

ENDOMETRİYOZİS TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIM

ENDOMETRIOSIS: AN OVERVIEW OF ITS TREATMENT

Ercan BAŞTU*, Mehmet Fırat MUTLU**, Hasan SERDAROĞLU*

ÖZET

Endometriyozis, genelde kronik pelvik ağrıya ve infertiliteye yol açan kronik jinekolojik bir hastalıktır. Hastanın hayat kalitesi üzerinde olumsuz etkileri vardır. Cerrahi yaklaşımla hastalığın kesin tanısı konabilir. Yardımcı üreme teknikleri endometriyozisin tedavisinde başarılı sonuçlar sağlar. Cerrahi yaklaşım over rezervini azaltabileceğinden endometriyomaların yönetimi özellikle karmaşıktır. Endometriyozise bağlı kronik pelvik ağrının hem medikal hem cerrahi yönetimi genelde sadece kısa dönemli başarılıdır. Her iki yaklaşımda da ağrıda tekrarlama sıklıkla görülür. Hormonalkontraseptifler gibi baskılayıcı medikal tedaviler, cerrahi yaklaşım sonrası ağrı tekrarlama riskini azaltabilir. Bu derlemede amaç, endometriyozis hastalarında görülen değişik peritoneal bozuklukları irdelerken, endometriyozisin etkin ve güvenli klinik yönetiminde güncel yaklaşımlara ışık tutmaktır.

Anahtar Kelimele: endometriyozis, medikal yönetim, cerrahi yönetim.

ABSTRACT

Endometriosis is a chronic gynecologic disease that causes chronic pelvic pain and infertility. It has detrimental effects on the quality of life of the patient. Definite diagnosis of the disease is possible by surgical intervention. Assisted reproductive technologies provide successful outcomes in treatment of endometriosis. Management of endometriomas is especially complicated as surgical intervention may impair reduce the ovarian reserve. Both medical and surgical management of chronic pelvic pain associated with endometriosis provide only short-term relief and have high pain recurrence rates. Suppressing medical therapy such as hormonal contraceptives may decrease the incidence of postoperative pain recurrence. This review presents the latest advances in the clinical management of endometriosis along with different types of peritoneal diseases typically found in endometriosis patients.

Keywords : endometriosis, medical management, surgical management, surgery.

GİRİŞ

Tüm dünyada uterus dışında enflamatuar tepki veren, östrojene duyarlı, endometriyal benzeri bezler endometriyozis olarak tanımlanmaktadır. Büyüklük ve mikroskopik incelemeye göre endometriyozisin üç alt tipi mevcuttur:

- Endometriyomalar (over kistleri),
- Yüzeysel endometriyotik implantlar (periton ağırlıklı),
- Derin infiltrate olmuş endometriyozis (rektovajinal nodüller).

Her tip kendi etiyojisine sahip olabileceği gibi, diğer tiplerle benzerlikler de gösterebilir (1).

Bu derlemede amaç, endometriyozis hastalarında görülen değişik peritoneal bozuklukları irdelerken,

endometriyozisin etkin ve güvenli klinik yönetiminde güncel yaklaşımlara ışık tutmaktır.

İNSİDANS

Bu karmaşık hastalık üreme yaşındaki kadınların %6-10'nu etkiler (2). Hastalığın görülme yaşı 12 ve 80 arasındadır. Ortalama tanı yaşı ise 28'dir (3). Bazı durumlar endometriyozis görülme sıklığını arttırmaktadır:

- Subfertilite görülen yetişkin hastalarda %21-47 (4),
- Kronik pelvik ağrısı olan yetişkin hastalarda %71-87 (5),
- Cevap alınamayan pelvik ağrısı olan adolesanlarda %69 (6).

Yeşil veya mavi göz veya fazla çil gibi bazı fenotiplere sahip kadınlarda da endometriyozis daha sıklıkla

Date received/Dergiye geldiği tarih: 20.03.2012 - Dergiye kabul edildiği tarih: 08.04.2013

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İSTANBUL

** Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Ankara

(İletişim kurulacak yazar: ercan.bastu@istanbul.edu.tr)

Endometriosis

görülebilmektedir (7,8). Fenotiplerin önemi halen net değildir ve konuyla ilgili daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Erken menarş, kısa mens siklusları, düşük doğum ağırlığı ve nulliparite de risk faktörleri arasındadır. Araştırmacılar, endometriyozisin güçlü familial komponenti olduğunu ortaya koymuşlardır. 1.dereceden yakınlarında endometriyozis hastası olan kadınlarda, hastalığın görülme ihtimali 7 ila 10 kat arası artar (9,10). Belirtilerin çeşitliliği ve başka sağlık durumlarıyla örtüşmesi tanıdaki gecikmede en başlıca sebeplerdir (Tablo 1). Endometriyotik lezyonların direk görüntülenemesinden dolayı ameliyat kesin klinik tanı imkanı sunar. Eğer derin infiltrate olmuş peritoneal endometriyozis mevcutsa, yüzeysel implantlar (%61)

veya endometriyoma (%51) bulma ihtimali de artar (11,12).

Klinik Prezantasyon

Endometriyoziste birçok belirti mevcut olabilir. Bunlar arasında kronik pelvik ağrı, dismenore, derin disparone ve subfertilite sayılabilir. Bu belirtilerin her biri kadının fiziki, mental ve sosyal durumunu etkileyebilir. Bu belirtilerle eş zamanlı olarak astım, fibromiyalji, irritable barsak hastalığı, interstisyel sistit, temporomandibular bozukluk, melanoma ve migren görülebilir.

Tablo 1. Endometriyozisin Belirtileri (12).

Endometriyozis Belirtileri	Endometriyozis Hastalarında Belirtinin Görülme Oranı (%)	Endometriyozis Tanısını Zorlaştıran Aynı Belirtilere Sahip Hastalıklar
Dismenore	79	Adenomozis, primer dismenore
Pelvik ağrı	69	İritabl bowel sendromu, nöropatik ağrı, yapışıklıklar
Disparoni	45	Psikolojik sorunlar, vajinal atrofi
Irritable bowel sendromu	36	Hemoroidler, kabızlık, enflamantuar bowel hastalığı
Bowel ağrı	29	Anal fistüller
İnfertilite	26	Açıklanamayan subfertilite
Over kitlesi veya tümörü	20	Hidrosalpfinks, benign over kisti
Disuri	10	Sistit
Diğer üriner problemler	6	Interstitial sistit

TANI

Endometriyozis lezyonlarının görsel tanımlanabilmesi dolayısıyla laparoskopi endometriyozis tanısında 'altın' standart haline gelmiştir. Görsel tanının yüksek yalancı pozitiflik oranından dolayı ek olarak histolojik teyit almak faydalıdır (13,14). Hastalığın kapsamı genelde Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM)'nin sistemine göre evrelendirilir. Hafif hastalık Evre I ve II, orta ve ağır hastalık ise Evre III ve IV olarak sınıflandırılır (14). Endometriyozisle kronik pelvik ağrının ilintisinden dolayı bu sınıflamanın faydası tartışma konusu olsa da, hastalığı ölçme adına önemli bir araçtır. Endometriyozis tanısı için bulunacak invazif olmayan bir test, ameliyat gerekliliğini ortadan kaldırabilir. Ancak halen böyle bir test yoktur (13). Görüntüleme yöntemleri genelde kronik ağrıyı ölçmede veya endometriyozis tanısı konmuş hastalarda ameliyat öncesi değerlendirme için kullanılır. Görüntülemenin duyarlılığı endometriyozis lezyonunun fenotipine (örnek: over kistleri, peritonol hastalığı veya endometriyozis derin infiltrasyonu) bağlıdır. Endometriyozise bağlı olduğu düşünülen pelvik ağrı şikayeti olan hastalarda, adneksal kitlelerin ve derin endometriyozisin değerlendirilmesinde pelvik ultrason en uygun görüntüleme yaklaşımıdır. Ovaryen endometriyomaların görüntülenmesinde homojen ve eko karakteristiklerinden dolayı ultrasonun yüksek duyarlılığı (%84-100) ve özgüllüğü (%90-100) bulunur (13).

Derin infiltrate olmuş endometriyozis genelde utero-sakral ligamentlerde, vajinada, rektum veya mesanede

bulunur. Transvajinal, transrektal ultrason ve manyetik rezonans (MR) en sık kullanılan görüntüleme yaklaşımlarıdır. Derin infiltrate olmuş endometriyozis için transvajinal ultrasonun tanı hassasiyeti MR görüntülenmesine benzerdir ve tercih edilecek yaklaşım olmalıdır (13). MR görüntülenmesi, vajinal ve mesane endometriyozisi için yüksek tanı hassasiyeti sunar ve transvajinal ultrasonun kesin tanı sağlamadığı vakalarda düşünülebilir. Kolorektal endometriyozisin tanısında, rektumda su kontrastı kullanarak transvajinal ultrason daha hassas tanı imkanı sağlayabilir.

Peritoneal endometriyozis veya yapışıklıklar için yüksek tanı hassasiyeti olan bir görüntüleme yaklaşımı halen mevcut değildir. CA125'in tanı hassasiyeti zayıftır ve kronik pelvik ağrısı olan hastaların değerlendirmesinde fayda sağlamamaktadır (14). Endometriyozise bağlı pelvik ağrıya tanısal yaklaşımda, uzmanın ağrı sendromuna yol açabilecek faktörleri çok kapsamlı değerlendirmesi gerekir. Bu faktörler arasında pelvik enflamantuar hastalık, yapışıklıklar, irritable bowel sendromu, interstitial sistit, miyofasyal ağrı, depresyon ve hastanın geçmişinde cinsel taciz sayılabilir.

Subfertilite

Endometriyozise bağlı subfertilitenin nedenleri halen belirsizdir. Ancak, subfertil hastalarda endometriyozis görülme ihtimali, üreme yaşında olan ve fertilite tedavisi görmeyen hastalara göre %20-50 daha fazladır (15). İnfertil hastaları kapsayan bir çalışmada, insidans dağılımı hafif vakalar için %68, ağır vakalar için %32

olarak bulunmuştur (16). Halihazırdaki evreleme sistemi spontan gebelik oranını tahmin etmekte fayda sağlamaz (17). Fertil çiftlerde aylık doğurganlık oranı %15-20 iken endometriyozis hastalarında %2-10'dur (18). Endometriyozis hastalarının aylık doğurganlık oranı açıklanamayan subfertil hastaların oranlarından az değildir (19). Bugüne kadar tekrarlayan gebelik kaybı ile anlamlı bir ilişki de bulunamamıştır (20).

Fertiliteye Yardımcı Medikal Tedavi

Evre I ve II endometriyozisin tedavisinde medikal yaklaşımla over baskılaması doğurganlık oranlarını arttırmamaktadır ve bu sebeple tavsiye edilmemektedir (21). 5 yıl takip verileri olan randomize kontrollü bir çalışmada, evre III ve IV endometriyozisin tedavisinde laparoskopik sonrası gonadotropin releasing hormone agonist (GnRH) medikal tedavisinin doğal yolla gebe kalma oranları, ekspektan yönetimle doğal yolla gebe kalma oranları ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır (22). Ek olarak, medikal tedavinin gebe kalmayı geciktirdiği gözlemlenmiştir. 3 randomize, kontrollü araştırmanın sonuçlarını inceleyen bir derlemede, evre II-IV endometriyozis hastalarında IVF öncesi GnRH agonisti ile 3-6 ay süresince over baskılama tedavisi sonucu, klinik gebelik oranlarında 4 kat artış olduğu sonucuna varılmıştır (23). Ancak bu tip konservatif metodlar sadece hafif peritoneal hastalıklarda kullanılabilir. Bozulmuş pelvik anatomisinin olduğu, ileri evre endometriyozis hastalarında tavsiye edilmemektedirler. Ek olarak, bugüne kadar yapılan çalışmalarda IVF sonrası kümülatif endometriyozis tekrarlama oranlarında artış görülmemiştir (24-26).

Fertiliteye Yardımcı Cerrahi Tedavi

Cerrahi yaklaşım gözle görülen lezyonları tedavi etse de, fertiliteyi olumsuz etkileyen kronik enflamasyona bağlı biomoleküler değişimler üzerinde etkili olamaz. Evre I veya II hastalarda, endometriyozisin laparoskopik tedavisi sonucu fertiliteye katkısı az olmuştur (NNT: 12) (27). Kısaca, 12 hastada ameliyat bir ek gebelik sağlamıştır. Endometriyozisin tanısı genelde kesin olamadığından, bu ek gebeliğe ulaşmak için gereken ameliyat sayısı büyük ihtimalle 12'den fazla olacaktır. Evre III veya IV'te cerrahi yaklaşımın fertiliteye katkısını ölçen randomize bir çalışma halen literatürde yoktur. Randomize olmayan bir çalışmada, rektovajinal endometriyoziste cerrahi yaklaşım fertilite oranlarını arttırmamıştır (18). Bu çalışmada, gebelik oranlarında fark görülme de, ameliyat sonrası ağrı kontrolü ve tekrarı konularında fayda sağlanmıştır. Bir diğer çalışmada, ileri evre endometriyozis için ameliyat sonrası gebelik oranları %40-50 şeklinde belirtilmiştir (28).

Derin infiltrate olmuş endometriyozisin çıkarılmasının IVF sonuçlarına katkı sağladığını ortaya koyan iki çalışma mevcuttur (29,30). Ancak, her iki çalışma da randomize, kontrollü çalışmalar değildir. Bianchi ve arkadaşları (29) IVF öncesi cerrahi tedavi gören grupta daha yüksek gebelik oranı bulmuşlardır. Ancak bu grup, IVF siklusunda daha yüksek gonadotropin dozuna ihtiyaç duymuş ve daha az sayıda oosit üretebilmiştir. Daha önce ameliyat olmuş ileri evre endometriyozis hastalarında, tekrar ameliyatı IVF'te gebelik sonuçları

açısından olumsuz etki yaratmıştır (31). Ancak, ağrıya yönelik yapılan ameliyat sonrası gebelik oranları 9 ay sürecinde %20-25 olarak bulunmuştur (31). Ağır endometriyozisin cerrahi tedavisinin, IVF'le gebelik oranlarını arttırdığına yönelik kontrollü bir çalışma halen olmadığından, bu yaklaşım genelde sadece ağrıya yönelik tedavi için tavsiye edilmektedir.

Uzmanlar için endometriyomalar en zorlu konulardan biridir. Laparoskopik kistektomi sonrası ortalama gebelik oranları %50 olarak bulunmuştur (28). Ancak, bu çalışmaların kontrolsüz olduğunu ve bu sebeple spontan gebelik oranlarının fazla değerlendirilmiş olabileceğinin altını çizmekte fayda vardır. İki randomize çalışmanın sonuçları, diğer tekniklere kıyasla kist eksizyonunun daha yüksek spontan gebelikle sonuçlandığını göstermiştir (32,33). Sistematik derlemeler, 3cm veya daha büyük endometriyomaların cerrahi yönetiminin ekspektan yönetime göre yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonrası gebelik oranlarında istatistiki bir fark yaratmadığını ortaya koymuştur (34,35). Genelde, cerrahi yaklaşım gonadotropinlere cevabı azaltarak, oosit sayısını olumsuz etkileyebilir. Ancak, bu durumun gebelik oranları üzerinde anlamlı fark yaratmadığı ortaya konmuştur (36-38). Kontralateral overin, ameliyat olmuş overin fonksiyonunu kompanse edebilme yetisi gebelik oranlarında fark yaşanmamasını açıklayabilir.

Anti müllerian hormon (AMH) ve antral folikül sayısı (AFS) over rezervini ölçmede kullanılan parametrelerdir. Endometriyomaya bağlı kistektomiye endometriyoma olmayan kistektomiyle karşılaştıran bir çalışmada endometriyoma grubunda ameliyat sonrası AMH seviyelerinde istatistiki olarak anlamlı düşüş yaşanmıştır. Bilateral kistektomi ise daha da düşük AMH ile ilişkilendirilmiştir (39). Endometriyomasi olan 53 hastada, kisti içeren overin AFS ölçümü kontralateral overe göre daha düşük çıkmıştır (40). 93 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, endometriyomanın çıkarıldığı overde %13 oranında gonadotropin stimülasyonuna cevap alınamamıştır (41). Endometriyoma ameliyatı öncesi veya sonrası overin gonadotropinlere cevap vermesi konusunda bilgilerimiz halen kısıtlıdır. 28 infertil hastayı içeren randomize olmayan, retrospektif bir çalışma sonuçlarına göre <4cm endometriyotik kistlerin laparoskopik kistektomisi, ameliyat olmuş overin ovulator oranını %41'den %19'a düşürmüştür (42). Endometriyoma ameliyatından sonra kontrollü over stimülasyonu veya YÜT uygulanacaksa, ameliyat esnasında aspirasyon yerine kistektomiye tercih etmek için yeterli araştırma sonucu halen bulunmamaktadır (35,43).

Over fonksiyonunun korunmasında endometriyomanın çıkarılma tekniği kritik rol oynar. Derin infiltrate olmuş endometriyoziste kapsamlı cerrahi rezeksiyon gerekir, bu sebeple over üzerinde etki fazla olabilir. Laparoskopik yaklaşımın fertiliteye olan etkisi laparotomi ile benzerdir. Öte yandan, laparoskopide iyileşme süreci daha hızlıdır. Özellikle hilusta elektrokoterin dikkatli kullanımı over hasarını en az seviyeye indirecektir. Matriks hemostatik sealan kullanımının ilk kullanım sonuçları umut vericidir (44).

Prospektif, randomize bir araştırmada, hemostazis sağlamak için intra-over sütürler kullanılmış ve sonuçları sadece elektro-koter kullanımıyla karşılaştırılmıştır (45). Her iki cerrahi yaklaşımın iyileşme süreci ‘second-look’ laparoskopiyile değerlendirilmiştir. Sonuçta, intra-over sütürlerin daha az yapışıklığa yol ağtığı gözlemlenmiştir. Kistin eksizyonu için doğru klivaj düzlemini belirlemek önemlidir. Ancak, bazen zor olabilir. Veriler endometriyoma duvarı ile birlikte normal over dokunun da genelde çıkarıldığı yönündedir (46). Ek olarak, kistin çapı büyüdükçe, daha fazla normal over dokunun çıkarıldığı görülmüştür (46,47).

Kistektomi genelde over ve geniş ligament arasındaki yapışıklıkların ayrıştırılması ile başlar. Bu esnada, genelde kist rüptür olur. Over korteksi ve kist duvarı arasında klivaj düzlemi bulunarak kist insizyonu sonrasında kist kolayca çıkarılarak kistektomi uygulanabilir. Kist duvarına endometriyozis dokusunun penetrasyonu tipik olarak 2mm’den azdır. Kist duvarının kortekse en yapışık olduğu yerlerde, over dokuyu yanlışlıkla çıkarmama adına ilgili bölgeyi çekerek çıkarmak yerine keserek çıkarmak tercih edilmelidir (46,47). Bir çalışmada, normal over dokusunun çıkarılma risk faktörlerinden biri olarak ameliyat öncesi medikal baskılayıcı tedavi gösterilmiştir (48). Güncel bir teknikte ise kisti mümkün oldukça soyduktan sonra kalan kist duvarını hilusta ablasyonla çıkarmaya yönelme mevcuttur. Bu tekniğin, ameliyat sonrası AFS değerlendirmeleri ışığında, overlerde daha az travma yarattığı gözlemlenmiştir (49). Tekrarlama oranlarını görmek açısından bu teknikle ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Endometriyomaların tekrarlama oranları %6 ve %17 arasında olduğu görülmüştür (32,33). Daha uzun vadeli fertilitate planları olan hastalarda, siklik oral kontraseptif kullanımında kist tekrarlaması %29’dan %15’e düşerken, düzenli oral kontraseptif kullanımında %8’e düşmüştür (50).

Ameliyatın spontan gebelik oranlarını arttırdığı görülmüştür. Özellikle 35’inden genç hastalarda, infertilite tedavisine başlamadan önce 9-12 ay arasında beklemek faydalı olabilir çünkü ameliyat sonrası aylık gebe kalma oranı düşüktür. Geniş endometriyomaları olan veya ağrı yönetimi gerektiren hastalar hariç, IVF öncesi endometriyozis ameliyatının gerekliliği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Eğer endometriyoma en az 5cm çapındaysa, IVF öncesi kistin çıkarılması malignan dönüşüm riski (yaklaşık %2 oranında) varsa, over folliküllere rahat transvajinal ulaşılamayacaksa ve endometriyomaların tedavi ve takiple gerilememesinden dolayı düşünülebilir (51). Özellikle bilateral kistlerde, endometriyomanın çıkarılması over rezervini etkileyebilir.

Endometriyozise Bağlı Kronik Pelvik Ağrı Yönetimi

Genelde, birçok kronik pelvik ağrı belirtisinin tedavisi, hastanın tıbbi hikayesi alınıp, kapsamlı fiziki muayene ve görüntülemesi yapıldıktan sonra, analjezikler ve oral kontraseptiflerle yapılır. GnRH agonisti veya progestin enjeksiyonuyla empirik tedavide düşünülebilir. Bu medikal yaklaşımlar fayda sağlamadığında, tanıyı kesinleştirmek amaçlı laparoskopi uygulanıp, mümkün olduğunca çok endometriyozis çıkarılabilir. Net olan tek

konu, bu yaklaşımların çoğunun uzun vadede etkisiz olduğudur. Yakın zamanda Kanada’da yapılmış ve 53.000’den fazla hastayı içeren bir çalışmada, endometriyozis ameliyatı geçirmiş hastaların %25’nin 4 yıl içinde ek bir ameliyata, %10’unun ise histerektomiye ihtiyaç duyduğunu ortaya koymuştur (52). Bu sebeple, ağrı yönetiminde sürekli medikal yönetim cerrahi yönetim yerine tercih edilebilir.

Öte yandan, bir Cochrane veritabanı analizi, endometriyoziste laparoskopik cerrahinin tanısallık laparoskopiyeye göre daha üstün olduğunu ortaya koymuştur (53). Randomize çalışmalardan yapılabilecek gözlemler: endometriyozisin çıkarılmasının tüm hastalarda başarı sağlamadığı ve plasebo etkisinin %22-32 arasında olduğudur (54,55).

Ağrının tekrarlaması veya ilk ameliyattan sonra tekrarlayan ağrı sebebiyle tekrar ameliyatla ilgili çok sayıda olgu sunumu yayımlanmıştır (56). Olgu sunumlarının ortak paydasında, cerrahi yaklaşımın sonuçlarının ameliyatı yapan cerrahın yetisiyle yakın bağlantısı olduğudur. İlk ameliyat sonrası belirtilerin tekrarlaması sebebiyle tekrar ameliyat oranının süreyle orantılı arttığı gözlemlenmiştir. Tekrarlama oranları, ortalama olarak, 1 yıl içinde %15, 5 yıl içinde %36 ve 7 yıl içinde %50 olarak bildirilmektedir (56-58). Tekrarlamanın sebepleri arasında ilk ameliyatta hastalığın tam rezeke edilememesi veya hastalığın gerçekten tekrarlaması sayılabilir.

Progestinler veya oral kontraseptiflerle baskılayıcı tedavinin, ameliyat sonrası ağrı tekrarının önlenmesinde başarı sağladığı görülmüştür (59). Ancak, medikal tedavi bırakıldıktan sonra belirtiler hızla geri dönebilmektedir. Endometriyomaların tekrarlamasını önlemede de ameliyat sonrası oral kontraseptif kullanımı fayda sağlamaktadır (59). Baskılayıcı tedavi olarak GnRH agonistleri veya danazol kullanımı ağrının tekrarlamasını önlemede fayda sağlasa da, yaratılabilecekleri yan etkiler sebebiyle uzun süreli kullanımları mümkün değildir. Konservatif cerrahi sonrası, levonorgestrel salınlı rahimiçi araç kullanımının da kronik ağrıyı azaltmada etkin olduğu görülmüştür (60).

Endometriyozisin cerrahi yönetiminde uygulanacak teknik genelde cerrahın tercihine bağlıdır. Laparoskopide, cerrahlar hastalığın yerini ve ne kadar ilerlediğini ameliyat epikrizinde açıkça belirtmeliler. ASRM’nin evreleme sistemini kullanmak faydalı olabilir. Endometriyozise cerrahi yaklaşımda eksizyon veya ablasyon tekniğinin tercihi konusunda tartışmalar sürmektedir. Erken evre endometriyoziste, eksizyon veya ablasyon sonuçlarının eş değer olduğu yakın zamanlı randomize kontrollü bir çalışmada paylaşılmıştır (61). Üretere yakın ablasyonda ekstra dikkat ve özen göstermek gerekir. İleri evre ve derin infiltre olmuş endometriyoziste ise eksizyon tek cerrahi seçenek olabilir. Kısa dönemde presakral nörektomi ağrı tedavisinde etkin iken, laparoskopik sinir ablasyonu ağrı belirtilerini ortadan kaldırmamaktadır (62). Bununla beraber, presakral nörektomi sonrası kabızlık ve idrar sıklığında artış görülebilmektedir. Doku hasarını en aza indiren cerrahi tekniğin kullanılmasına her zaman özen gösterilmelidir. Cerrahide elektrik ve lazer gibi enerji

Endometriyozis

modalitelerinin herbiri risk içerir ve termal hasara yol açabilir. Cerrahi sonrası yapışıklıkların önlenmesinde icodekstrin %4 (Adept®) veya dekstran gibi farmakolojik ajanların kullanımında olumlu ancak halen yetersiz bulgu mevcuttur (63). Endometriyozis tedavisinde laparoskopik yaklaşım sonrası isodekstrin %4 kullanımının yapışıklıkları azalttığı ancak tamamen yok etmediği görülmüştür (64). Halen laparoskopi sonrası kullanımı deneysel olsa da, şartlar optimum olduğunda (mükemmel hemostazi ve ekstra irrigasyon sıvısı olmaması gibi) okside rejenere selülozun (Interceed®) yapışıklıkları önlediği bir çalışmada paylaşılmıştır (65).

Endometriyozise bağlı ağrıda Geniş cerrahi yönetiminin sonuç sağladığı ortadadır (58). Ancak overlerin çıkarılması halen tartışma konusudur. Ortalama 7 yıllık takibe dayalı yakın zamanlı bir çalışmada (58), overleri çıkarılmadan histerektomi olan hastaların tekrar ameliyat olma oranları 2 yılda %5, 5 yılda %14 ve 7 yılda %23 olarak bulunurken, overleri çıkarılarak histerektomi olan hastalarda aynı sürelerde oranlar %4, %9 ve %9 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmanın alt gruplarında 30-39 yaş arası hastalarda, iki cerrahi yaklaşım arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark ortaya konmamıştır. Bu sebeple, endometriyozise bağlı

ağrının cerrahi yönetiminde sağlıklı overlerin çıkarılması her vaka için ayrı ayrı değerlendirilmelidir ve ooforektominin riskleri konusunda hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Genel yaklaşım konservatif olup, sağlıklı overleri çıkarmadan görülebilen tüm hastalıklı dokunun, histerektomi esnasında eksizyonu yönündedir.

Endometriyozise Bağlı Ağrının Medikal Yönetimi

Konservatif cerrahi yönetim sonrası ağrının tekrarlama sıklıkla görülebilen bir olgudur. Bu sebeple, hastalığın belirtilerini azaltmada medikal yönetim çokça tercih edilir. Plasebo ile kıyasla ilaçların istatistiki olarak başarısını gösteren birçok randomize plasebo kontrollü çalışma mevcuttur (59). Cerrahi yönetimde olduğu gibi, medikal yönetimde de 'plasebo etkisi' söz konusudur ve ilaç kullanımının bırakılması sonrasında ağrının tekrarlama oranı yüksektir. Medikal baskılayıcı tedavi fertilitayı etkilemez.

Medikal yönetimde unutulmaması gereken en önemli unsur, tedavinin etkin olduğu ancak bırakıldığında belirtilerin tekrarlama oranının yüksek olduğudur. Bu sebeple, medikal tedavide ilk tercih uzun dönem kullanılabilir ilaçlar yönünde olmalıdır (Tablo 2).

Tablo 2. 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-protestin	Düşük etinyl estradiol doz sürekli
Gonadotropin-releasing hormon agonisti	Goserelin* Leuprolide depo* Nafarelin*	3,6mg aylık subkutan 3,75mg aylık intramasküler 200mikrogram günde iki defa intranazal
Gonadotropin-releasing hormon antagonisti	Cetrolix	3mg haftalık subkutan
Progesterin	Depo-subQ Provera 104	104mg/0,65mL 3 ayda bir subkutan
	Dienogest	2mg günde
	Etonogestrel-releasing implant	1 doz 3 yılda bir
	Levonorgestrel salınımlı rahimiçi araç	1 doz 5 yılda bir
	Midroksiprogesteron asetat	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
	Noretindron asetat	5mg günlük

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

Steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar ağrıyı kontrol için kullanılabilir. Ancak, bu ilaçlar başarı sağlamadığında baskılayıcı medikal tedaviye yönelmekte fayda vardır. Temel prensip amenoreyi indüklemektir. Bu bağlamda, oral kontraseptifler ve progesterinler ilk tercih edilecek ilaçlardır (59). Dismenolenin tekrarlama oranları, oral kontraseptiflerin sürekli kullanımında döngüsel kullanımına göre daha düşüktür (50). Ancak, oral kontraseptiflerin sürekli ve

döngüsel kullanımında, disparoni ve mens dışı pelvik ağrı açısından fark yoktur (50). Aynı zamanda mens kanamasını da azaltan bir tedaviyi tercih etmek mantıklı olabilir. Oral kontraseptifler, en az danazol ve GnRH agonisti kadar iyi tolere edilen, uygun maliyetli ve klinik olarak etkin ilaçlardır (59).

Endometriyozise bağlı ağrının giderilmesinde oral progesterinler oldukça etkindir. Medroksiprogesteron asetat gibi C21 steroidler ancak yüksek dozlarda

etkindir ve yüksek dansiteli lipoproteinler üzerinde yan etkileri olabilir (59). Noretindron asetatin rektovajinal endometriyoziste bile etkin sonuçlar verdiği raporlanmıştır (66). Subkutan depo medroksiprogesteron asetatin da endometriyozise bağlı ağrının giderilmesinde etkin olduğu görülmüştür (59). Bu ilaçların en önemli yanı uzun süreli kullanılabilirleridir. Ani kanama en sık görülen yan etki olup, tedavinin durdurulmasına sebebiyet verebilir. GnRH agonisti tedavisinin etkinliği birçok klinik denemede ispatlanmıştır. Bu sınıf ilaçların oral olarak kullanılabilen formu halen mevcut değildir. En önemli limitasyonları ise yüksek maliyetleri ve yan etkileridir. Bu ilaçlar genelde hipogonadal veya hipoöstrojenik durum indüğe ederler. Menopoz sonrası hastalarda kullanımları mantıklı değildir. Yan etkileri arasında vasomotor semptomlar, insomnia, unutkanlık, duygudurum bozuklukları, ürogenital atrofi ve kemiklerde mineral dansite kaybı sayılabilir. Kemiklerde dansite kaybı ortalama olarak yılda %6'dır ve geri döndürülmesi uzun yıllar alabilir. Son mens döngüsünden sonraki ilk iki yıl içinde yıllık kemik dansite kaybının %3,3 olduğu göz önünde bulundurulduğunda (67), korele edecek data olmamasına karşın %6'lık oran oldukça düşündürücüdür. Yan etkileri azaltmak adına, steroid geri ekleme (add-back) tedavisi tavsiye edilmektedir (68). Geri eklemenin, hastanın tedaviye uyumunu da arttırdığı gözlemlenmiştir (69). Tek başına noretindron asetat 5mg veya günlük noretindron 5mg ile oral konjüge östrojen 0,625mg kullanımının vasomotor semptomları ve kemik mineral dansite kaybını azaltırken, geri ekleme tedavisi görmeden agonist kullanan hastalara göre ağrıya benzer azalma sağladığı ortaya konmuştur. Östrojenik metabolitlerinden dolayı, noretindron diğer progestinlere göre kemik kaybını önlemede daha etkin olabilir (70). Eğer hasta yüksek dozda noretindron tolere edemiyorsa, günlük oral medroksiprogesteron asetat 5mg ile transdermal estradiol 25mikrogram kullanımının da vasomotor semptomları azalttığı görülmüştür (71). Genel yaklaşım 6 ay süren GnRH agonist tedavisiyle birlikte geri eklemenin başlatılmasıdır. Yüksek doz östrojenler ve oral kontraseptifler hipoöstrojeni yan etkileri önlese de, ağrı belirtilerini yok etmediğinden tavsiye edilmezler (72). Ek olarak, günlük 1200 mg kalsiyum ve 800IU vitamin D verilmesi de birçok uzman tarafından tavsiye edilmektedir. Genelde 6 aylık GnRH agonist tedavisi sonrası, ağrı tekrarlaması durumunda 6 aylık ek GnRH tedavisi tavsiye edilir. GnRH agonistinin 1 yılın üzerinde kullanımı önerilmez. Hasta bilgilendirildikten sonra, GnRH agonisti 1 yılın üzerinde kullanılacaksa, kemik dansite taraması yapılması uygun olabilir. Tarama sonuçlarında osteopenia bulunursa, östrojenin tedavisi eklenmesi düşünülebilir. Agonist kullanımı biter bitmez, hastanın hormonal kontraseptif ajan kullanımına başlaması uygun olabilir. Medikal veya kişisel sebeplerden dolayı oral kombine kontraseptif kullanımı mümkün değilse, en az kontraseptifler kadar etkin seçenekler olarak noretindron 5mg gibi oral progestinler veya depo medroksiprogesteron asetat 104mg subkutan

veya progestin rahimiçi araç gibi uzun etkili çözümler sayılabilir. Danazol, androjenik özelliklere sahip oral yolla kullanılan bir ilaçtır. Ağrı belirtilerini kontrolde etkin sonuçlar vermiştir. Ancak, yan etkileri arasında bulunan kilo alımı, akne ve hirsutizm, bu ilacın tavsiye edilmesini zorlaştırmaktadır. İlk başlarda, amenoreyi indükleyen dozlarda kullanılan danazol, güncel yaklaşımda düşük dozlarda vajinal yolla veya rahimiçi araç yolla kullanımı denenmektedir (73). Endometriyozise bağlı ağrının kontrolünde levonorgestrel salınımlı rahimiçi araç (Mirena®) kullanımının etkin olduğu birçok araştırmada görülmüştür (59). Olgu sunumlarında letrozol ve anastrozol gibi aromataz inhibitörlerinin belli ölçülerde başarı sağladığı da gözlemlenmiştir. Bu tip aromataz inhibitörlerinin menopoz öncesi hastalarda, over kist oluşumunu önlemek için gonadotropinleri baskılayan ilaçlarla birlikte kullanılması gerekir. Diğer ilaçlarda olduğu gibi, tedavinin bitmesiyle belirtiler tekrarlayabilir (74). Özellikle derin infiltrate olmuş endometriyoziste anastrozol yeterli sonuç vermeyebilir (75). Özetle, endometriyozise bağlı tedavinin hem medikal hem cerrahi yönetiminde ağrının tekrarlama riski vardır. Buna sebep, miyofasyal disfonksiyon ve periferik ve merkezi sinir sistemi sensitizasyonu olabilir. Bu tip hastalarda, hem endometriyozis lezyonlarına hem ağrı yönetimine yönelik multi-disipliner bir yaklaşım şarttır. Ek olarak, fizik tedavinin kısmen rahatlama sağladığı unutulmamalıdır. **Bağırsak, İdrar Yolu ve Ekstrapelvik Endometriyozisin Yönetimi** Bağırsakla ilintili endometriyozis genelde rektovajinal septum bölgesinde oluşur ve tipik endometriyozis belirtileri (dismenore ve disparoni) gösterir. Endometriyoziste en zorlu cerrahi yönetim bu tip endometriyozisin eksizyonudur. Tüm lezyonun eksizyonu ve bazen de bağırsak eksizyonu gerekir. Birçok çalışmada bağırsak rezeksiyonu raporlanmıştır (28,76). Rezeksiyon sonrası ağrı belirtilerinde %70'e varan iyileşme görülürken, ağrının tekrarlama oranı %0-34 arasında olmuştur (77). Tüm seri olgu sunumlarında komplikasyonlara rastlanmıştır. Endometriyozise bağlı bağırsak rezeksiyonunda komplikasyonlar kısa dönemde oluşur. Genelde görülen komplikasyonlar, anastomoz kaçağı, pelvik apse, fistül, mesane disfonksiyonu, bağırsak disfonksiyonu ve striktüredür (77). Bağırsak rezeksiyon indikasyonunda genel bir fikirbirliği halen olmamakla beraber, lezyonun boyutu (>2-3cm), ilgili alanın büyüklüğü (rektal alanın 1/3'ü) ve iç muskularis katmana lezyonun ne derinlikte invaze olduğu önemli rol oynar. Güncel literatür laparoskopik yaklaşımı tavsiye etmektedir ve seri olgu sunumlarında gebelik oranları %34-57 arasında bulunmuştur (78-80). Bağırsak rezeksiyonu yapmadan rektal nodül eksizyonu ağrı yönetiminde benzer sonuç vermiştir (49,81,82). Bağırsak rezeksiyonu yapılsın veya yapılsın, posterior vajinal fornixteki endometriyozisin çıkarılması şarttır. Üreterin kapsamlı diseksiyonu ile birlikte pelvik yanduvar ameliyatı da genelde gereklidir. Bağırsağın ilintili olduğu diğer bölgeler sigmoid kolon,

appendiks, çekum ve terminal ileumdur. Bu bölgeler laparoskopi esnasında ayrıntılı olarak incelenmeli ve lezyon görülürse tedavi edilmelidir. Pelvik endometriyozis için laparoskopik cerrahide normal görünümlü appendiksin rutin çıkarılması düşünülebilir. Daha önce belirtildiği üzere, ameliyat sonrası ağrı tekrarlamasını engellemek amaçlı oral kontraseptif kullanımı veya uzun dönemli baskılayıcı tedavi gerekebilir (82).

İdrar yolunu kaplayan endometriyozislerin çoğu, üreter ve mesane üzerindeki periton alanla ilintilidir. Mesane muskularis veya ekstrinsik üreteral kompresyon gibi derin yapı invazyonu nadir görülür. Mesanenin hastalığa dahil olduğunun klinik belirtisi mens esnasında spesifik olmayan üriner belirtilerdir. Tanısal prosedürler arasında ultrason ve sistoskopi ilk sıralarda yer alır. Herhangi bir lezyon bulunmazsa veya hastalığın kapsamını net tayin için MR uygulanabilir. Oral kontraseptifler veya GnRH agonisti ile medikal yönetim denenebilir (83). Ancak şikayetler geçmezse, cerrahi yönetim gerekir. Üreterin endometriyozisle ilintisi az görülür. Peritondan başlayan fibrozis sebepli ekstrinsik kompresyon oluşabilir. Üreterin muskularisinde implante olmuş lezyon ise intrinsik kompresyona yol açabilir. Flank ağrı ve hematuri olabilir ancak çoğu hasta bunları kronik ağrı sendromu içinde tanımlar. Laparoskopide veya ameliyat öncesi görüntüleme esnasında hidronefroz görüldüğünde, üretral obstrüksiyon tanısı konur. Ağır fibroz sebebiyle medikal yönetim başarısızdır ve cerrahi yönetim gerekir. Hidronefroz varsa, üretral rezeksiyon düşünülmelidir.

Diafragmatik endometriyozis laparoskopi esnasında görülebilir. Belirtileri arasında mense bağlı göğsün sağ tarafında ağrı ve zaman zaman boyun veya kola yayılan omuz ağrısı sayılabilir. Semptomatik hastaların tedavisinde GnRH agonistleri kullanılabilir. Ameliyatında yüksek oranda pleural alan penetrasyonu olur. Asemptomatik hastaların tedavisine genelde gerek yoktur. Toraks endometriyozisin en sık görülen belirtisi sağ tarafı katamenial pnömotorakstir. Ayrıca, hemotoraks, hemoptizi ve pulmoner nodüllerde belirti olabilir. Hastalarda genelde göğüs ağrısı ve dispnea görülür. Bu tip hastaları göğüs cerrahları ile değerlendirmek yerinde olur.

Siyatik sinirinde endometriyozis olan hastalarda kalça ağrısı şikayeti sıklıkla görülür. Genelde ağrı bacağın arkasına yayılır ve siyatik sinirinin bağlı olduğu bölgelerde uyuşukluk hissedilir. MR görüntülemesi siyatik sinirine invaze olmuş lezyonu belirler. Tanının kesin konması için bilgisayarlı tomografi (CT) destekli biyopsi uygulanabilir. Bazı hastalarda GnRH agonisti ile tedavi nörolojik anomalilerinin düzelmesini sağlamıştır.

Uzun Dönemli Takip

Geniş cerrahi uygulanmış genç hastalarda, bilateral salpingo-ooforektomi ile histerektomi sonrası hormon tedavisi düşünülmelidir (84). Yakın zamanlı bir Cochrane analizine göre, hormon replasman tedavisine (HRT) bağlı düşük oranda (%3,5) tekrarlama riski mevcuttur (85). Bu çalışmada elde edilen sonuç araştırmacılar tarafından istatistiki olarak anlamlı

bulunmamıştır. Olguları inceleyen bir derlemede, tekrarlama görülen hastalarda residual hastalık olduğu gözlemlenmiştir. Her hastanın riski bireysel olarak incelenmeli ve her vaka ayrı ayrı değerlendirilmelidir. Menopozun cerrahi olarak indüklendiği menopoz öncesi hastalarda ve menopoz sonrası hastalarda HRT düşünülebilir.

Tartışmaya en açık konu, bilateral salpingo-ooforektomi ile histerektomi olmuş hastalarda, ameliyat sonrası hormon tedavisinde, östrojen tedavisine progestin eklenmesidir (86). Retrospektif bir çalışmada, 31 endometriyozis hastasında kanser gelişmiştir (87). Ancak, bu hastaların sadece 9'u karşılanmamış östrojen kullanmıştır. Kontrol grupla karşılaştırıldığında kanser riskinde artış özellikle vücut kitle endeksi (BMI) 27'den büyük karşılanmamış östrojen kullanan hastalarda görülmüştür. Karşılanmamış östrojen kullanımına kıyasla östrojen replasman tedavisine progestin eklenmesinin malignite oluşumunu azalttığına dair istatistiki bir bulgu henüz yoktur (85). Tedaviye progestin eklemenin teorik faydasının yanında artan meme kanseri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (88,89). Rahmi bulunan ve cerrahi yada spontan menopaza giren hastalarda ise östrojen uygulanacaksa progestin tedavisi şarttır.

Oranı net belli olmamakla beraber, endometriyozis hastalarında over kanser riski artar (90). Ancak, sitolojik veya histolojik atipi gibi öncü işaretler nadiren görülür.

SONUÇ

Endometriyozis karmaşık bir jinekolojik hastalıktır. Endometriyozise bağlı subfertilitenin tedavisi genelde cerrahi veya YÜT ile yönetimdir. Endometriyomaların eksizyonu spontan fertilitiyi olumlu etkilese de, sağlıklı over dokusunun çıkarılmasına bağlı olarak over rezervinde azalmaya yol açabilir. Endometriyozise bağlı kronik pelvik ağrının cerrahi ve medikal yönetimleri etkin sonuçlar sunsa da, ağrının tekrarlama oranı yüksektir. Ağrının tekrarlama oranı hormonal kontrasepsiyonun kronik uygulamasıyla azaltılabilir. Endometriyozisin daha etkin tedavisini sağlamak için etiyojisini net ortaya koyacak moleküler bilimdeki gelişmelerden faydalanan çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-96.
2. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
3. Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 1991;36:513-5.
4. 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;11:1163-5.

5. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994;2:43–7.
6. Laufer MR. Current approaches to optimizing the treatment of endometriosis in adolescents. *Gynecol Obstet Invest* 2008;66(Suppl 1):19–27.
7. 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.
8. Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Gentilini D, Parazzini F, Benaglia L, et al. “Here comes the sun”: pigmentary traits and sun habits in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2010;25:728–33.
9. Malinak LR, Buttram VC Jr, Elias S, Simpson JL. Heritage aspects of endometriosis. II. Clinical characteristics of familial endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:332–7.
10. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G, Mahutte NG. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:507–11.
11. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M, et al. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod* 2004;19:168–71.
12. 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;89:538–45.
13. Somigliana E, Vercellini P, Viganò P, Benaglia L, Crosignani PG, Fedele L. Non-invasive diagnosis of endometriosis: the goal or own goal? *Hum Reprod* 2010;25:1863–8.
14. Management of endometriosis. ACOG Practice Bulletin No. 114. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2010;116:223–36.
15. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1127:92–100.
16. D’Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21:243–54.
17. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani PG, et al. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006;21:2679–85.
18. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG, et al. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1303–10.
19. Berube S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Fertil Steril* 1998;69:1034–41.
20. Vercammen EE, D’Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:363–8.
21. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD000155. DOI: 10.1002/14651858.CD000155.pub2.
22. Loverro G, Carriero C, Rossi AC, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:194–8.
23. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004635. DOI: 10.1002/14651858.CD004635.pub2.
24. D’Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006;86:283–90.
25. Coccia ME, Rizzello F, Gianfranco S. Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate? *J Womens Health* 2010;19:2063–9.
26. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Benedetti F, Iemmello R, Vighi V, et al. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:49–52.
27. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD001398. DOI: 10.1002/14651858.CD001398.pub2.
28. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24:254–69.
29. Bianchi P, Pereira R, Zannata A, Alegretti JR, Motta E, Serafini P. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *Minim Invasive Gynecol* 2009;16:174–80.
30. Littman E, Giudice L, Lathi R, Berker B, Milki A, Nezhat C. Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2005;84:1574–8.
31. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of surgical treatment of moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization embryo transfer. *Fertil Steril* 1996;65:791–5.
32. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zoppi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176–80.

33. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004;82:1633–7.
34. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* 2006;86:192–6.
35. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11. Art. No.: CD008571. DOI: 10.1002/14651858.CD008571.pub2.
36. Demiroglu A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006;12:639–43.
37. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online* 2006;13:349–60.
38. Somigliana E, Vercellini P, Vigano' P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 2006;12:57–64.
39. Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Mullerian hormone levels. *Fertil Steril* 2010;94:343–9.
40. Almog B, Sheizaf B, Shalom-Paz E, Shehata F, Al-Talib A, Tulandi T. Effects of excision of ovarian endometrioma on the antral follicle count and collected oocytes for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94:2340–2.
41. Benaglia L, Somigliana E, Vighi V, Ragni G, Vercellini P, Fedele L. Rate of severe ovarian damage following surgery for endometriomas. *Hum Reprod* 2010;25:678–82.
42. Horikawa T, Nakagawa K, Ohgi S, Kojima R, Nakashima A, Ito M, et al. The frequency of ovulation from the affected ovary decreases following laparoscopic cystectomy in infertile women with unilateral endometrioma during a natural cycle. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:239–44.
43. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD004992. DOI: 10.1002/14651858.CD004992.pub3.
44. Angioli R, Muzii L, Montera R, Damiani P, Bellati F, Plotti F, et al. Feasibility of the use of novel matrix hemostatic sealant (FloSeal) to achieve hemostasis during laparoscopic excision of endometrioma. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16:153–6.
45. Pellicano M, Bramante S, Guida M, Bifulco G, DiSpiezio Sardo A, Cirillo D, et al. Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril* 2008;89:796–9.
46. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, et al. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod* 2010;25:1428–32.
47. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Mancini N, Zullo MA, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005;20:1987–92.
48. Matsuzaki S, Houle C, Darcha C, Pouly JL, Mage G, Canis M. Analysis of risk factors for the removal of normal ovarian tissue during laparoscopic cystectomy for ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24:1402–6.
49. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril* 2010;94:28–32.
50. 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;93:52–6.
51. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20(10):2698–704.
52. Weir E, Mustard C, Cohen M, Kung R. Endometriosis: what is the risk of hospital admission, readmission, and major surgical intervention? *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:486–93.
53. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD001300. DOI: 10.1002/14651858.CD001300.pub2.
54. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:696–700.
55. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82:878–84.
56. Vercellini P, Crosignani PG, Abbiati A, Somigliana E, Vigano P, Fedele L. The effect of surgery for

- symptomatic endometriosis: the other side of the story. *Hum Reprod* 2009;15:177–88.
57. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2–5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18:1922–7.
 58. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol* 2008;111:1285–92.
 59. Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Vigano` P, Frattaruolo MP, Fedele L. “Waiting for Godot”: a commonsense approach to the medical treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26:3–13.
 60. Abou-Setta AM, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD005072. DOI: 10.1002/14651858.CD005072.pub2.
 61. Healey M, Ang WC, Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double-blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94:2536–40.
 62. Latthe PM, Proctor ML, Farquhar CM, Johnson N, Kahn KS. Surgical interruption of pelvic nerve pathways in dysmenorrhea: a systematic review of effectiveness. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:4–15.
 63. Metwally M, Watson A, Lilford R, Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD001298. DOI: 10.1002/14651858.CD001298.pub3.
 64. Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega S. Adept adhesion reduction study group. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double blind randomized controlled study. *Fertil Steril* 2007;88:1413–26.
 65. Mais V, Ajossa S, Marongiu D, Peiretti RF, Guerriero S, Melis GB. Reduction of adhesions reformation after laparoscopic endometriosis surgery: a randomized trial with an oxidized regenerated cellulose absorbable barrier. *Obstet Gynecol* 1995;86:512–5.
 66. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini PL, Biscaldi E, et al. Norethisterone acetate in the treatment of colorectal endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod* 2010; 25:94–100.
 67. Sowers MR, Zheng H, Jannausch ML, McConnell D, Nan B, Harlow S, et al. Amount of bone loss in relation to time around the final menstrual period and follicle-stimulating hormone staging of the transmenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2155–62.
 68. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002;99:709–19.
 69. Fuldeore MJ, Marx SE, Chwalisz K, Smeeding JE, Brook RA. Add-back therapy use and its impact on LA persistence in patients with endometriosis. *Curr Med Res Opin* 2010;26:729–36.
 70. Kuhnz W, Heuner A, Hu`mpel M, Seifert W, Michaelis K. In vivo conversion of norethisterone and norethisterone acetate to ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Contraception* 1997;56:379–85.
 71. Surrey ES. Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? Add-Back Consensus Working Group. *Fertil Steril* 1999;71:420–4.
 72. Freundl G, Godtke K, Gnoth C, Godehardt E, Kienle E. Steroidal “add-back” therapy in patients treated with GnRH Agonists. *Gynecol Obstet Invest* 1998;45(Suppl 1):22–30.
 73. Vercellini P, Somigliana E, Vigano` P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. *Drugs* 2009;69:649–75.
 74. 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;24:3033–41.
 75. Bohrer J, Chen C, Falcone T. Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2008;90:2004.e7–9.
 76. Duepre HJ, Senagore AJ, Delaney CP, Marcello PW, Brady KM, Falcone T. Laparoscopic resection of deep pelvic endometriosis with rectosigmoid involvement. *J Am Coll Surg* 2002;195:754–8.
 77. De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011;118:285–91.
 78. Darai E, Carbonnel M, Dubernard G, Lavoue V, Coutant C, Bazot M, et al. Determinant factors of fertility outcomes after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;149:210–4.
 79. Mohr C, Nezhat FR, Nezhat CH, Seidman DS, Nezhat CR. Fertility considerations in laparoscopic treatment of infiltrative bowel endometriosis. *JSLs* 2005;9:16–24.
 80. Ferrero S, Anserini P, Abbamonte LH, Ragni N, Camerini G, Remorgida V. Fertility after bowel resection for endometriosis. *Fertil Steril* 2009;92:41–6.
 81. Roman H, Tarta O, Pura I, Opris I, Bourdel N, Marpeau L, et al. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod* 2010;25:1428–32.
 82. Roman H, Vassilieff M, Gourcerol G, Savoye G, Leroi AM, Marpeau L, et al. Surgical management

- of deep infiltrating endometriosis of the rectum: pleading for a symptom-guided approach. *Hum Reprod* 2011;26:274–81.
83. Fedele L, Bianchi S, Montefusco S, Frontino G, Carmignani L. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a continuous oral contraceptive pill in the treatment of bladder endometriosis. *Fertil Steril* 2008;90:183–4.
84. 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;22:266–71.
85. Al Kadri H, Hassan S, Al Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD005997. DOI: 10.1002/14651858.CD005997.pub2.
86. Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas* 2010;67:94–7.
87. Zanetta G, Webb M, Li H, Kenney G. Hyperestrogenism: A relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol Oncol* 2000;79:18–22.
88. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243–53.
89. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684–92.
90. Aris A. Endometriosis-associated ovarian cancer: a ten year cohort study of women living in the Estrie Region of Quebec, Canada. *J Ovarian Res* 2010;3:2.