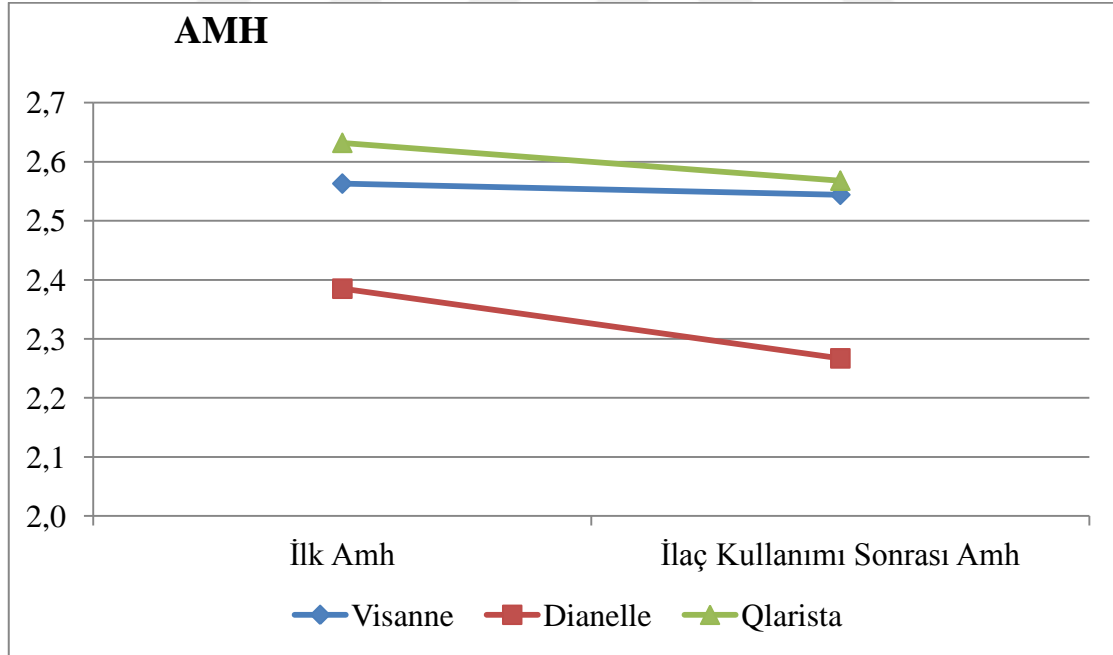
Grafik 1: Ca-125 verileri

Tablo 9: İlaç gruplarına göre AMH düzeylerinin değişimi

	Visanne		Dianelle		Qlarista		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
İlk AMH	2,563	1,267	2,385	0,968	2,632	1,189	0,782
İlaç Kullanımı Sonrası AMH	2,544	1,277	2,267	1,066	2,568	1,209	0,673
p	0,783		0,062		0,357		

İlaç grupları arasında İlk AMH ve İlaç Kullanımı Sonrası AMH düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Visanne, Dianelle ve Qlarista ilaç gruplarında; İlk AMH düzeyine göre İlaç Kullanımı Sonrası AMH düzeyinde meydana gelen değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).



Grafik 2: AMH verileri

Tablo 10: İlaç gruplarına göre VAS düzeylerinin değişimi

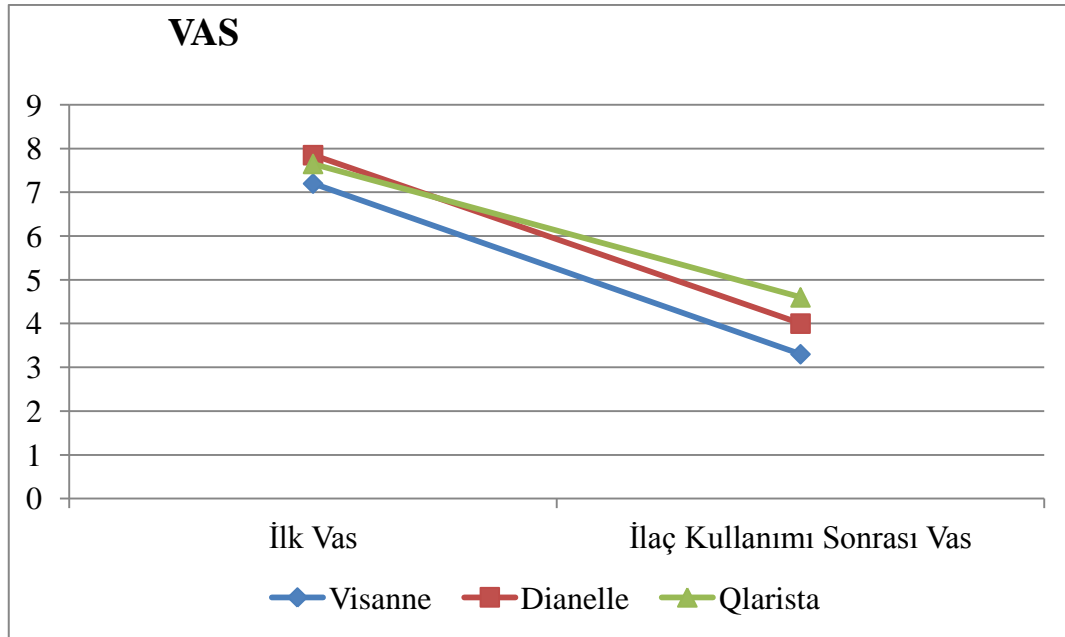
	Visanne		Dianelle		Qlarista		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
İlk Vas	7,200	2,462	7,850	2,207	7,650	2,231	0,660
İlaç Kullanımı Sonrası Vas	3,300	2,003	4,000	2,575	4,600	2,761	0,257
p	0,000		0,000		0,000		

İlaç grupları arasında İlk VAS ve İlaç Kullanımı Sonrası VAS düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Visanne ilaç grubunda; İlk VAS düzeyine göre İlaç Kullanımı Sonrası VAS düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000<0,05$).

Dianelle ilaç grubunda; İlk VAS düzeyine göre İlaç Kullanımı Sonrası VAS düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000<0,05$).

Qlarista ilaç grubunda; İlk VAS düzeyine göre İlaç Kullanımı Sonrası VAS düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,000<0,05$).



Grafik 3: VAS verileri

Tablo 11: İlaç gruplarına göre TVUSG (mm²) bulgularının değişimi

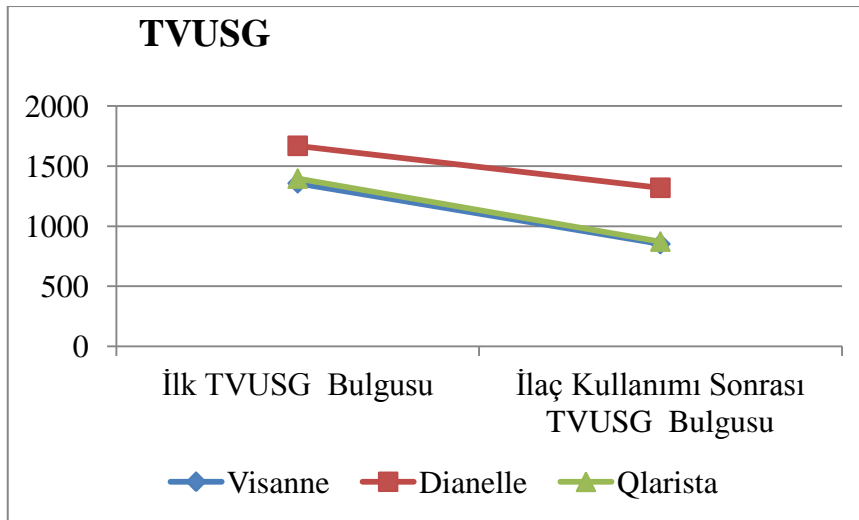
	Visanne		Dianelle		Qlarista		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	Ort	Ss	
İlk TVUSG Bulgusu	1357	900	1669	1079	1396	1272	0,620
İlaç Kullanımı Sonrası TVUSG Bulgusu	851	1007	1320	1111	872	1138	0,313
p	0,012		0,020		0,002		

İlaç grupları arasında İlk VAS ve İlaç Kullanımı Sonrası TVUSG bulguları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Visanne ilaç grubunda; İlk TVUSG bulgusuna göre İlaç Kullanımı Sonrası TVUSG bulgusunda meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,012<0,05$).

Dianelle ilaç grubunda; İlk TVUSG bulgusuna göre İlaç Kullanımı Sonrası TVUSG bulgusunda meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,020<0,05$).

Qlarista ilaç grubunda; İlk TVUSG bulgusuna göre İlaç Kullanımı Sonrası TVUSG bulgusunda meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002<0,05$).



Grafik 4: TVUSG bulguları

Tablo 12: İlaç gruplarına göre TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim

		Visanne		Dianelle		Qlarista		p
		n	%	n	%	n	%	
TVUSG Bulgusunda Değişim	Kist Yok Oldu	3	%15,0	0	%0,0	5	%25,0	0,108
	Kist Küçüldü	16	%80,0	15	%75,0	11	%55,0	
	Kist Aynı Kaldı	0	%0,0	0	%0,0	1	%5,0	
	Kist Büyüdü	1	%5,0	5	%25,0	3	%15,0	
Ca-125	Değişim Yok	0	%0,0	1	%5,0	0	%0,0	0,729
	Düşüş	18	%90,0	17	%85,0	18	%90,0	
	Artış	2	%10,0	2	%10,0	2	%10,0	
AMH	Düşüş	12	%60,0	13	%65,0	10	%50,0	0,619
	Artış	8	%40,0	7	%35,0	10	%50,0	
VAS	Değişim Yok	0	%0,0	1	%5,0	1	%5,0	0,540
	Düşüş	20	%100,0	19	%95,0	18	%90,0	
	Artış	0	%0,0	0	%0,0	1	%5,0	

İlaç grupları arasında TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında durumları açısından anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 13: Aile hikayesi(hx) pozitif olanlar (n=15 kişi) arasında TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim

	İlk		İlaç Kullanımı Sonrası		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Ca 125	60,000	57,495	59,067	101,463	0,948
Amh	2,370	1,404	2,285	1,458	0,219
Vas	7,930	1,831	4,330	2,024	0,000
Tvusg Bulgusu	1129,960	1095,286	579,200	601,881	0,006

Aile hx pozitif olanlar hasta grubunda ilaç kullanımı sonrası VAS ve TVUSG bulgularında meydana gelen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 14: Primer infertil olan(n=10) hasta grubu arasında TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim

	İlk		İlaç Kullanımı Sonrası		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Ca 125	45,100	15,502	35,900	19,919	0,033
Amh	1,786	1,217	1,714	1,381	0,563
Vas	6,900	2,234	3,500	1,650	0,000
Tvusg Bulgusu	1659,300	1136,922	1008,800	945,573	0,003

Primer infertilite Şikayeti mevcut olan hasta grubunda ilaç kullanımı sonrası Ca - 125, VAS ve TVUSG bulgularında meydana gelen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 15: Dismenore Şikayeti olan (n=5 kişi) hasta grubunda TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim

	İlk		İlaç Kullanımı Sonrası		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Ca 125	47,000	8,888	35,400	2,881	0,023
Amh	2,544	1,102	2,454	1,248	0,561
Vas	7,800	2,049	4,400	2,608	0,005
Tvusg Bulgusu	1169,200	618,145	1083,200	622,905	0,605

Dismenore Şikayeti olan hastalarda ilaç kullanımı sonrası Ca-125, VAS düzeylerinde meydana gelen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 16: Disparoni şikayeti olan (n=5 kişi) hasta grubunda TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim

	İlk		İlaç Kullanımı Sonrası		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Ca 125	43,200	14,601	38,200	19,677	0,241
Amh	2,248	1,167	2,022	1,215	0,004
Vas	9,000	2,236	5,800	2,683	0,035
Tvusg Bulgusu	1919,200	1146,509	1320,000	742,967	0,141

Disparoni şikayeti mevcut olan hastalarda ilaç kullanımı sonrası AMH, VAS düzeylerinde meydana gelen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 17: Menometroraji şikayeti olan (n=29 kişi) hasta grubunda TVUSG, Ca-125, AMH ve VAS bulgularında değişim

	İlk		İlaç Kullanımı Sonrası		p
	Ort	Ss	Ort	Ss	
Ca 125	57,414	43,751	55,103	78,372	0,802
Amh	2,208	1,181	2,142	1,249	0,254
Vas	7,830	2,189	4,100	2,455	0,000
Tvusg Bulgusu	1654,120	1186,001	1338,140	1348,774	0,036

Menometroraji şikayeti olan hastalarda ilaç kullanımı sonrası VAS ve TVUSG bulgularında meydana gelen düşüşler istatistiksel olarak anlamlıydı.

5. TARTIŞMA

Semptomatik endometriozis medikal tedavisi ovulasyonu inhibe ederek, serum östrodiol seviyelerini düşürerek ve uterin kan akımını süprese ederek etki eder. Birçok ilaç ; benzer etki büyüklüğü ile etki mekanizmasından bağımsız olarak ağrı giderilmesi amacı ile kullanılır. Endometriozis tedavisinde kullanılan ilaçların etki büyüklükleri benzer olsa da güvenilirlikleri, tolere edilebilirlikleri, ve maliyetleri birbirlerinden farklıdır. Endometriozisin küratif bir tedavisi yoktur ve tedavi süresi yıllar boyu devam edebilir.

Endometriozis medikal tedavisinde kullanılan ilaçları ikiye ayırarak; KOK ve birçok progestini düşük maliyetli olanlar; DNG ve GnRH agonistlerini de yüksek maliyetli olarak kategorize edebiliriz.

Endometriozis tedavi opsiyonları ile ilgili literatür değerlendirildiğinde kombine oral kontraseptiflere dair dataların; tedavilerin randomize olmayan dağılımı, tedavi gizliliğinin olmayışı ve birçok çalışmada plasebo kolunun olmayışı nedenleri ile düşük kalitede olduğu gözlenirken bunun aksine GnRH analogları-antagonisleri ve dienogest ile ilgili çalışmaların yüksek kalitede olduğu görülmektedir. Bunun nedeni; ilaç endüstrisinin yüksek maliyetli çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmaları (RCT) ucuz kombine oral kontraseptiflerin kontrasepsiyon dışı endikasyonları için değil endüstriye kazandırılacak yeni yüksek maliyetli ilaçlar için yapması olarak açıklanabilir. Bu yüzden ilaç endüstrileri tarafından desteklenmeyen çalışma grupları ve bağımsız araştırmacılar yüksek maliyetli RCT'ler yerine gözlemsel çalışmalar ile literatüre katkıda bulunduğu için KOK'lar ile ilgili çalışmalar zayıf kanıt niteliğinde kalmaktadır. Bu yüzden ki endüstrinin bu kadar az ilgi duyduğu bir ilacın endometriozis tedavisi için ruhsatsız olması şaşırtıcı değildir. Ancak herşeye rağmen birçok yetkili bilimsel organizasyon tarafından endometriozis ilk basamak tedavisi olarak KOK önerilmektedir. Özellikle NICE'in güncel rehberi (Kasım 2017) NG73 önerilerinde 37. öneride belirtildiği üzere endometriozis şüphesinde, kesin tanıda ve tekrarlayan endometriozis tedavisinde KOK veya progestojen benzeri hormonal tedavi öner ifadesi yer almaktadır.

Literatüre değerlendirdiğimizde; Jensen ve ark. tarafından yürütülen sistematik araştırmada (review) 18 çalışma incelenmiş 5 tanesi tam veya kısmen endüstri destekliken kalan 13 tanesi (%72) bağımsız gruplar tarafından yapılmış sadece 1 çalışma RCT olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre kombine hormonal tedavilerin siklik veya kontinü kullanımlarının endometriozis ilişkili ağrının azaltılmasında istatistiksel olarak anlamlı ve önemli ölçüde etkili olduğu ortaya konulmuştur. Endometriozis tanılı hastaların 2/3 kadarı KOK kullanımından memnun gözükmektedir.

Semptomatik endometriozis tanılı kadınlar arasında Harada ve ark. 4*17 tarafından yapılan büyük, çok merkezli, plasebo-kontrollü RCT çalışma da düşük doz KOK tedavisinin sadece dismenoreyi değil menstürel olmayan ağrıları ve derin dispareni şikayetlerini de iyileştirdiği gösterilmiştir. 2017 yılında Fertil Steril’de yayınlanan bu çalışma ile tablo ile dokumente edildiği gibi 1996 -2017 yılları arasında semptomatik endometriozis tedavisinde östrojen-progestin tedavi memnuniyetini değerlendirilen diğer çalışmaların büyük çoğunluğu desteklenerek; OK tedavisi ile ciddi ölçüde tedavi memnuniyetinin sağlanabileceği kanıtlanmıştır.

Tablo 18: Semptomatik endometriozis tedavisinde östrojen-progesteron tedavi memnuniyetinin 1996-2017 yılları arasındaki literatür taraması ile değerlendirilmesi

Kaynak	Çalışma dizaynı	Hasta sayısı	Tedavi	Karşılaştırıcı	Süre	Memnuniyet oranı
Vercellini ve ark. 1996 (264)	RCT	80	DMPA 150 mg intramüsküler enjeksiyon /3ay	Siklik düşük doz monofazik OK EE 0.02+desogestrel 0.15 mg/gün +danazol 50mg/gün her 28 günlük siklusun 21 günü için	12 ay	DMPA memnuniyeti daha yüksek % 73 OK % 58
Vercellini ve ark. 2002 (217)	RCT	90	Kontinü düşük doz monofazik OK EE 0.02+desogestrel 0.15 mg/gün	Siproterone asetat 12.5 mg/gün	6 ay	Az bir fark ile % 73 ile Siproterone asetat OK % 67
Vercellini ve ark. 2003 (228)	Prospektif self kontrollü çalışma	50	Kontinü düşük doz monofazik OK EE 0.02+desogestrel 0.15 mg/gün	YOK	2 yıl	% 80 memnuniyet

Tablo 18: Semptomatik endometriozis tedavisinde östrojen-progesteron tedavi memnuniyetinin 1996-2017 yılları arasındaki literatür taraması ile değerlendirilmesi (Devamı)

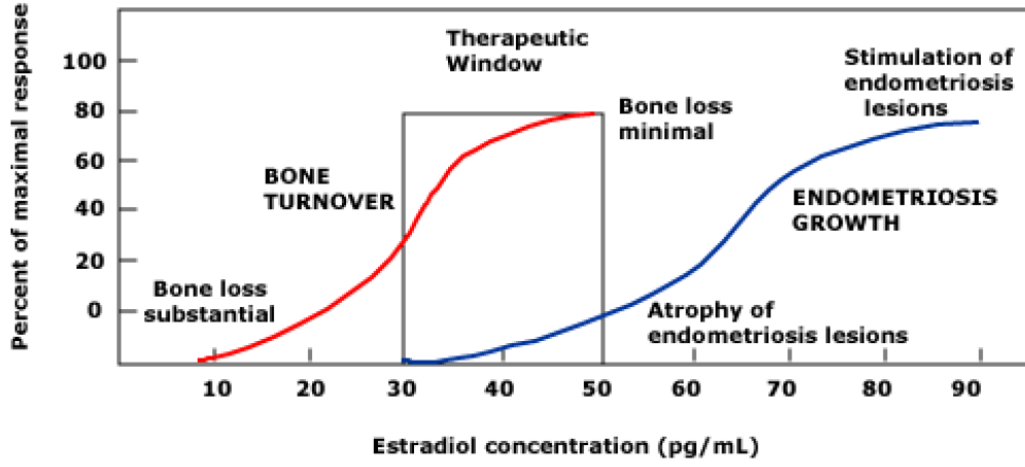
Kaynak	Çalışma dizaynı	Hasta sayısı	Tedavi	Karşılaştırıcı	Süre	Memnuniyet oranı
Vercellini ve ark. 2005 (218)	RCT	90	Kontinü düşük doz monofazik OK EE 0.01+siproterone asetat 3mg/gün	NETA 2.5mg/gün		NETA tedavisinde % 73 ile %62 OK tedavisine kıyasla daha yüksek memnuniyet
Vercellini ve ark. 2010 (224)	Hasta seçimli çalışma	207	Vajinal ring EE 15ug+etonorgestrel 120ug	Transdermal yama EE 20ug+norelgestromin 150ug	12 ay	Vajinal ring ile % 71 oranla daha yüksek memnuniyet dermal yama oranı %48
Cheewadhana raks ve ark. 2012 4....23 (265)	RCT	84	DMPA 150mg intramüsküler enjeksiyon/3 ay	Kontinü yarı doz monofazik OK EE 0.03mg+gestadone 0.075 mg/gün	24 hafta	Benzer memnuniyet oranları DMPA %93 % 88 OK
Ferrari ve ark. 2012 (225)	Prospektif karşılaştırıcı olmayan	26	Kontinü düşük doz monofazik OK EE 0.02+gestadone 60ug /gün	YOK	12 ay	%69 memnuniyet oranı
Morelli ve ark. 2013 (266)	Retrospektif	92	Kontinü düşük doz multifazik OK DNG+Estradiolvalerate /gün	LNG-RİA	24 ay	LNG-RİA kullınmda daha yüksek memnuniyet %98 OK % 83
Maggiore ve ark. 2014 (222)	Hasta seçimli çalışma	143	Desogestrel 75ug/gün	Vajinal ring EE15ug +etonogestrel 120ug	12 ay	Desogestrel tedavide % 61 memnuniyet oranı %36 vajinal ring
Morotti ve ark. 2014 (223)	Hasta seçimli çalışma	144	Desogestrel 75ug/gün	Siklik düşük doz monofazik OK EE 20ug+desogestrel 150 ug/gün	6 ay	Desogestrel tedavide % 61 memnuniyet oranı %38 OK
Harada ve ark. 2017 4....17 (214)	RCT	312	Düşük doz monofazik OK ee 0.02+drosperinone 3 mg /gün	Plesebo	52 hafta	24. haftada %75 52. Haftada %83 Plesebolar 24. Haftada %29 52. Haftada % 71

Vercellini ve ark.

Bununla birlikte Casper ektopik endometriyal implantlarda östrojen reseptörlerinin fazla ve progesteron reseptörlerinin az eksprese olabileceği dikkate alınarak ilk basamak tedavide progestojenlerin KOK tedavisine tercih edilmesi gerektiğini öner sürmektedir. Bu yüzden KOK verilmesi progesteron direncinde östrojen dominansına neden olarak lezyonların olası progresyonu ile sonuçlanarak amaca olumsuz hizmet edebilir. Casper düşük doz olarak ifade edilen OK ilaçların(20-30ug EE) içerdiği etinil-östrodiol(EE) miktarının 5ug EE'nin yaklaşık olarak 1mg mikronize östrodiol eşit olması nedeni ile suprafizyolojik olduğunu belirtmektedir. Casper'ın hipotezini OK kullanım öyküsünün genel olarak endometiozis ve özellikle derin lezyonlar için artmış risk ile ilişkili olabileceğini gösteren klinik verilere dayandırmıştır. Diğer yandan OK başlanmasına neden olan dismenore şikayeti hiç hastalığı olmayan kadınlara nazaran takibinde endometriozis tanısı alan kadınlarda anlamlı olarak fazla görüldüğü gösterilmiştir. Bir başka deyişle tanı almamış endometriozis hastalığı muhtemelen OK kullanımdan önce mevcuttu ve OK endometriozis ilişkili ağrı tedavisi için verildi.

Yine de östrojenin ötopik veya ektopik endometriyal mukoza aktivitesi üzerine uyarıcı etkisi vardır. Bu yüzden endometiozis tedavisi için seçilecek OK içeriğinin sadece 15-20 ug EE(Etinilöstradiol) veya 1.5 mg 17B-östrodiol (E2) kadar düşük doz östrojen içermesine dikkat edilmelidir. Modern kombine oral kontraseptiflerde ki Etinilöstrodiol dozları aktivasyon eşiğinden çok daha düşüktür. (Grafik.5)Bu düşük doz östrojen dozları kombinasyondaki dominant progestojenik etki nedeni ile endometriozis progresse olmasına neden olmamalıdır. Ayrıca ovulasyonun ve endometriyal kanamanın engellendiğinde ; derin hipoöstrojenik durumun indüklenmesinin mi yoksa indüklenen hipoöstrojen seviyesinden bağımsız olarak mevcut hormonal durumun korunmaya çalışılmasının mı daha avantajlı olduğu henüz netleşmemiştir.

Estrogen threshold hypothesis



Reproduced with permission from: Barbieri, RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:740. Copyright © 1992 Elsevier.

Grafik 5: Östrojen eşik hipotezi (Estrogen threshold hypothesis)

Sonuç olarak düşük doz östrojen içerikli KOK kullanımı endometriyotik implant metabolizmasını sınırlarken ve aylık çekilme kanamasını minimize etmesinin yanında tromboz riskini de azaltmaktadır. Gerçekte bir çok kere gözlemlendiği üzere venöz ve arteriyel trombozun sadece KOK içeriğindeki progestin tipi ile değil östrojen dozu ile ilişkili olduğu da bilinmektedir.

KOK ajanları endojen ovaryan E2 üretimini ve ovulasyonu bloke ederken endometriyotik lezyonların proliferasyonuna yakıt sağlayacak lokal östrojen reseptör cevabını down regüle edecek progestin dominant hormonal çevreyi sağlar. Bu progestin dominant hormonal ortamın endometriyotik lezyonlardaki sinir fiber ağrı ve anjiogenezi azalttığı gösterilmiştir. Bu mekanistik çalışmalar endometriozis ilişkili ağrı tedavisinde KOK tedavisini savunan verileri desteklemektedir.

Siklik kombine KOK kullanımı istatistiksel olarak ve klinik anlamda dismenorede kronik pelvik ağrıda belirgin azalma tespit edilmiştir.

Gözlemsel iki çalışmada kontinü kombinine oral kontraseptif tedavisinin etkileri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak dismenore şikayetinde menstürel olmayan pelvik ağrı ve dispareniye bazale göre azalma tespit edilmiştir.

KOK başta tek progestin içerikli ilaçlar da dahil olmak üzere diğer medikal tedavi opsiyonları arasından yan etkiler nedeni ile en az ilaç devamsızlığının görüldüğü tedavi opsiyonudur.

Ayrıca KOK'lar diğer ilaçların aksine kontrasepsiyon özelliğine sahiptir. Bu demek oluyor ki progestojenlerin anti gonodatropik aktiviteleri bilinse de günlük önerilen dozlarda anovulasyon beklense de tedavinin olası uzun dönem etkilerine bağlı olarak hastalara rutin olarak bariyer kontrasepsiyon yöntemleri önerilmektedir. Bu durumun ek maliyeti düşünüldüğünde yüksek maliyetli dienogest tedavisinin bu artan maliyetine nazaran düşük maliyetli KOK seçimi endometriozis klinikleri için ilk basamak tedavi seçiminde daha mantıklı görünüyor. Casper doğru olarak KOK tedavisinin endometriozis tedavisi için ruhsat dışı (off-label) olduğunu vurgulamaktadır. Neyse ki profesyonel organizasyonlar ve yetkili toplulukların oluşturduğu bir çok uluslararası rehberde belirtildiği üzere KOK semptomatik kadınlar arasında ilk basamak tedaviler arasından yer almaktadır.

NICE(National Institute for Health and Care Excellence) rehberi NG73'de siklik ve sürekli KOK kullanımına dair ; siklik KOK kullanımı etkili bir tedavidir ancak komite literatür verilerinde kanıtların yetersiz olmasına rağmen sürekli ve trisiklik kullanım (üç kutu ilacı takiben ara vermek) rejimleri için farkındalık yaratmak istemektedir. Sürekli KOK kullanımının beklenen avantajı siklik kullanıma kıyasla dismenore şikayetini azaltmasıdır. Bununla birlikte yayınlanmış hiçbir datada bu iki tedavi rejimi arasında derin disparoni gibi diğer ağrı semptomlarında ve post operatif endometrioma rekürens oranlarında bir farklılık tespit edilememiştir. Diğer bir taraftan sürekli KOK kullanımında ilaçla düzenlenmiş bir siklus ile devam etmeyen düzensiz kanama risk artışı uzamış bir ağrı dönemi ile sonuçlanabilir.

Harada ve ark tarafından KOK etkilerinin değerlendirilmesine yönelik çift kör plasebo kontrollü çalışmada dismenore şikayetinde VAS skoru değerlendirilmesine göre ciddi bir azalma tespit edilmiştir. Bununla birlikte aktif tedavi alan hastalar arasında klinik olarak anlamlı minimum eşiğin (100mm VAS'da 13mm) geçildiği dismenore VAS skorlaması düşüşü tespit edilmiştir , bu plasebo grubundaki düşüşün (31.1 mm) üç katı kadardır. Menstürel olmayan pelvik ağrı skorları düşük ve bazalde tedavi gruplarında farklılıklar mevcut idi. Düzgün dizayn edilmiş bir RCT çalışmada dahi bu veriyi değerlendirmek zor olduğu için kombine oral kontraseptif tedavi menstürel

olmayan ağrı azaltmada klinik olarak anlamlı bir azalma tespit edilememiştir. Çalışma çift kör ve plasebo kontrollü dizayn edilmesi çalışmayı güçlendirmesine rağmen çalışmanın bazı sınırlamaları mevcut idi. Çalışmaya uygunluk açısından tanı kriteri olarak endometriozisin laparoskopik olarak tespiti veya endometriomanın görüntülemeler ile tespiti olarak dizayn edilsede; çalışmaya dahil edilen katılımcıların % 95'inde endometriomanın görüntüleme teknikleriyle tespiti ile tanı konmuştur. Bu durumda genel klinik rutinde beklenenin aksine daha ileri seviye hastalığı olan bir popülasyon seçimine neden olmuş olabilir. Bununla birlikte endometrioma boyutlarının KOK kullanan hastalar ile plasebo grubunda benzer azalmalar göstermesi tanı sınıflamasından bazı hatalar olabileceğini düşündürmektedir.

Harada ve ark. KOK tedavisinin (menstürel veya lekelenme kanamasının 3 ardışık gün sonrası 4 gün ilaç almaksızın bir rejim ile) dienogest kullananlardan daha az lekelenme gün sayısı ve daha kolay yönetilebilir kanama periyotları olduğunu göstermişlerdir.

Harada ve ark. bir diğer plasebo kontrollü çalışmasında 120 gün sonunda veya 120 gün boyunca lekelenme veya/ve kanamanın takip eden 3. Gününden sonrası 4 gün ilaçsız dönem şeklinde esnek rejimde EE 20ug/drospirenone 3mg 120 gün sürekli olarak verilmiştir. Çalışmanın üçüncü kolunda ruhsatlı DNG 2 mg/gün şeklinde 24 hafta tedavi almıştır. Ağrı skalası değerlendirilmesinde KOK tedavisi alan gruptaki düşüş (36.6 mm düşüş) plasebo grubundaki düşüşten (10.7mm düşüş) fazla tespit edilirken ilginç olarak dienogest ile tedavi edilen grup (50.0 mm düşüş) ile paralel sonuçlar elde edilmiştir. Sonuç olarak Harada ve arkadaşları dienogest ile ağrı skorlarında daha iyi bir gelişme tespit etmişlerdir. Çalışmada ağrı menstrüel veya menstrüel olmayan ağrı şeklinde ayrılmamıştır.

Progesteron tedavisinin endometriozis medikal tedavisinde ilk basamak olarak olası kullanımı ile ilgili hastalığın patofizyolojisi göz önüne alındığında tedavinin yıllar boyu sürmesi gerekebileceği göz önüne alınmalıdır. Bu anlamda endometriozis çalışmalarında en sık kullanılan NETA ve DNG göz önüne alındığında bu her iki progesteronun içerdiği potansiyel sakıncalar serum kolesterol lipoprotein dağılımını modifiye etmeleri ve ikinci olarak kemik mineral içeriğini azaltmaları olarak ifade edilebilir. Bu bilgilerin kadınlarda kardiyovasküler olay veya patolojik fraktür artmış bir risk anlamına geldiği konusu şu an için bilinmemektedir. Ancak gelecekte genç yaşta

itibaren uzun dönem progestojen kullanacak kadınlar nedeni ile bu bilgiler ulaşılabilir olacaktır. Birçok düşük doz OK serum lipd profiline etki etmemekte ve kemik dansitesini azaltmamaktadır ve yıllarca güvenle kullanılabilir.

Vercellini ve ark. semptomatik endometriozis nedeni ile konservatif cerrahi tedavi sonrası, rekürren pelvik ağrıları olan kadınlara randomize olarak desogestrel içeren kombine oral kontraseptif tedaviler veya oral siproteron asetat verilmiştir. İki tedavi protokünde de dismenore, menstruel olmayan pelvik ağrı ve disparoni de benzer şekilde azalma tespit edildi. İkinci bir çalışmada semptomatik rektovajinal endometriozis tespit edilen hastalarda siproteron asetat içeren kombine oral kontraseptif tedavi veya noretindrone asetat tedavi verilmiş ve sonuçlar ilk çalışmaya benzer tespit edilmiştir. Her iki çalışmada da menstruel olmayan ağrıya oranla menstruel ağrıda daha net bir gelişme tespit edilmiştir.

KOK kullanımında VAS skoru ile değerlendirmede güncel literatür derlemelerinde dismenore şikayetinde klinik ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca klinik olarak anlamlı şekilde siklik olmayan pelvik ağrıda ve disparoni şikayetinde de azalma belirlendi. Birçok randomize kontrollü çalışmada amenore indüksiyonu ile GnRH agonistlerinin dismenore şikayetinde tama yakın gerileme ile KOK kullanımına üstünlüğü tespit edilmiş ise de sürekli OK kullanımında amenoreik ortamın sağlanması ile birlikte dismenore şikayetinde GnRH analogları ile benzer ölçüde azalma belirlenir.

Caruso ve ark. yaptıkları bir çalışmada 30ug ve dienogest 2mg kombinasyonlu oral kontraseptif tedavinin siklik ve sürekli olarak uygulamış, sürekli uygulamada 3. Ve 6. Ayda VAS skoru ile değerlendirilmede daha belirgin bir azalma tespit ederlerken siklik kullanımda 6. ay VAS skorunda anlamlı bir gelişme tespit etmişlerdir. Bu sonuçlara rağmen tedavi sonu değerlendirildiğinde araştırmacılar her iki kullanımda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Vercellini ve ark. bir çalışmasından siklik OK kullanımı sonucu tedavi başarısızlığında tedavi protokolüne sürekli olarak devam edildiğinde alınan sonuçların daha iyi olduğu tespit edilmiştir. 12 RCT Cochrane derlemesinde sürekli KOK kullanımının siklik kullanım ile kıyasla güvenilir ve iyi tolere edilir olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca sürekli KOK kullanımının siklik kullanıma kıyasla post operatif endometriozis ilişkili ağrının rekürrensini sınırlandırdığı gösterilmiştir.

KOK ile ovulasyon supresyonu postoperatif endometrioma rekürens oranını dramatik olarak azaltmaktadır. Sistematik literatür taramalarında ve meta-analizlerde sürekli KOK kullanan kadınların %8'inde rekürens endometrioma görülürken izlem ile bu oran %34'e çıkabilir.(havuzlanmış odds oranı 0.12;%95 C.I. , 0.05-0.29). KOK'nın etkileri kullanım süresi ile sıkı ilişki içindedir, ilacın bırakılmasını takiben risk artar. Quchi ve ark. cerrahi sonrası tedavi almayan kadınların % 55 oranında endometrioma rekürrensi tespit ederlerken, kontinü KOK veya dienogest kullananlarda hiç rekürrens tespit edememişlerdir.KOK kullanımının bırakılmasının ardından endometriotik kist rekürens oranının hızla arttığı tespit edilmiştir. İlginç olarak Cucinella ve ark. yaptığı çalışmada KOK'ların rekürens engelleyici etkisinde üç ayrı progestin kombinasyonunda (desogestrel, gestadone ve dionegest) anlamlı fark tespit edememişlerdir burdan anlaşılıyor ki endometrioma rekürensini engellenmesindeki mekanizma ovulasyon inhibisyonunda yatmaktaydı ve bunu sağlayan maddeden bağımsızdı. Sonuç olarak NICE rehberi NG73 46. Maddede belirtildiği üzere endometriozis laparoskopik eksizyonu veya ablasyonu sonrası KOK benzeri hormonal tedaviler cerrahinin yararlarını sürdürmede ve semptomların yönetiminde göz önünde bulundurulmalıdır.

Dienogest endometriozis ilişkili ağrı tedavisinde pleseboya üstünken GnRH analoglarından da daha etkisiz değildir. NETA ile kıyaslandığında ağrı açısından etki farkı yok iken daha iyi tolere edilebildiği söylenebilir. Ancak NETA ile kıyasla yüksek maliyeti nedeni ile 1/3 kadın tarafından kullanımı ret edilmiştir. Gerçekte efektif ve iyi tolere edilebilen bu progestojen için maliyet tek büyük sakınca olarak görülmektedir. DNG 1979 yılında sentez edilmiş eski bir moleküldür ve 80'lerde Jenapharm tarafından KOK 'nın potansiyel bir parçası olarak keşfedildi. Vercellini ve ark. yayınında verilen bilgilere istinaden yazarların ülkelerinde yaptıkları maliyet hesaplamaları sonucu eş dozda (2mg) DNG'nin monoterapi olarak verildiğinde maliyetinin, molekülün monofazik OK içerisinde 30ug EE ile kombinlendiğindeki maliyetinden fazla olduğu sonucuna varmışlardır.

Sonuç olarak progestojenler güvenilirdir KOK tolere edilemediğinde veya KOK grubu ilaçlar için kontraendikasyon mevzu ise tercih edilebilirken derin lezyonu olan kadınlarda kolorektal nodüler lezyon varlığında veya asıl şikayeti derin disparoni olan hastalarda tercih edilen tedavi seçeneği olmalıdır (267). Bu grup ilaçlarda yan etki sık

olsa da ilaç bırakma çok sık görülmez. En sık geçici pelvik ağrı relapslarına neden olan düzensiz kanama şikayetidir.

İtalyan bir grup olan Morotti ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2..21 semptomatik rektovajinal endometiozis ve migren tanılı hastalara kontinü 75 ug desogestrel içeren progestin only pill (POP) ve desogestrel içerikli kombine oral kontraseptifleri 6 siklus boyunca vermişlerdir. Her iki tedavide de benzer şekilde VAS skoru ile değerlendirilen kronik pelvik ağrıda ve disparonide azalma tespit etmişlerdir. Ancak kombine oral kontraseptif tedavide dismenore şikayetinde de azalma belirlenir iken kontinü POP tedavisinde değerlendirilebilir bir azalma olmamıştır.

Becker ve ark. 2017 yılı yeniden incelemelerinde tedavi sonrası endometriozis ilişkili ağrının KOK tedavi uygulananlarda (%59) progestin kullananlardan (%34) daha yüksek tespit edilmiştir. Benzer şekilde Harada ve ark. (214) yaptıkları çalışmada dikkati çekmek istedikleri konu ilk basamak tedavi olarak KOK kullanan endometriozis tanılı hastaların ağrı giderilmesi konusunda yeterli cevabı alamadıkları için daha ideal bir tedavi önerilebileceği yönündedir. KOK tedavisine yeterli cevap vermeyen veya progestin bazlı tedavi almasına rağmen hastalık progresyonu ile progestin direnci gelişen hastalarda bu yayında araştırmacılar GnRH agonist veya gelecekte GnRH antonist tedavi üzerinde durulmasını öneriyorlar.

6. SONUÇ

ASRM ‘nin beyan ettiği üzere endometriozis medikal tedavi kullanımını maksimize ederek tekrarlayan cerrahi prosedürlerden sakınılması gereken hayat boyu tedavi gereksinimi olan kronik bir hastalık olarak değerlendirilmelidir.

Lezyonlar üç gruba sınıflandırılabilir ;

Düşük riskli lezyonlar olarak yüzeysel peritoneal implantlar değerlendirilebilir. Bu grup progestojenik bir ortam sağlayarak ve retrograd mensturasyonu azaltarak etki eden KOK’ya iyi cevap verir. Bir başka etki de endometriyal hücre metabolizmasını ve apoptoza eğilimi inhibe eden anti-inflamatuar etkidir. Erken evre peritoneal implantlar tek olarak genellikle genç kadınlarda görülür bu grup monoterapi progestejenlerden ziyade KOK ile tedavi için çok ideal adaylardır.

Orta riskli lezyonlar endometriomalardır. Ovulasyon endometriomaların oluşması ve ilerlemesi için asıl mekanizmadır. Bu yüzden semptomatik, tipik uniloküle endometrioması olan çocuk istemi olmayan kadınlarda ilk cerrahi operasyona alternatif olarak veya kist rekürensisi nedeni ile ikincil cerrahilerden sakınmak için sıklık veya kontinü olarak düşük doz KOK kullanımı endike olabilir.

Güncel ACOG Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi üzerine 174 numaralı bildirisine göre 5cm ve üstü endometriomalar ovaryan rezervi düşürebilse de birçok çalışma göstermiştir ki yardımcı üreme tekniği uygulanan hastalarda endometrioma olan veya olmayan kadınlardaki fertilitate sonuçları benzerdir. Bu yüzden asemptomatik endometriomalara fertilitate amacıyla müdahale edilmemelidir.

Adneksiyal kitleler üzerine ilk internasyonal konsensus’a göre (268) uniloküler endometriomalar neredeyse kesin benin olarak değerlendirilebilir ve klasik görünümlü endometriomalar sık seri ultrason görüntülemeler ile konservatif tedavilerden fayda görebilir.

Yüksek riskli lezyonlarda derin fibrotik nódüller rektosigmoidi, vajinayı, parametriumu, ve mesaneyi invaze eden plaklar sayılabilir bu yüksek riskli lezyonların medikal tedavisinde KOK yerine progestejenlerin ilk basamak tedavi olarak

tercih edilmesi doğrudur. Derin endometriozis hastalarının 2/3 kadarı progestojen tedavisine cevap vermektedir. (269)

Bir başka deyişle uzun dönem KOK kullanımının güvenilirliği üzerine yapılan bolca çalışma mevcuttur ve ilaç uzun dönem tedavi için uygundur bunun aksine monoterapi progestin için aynı şeyi söyleyemeyiz . Bu yüzden düşük doz KOK superfisyal peritoneal lezyonlarda veya tipik küçük endometriomalarda ve postoperative endometrioma rekürensini engellemede tercih edilirken progestin özellikle derin infiltrate lezyonları olan hastalarda tercih edilebilir.

Endometriozis gibi kronik hastalıklarda tedavinin yükü önemli bir kavramdır ; alınan tedavileri, yan etki yönetimini, jinekoloji vizitlerini, görüntülemeleri ve tekrarlayan kan tetkiklerini, geçirilen cerrahileri, izlemleri, yaşam değişikliklerini, tedavi giderleri ve diğer gizli harcamalar dahil edilebilir. Hastalığın ve tedavinin yükünün kombine etkisi endometriozis hastalarında ve ailelerinde yıkıcı etkiler yaratabilir. Tedavinin yükünü düşüren tedavi seçimi yapmak tedavi yanıtına katkı sağlayabilir. NICE komitesine göre tüm tedaviler plesebo ile kıyasla VAS skoru ile değerlendirilen ağrı semptomu için klinik olarak anlamlı bir azalmaya neden olmaktadır . NICE kılavuz NG73'de benzer şekilde komitenin önerisi ; endometriozis tanılı kadınların tekrarlayan operasyon sayılarının azalması, ağrı giderilmesinin sağlanmasının desteklenmesi mümkün olan yerde hormonal tedavilerin kullanılması yönündedir. Hormonal tedaviler arasında ciddi farklılıklar bulunmamaktadır. NICE'in güncel rehberi NG73 önerilerinde 37. öneride belirtildiği üzere endometriozis şüphesinde, kesin tanıda ve tekrarlayan endometriozis tedavisinde KOK veya progestojen benzeri hormonal tedavi öner ifadesi yer almaktadır. Aynı zamanda komite bu yayın yapıldığında (Kasım 2017) İngiltere'de bu ilaçların bu endikasyon ile ruhsatı bulunmamaktadır. GMC(General Medical Council) 'ın reçete rehberinde belirtildiği üzere doktorlar ilaçları ruhsatı olan endikasyonlarda yazmalıdırlar ancak lisans dışı endikasyonlarda ilaç yazımı için hastanın spesifik gereksinimi sonucu ihtiyacı olan ilacı doktor kararı ile yazabilir.

Düşük doz KOK ve düşük maliyetli progestin ile 2/3 hastada tedavi amaçlarının sağlanabileceğini ifade eder (269). Uzun dönem KOK veya progestojen tedavisi planlamak sadece tedavi yükünü değil hastalığın yükünü de azaltmaktadır. Sonuç olarak yıllar süresince lezyonların ve semptomların tekrarlanmasının

sınırlanması; hastanın vizitlerini, yapılacak testleri,uygulancak prosedürleri ve bakım giderlerini azaltacaktır. Bu ayrıca kadının anksiyet ve depresyon seviyesini düzelterek hastalığın bilinen sonuçlarını engelleyecektir.

Bu tedavi opsiyonların seçiminde yan etkisi az, hasta toleransı yüksek, maliyeti düşük olan düşük doz KOK ve düşük maliyetli progestinler ile başlanması ve intolerans, yan etki veya tedavi başarısızlığı halinde maliyeti yüksek tedavi protokollerine geçilmesi önerilir.Yapılan çalışmalar ilk basamak tedavi protokolünün yaklaşık 2/3 kadının tedavisini sağlandığını göstermiştir.Geri kalan 1/3 hasta yüksek maliyetli ilaçlara gereksinim duyar.

ESHRE dahil birçok kılavuz literatürdeki KOK tedavisi ile ilgili veri kısıtlılığına rağmen ilk basamak tedavi olarak KOK tedavisini önermektedir. Avantajları GnRH tedavileri, dienogest benzeri tedaviler le kıyasla maliyeti düşük ve kontrasepsiyon olanağı sağlamasıdır. Tedavi seçimi etkinlik ve güvenli kullanım ile birlikte sekonder olarak kontrasepsiyon gerekliliği, öngürülen tedavi süresi, etki mekanizması ,tolerans, ve maliyet ve hasta tercihleri düşünülerek yapılmalıdır.

Düşük doz KOK ve düşük maliyetli progestinler; derin infiltrate formlar dahil olmak yaklaşık 2/3 endometriozis tedavisinde endometriotik lezyon ve semptomların yeterli kontrolünü sağlamaktadır. Geri kalan 1/3 hasta ikinci basamak medikal tedavilere veya cerrahiye ihtiyaç duymaktadır ve gelecek genetik ve farmakolojik çalışmalar spesifik olarak bu daha kötü prognozlu altgrup hastaya sonuçları iyileştirme amacı ile yoğunlaşmalıdır.

Taylor'a göre endometriozis tedavisinin amacı her zaman ağrının giderilmesi olmalıdır; bu KOK ile sağlanamaz ise hastaya daha farklı bir tedavi önerilebilir.Birçok hasta progestin bazlı bir tedaviye rağmen hastalığın ilerlemesi ile birlikte gelişen progestin direnci nedeni ile KOK tedaviye yetersiz cevap verebilir. 4ççç16 Bu konuda ortaya konması gereken, basamak tedavisinde suboptimal güvenilirliği veya tolerans profili veya yüksek maliyeti olan ilaç grubundan fayda gören 1/3 hasta grubunu tanımlamaktır. RCT araştırmalarda DNG, GnRH agonisti veya antagonisti etkinliğinin gösterilmesi ; semptomatik endomeriozis tanılı tüm kadınların rutin tedavisinde sistematik olarak reçete edilmesi olarak değerlendirilmemelidir. Basamaklı tedavi

protokolü ile bu grup ilaçlara gereksinimi olmayan 2/3 hastaya gereksiz yere bu ilaçların reçete edilmesi engellenebilir.

Literatür ve kılavuzların derlemesinden çıkan sonuç ile çalışmamızın sonuçları ters düşmemektedir. Eğitim düzeyi, BMI, aile hikayesi varlığı, alışkanlıklar, yaş profili, menarş yaşı, mens düzeni, fertilitate durumu ,parite , ağrı şikayeti nedeni ile iş kaybı, operasyon öyküleri ve görüntülemeleri karşılaştırıldığında hemen hemen homojen şekilde üç ayrı tedavi rejimine ayrılan hastaların tedavi sonuçlarında hastalığın kardinal bulgusu olan pelvik ağrının VAS skalası ile değerlendirilmesi, tespit edilen adneksiyal kitlelerin boyutlarının gelişimi, Ca-125 değerleri ve AMH değerleri kontrol edildiğinde 2 mg DNG tedavisinin aynı miktarda DNG içeren ve östrojen ile kombine KOK tedavilerine karşı istatistiksel olarak anlamlı bir üstünlüğü bulunamamıştır. Üç tedavi protokolü de benzer şekilde VAS skorunda ve kist boyutlarında anlamlı azalmaya neden olurken, 2 mg DNG Ca-125 değerinde anlamlı bir düşüşe neden olmuştur. Veriler değerlendirildiğinde tedavinin primer amacına hizmet eden bu üç tedavi protokolünden etkinlikleri ve başarıları aynı olduğu için yüksek maliyetli DNG (116.37 YTL) yerine yan etki profili düşük , daha önemlisi maliyet etkin olan KOK tedavilerinin(Dienille 43.97 YTL/Qlarista 44.34 YTL) tercih edilmesi mantıklı görünmektedir.Ayrıca literatürde desteklenen basamak tedavisi gereği klinikte en sık gördüğümüz hafif veya orta evre endometriozis tedavisinde ilk basamak siklik KOK tercih edilmesi ; tedavi başarısızlığında veya yan etkiler nedeni ile tedavi uyumsuzluğunda kontinü KOK ; kontraendikasyon varlığında veya tam bir tedavi yanıtınlığında öncelikle düşük maliyetli progestejan tedavi ; yan etki nedeni ile ilaç uyumsuzluğunda DNG benzeri progestejenler veya GnRH agonist veya gelecek içinde antagonistler tercih edilebilir. İleri evre endometriozis varlığında ilk basamak tedaviye gestajenler ile başlanabilir.

Gelecek tedavi arayışları endometriozis hastalığında efektif kür sağlayacak veya ovulasyonu engellemeyerek böylece tedavi boyunca gebelik isteyenler için de kullanılabilicek opsiyonlara ciddi ihtiyaç vardır. Ancak elimizde bu anlamda kesin çözümler ne yazık ki yok.Gelecekteki endometriozis için yeni ilaç çalışmaları sistematik olarak progestin veya östrojen-progestin kombinasyonlarını karşılaştırmacı olarak dahil etmelidir ve bu ilaçların üstünlüğü ile dizayn edilmeli ve artık bu ilaçları küçülten çalışmalar olmamalıdır.Yeni ilaçlar için yapılan çalışmalar heveslerin ötesinde mevcut var olan tedavi opsiyonlarını onurlandırmaktan farklı olarak kanıtlanmış olmalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Zreik TG, Olive DL. Pathophysiology. The biologic principles of disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(2):259-68.
2. Pellicer A, Albert C, Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J Reprod Fertil Suppl.* 2000;55:109-19.
3. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(5):540-50.
4. Aredo JV, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP, Stratton P. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):88-97.
5. Cakmak H, Taylor HS. Molecular mechanisms of treatment resistance in endometriosis: the role of progesterone-hox gene interactions. *Semin Reprod Med.* 2010;28(1):69-74.
6. Bulun SE, Monsivais D, Kakinuma T, Furukawa Y, Bernardi L, Pavone ME, et al. Molecular biology of endometriosis: from aromatase to genomic abnormalities. *Semin Reprod Med.* 2015;33(3):220-4.
7. Yosef A, Allaire C, Williams C, Ahmed AG, Al-Hussaini T, Abdellah MS, et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):760 e1- e14.
8. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, Mahnert N, Kamdar N, Morgan DM, et al. Prevalence of Endometriosis During Abdominal or Laparoscopic Hysterectomy for Chronic Pelvic Pain. *Obstet Gynecol.* 2016;127(6):1045-53.
9. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod.* 1996;11(2):387-91.
10. Buck Louis GM, Hediger ML, Peterson CM, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Incidence of endometriosis by study population and diagnostic method: the ENDO study. *Fertil Steril.* 2011;96(2):360-5.
11. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update.* 2011;17(3):327-46.
12. Vigano P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(2):177-200.

13. Donnez J, Binda MM, Donnez O, Dolmans MM. Oxidative stress in the pelvic cavity and its role in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1011-7.
14. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol*. 2004;160(8):784-96.
15. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, Abbiati A, Barbara G, Fedele L. 'Blood On The Tracks' from corpora lutea to endometriomas. *BJOG*. 2009;116(3):366-71.
16. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 1998;69(6):1056-62.
17. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril*. 2002;78(4):665-78.
18. Somigliana E, Vigano P, La Sala GB, Balasini M, Candiani M, Incerti L, et al. Follicular fluid as a favourable environment for endometrial and endometriotic cell growth in vitro. *Hum Reprod*. 2001;16(6):1076-80.
19. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68(4):585-96.
20. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG*. 2011;118(3):285-91.
21. Woodward PJ, Sohaey R, Mezzetti TP, Jr. Endometriosis: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2001;21(1):193-216; questionnaire 88-94.
22. Victory R, Diamond MP, Johns DA. Villar's nodule: a case report and systematic literature review of endometriosis externa of the umbilicus. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(1):23-32.
23. Dwivedi AJ, Agrawal SN, Silva YJ. Abdominal wall endometriomas. *Dig Dis Sci*. 2002;47(2):456-61.
24. Canlorbe G, Laas E, Cortez A, Darai E. Spontaneous hymeneal endometriosis: a rare cause of dyspareunia. *BMJ Case Rep*. 2014;2014.
25. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2389-98.
26. Rahmioglu N, Nyholt DR, Morris AP, Missmer SA, Montgomery GW, Zondervan KT. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):702-16.

27. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noe M, Horlings HM, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1835-48.
28. Dovey S, Sanfilippo J. Endometriosis and the adolescent. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(2):420-8.
29. Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol.* 1952;64(4):780-806.
30. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2012;98(3):511-9.
31. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells.* 2007;25(8):2082-6.
32. Longo LD. Classic pages in obstetrics and gynecology. Aberrant portions of the mullerian duct found in an ovary: William Wood Russell Johns Hopkins Hospital Bulletin, vol. 10, pp. 8--10, 1899. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;134(2):225-6.
33. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril.* 2001;76(2):223-31.
34. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med.* 2003;9(5):223-8.
35. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;154(1):39-43.
36. Olthuis JV, Watt MC, Mackinnon SP, Potter SM, Stewart SH. The Nature of the Association between Anxiety Sensitivity and Pain-Related Anxiety: Evidence from Correlational and Intervention Studies. *Cogn Behav Ther.* 2015;44(5):423-40.
37. Mechsner S, Kaiser A, Kopf A, Gericke C, Ebert A, Bartley J. A pilot study to evaluate the clinical relevance of endometriosis-associated nerve fibers in peritoneal endometriotic lesions. *Fertil Steril.* 2009;92(6):1856-61.
38. Arnold J, Vercellino GF, Chiantera V, Schneider A, Mechsner S, Barcena de Arellano ML. Neuroimmunomodulatory alterations in non-lesional peritoneum close to peritoneal endometriosis. *Neuroimmunomodulation.* 2013;20(1):9-18.
39. Liang Y, Yao S. Potential role of estrogen in maintaining the imbalanced sympathetic and sensory innervation in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;424:42-9.
40. Wheeler MA, Heffner DL, Kim S, Espy SM, Spano AJ, Cleland CL, et al. TNF- α /TNFR1 signaling is required for the development and function of primary nociceptors. *Neuron.* 2014;82(3):587-602.

41. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain*. 2012;153(5):1006-14.
42. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiro E, Burgos J, et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus*. 2007;16(9):736-40.
43. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(1):125-34.
44. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med*. 2005;11(1):63-70.
45. Halis G, Arici A. Endometriosis and inflammation in infertility. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1034:300-15.
46. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 1997;38(6):400-12.
47. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction*. 2002;123(2):217-26.
48. Vinatier D, Dufour P, Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Hum Reprod Update*. 1996;2(5):371-84.
49. 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(1):13-8.
50. Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1996;65(5):925-30.
51. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Fabris N, Cignitti M, Romanini C. Natural killer cell activity in endometriosis: correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obstet Gynecol*. 1993;81(5 (Pt 1)):665-8.
52. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1988;50(2):216-22.
53. Cunningham DS, Hansen KA, Coddington CC. Changes in T-cell regulation of responses to self antigens in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril*. 1992;58(1):114-9.

54. Wieser F, Fabjani G, Tempfer C, Schneeberger C, Zeillinger R, Huber JC, et al. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig.* 2002;9(5):313-8.
55. Arici A, Seli E, Zeyneloglu HB, Senturk LM, Oral E, Olive DL. Interleukin-8 induces proliferation of endometrial stromal cells: a potential autocrine growth factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1201-5.
56. Oral E, Olive DL, Arici A. The peritoneal environment in endometriosis. *Hum Reprod Update.* 1996;2(5):385-98.
57. Gupta S, Agarwal A, Sekhon L, Krajcir N, Cocuzza M, Falcone T. Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis: potential use as diagnostic markers. *Minerva Ginecol.* 2006;58(6):527-51.
58. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikawa M, et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):824-9.
59. Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Peritoneal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. *Am J Reprod Immunol.* 1991;26(2):62-7.
60. Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril.* 1988;50(4):573-9.
61. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod.* 2002;17(2):426-31.
62. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelias C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32(2):162-70.
63. Laird SM, Li TC, Bolton AE. The production of placental protein 14 and interleukin 6 by human endometrial cells in culture. *Hum Reprod.* 1993;8(6):793-8.
64. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol.* 1999;17:593-623.
65. Piva M, Horowitz GM, Sharpe-Timms KL. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrial-peritoneal interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(6):2553-61.
66. Punnonen J, Teisala K, Ranta H, Bennett B, Punnonen R. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1522-6.

67. Seeber B, Sammel MD, Fan X, Gerton GL, Shaunik A, Chittams J, et al. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1073-81.
68. Bedaiwy MA, Falcone T, Goldberg JM, Sharma RK, Nelson DR, Agarwal A. Peritoneal fluid leptin is associated with chronic pelvic pain but not infertility in endometriosis patients. *Hum Reprod*. 2006;21(3):788-91.
69. Reubinoff B, Shushan A. Preimplantation diagnosis in older patients, To biopsy or not to biopsy? *Hum Reprod*. 1996;11(10):2071-5.
70. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984;64(2):151-4.
71. Defrere S, Van Langendonck A, Vaesen S, Jouret M, Gonzalez Ramos R, Gonzalez D, et al. Iron overload enhances epithelial cell proliferation in endometriotic lesions induced in a murine model. *Hum Reprod*. 2006;21(11):2810-6.
72. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77(5):861-70.
73. Wertel I, Gogacz M, Polak G, Jakowicki J, Kotarski J. Leptin is not involved in the pathophysiology of endometriosis-related infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119(2):206-9.
74. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2004;82(1):4-11.
75. Styer AK, Sullivan BT, Puder M, Arsenault D, Petrozza JC, Serikawa T, et al. Ablation of leptin signaling disrupts the establishment, development, and maintenance of endometriosis-like lesions in a murine model. *Endocrinology*. 2008;149(2):506-14.
76. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2483-7.
77. Matsuoka S, Maeda N, Izumiya C, Yamashita C, Nishimori Y, Fukaya T. Expression of inhibitory-motif killer immunoglobulin-like receptor, KIR2DL1, is increased in natural killer cells from women with pelvic endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2005;53(5):249-54.
78. Kitawaki J, Xu B, Ishihara H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with susceptibility to endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2007;58(6):481-6.
79. Santanam N, Song M, Rong R, Murphy AA, Parthasarathy S. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis. *Free Radic Res*. 2002;36(12):1315-21.

80. Slater M, Quagliotto G, Cooper M, Murphy CR. Endometriotic cells exhibit metaplastic change and oxidative DNA damage as well as decreased function, compared to normal endometrium. *J Mol Histol.* 2005;36(4):257-63.
81. Wood DH, Yochmowitz MG, Salmon YL, Eason RL, Boster RA. Proton irradiation and endometriosis. *Aviat Space Environ Med.* 1983;54(8):718-24.
82. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol.* 1993;21(4):433-41.
83. Holsapple MP, Snyder NK, Wood SC, Morris DL. A review of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced changes in immunocompetence: 1991 update. *Toxicology.* 1991;69(3):219-55.
84. Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: time-dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1996;138(1):131-9.
85. Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sci.* 1999;52(1):45-9.
86. Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, et al. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod.* 2001;16(10):2050-5.
87. Porpora MG, Ingelido AM, di Domenico A, Ferro A, Crobu M, Pallante D, et al. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere.* 2006;63(8):1361-7.
88. Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B, Giordani L, Libri I, Ingelido AM, et al. Impaired NK-cell-mediated cytotoxic activity and cytokine production in patients with endometriosis: a possible role for PCBs and DDE. *Life Sci.* 2006;79(5):491-8.
89. Braun DP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, Dmowski WP. Relationship between apoptosis and the number of macrophages in eutopic endometrium from women with and without endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):830-5.
90. Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):727-32.
91. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Akbas GE, Arici A. Regulation of fas ligand expression by IL-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(8):3921-7.
92. Selam B, Kayisli UA, Akbas GE, Basar M, Arici A. Regulation of FAS ligand expression by chemokine ligand 2 in human endometrial cells. *Biol Reprod.* 2006;75(2):203-9.

93. Garcia-Velasco JA, Mulayim N, Kayisli UA, Arici A. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):855-9.
94. Lee GH, Choi YM, Kim SH, Hong MA, Oh ST, Lim YT, et al. Association of tumor necrosis factor- α gene polymorphisms with advanced stage endometriosis. *Hum Reprod.* 2008;23(4):977-81.
95. Finas D, Huszar M, Agic A, Dogan S, Kiefel H, Riedle S, et al. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) as a pathogenetic factor in endometriosis. *Hum Reprod.* 2008;23(5):1053-62.
96. Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. Prolonged stimulation with tumor necrosis factor- α induced partial methylation at PR-B promoter in immortalized epithelial-like endometriotic cells. *Fertil Steril.* 2008;90(1):234-7.
97. Rier SE, Coe CL, Lemieux AM, Martin DC, Morris R, Lucier GW, et al. Increased tumor necrosis factor- α production by peripheral blood leukocytes from TCDD-exposed rhesus monkeys. *Toxicol Sci.* 2001;60(2):327-37.
98. Bohler HC, Gercel-Taylor C, Lessey BA, Taylor DD. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis. *Reprod Sci.* 2007;14(6):595-604.
99. Hever A, Roth RB, Hevezi P, Marin ME, Acosta JA, Acosta H, et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(30):12451-6.
100. Barrier BF, Kendall BS, Ryan CE, Sharpe-Timms KL. HLA-G is expressed by the glandular epithelium of peritoneal endometriosis but not in eutopic endometrium. *Hum Reprod.* 2006;21(4):864-9.
101. Halme J, Mathur S. Local autoimmunity in mild endometriosis. *Int J Fertil.* 1987;32(4):309-11.
102. Mathur S, Chihal HJ, Homm RJ, Garza DE, Rust PF, Williamson HO. Endometrial antigens involved in the autoimmunity of endometriosis. *Fertil Steril.* 1988;50(6):860-3.
103. Garcia-Velasco JA, Arici A, Zreik T, Naftolin F, Mor G. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 1999;5(7):642-50.
104. Falcone T, Mascha E. The elusive diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril.* 2003;80(4):886-8.
105. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364(9447):1789-99.
106. Mungyer G, Willemsen WN, Rolland R, Vemer HM, Ramaekers FC, Jap PH, et al. Cell of the mucous membrane of the female genital tract in culture: a

- comparative study with regard to the histogenesis of endometriosis. *In Vitro Cell Dev Biol.* 1987;23(2):111-7.
107. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30(1):41-61.
 108. Park JK, Song M, Dominguez CE, Walter MF, Santanam N, Parthasarathy S, et al. Glycodelin mediates the increase in vascular endothelial growth factor in response to oxidative stress in the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1772-7.
 109. Agarwal A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2004;9(3):338-47.
 110. Szczepanska M, Kozlik J, Skrzypczak J, Mikolajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril.* 2003;79(6):1288-93.
 111. Polak G, Koziol-Montewka M, Niedzwiadek J, Tarkowski R, Sidor-Wojtowicz A, Kotarski J. [Lipid peroxides, tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interferon gamma (IFN-gamma) in peritoneal fluid from infertile women with minimal and mild endometriosis]. *Ginekol Pol.* 2001;72(5):422-6.
 112. Ho HN, Wu MY, Chen SU, Chao KH, Chen CD, Yang YS. Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1997;12(12):2810-5.
 113. Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(3):252-6.
 114. Defrere S, Donnez J, Moulin P, Befahy P, Gonzalez-Ramos R, Lousse JC, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in human endometrial stromal and epithelial cells is regulated by interferon-gamma but not iron. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(3):145-54.
 115. Sikka SC. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology. *J Androl.* 2004;25(1):5-18.
 116. Gupta S, Agarwal A, Krajcir N, Alvarez JG. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(1):126-34.
 117. Zeller JM, Henig I, Radwanska E, Dmowski WP. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1987;13(3):78-82.
 118. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2006;13(3):349-60.

119. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13(6):390-8.
120. Verit FF, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Hum Reprod.* 2008;23(1):100-4.
121. Salces I, Rebato E, Slachmuylder JL, Vercauteren M, Rosique J, Susanne C. Genetic and environmental sources on familial transmission in Basque families. II. Stature, weight and body mass index. *Ann Hum Biol.* 2003;30(2):176-90.
122. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect.* 2007;115(9):1264-70.
123. Vajda AM, Barber LB, Gray JL, Lopez EM, Woodling JD, Norris DO. Reproductive disruption in fish downstream from an estrogenic wastewater effluent. *Environ Sci Technol.* 2008;42(9):3407-14.
124. Wen LP, Koeiman N, Whitlock JP, Jr. Dioxin-inducible, Ah receptor-dependent transcription in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(21):8545-9.
125. Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci.* 2001;59(1):147-59.
126. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1755-9.
127. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, et al. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer.* 2001;93(6):911-5.
128. Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, et al. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology.* 2007;18(3):402-8.
129. Yin P, Lin Z, Cheng YH, Marsh EE, Utsunomiya H, Ishikawa H, et al. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4459-66.
130. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, Huang CC, Marsh E, Yin P, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod.* 2007;77(4):681-7.
131. Braundmeier AG, Fazleabas AT, Lessey BA, Guo H, Toole BP, Nowak RA. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates metalloproteinases in human uterine endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2358-65.

132. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):155-64.
133. Dunselman GA, Willebrand D, Evers JL. Immunohistochemical analysis of oestrogen and progesterone receptors of eutopic and ectopic endometrium in the rabbit model of endometriosis: the effect of pregnancy. *Hum Reprod.* 1992;7(1):73-5.
134. Bulun SE, Fang Z, Imir G, Gurates B, Tamura M, Yilmaz B, et al. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2004;22(1):45-50.
135. Goldman MB, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Prog Clin Biol Res.* 1990;323:15-31.
136. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics.* 2006;1(2):106-11.
137. Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F, Osteen KG. Progesterone and transforming growth factor-beta coordinately regulate suppression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. *Steroids.* 1999;64(9):648-53.
138. Hornung D, Bentzien F, Wallwiener D, Kiesel L, Taylor RN. Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(2):163-8.
139. Zhao D, Lebovic DI, Taylor RN. Long-term progestin treatment inhibits RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) gene expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2514-9.
140. Carneiro MM, Morsch DM, Camargos AF, Reis FM, Spritzer PM. Androgen receptor and 5alpha-reductase are expressed in pelvic endometriosis. *BJOG.* 2008;115(1):113-7.
141. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD000068.
142. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2007;88(4):789-94.
143. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(4):783-9.
144. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(1):1-10.

145. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Becker JL. Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants. *Environ Health Perspect.* 1995;103 Suppl 7:151-6.
146. Vercellini P, Busacca M, Aimi G, Bianchi S, Frontino G, Crosignani PG. Lateral distribution of recurrent ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril.* 2002;77(4):848-9.
147. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, Maddalena S, Carinelli S, Crosignani PG. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(9):1018-21.
148. Vercellini P, Pisacreta A, Vicentini S, Stellato G, Pesole A, Crosignani PG. Lateral distribution of nonendometriotic benign ovarian cysts. *BJOG.* 2000;107(4):556-8.
149. Witz CA, Thomas MR, Montoya-Rodriguez IA, Nair AS, Centonze VE, Schenken RS. Short-term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneal mesothelium. *Fertil Steril.* 2001;75(2):385-90.
150. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS, Wright JT. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study--Part 1. *BJOG.* 2008;115(11):1382-91.
151. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997;24(2):235-58.
152. Guo SW, Wang Y. Sources of heterogeneities in estimating the prevalence of endometriosis in infertile and previously fertile women. *Fertil Steril.* 2006;86(6):1584-95.
153. Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62(3):121-30.
154. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN, 3rd. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol.* 1995;85(6):983-92.
155. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1991;6(4):544-9.
156. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med.* 1982;27(3):156-60.
157. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1997;10(4):199-202.
158. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, et al. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease. *Fertil Steril.* 2008;89(3):538-45.

159. Nnoaham KE, Webster P, Kumbang J, Kennedy SH, Zondervan KT. Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Fertil Steril*. 2012;98(3):702-12 e6.
160. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Malspeis S, Willett WC, et al. Reproductive history and endometriosis among premenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 1):965-74.
161. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. *Fertil Steril*. 2005;84(5):1366-74.
162. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Spiegelman D, Hill JA. Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol*. 1997;7(4):267-741.
163. Matorras R, Rodriquez F, Pijoan JI, Ramon O, Gutierrez de Teran G, Rodriguez-Escudero F. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 1995;63(1):34-8.
164. Treloar SA, Bell TA, Nagle CM, Purdie DM, Green AC. Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6):534 e1-6.
165. Kavoussi SK, Odenwald KC, As-Sanie S, Lebovic DI. Incidence of ovarian endometrioma among women with peritoneal endometriosis with and without a history of hormonal contraceptive use. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;215:220-3.
166. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2715-24.
167. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(6):630-4.
168. Brawn J, Morotti M, Zondervan KT, Becker CM, Vincent K. Central changes associated with chronic pelvic pain and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):737-47.
169. Givens V, Mitchell GE, Harraway-Smith C, Reddy A, Maness DL. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician*. 2009;80(8):815-20.
170. Engemise S, Gordon C, Konje JC. Endometriosis. *BMJ*. 2010;340:c2168.
171. Hansen KE, Kesmodel US, Baldursson EB, Kold M, Forman A. Visceral syndrome in endometriosis patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:198-203.

172. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):261-75.
173. Nisenblat V, Prentice L, Bossuyt PM, Farquhar C, Hull ML, Johnson N. Combination of the non-invasive tests for the diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD012281.
174. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, Jr., Scaetzel E, Kistner RW, Knapp RC. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril*. 1986;45(5):630-4.
175. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 1998;70(6):1101-8.
176. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, Kinkel K, Cunha TM, Guerra A, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2765-75.
177. Guerriero S, Saba L, Pascual MA, Ajossa S, Rodriguez I, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(5):586-95.
178. Okaro E, Condous G. Diagnostic and therapeutic capabilities of ultrasound in the management of pelvic pain. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17(6):611-7.
179. Hensen JH, Van Breda Vriesman AC, Puylaert JB. Abdominal wall endometriosis: clinical presentation and imaging features with emphasis on sonography. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(3):616-20.
180. Reid S, Condous G. Update on the ultrasound diagnosis of deep pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;209:50-4.
181. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol*. 2006;16(2):285-98.
182. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagne D, Hugo P, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1513-21.
183. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2003;30(1):1-19, vii.
184. Duffy JM, Arambage K, Correa FJ, Olive D, Farquhar C, Garry R, et al. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(4):CD011031.
185. Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, Segars J, Merino M, Nieman LK, et al. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1632-6.

186. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1561-72.
187. Staal AH, van der Zanden M, Nap AW. Diagnostic Delay of Endometriosis in the Netherlands. *Gynecol Obstet Invest*. 2016;81(4):321-4.
188. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P, Roberto A, Alberico D, Dhouha D, et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril*. 2016;105(3):734-43 e3.
189. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod*. 2007;22(1):266-71.
190. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Breart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. *Hum Reprod*. 2003;18(4):760-6.
191. Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(4):241-60.
192. Redwine DB. 'Invisible' microscopic endometriosis: a review. *Gynecol Obstet Invest*. 2003;55(2):63-7.
193. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann N Y Acad Sci*. 1994;734:333-41.
194. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod*. 2000;15(4):767-71.
195. Takahashi K, Okada M, Okada S, Kitao M, Imaoka I, Sugimura K. Studies on the detection of small endometrial implants by magnetic resonance imaging using a fat saturation technique. *Gynecol Obstet Invest*. 1996;41(3):203-6.
196. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology*. 1999;210(3):739-45.
197. Timmerman D, Bourne TH, Tailor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K, et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):57-65.
198. Ohba T, Mizutani H, Maeda T, Matsuura K, Okamura H. Evaluation of endometriosis in uterosacral ligaments by transrectal ultrasonography. *Hum Reprod*. 1996;11(9):2014-7.
199. Balleyguier C, Chapron C, Dubuisson JB, Kinkel K, Fauconnier A, Vieira M, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography

- in diagnosing bladder endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2002;9(1):15-23.
200. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet.* 1995;346(8988):1463-4.
 201. Verheijen RH, von Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P. CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol.* 1999;9(2):117-24.
 202. Horcajadas JA, Pellicer A, Simon C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities. *Hum Reprod Update.* 2007;13(1):77-86.
 203. Eyster KM, Boles AL, Brannian JD, Hansen KA. DNA microarray analysis of gene expression markers of endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77(1):38-42.
 204. Dominguez F, Gadea B, Esteban FJ, Horcajadas JA, Pellicer A, Simon C. Comparative protein-profile analysis of implanted versus non-implanted human blastocysts. *Hum Reprod.* 2008;23(9):1993-2000.
 205. Tabibzadeh S, Becker JL, Parsons AK. Endometriosis is associated with alterations in the relative abundance of proteins and IL-10 in the peritoneal fluid. *Front Biosci.* 2003;8:a70-8.
 206. Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, Klönisch T, Hombach-Klönisch S, Gazvani R, et al. An investigation of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: a heterogeneous tissue with a complex disease. *Proteomics.* 2007;7(1):130-42.
 207. Ametzazurra A, Matorras R, Garcia-Velasco JA, Prieto B, Simon L, Martinez A, et al. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(4):954-65.
 208. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update.* 2003;9(4):387-96.
 209. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):209-22.
 210. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2003;102(2):397-408.
 211. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5):504 e1-5.
 212. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril.* 2011;95(5):1568-73.

213. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril.* 2008;90(5):1583-8.
214. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, Yasuda M, Ito M, Momoeda M. Ethinylestradiol 20 mug/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2017;108(5):798-805.
215. Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardovino I, Struzziero E, et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis-related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000;88(1):11-4.
216. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;60(1):75-9.
217. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, Stellato G, Vicentini S, Crosignani PG. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77(1):52-61.
218. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril.* 2005;84(5):1375-87.
219. Zupi E, Marconi D, Sbracia M, Zullo F, De Vivo B, Exacustos C, et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril.* 2004;82(5):1303-8.
220. Caruso S, Iraci M, Cianci S, Fava V, Casella E, Cianci A. Comparative, open-label prospective study on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain on 2 mg dienogest/30 microg ethinyl estradiol continuous or 21/7 regimen oral contraceptive. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(8):923-31.
221. Grandi G, Xholli A, Napolitano A, Palma F, Cagnacci A. Pelvic pain and quality of life of women with endometriosis during quadriphasic estradiol valerate/dienogest oral contraceptive: a patient-preference prospective 24-week pilot study. *Reprod Sci.* 2015;22(5):626-32.
222. Leone Roberti Maggiore U, Remorgida V, Scala C, Tafi E, Venturini PL, Ferrero S. Desogestrel-only contraceptive pill versus sequential contraceptive vaginal ring in the treatment of rectovaginal endometriosis infiltrating the rectum: a prospective open-label comparative study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(3):239-47.
223. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Progestogen-only contraceptive pill compared with combined oral contraceptive in the treatment of

- pain symptoms caused by endometriosis in patients with migraine without aura. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;179:63-8.
224. Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A, Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;93(7):2150-61.
 225. Ferrari S, Persico P, F DIP, Vigano P, Tandoi I, Garavaglia E, et al. Continuous low-dose oral contraceptive in the treatment of colorectal endometriosis evaluated by rectal endoscopic ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012;91(6):699-703.
 226. Tanaka Y, Mori T, Ito F, Koshiha A, Kusuki I, Kitawaki J. Effects of low-dose combined drospirenone-ethinylestradiol on perimenstrual symptoms experienced by women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;135(2):135-9.
 227. Taniguchi F, Enatsu A, Ota I, Toda T, Arata K, Harada T. Effects of low dose oral contraceptive pill containing drospirenone/ethinylestradiol in patients with endometrioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;191:116-20.
 228. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril.* 2003;80(3):560-3.
 229. Karck U, Reister F, Schafer W, Zahradnik HP, Breckwolddt M. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. *Prostaglandins.* 1996;51(1):49-60.
 230. Hill JA. Immunology and endometriosis. *Fertil Steril.* 1992;58(2):262-4.
 231. Garzetti GG, Ciavattini A, Provinciali M, Amati M, Muzzioli M, Governa M. Decrease in peripheral blood polymorphonuclear leukocyte chemotactic index in endometriosis: role of prostaglandin E2 release. *Obstet Gynecol.* 1998;91(1):25-9.
 232. Tamura M, Sebastian S, Yang S, Gurates B, Ferrer K, Sasano H, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin synthesis in endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells. A paracrine effect mediated by prostaglandin E2 and nuclear factor-kappa B. *J Biol Chem.* 2002;277(29):26208-16.
 233. Kim JJ, Wang J, Bambra C, Das SK, Dey SK, Fazleabas AT. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in the baboon endometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Endocrinology.* 1999;140(6):2672-8.
 234. Olivares C, Bilotas M, Buquet R, Borghi M, Sueldo C, Tesone M, et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on endometrial epithelial cells from patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2008;23(12):2701-8.

235. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol*. 2002;48(1):50-6.
236. Ozawa Y, Murakami T, Tamura M, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antiangiogenic activity in severe combined immunodeficiency mice. *Fertil Steril*. 2006;86(4 Suppl):1146-51.
237. Vercellini P, Aimi G, Panazza 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(3):505-8.
238. 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(1):179-84.
239. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Remorgida V. Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;24(12):3033-41.
240. Momoeda M, Harada T, Terakawa N, Aso T, Fukunaga M, Hagino H, et al. Long-term use of dienogest for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009;35(6):1069-76.
241. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, et al. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis--a pilot study. *Contraception*. 2009;79(1):29-34.
242. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, Remorgida V. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod*. 2010;25(1):94-100.
243. Ferrero S, Camerini G, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, Seracchioli R, et al. Letrozole and norethisterone acetate in colorectal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;150(2):199-202.
244. 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(2):305-9.
245. Vercellini P, Somigliana E, Consonni D, Frattaruolo MP, De Giorgi O, Fedele L. Surgical versus medical treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia: I. Effect on pain during intercourse and patient satisfaction. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3450-9.

246. Morotti M, Sozzi F, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Dienogest in women with persistent endometriosis-related pelvic pain during norethisterone acetate treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;183:188-92.
247. Morotti M, Venturini PL, Biscaldi E, Racca A, Calanni L, Vellone VG, et al. Efficacy and acceptability of long-term norethindrone acetate for the treatment of rectovaginal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;213:4-10.
248. Dmowski WP. Endocrine properties and clinical application of danazol. *Fertil Steril.* 1979;31(3):237-51.
249. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, et al. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002;167(4):1670-4.
250. Akande AV, Asselin J, Keay SD, Cahill DJ, Muttukrishna S, Groome NP, et al. Inhibin A, inhibin B and activin A in follicular fluid of infertile women with tubal damage, unexplained infertility and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2000;43(2):61-9.
251. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH-antagonists in reproductive medicine. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;273(2):71-8.
252. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, Bulun SE. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol.* 1999;13(2):239-53.
253. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 1:S3-18.
254. Shippen ER, West WJ, Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril.* 2004;81(5):1395-8.
255. Wieser F, Vigne JL, Ryan I, Hornung D, Djalali S, Taylor RN. Sulindac suppresses nuclear factor-kappaB activation and RANTES gene and protein expression in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(12):6441-7.
256. Girling JE, Rogers PA. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005;8(2):89-99.
257. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, Foidart JM. [Pathogenesis of endometriosis]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007;35(9):898-903.

258. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect.* 2002;110(7):629-34.
259. Takamura M, Koga K, Osuga Y, Takemura Y, Hamasaki K, Hirota Y, et al. Post-operative oral contraceptive use reduces the risk of ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic excision. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3042-8.
260. Seracchioli R, Mabrouk M, Frasca C, Manuzzi L, Montanari G, Keramyda A, et al. Long-term cyclic and continuous oral contraceptive therapy and endometrioma recurrence: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2010;93(1):52-6.
261. Lee DY, Bae DS, Yoon BK, Choi D. Post-operative cyclic oral contraceptive use after gonadotrophin-releasing hormone agonist treatment effectively prevents endometrioma recurrence. *Hum Reprod.* 2010;25(12):3050-4.
262. Cucinella G, Granese R, Calagna G, Svelato A, Saitta S, Tonni G, et al. Oral contraceptives in the prevention of endometrioma recurrence: does the different progestins used make a difference? *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(4):821-7.
263. Ouchi N, Akira S, Mine K, Ichikawa M, Takeshita T. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: risk factors and prevention. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(1):230-6.
264. 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(2):396-401.
265. Cheewadhanaraks S, Choksuchat C, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Postoperative depot medroxyprogesterone acetate versus continuous oral contraceptive pills in the treatment of endometriosis-associated pain: a randomized comparative trial. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;74(2):151-6.
266. Morelli M, Sacchinelli A, Venturella R, Mocchiari R, Zullo F. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013;39(5):985-90.
267. Ferrero S, Alessandri F, Racca A, Leone Roberti Maggiore U. Treatment of pain associated with deep endometriosis: alternatives and evidence. *Fertil Steril.* 2015;104(4):771-92.
268. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, Brown D, Coleman BG, Crum C, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. *J Ultrasound Med.* 2017;36(5):849-63.
269. Vercellini P, Buggio L, Berlanda N, Barbara G, Somigliana E, Bosari S. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1552-71 e2.