



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

ENDOMETRİYOZİS VARLIĞININ VE ENDOMETRİYOZİS KİST
EKSİZYONUNUN OVER REZERV BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Işıl KASAPOĞLU

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



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

ENDOMETRİYOZİS VARLIĞININ VE ENDOMETRİYOZİS KİST
EKSİZYONUNUN OVER REZERV BELİRTEÇLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Işıl KASAPOĞLU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Gürkan UNCU

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	27
Bulgular.....	32
Tartışma ve Sonuç.....	50
Kaynaklar.....	62
Teşekkür.....	71
Özgeçmiş.....	72

ÖZET

Endometriyozis ve infertilite arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen mekanizma halen tartışmalıdır. Erken evre endometriyozisli hastalarda bile azalmış fertilité, endometriyozisin over rezervi üzerine olumsuz etkisini gündeme getirmiştir. Diğer önemli bir soru; fertilitenin arttırılması amacı ile gerçekleştirilen endometriyoma kist eksizyonunun over rezervine etkisinin ne yönde olduğudur.

Çalışmamızda; endometriyomalı hastalarda, endometriyoma varlığının ve laparoskopik kist eksizyonunun over rezervini nasıl etkilediğini tespit etmeyi amaçladık.

Endometriyoma nedeniyle laparoskopik cerrahi geçiren 30 hasta ve benzer yaş dağılımına sahip 30 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Her iki gruptaki 30'ar kadına menstrüel siklusun erken folliküler fazında follikül stimüle edici hormon, östradiol ve Anti Müllarian Hormon (AMH) ölçümü yapıldı. Ultrasonografi ile her iki overdeki toplam antral follikül sayısı (AFC), over volümleri ve endometriyoma boyutları hesaplandı. Kist eksizyonu uygulanan hastalar postoperatif 6. hafta ve 6. ay sonrasında kontrollere çağırılarak over rezerv belirteçleri tekrar değerlendirildi. Alınan doku örnekleri histopatolojik inceleme için Patoloji Bölümü'ne gönderildi. Çıkarılan kist duvarında over dokusu bulunup bulunmadığı, spesimende primordial folliküller sayılarak değerlendirildi.

Kontrol grubu ile hasta grubunun preoperatif değerleri karşılaştırıldığında, AMH ve AFC değerleri anlamlı olarak endometriyoma grubunda düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Postoperatif 6. hafta over rezerv belirteçlerinde preoperatif değerlere göre anlamlı fark izlenmemiştir. Postoperatif 6. ay sonrasında, bilateral ve > 5 cm endometriyoması olan hastalarda AMH değerleri anlamlı olarak azalmış bulundu ($p=0.021$ - $p=0.039$).

Sonuçta endometriyoma varlığının over rezervini azalttığı ve kist eksizyonun erken dönemde değil ancak 6. aydan sonra uzun dönemde

bilateral ve > 5 cm endometriyoma eksizyonu yapılan hastalarda over rezervini olumsuz etkiliyor olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: antimüllerian hormon, endometriyoma, over rezervi, laparoskopik kistektomi.

SUMMARY

The Effect of Presence of Endometriosis and Excision of Endometriosis Cyst on Ovarian Reserve

Association between endometriosis and infertility is well known but the mechanism is still a controversial issue. The patients with minimal endometriosis have subfertility, addressing about the effects of endometriosis on ovarian reserve. Another important question is; if the surgery itself impairs the ovarian reserve.

The aim of our study is to find out that if the endometriosis itself or the surgery effects the ovarian reserve.

30 patient who had undergone laparoscopic operation for endometrioma were the study group and 30 healthy women with similar age distrubition were enrolled as control group. Preoperatively on early follicular phase of menstruation FSH, estradiol and AMH of patients were measured. Also antral follicle count in both ovaries, dimensions of endometrioma and ovarian volumes were assessed with ultrasonography. All evaluations were performed for the control group also. Postoperatively the patients were evaluated for ovarian reserve on the 6th week and after 6 mounth of operation. The speciemens were evaluated for the presence or absence of the ovarian tissue adjacent to the cyst wall by counting the primordial follicles.

When the control group and study group compared for ovarian reserve; AMH and antral follicle count values were found significantly decreased in the study group ($p < 0.001$). The second postoperative evaluation showed that patients with bilateral or > 5 cm endometriomas had significantly decreased AMH levels ($p = 0.021$ - $p = 0.039$).

As a result; presence of endometrioma is associated with decreased ovarian reserve and cycst excision for bilateral or > 5 cm endometriomas can

be associated with decreased ovarian reserve.

Key words: antimullerian hormone, endometrioma, ovarian reserve, laparoscopic cystectomy.

GİRİŞ

Klinik olarak progresif bir hastalık olan endometriyozis, endometriyal glandüler doku ve stromanın uterus dışında yerleşimi olarak tanımlanır (1). En sık implantasyon yerleri, pelvik organlar ve periton olmakla birlikte, farklı doku ve organlarda da gözlenebilir.

Endometriyozis, insidansı yüksek bir hastalıktır. Görülme sıklığı, genel kadın popülasyonunda %5 – 15 iken, infertilite yönünden takip edilen kadınlarda sıklık %40' a kadar çıkar.

Endometriyozis üreme çağındaki kadınlarda sık karşılaşılmamasına rağmen, günümüzde tam olarak çözümlenememiş bir hastalıktır. Semptomatik hastalarda çoğunlukla pelvik ağrı ve infertilite ile karşımıza çıkar (2). Klinik prezentasyon ve hastalığın cerrahi sırasındaki görünümü çoğunlukla korelasyon göstermez.

Endometriyoma, overde kist formasyonu oluşturmuş ektopik endometriyotik dokuyu tanımlar ve çoğunlukla ileri evre endometriyozis ile ilişkilidir. Endometriyozis hastalarında %17 - 44 oranlarında endometriyoma kisti görülür (3).

İnfertilite, hastaların büyük kısmında görülen önemli bir sorundur. Endometriyozisin, etkilenmiş follikülogenez, azalmış fertilizasyon ve implantasyon, peritoneal embriyotoksik maddeler veya bozulmuş sperm motilitesi gibi nedenlerle infertiliteye yol açtığı düşünülmektedir.

'Endometriyozis over rezervini etkiler mi ?' sorusunun yanıtı uzun süredir tartışılmaktadır.

Endometriyozis tanılı hastalarda spontan gebelik hızı son derece düşüktür (4). Ancak bu sonucun nedeninin over rezervi ile ilişkili olup olmadığı bilinmemektedir. Yapılmış çalışmalarda tedaviye yanıt değerlendirilmiş olmakla birlikte, endometriyozis varlığının over rezervine etkilerine dair veri bulunmamaktadır.

Over rezervi, oosit sayısı ve kalitesiyle ilgilidir ve kadının üreme potansiyelini, yani overde mevcut follikül sayısı ve kalitesini yansıtır.

Günümüze kadar gelen yayınlarda belirtilen ve over rezervini değerlendirmede kullanılan geleneksel parametreler yaş, bazal antral folikül sayısı, follikül stimüle edici hormon (FSH) ve östradiol (E2) düzeyleridir.

Bunların yanısıra ultrasonografik belirteçlerden over volümü, antral folikül sayısı (AFC), overyan ve uterin arterlerin vasküler rezistansı üzerinde de çalışılmıştır. Serum inhibin-B ve Anti-Müllerian hormon (AMH) düzeyleri de diğer statik testlerdir. Fakat tüm endokrin sistemlerde olduğu gibi normal bazal hormon düzeyleri normal fonksiyonu göstermeyebilir. Bu nedenle, günümüzde artık kullanılmayan bazı provakatif ve dinamik testler geliştirilmiştir. Scoott ve Hofmann (5), GnRH agonist testi ile ilk kez Navot ve ark.'nın (6) tanımladığı klomifen sitrat testi üzerinde çalışmışlardır.

Son yapılan çalışmalarda serum AMH düzeylerinin over rezervini göstermede değerli bir belirteç olduğu yönündedir (7, 8). Klinik kullanımda yaygın olarak değerlendirilen bazal FSH'nın değeri sınırlıdır (9). AMH'nın menstrüel siklustan bağımsız olması da kolay uygulanabilir ve güvenilir bir belirteç olmasını sağlamaktadır (10).

Halen tüm dünyada over rezervini belirlemede kesin bir standardizasyon yapılmamıştır. En güvenilir parametrenin ne olduğu konusunda tartışmalar ve karşıt çalışmalar mevcuttur ve bu nedenle araştırmalar sürmektedir.

Endometriyozis tedavisinde amaç; ağrının azaltılması, fertilitenin artırılması ve rekürrenslerin önlenmesi olmalıdır. Overde hasar meydana getirip getirmediği halen tartışmalı olsa da over kistlerinde laparoskopik overyan kistektomi birinci basamak tedavi yöntemidir (11, 12).

'Endometriozis varlığı over rezervini etkiler mi ?' ve 'Endometriozis cerrahisi over rezervini etkiler mi ?' sorularının yanıtları ve yanıtlarının hangi kriterlerde aranması gerektiği ise ayrı bir sorundur. Hastaların postoperatif gebelik oranları, yardımla üreme teknikleri tedavilerinin sonuçları, postoperatif ultrasonografi ve hormonal değerlendirmeler ve belki de hastanın menapoza girme yaşı gibi birçok kriter belirlenmiştir.

Çalışmamızın amacı; over dokusuna zarar vermemeye özen gösterilerek yapılmış laparoskopik endometriyoma kist eksizyonu cerrahisinin

over rezervini azaltmadığı, aslında zaten var olan endometriyozisin kendisinin over rezervini azalttığını göstermektedir.

Yapılan çalışmaların çoğu küçük popülasyonlar üzerinde retrospektif yapılmış olup farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu amaç ile prospektif olarak yürütülen çalışmamızda overyan endometriyoma nedeni ile kliniğimizde laparoskopik endometriyoma kist eksizyonu uygulanan hastaların preoperatif ve postoperatif erken ve geç dönemde yukarıda bahsedilen over rezerv belirteçlerini kombine kullanarak rezervin nasıl değiştiğini tespit etmeyi amaçladık. Ayrıca hasta grubuna benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı kadınlar da kontrol grubu olarak seçildi ve overyan rezerv belirteçleri değerlendirilerek endometriyoması olan hastalarda endometriyoma varlığının bazal over rezervine etkisini tespit etmeye çalıştık.

1. Endometriyozis

1.1. Tanım

Endometriyozis ilk kez 1800'lü yıllarda tanımlanmış olmasına rağmen hastalığın yaygınlığı ve önemi son çeyrek asırda daha iyi anlaşılmıştır.

Hastalığın etyopatogenezi, tanısı ve tedavisi konularında halen açıklığa kavuşmamış noktalar vardır.

Endometriyozis, endometriyal gland ve stromanın uterin kavite dışındaki varlığı ile karakterize, sık görülen bir jinekolojik patolojidir (13). Genel popülasyonda kadınların %7-10'unda görülürken, kronik ağrısı olan kadınların yaklaşık %71-87'sinde, infertilite sorunu yaşayan kadınların ise yaklaşık %2-50'inde endometriyozis tespit edilmiştir (14).

Endometriyozis, görünüm olarak birkaç minimal milimetrik lezyondan, tuba-overyan anatomiyi bozan büyük endometriyotik kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara varan değişik varyasyonlarda görülebilir.

En sık implantasyon yerleri pelvik organlar ve peritondur. Over, endometriyoziste implant ve adezyonların en sık görüldüğü yerdir. Overdeki implantların kanaması ve over korteksinin inversiyonu ile birlikte bu

implantların invajinasyonu endometriyoma kistleri ile ilişkilidir .

Endometriyozis, hastalığın şiddetine dayalı “American Fertility Society” tarafından tanımlanmış dört evrede değerlendirilebilir (Evre 1: minimal, Evre 2: hafif, Evre 3: orta, Evre 4: şiddetli hastalık) (15).

Klinik prezentasyon ve hastalığın cerrahi sırasındaki görünümü çoğunlukla korelasyon göstermez. Evreleme semptomların şiddeti ve derecesiyle değil, laparoskopide görülen hastalık yaygınlığı ile ilişkilidir.

Belirtiler inflamasyon, skar ve adezyona yol açan çevre dokulara siklik kanama neticesinde olur. En sık klinik prezentasyon pelvik ağrı ve infertilitedir.

Dismenore, dizüri, disparenü, gibi çeşitli semptomlarla prezente olabileceği gibi semptomların hiçbirisi endometriyozise sepesifik değildir.

Tedavide temel amaç semptomları gidermeye yönelik olarak medikal (hormonal baskılama) ve cerrahi tedaviyi içermektedir. Tedavi sonrası dahi hastalık progresyona ve rekürrense yatkın bir seyir gösterir. Endometriyoma drenaj veya koagülasyonuna oranla daha düşük rekürrens oranlarına rağmen yapılmış çalışmalarda kistektomi tedavisi sonrası %8 – 22 arasında rekürrens bildirilmektedir (16).

1. 2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Yüksek morbiditesine rağmen endometriyozis insidans, prevalans ve risk faktörleri halen netlik kazanmamıştır (17).

Risk faktörlerine bakıldığında araştırılan ilk parametre yaş olmuştur. Menarş öncesi ve menopoz döneminde görülme sıklığı azalırken, hastalık üreme çağında pik yapmaktadır. Ancak tanı konma yaşı ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki saptanamamıştır (14). Endometriyozis tanısı genellikle 25 ile 30 yaş arasında konulmaktadır(18). Endometriyozis nedeni ile cerrahiye ihtiyaç gösteren kadınların %5'inden azı postmenapozaldır ve çoğu östrojen tedavisi almıştır (19).

Endometriyozisin reproduktif ve erken postmenopozal çağıdaki kadınlarda görülmesi nedeni ile patogenezinde östrojenik ortamın rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Hormonal faktörlere ek olarak menstrüel siklus özellikleri ve reproduktif öykü, vücut özellikleri, yaşam stili ve çevresel

faktörler endometriyozis için risk faktörlerini belirlemektedir. Erken menarş ve kısa menstrüel sikluslar endometriyozis için artmış riskle ilişkilidir (17). Nullipar, kısa ve yoğun menstrüel siklusları olan kadınlar endometriyozis açısından risk altındadırlar. Halen veya yakın zamanda oral kontraseptif ilaç kullanımı olan kadınlarda endometriyozisin prevalansının azaldığı tespit edilmiştir.

Birinci derece yakınlarında özellikle anne ve kızkardeşinde endometriyozis öyküsü olanların risk altında olduğu bulunmuştur. Gebeliğin, hem belli bir süre menstruasyon olmaması, hem de serviks dilatasyonuna bağlı menstrüel akışı kolaylaştırması nedeni ile riski azalttığı öne sürülmektedir. Ancak gebeliğin koruyucu etkisi zamanla azalır (20).

Endometriyozisin beyaz ırkta siyahlara göre daha sık izlendiği, en sık olarak da Asya'lılarda izlendiği tespit edilmiştir (21).

Endometriyozis ile vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranı arasında zayıf bir ters ilişki saptanmıştır. Ağır alkol ve kafein tüketiminin endometriyozis riskini arttırdığı ve düzenli egzersiz ve sigara kullanımının riski azalttığı gösterilmiştir (17).

İmmün sistem hastalıkları ile endometriyozis arasında ilişki olduğu da iddia edilmiştir (22).

Araştırmalar arasında çelişkili sonuçlar bulunsa da, endometriyozis gelişiminin bazı dioksin benzeri çevresel etkenlere maruziyetle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (23).

1. 3. İnsidans

Genel popülasyona ait bir insidans bilgisi elde etmek zordur. 1970 ile 1979 yılları arasında Houston ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada, histolojik olarak doğrulanmış endometriyozis insidansını, 15-49 yaş arası beyaz ırkta 160/100000 olarak bulunmuştur. İnsidansın yaş arttıkça arttığı, 45 yaşından sonra tekrar düşmeye başladığı gösterilmiştir (25) .

İnsidans 15-19 yaş kadın grubunda 17/100000 iken, bu oran 40-44 yaş grubunda 285/100000 olarak bulunmuş ve 45-49 yaş grubunda ise 184/100000'e düştüğü gösterilmiştir. Hastane taburculuklarını inceleyen daha

güncel bir çalışmada 15-44 yaş grubu kadınlarda 1.3/1000 endometriyozis tespit edildiği gösterilmiştir (26).

Endometriyozisin sık görüldüğü yaşlara bakıldığında hastalığın östrojen bağımlı olduğu yorumu yapılabilmektedir. Dolayısıyla hastalık sıklıkla üreme yaş grubunda olan kadınlarda teşhis edilmektedir (27).

1. 4. Prevalans

Gerçek prevalans bilinmemektedir, çünkü kesin tanı için tek yöntem cerrahidir ve genellikle hastalığı kuvvetle düşündürecek semptomlar olmadığı sürece uygulanmamaktadır. Prevalansın infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda %2.1-78 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise % 4.5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir (28).

Literatürde bildirilen prevalanslardaki büyük varyasyon birçok nedene bağlı olabilir. İlk olarak tanı, kullanılan metoda bağlı olarak değişebilir. Örneğin; laparoskopi tanı için kullanılan bir yöntemdir ve minimal-hafif endometriyozis olgularının tanısında genelde laparotomiden daha iyi bir seçenektir. İkinci neden ise, cerrahın bu konudaki tecrübesinin tanı koymada etkili olmasıdır. Çünkü endometriozis implantlarının görünüm olarak geniş varyasyonları vardır.

1. 5. Etyopatogenez

Endometriyozis 1800'lü yıllarda tanımlanmış olmasına rağmen, hastalığın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Klinik ve histolojik inceleme, ilk olarak John Sampson tarafından kaleme alınmıştır.

Tek mekanizma tüm endometriyozis vakalarını açıklayamamasına rağmen, 1927 yılında yayınlanan endometriyal dokuların implantasyonu teorisi ya da Sampson teorisi olarak da bilinen retrograd menstrüasyon teorisi endometriyozis patogenezinde birincil mekanizma olarak kabul edilmektedir (29). Bu teori, menstrüasyon döneminde canlı endometriyal hücrelerin transtubal retrograd akımı ile peritona ekim, implantasyon ve proliferasyon süreçlerini gerçekleştiriyor olmasına dayanmaktadır. Menstrüasyon döneminde laparoskopi yapıldığı zaman, patent fallopian tüpleri olan kadınların yaklaşık %75-90'ında peritoneal sıvıda kan tespit edilmektedir (30). Obstrüktif tipte müllerian anomalisi olan kadınlarda endometriyozisin

daha sık gözlenmesi (31), ve yine üreme çağındaki kadınlarda daha sık gözleniyor olması da bu teoriyi desteklemektedir.

Her ne kadar implantasyon teorisi kabul görmüşse dahi, patogeneizde diğer bir önemli hipotez ise çölemik metaplazi teorisidir. Yirminci yüzyıl başlarında öne sürülen bu teoriye göre endometriyozis pelvik peritonu döşeyen hücrelerin enfeksiyöz, hormonal veya diğer uyanlarla metaplazisi ile oluşmaktadır. Embriyolojik çalışmalarda pelvik periton, overin germ epiteli ve müller kanallarının çölemik duvardan köken aldığını göstermiştir (32). Bu teorinin destekçisi olarak endometriyozisin plevral kavite gibi atipik yerlerde görülmesi (33), hiç menstrüasyon kanaması olmamış kadınlarda gösterilmesi (34), prepubertal vaka sunumlarının olması (35) ve bazı erkeklerde de endometriyozisin tespit edilmesi (36) gösterilmektedir.

Diğer bir teori ise çölemik metaplazi teorisinin varyasyonu olan indüksiyon teorisidir. İndüksiyon teorisine göre endojen biyokimyasal ve immünolojik faktörlerin primitif peritoneal hücrelerin endometrial dokuya dönüşümünü tetiklediği savunulmaktadır. Bu teori Levander ve Normann'ın (37) dişi tavşanlar üzerinde yaptıkları deney ile desteklenmiştir. Deneysel bir çalışmada Matsuura ve ark. (38) in vitro over yüzey epitelinde endometriyal stromal hücrelerin 17 beta östradiole maruz bırakıldığında çölemik metaplazi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada periton sıvısındaki 10 katı östrojen konsantrasyonu kullanılmıştır. Bu da overde endometriyozisin daha sık görülmesini açıklamaktadır.

Embriyonik kalıntı teorisi Von Recklinghausen (39) ve Russell (40) tarafından 1890'larda ortaya atılan bir teoridir. Bu teori müller sisteminin kalıntısı olan hücrelerin spesifik uyanlarla aktive olduğunu ve endometriyal hücrelere farklılaştığını savunmaktadır.

Pelvis dışında olan atipik yerleşimli (torasik kavite, üriner sistem, gastrointestinal sistem, inguinal kanal ve umbilikus) endometriyozis olgularının, endometriyal hücrelerin vasküler veya lenfatik yolla yayılmasıyla oluştuğu ileri sürülmektedir. Sampson (41), adenomyozisi olan kadınların uterin venlerinde endometriyal doku göstermiştir.

Perine ve cerrahi skarlarda izlenen endometriyozis olgularının da sezaryen, pelvik cerrahi veya epizyotomi onarımında endometriyal dokuların direkt transplantasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (1).

Son yıllarda endometriyozisin embriyogenezdeki defektlere bağlı olarak geliştiği teorisi ortaya atılmıştır (42). Bu teoriye göre organogenezin erken aşamalarında endometrial dokunun uterin kavite dışında yanlış yerleşim gösterdiği savunulmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada, kız fetüslarda yapılan otopsi serilerinde erişkinlerdeki ile aynı anatomik lokalizasyonlarda endometriyozis odakları izlenmiş ve yine erişkinlerdeki endometriyozis sıklığı ile benzerlik göstermesi nedeni ile belki de embriyogenetik teoriyi bilimsel olarak kanıtlanmış tek teori haline getirebilir (43).

1. 5. 1. Endometriyotik Overyan Kistlerin Patogenezi

Endometriyotik overyan kist ilk olarak 1899' da adenokarsinoma nedeni ile opere edilen premenopozal bir kadının diğer overinde uterin glandların ve interglandüler bağ dokusunun görülmesi ile Russel tarafından tanımlanmıştır.

Overyan endometriyoma patogenezinde üç model ortaya atılmıştır:

- Over yüzeyine yapışmış endometriyal implantların kanaması ve over korteksinin inversiyonu ile birlikte bu implantların invajinasyonu
- Fonksiyonel over kistlerinin, over yüzeyindeki endometriyotik implantlarla sekonder tutulumu
- Overi örten çölemik epitelin metaplazisi

Endometriyotik kistlerin iç yüzeylerinin laparoskopi ile inspeksiyonu ve in situ alınan biyopsi ile aktif endometriyotik implantların kist inversiyonu olan bölgelerde lokalize olduğu doğrulanmıştır (44).

Bazı büyük endometriyomaların luteal veya folliküler over kistlerinin histolojik karakteristiklerini gösterdiğinin gözlenmesi ve over folliküllerinin transvajinal takibi ile endometriyoma kisti gelişebildiğinin gösterilmesi, fonksiyonel over kistlerinin de endometriyoma patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür (45, 46).

1. 5. 2. Genetik

Endometriyozisin insanlarda ve insan dışı primatlarda bazı ailelerde görülme sıklığının arttığı, etkilenmiş kız kardeşlerde hastalığın başlangıç yaşının benzer olduğu tespit edilmiştir. Bu durum da, hastalığın kompleks bir genetik yolla aktarılabileceği teorisinin öne sürülmesine yol açmıştır (47).

Patogeneizde en çok desteklenen retrograd menstrüasyon teorisi kadınların çoğunluğunda gerçekleşmesine rağmen, endometriyozis prevelansının farklı olması genetik nedenleri akla getirmektedir.

Simpson (48), endometriyozisli hastaların birinci derece akrabalarında, riskin 7 kat fazla olduğunu göstermiştir. Endometriyozis gelişimine yol açabilecek genlerin dökülen endometriyal hücrelerin büyümesini, peritoneal yüzeylere yapışıp invaze olmasını, proliferasyonu, neovaskülarizasyonu veya inflamatuvar yanıtı kontrol eden moleküler süreçleri yönettiği ileri sürülmüştür. Somatik kromozomlardaki genetik alterasyonlar ve tümör supressör genlerini inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriyozisin başlangıcı, devamı veya ilerlemesinde katkıda bulunan olaylar olduğu öne sürülmektedir (49-51).

Östrojen üretimi ve metabolizmasındaki moleküler değişimler, endometriyozisin gelişimi için gerekli östrojenden zengin ortamı oluşturmaktadır. Östrojenin indüklemesiyle aktivitesi artan lokal siklooksijenaz tip 2 (COX-2) enzim aktivitesi, prostaglandin E2 (PGE2)'nin artmasına yol açar. Prostaglandin E2 ise androjenlerin östrojene dönüşümünü gerçekleştiren aromataz enzimi için potent bir uyarıcıdır (52). Ayrıca östronun östradiola dönüşümünü indükleyen tip 1 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesinin normal olduğu, ancak östradiolu östrona çeviren tip 2 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesinin ise anormal derecede azaldığı izlenmiştir. Bu durumun da tip 2 17 beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzim aktivitesini arttıran progesteron B tipi reseptörlerinin endometriyotik dokularda bulunmamasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (53).

1. 5. 3. İmmünobiyoloji

Menstrüasyon sırasında endometriyal fragmanların peritoneal

kaviteye reflüsü çok yaygın bir olay olmakla birlikte her kadında endometriyozis gelişmez. Endometriyozisli kadınlarda immün sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık, pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometriyal hücrelerin azalmış immunolojik klirensi sonucu gelişebilir (54-55). Normal durumlarda reflü olan endometriyal hücreler ekstraselüler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adhezyon reseptörlerinden farklı uyarıları alarak apoptozise uğrarlar. İmmün sistemin önemli bir elemanı olan makrofajların endometriyozis hastalarında peritoneal sıvıda sayı ve aktivite olarak arttığı gösterilmiştir (30). Ancak aktive peritoneal makrofajlar dolaşımdaki monositler endometriyozis hastalarında ektopik endometriyal hücreleri elimine etmek yerine ektopik endometriyal hücrelerin proliferasyonunu arttıran interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), protein 40 (p40), tümör nekrozis faktörü-alfa (TNF-alfa) ve transforming büyüme faktörü-beta (TGFbeta) bazı sitokin ve büyüme faktörleri salgılamaktadır (56). Başka bir görüşe göre de endometriyozisli hastaların peritoneal sıvı örneklerinde makrofaj ve natural killer hücre aktivitesinin azalmış olduğu; IL-1, IL-6, IL-10, p40, TNF-alfa ve TGF-beta gibi bazı sitokinlerin artarak immün cevabı modüle ettikleri öne sürülmüştür (57, 58). Tüm düşünülen etyolojik teoriler, hastadan hastaya olan farklılıkları açıklamaya yardımcıdır. Endometrial hücreler mekanik olarak yayılabilir, metaplaziden gelişebilir ve hastalığın progresyonu bireylerin immün yanıtlarından etkilenebilir.

1. 6. Tanı

Endometriyozis östrojen bağımlı bir hastalık olması nedeni ile hemen her zaman reproduktif çağıdaki kadınlarda görülmektedir. Tanıda yüksek sensitif ve spesifik değeri olan bulgu ve belirtiler veya tanısal testler bulunmamaktadır.

Endometriyozis asemptomik olabilir. Ancak subfertilitesi, dismenore ve disparoni veya kronik ağrısı olan kadınlarda endometriyozisten şüphelenilmelidir. Öykü ve fizik muayenenin tanısal değeri düşük olsa da, endometriyozisin diğer kronik pelvik ağrı nedenlerinden (pelvik inflamatuvar hastalık, ovaryen kistler, fibroid tümörler) ayırıcı tanısını yapmada faydalı

olmaktadır. CA-125 ölçümü hastalığın monitörizasyonunda faydalı olurken, görüntüleme yöntemlerinden transvajinal veya transabdominal ultrasonografi endometriyomanın tanısında kullanılmaktadır. Tanı koymada noninvaziv test bulunmamakta, bu nedenle kesin tanı operasyon esnasında edinilen görsel inspeksiyon ve alınan örneklerin histopatolojik incelenmesiyle konulmaktadır (59). Endometriyozis odaklarından laparoskopisi ile alınan biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi kesin tanı açısından "altın standard" olarak kabul edilmektedir.

1. 6. 1. Semptom ve Bulgular

İnfertilite, dismenore ve disparoni şikayeti olan her kadında endometriyozisten şüphelenilmelidir. Özellikle daha önceki yıllarda bu semptomların olmadığı not ediliyorsa şüphe artmalıdır (60). Hastalık kliniğe üç farklı şekilde yansıyabilir; peritoneal endometriyozis, overyan endometriyozis ve derin invaziv endometriyozis (61).

Sıklık sırasına göre endometriyozis sırayla en sık overlerde, anterior ve posterior cul-de-sacta, uterosakral ligamanlarda, posterior uterus ve posterior broad ligamanda bulunmaktadır. Endometrioziste çeşitli pelvik semptom ve bulgular görülebilir.

Semptom olarak; menstruasyondan önce veya menstrüasyon ile birlikte artan pelvik ağrı, hipermenore, premenstrual lekelenme, disparoni, suprapubik ağrı, dizüri, hematüri, diskezi ve bel ağrısı görülebilir. Pelvik ağrı, endometriyoziste en sık karşılaşılan semptomdur. Ağrı özellikle alt abdomen ve pelvise lokalizedir. Dismenore, sıklıkla menstrüel kanamadan önce başlar ve menstrüel dönem boyunca devam eder. Ağrı çoğu zaman bilateraldir, yayılımı değişkendir. Endometriyozisde tutulan pelvik organ ile ağrı arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Ancak çoğu çalışmada endometriyozisin evresi ile semptomların sıklığı ve şiddeti arasında bir ilişki saptanamamıştır (62).

Ayrıca endometriyozis tuboperitoneal faktörlerle fertilizasyon ve implantasyonu etkilediği için infertiliteyle yakından ilişkilidir. Ancak infertilitenin tek nedeni tubal distorsiyon olmamakta, düşük oosit ve embriyo kalitesiyle zayıf over rezervi de buna katkıda bulunmaktadır (59).

Endometriyozisli birçok kadında muayene esnasında herhangi bir bulguya rastlanmaz. Fizik muayenede ise bulguların en belirgin olduğu dönem menstrüasyon dönemidir.

Tanı koymada sensitivite, spesifite ve öngörme değeri düşük olsa da, posterior vajinal fornikte sert nodüllerin palpe edilmesi, uterosakral ligamanlarda veya cul-de-sac'da lokal hassasiyet, uterin hareketlerde hassasiyet olması, endometriyomalardan kaynaklanan adneksiyal kitlelerin bulunması endometriyozisi düşündürmektedir (59).

Daha ileri endometriyoziste pelvik organların mobilitesinin iyice azaldığı ve fikse olduğu tespit edilebilir.

1.6.2. CA-125

Çölemik epitel derivatifleri tarafından eksprese edilen hücre yüzeyi antijeni olan CA-125, sıklıkla epitelyal over kanserinde tanı veya monitörizasyon amaçlı kullanılan bir belirteçtir. CA-125 yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir ve çölemik epitelden köken alan tüm dokularda eksprese edilmektedir. Ayrıca endometriyozis monitörizasyonu ve tedavi takibi açısından faydalı olabileceği düşünülmüştür. Tanı koymada duyarlılığı oldukça düşük olan CA-125 erken gebelik haftalarında, menstrüasyon döneminde, leiomyomu, pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadınlarda, pankreatit, peritonit, overyan hiperstimulasyon sendromu gibi durumlarda ve özellikle epitelyal kanserlerde artmaktadır.

Tarama testi olarak kullanılması için sensitivitesi düşük olmakla birlikte tedaviye yanıt ve rekürrens için iyi bir belirteç olabilir. Yüksek değerler medikal tedavi ile azaltılabilse de tedavinin kesilmesi ile beraber hemen tedavi öncesi değerlerine ulaşır, bu durum da klinik kullanımı sınırlar.

Endometriyozis tanısında sensitivitesi %20-50, spesifitesi %85 olarak belirlenen CA-125'in tanısal değeri kısıtlı olsa da, bu belirteç evre 3 ve 4 endometriyozisin tanısında yararlıdır (63).

1. 6. 3. Görüntüleme

Endometriyozisin non-invaziv şekilde tanı alması için transvajinal, transrektal veya transabdominal ultrasonografi ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi çeşitli yöntemler denenmiştir.

Transvajinal ultrasonografi, endometriyomaların diğer over kistlerinden ayrımının yapılmasında ve tanısının konulmasında en geçerli görüntüleme yöntemidir. Endometriyomalar diffüz düşük seviyeli internal ekolar içeren, ekojenik kapsülü olan kistik yapılar şeklinde izlenmektedir (64). Ancak görüntüleme yöntemlerinin hiçbiri pelvik adezyonlar veya yüzeysel peritoneal endometriyozis odaklarının tanısında faydalı olmamaktadır.

1. 6. 4. Cerrahi Tanı

Endometriyozis tanısında tercih edilen ve altın standart değere sahip olan yöntem, genellikle laparoskopik olarak ektopik endometriyal lezyonların direkt görüntülenmesi ve bu lezyonlardan alınan örneklerin histopatolojik olarak incelenmesidir. Histopatolojik incelemede hemosiderin yüklü makrofajlar veya endometriyal epitelyum, bez veya stroma yapısı tanı koydurucudur. Laparoskopik girişim belirgin endometriyotik lezyonların rezeksiyonuna da imkan verdiği için destek bulsa da, rutin laparoskopinin yeri tartışmalıdır.

Endometriyozis odaklarının görünümü çeşitlilik gösterir. Klasik mavi-siyah barut yanığı görüntüsü dışında lezyonlar kırmızı, beyaz ve non-pigmente görünebilir (65).

Tipik lezyonların laparoskopik görünümü şu şekilde sıralanabilir;

- Aşırı damarlanmış
- Sarı-kahverengi pigmente alanlar
- Peteşial lezyonlar
- Pseudoperitoneal cepler
- Özellikle over arka yüzünde ve overyan fossada adezyonlar

Pigmente lezyonlar aktif olan ve ileri evre bir hastalığı göstermektedir. Ancak asemptomatik infertil hastalarda, görünür hastalığı olmadan normal görünümlü peritondan alınan örneklerde endometriyozisin mikroskopik tanısı konulabilmektedir.

Endometriyomalar, adezyonlarla ilişkili yoğun kahverengi çikolata kıvamlı içeriği mevcut olan over kistleridir ve laparoskopide içeriğinin aspire edilmesiyle diğer over kistlerinden rahatlıkla ayırt edilebilirler.

1. 7. Endometriyozis ve İnfertilite

Endometriyozisin infertiliteye yol açıp açmadığı tartışmalı bir konudur. Amerikan Fertilité Cemiyeti (AFS) ' nin açıklamasında orta veya şiddetli düzeydeki endometriyozis olgularında hastalık overleri içerisine almış ise ve oluşan adezyonlar tubooveryan motiliteyi ve ovumun yakalanmasını engelliyorsa fertilité oranının azalabileceği ifade edilirken (66), minimal endometriyozisin fertilité durumu üzerine etkisi hala tartışmalıdır.

Endometriyozisde infertilite nedenleri şu şekilde sıralanabilir (Tablo-1)

a. Mekanik Faktörler: Pelvisteki kitle ve yapışıklıklara bağılı olarak tuba ve over ilişkisinin bozulması, peritubal yapışıklıklara bağılı olarak tuba motilitesinin ve geçirgenliğinin bozulması, hatta tubanın tıkanması orta ve ileri derecedeki endometriyozisdeki infertiliteyi açıklayabilir.

b. Ovulatuvar Bozukluklar: Endometriyozisli hastalarda anovulasyon, luteal faz defekti, luteinize rüptüre olmamış follikül gibi ovulasyon bozukluklarının normal popülasyona göre daha sık görüldüğü iddia edilmektedir. Bunun nedeni olarak endometriyomaların mekanik etkisi yanında prostaglandinlerin rolü üzerinde de durulmaktadır.

c. İmmünolojik Bozukluklar ve Peritoneal Sıvı Değişiklikleri: Peritoneal sıvı içerisinde gamet ve embriyoya toksik olabilecek, sperm hareketi ve zonaya tutunmasını engelleyebilecek toksik faktörlerden bahsedilmiştir (67).

d. Abortus: Endometriyozisli hastalarda spontan düşük oranı çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Endometriyozisi olan hastalarda daha yüksek gebelik kaybı oranları ayrıca oosit sayısı ve embriyo kalitesinde azalma olduğu belirtilmiştir (68).

Tablo-1: Endometriyozisde belirlenen infertilite nedenleri.

Mekanik Faktörler Adezyonlar Tubal patoloji
Periton sıvısı ve lokal immün sistem değişiklikleri Direkt toksik etki Makrofaj aktivasyonu Hücrel sekretuar ürünler
Sistemik immün sistem değişiklikleri Antiendometrial antikorlar Artmış hücrel immün cevap
Ovulatuvar disfonksiyon Anormal gonadotropin salınması Hiperprolaktinemi Anormal folliküler büyüme Lüteinize rüptüre olmamış follikül sendromu Luteal faz anormallikleri

1. 8. Klasifikasyon Sistemi

Endometriyozisin şiddeti ve yayılımı bu hastalıkta uygulanacak tedaviyi ve prognozu etkilemektedir. Dolayısıyla hastalığın sınıflandırmasında ve klinik cevapların karşılaştırmasında tek bir klasifikasyon sisteminin kullanılması önemlidir.

Amerikan Fertilite Cemiyeti tarafından laparoskopi ve laparotomideki tarama bulgularına dayanarak bir klasifikasyon sistemi geliştirilmiştir (66). 1985 yılında revize edilen sınıflandırmaya 1996 yılında lezyonların rengi ile ilgili bilgiler de eklenerek Amerikan Fertilite Cemiyeti' nin yenilenen ismi ile birlikte yayınlandı (69). (Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996) (rAFS).

Bu sınıflama endometriyal implantların boyut, konum ve invazyon derinliği ile over ve fallop tüplerindeki adezyonların miktarını temel alır. Over tutulumu kendisini endometriyoma ile gösterir. Endometriyomalar bazı durumlarda izole olmalarına rağmen genellikle peritoneal lezyonlar ile

beraber görülürler. Endometriyomanın çapı 3 cm'nin üzerinde ise hastalık rAFS sınıflamasına göre Evre III veya üzerindedir. Cul de sak' ın tam obliterasyonu hastalığın Evre IV' de olduğunu gösterir. Endometriyozise bağlı ağrı ile rAFS skorunun bir ilişkisi yoktur. rAFS sistemine göre endometriyozis minimal, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere dört evreye ayrılır. Hastalığın şiddeti bulguların puanlaması sonucu elde edilen toplam skora göre verilir (69) (Tablo-2) .

Evre I (minimal): 1-5

Evre II (hafif): 6-15

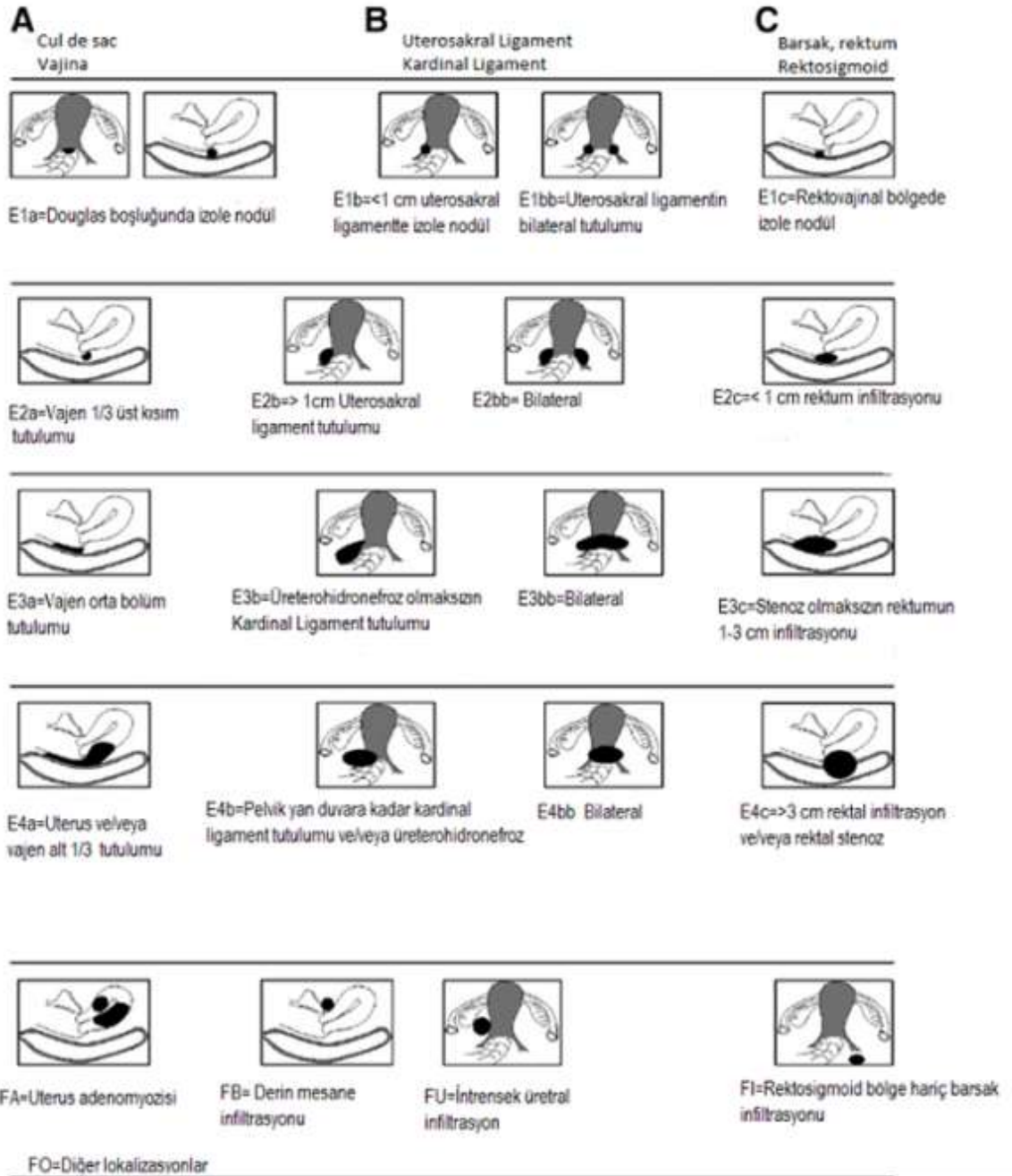
Evre III (orta): 16-40

Evre IV (ciddi): >40

Tablo-2: Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti'ne göre gözden geçirilmiş endometriyozis sınıflandırılması (69).

	Endometriyozis	< 1 cm	1-3 cm	>3 cm
PERİTON	Yüzeysel	1	2	4
	Derin	2	4	6
OVER	R Yüzeysel	1	2	4
	Derin	4	16	20
	L Yüzeysel	1	2	4
	Derin	4	16	20
	Posterior cul de sac obliterasyonu	Kısmi 4		Tam 40
	Adezyonlar	< 1/3 Tıkanıklık	1/3-2/3 Tıkanıklık	> 1/3 Tıkanıklık
OVER	R İnce	1	2	4
	Yoğun	4	8	16
	L İnce	1	2	4
	Yoğun	4	8	16
TUBA	R İnce	1	2	4
	Yoğun	4	8	16
	L İnce	1	2	4
	Yoğun	4	8	16

Yakın zamanda derin infiltratif endometriozisi de değerlendirmeye katan ENZIAN skorlama sistemi tanımlanmıştır (70). ENZIAN klasifikasyonu, r AFS klasifikasyonuna ek olarak retroperitoneal tutulum, derin infiltratif endometriyozis ve diğer organ tutulumlarının varlığını da değerlendirmeye katmaktadır (Şekil-1).



Şekil-1: ENZIAN klasifikasyonu.

1. 9. Tedavi

Halen tam olarak aydınlatılmamış bir konudur. Tedaviye rağmen hastaların bulgularında tekrarlamaya sık rastlanmaktadır.

Literatürde hastalığın tekrarlama oranları 1 yıl için yaklaşık % 10 ve 2 yıl için % 25 ve 5 yıl için % 45 dir (71). Endometriyozisin tedavisi, hastalığın patogenezinde en çok sorumlu tutulan retrograd menstrüasyon teorisine yöneliktir. Hedef; siklik menstrüasyonu azaltmak veya elimine etmek ve endometriyumun gelişmesi ve aktivitesini engellemektir.

Tedavide amaç; normal pelvik anatomiye sağlamak, overde veya peritonda bulunan endometriyal implantları eksizyon veya ablasyon yöntemiyle yok etmek, rekürensini önlemek ve dolayısıyla ağrıyı azaltmak, fekunditeyi ve yaşam kalitesini iyileştirmektir.

Bu konuda karar verirken ilk olarak sorgulanması gereken tedavinin gerekli olup olmadığıdır. Tedavi hastaya göre bireyselleştirilmelidir. Bu noktada tedavi alternatifleri; bekleme tedavisi, medikal tedavi, cerrahi tedavi veya bu seçeneklerin kombinasyonudur.

1. 9. 1. Bekleme Tedavisi

Evre I (minimal) ve evre II (hafif) endometriyozis ilişkili infertilitenin tedavisinde hastanın yaşı genç, infertilite süresi kısa ise beklentisel yaklaşım uygulanabilir. Bu hastaların büyük bir kısmında spontan takipte %55-75 oranında konsepsiyon elde edilebilir (18). Ancak şiddetli ağrı veya infertilite şikayeti olup, Evre III ve Evre IV hastalığı mevcut olan hastalar bu yöntemden fayda görme oranları çok daha düşüktür.

1. 9. 2. Medikal Tedavi

Steroid hormonların, ektopik endometriyal dokuların büyümesi ve devamı için birincil uyarı olarak kabul edilmesi ve ektopik endometriyum dokusunun tedaviye normal ötopik endometriyumla benzer şekilde cevap vermesi beklenmesi temel alınarak medikal tedavi şemaları oluşturulmuştur. Kronik anovulasyon, yalancı gebelik veya yalancı menopoza ortamları sağlanarak endometriyozisin iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Medikal tedavinin tek geçerli endikasyonu geçici olarak ağrının giderilmesidir. Medikal tedavi ile hastalık ortadan kalkmayacağından dolayı

endometriyozise bağlı infertilitesi olan hastalarda medikal tedavi önerilmemektedir (72).

Danazol

Danazol midsiklus LH pikini inhibe edip steroidogenezi azaltan ve serbest testosteronu arttıran, dolayısıyla anovulasyonu sağlayan 17-alfa etinil testosteronun bir isoksazol türevidir. Ancak ilaç steroidojenik bazı enzimleri inhibe ederek serbest testesteron seviyelerini artırır. Endometriyozis ilişkili ağrıyı 6 aylık tedavi sonrasında %90'a varan oranda azaltmaktadır. Ancak pelvik adezyonlar ve buna bağlı anatomik distorsiyona faydası olmadığı için, bu nedenlerle oluşacak ağrı ve infertilite sorununu gidermemektedir. Önerilen doz oral yolla günlük 600-800 mg'dır.

Yan etki profili androjenik ve hipoöstrojenik etkisine dayalı kilo alma, sıvı retansiyonu, yorgunluk, akne, yağlı cilt, hırşutizm, atrofik vajinit, sıcak basmaları, kas krampları, duygusal labilite ve lipid profilinde değişimlerdir (73).

Progestasyonel İlaçlar

Medroksiprogesteron asetat (MPA) ve noretindronun prototipi olan 19-nortestosteron türevleri endometriyal dokuda desidualizasyona yol açarak endometriyal atrofi oluşurmaktadır. MPA, bu ilaç grubundaki uzun zamandır kullanılan bir preparattır. Lipid profili üzerindeki olumsuz etkisi ve tedavi bitiminde ovulasyonun geri dönmesindeki gecikme uzun süreli kullanımını kısıtlamıştır. MPA' ın oral alımda günlük dozu 20-100 mg iken, 3 aylık intramusküler dozu 150 mg' dır. Endometriyal bezlerde atrofi, stromada yaygın desidualizasyon ve apoptotik aktivitede artış sağladığı için immünmodölatör ve antienflamatuar etkileri olan levonorgestrel (LNG) salınımlı rahim içi araç (RİA) semptomatik endometriyozis tedavisinde MPA' nın yerini almıştır (74).

Oral Kontraseptifler

Endometriyotik odakların baskılanması için yalancı gebelik durumu oluşurmak üzere yüksek doz oral kontraseptifler ilk kullanılan yöntemlerden birisidir. 6-12 aylık tedavide hastaların %75-89' unda ağrı palyasyonu sağlanmaktadır. GnRH analogları kadar etkili olmasa da semptomların

azalmasında etkili olduğu fakat 6 ay sonra belirtilerin tekrar ortaya çıktığı gösterilmiştir (75). Yan etki profili anormal kanamalar, kilo alma, sıvı retansiyonu, bulantı ve trombozu içermektedir (73).

Gonadotropin Serbestleştirici Hormon Analogları (GnRH a)

Pitüiter bezde yerleşmiş gonadotropinler üzerindeki gonadotropin salgılayıcı hormon reseptörlerine bağlanan GnRH'in modifiye formları GnRHa, hipofiz bezini devamlı uyarıya maruz bırakarak reseptör konsantrasyonunda azalmaya yol açmaktadır. Böylece dolaşımdaki FSH ve LH seviyeleri düşmekte, "medikal oofektomi" de denilen geçici menopoz ortamı oluşturulmaktadır. Leuprolid asetat, goserelin asetat, nafarelin asetat bu ilaç grubundan birkaçıdır. İntranazal, intramuskuler veya subkutanöz kullanılabilen GnRHa, günlük 2 dozdan 3 ayda bir kullanıma kadar geniş bir yelpazede uygulanmaktadır. Yan etkileri arasında vajinal kanama, sıcak basmaları, vajinal kuruluk, azalmış libido, meme hassasiyeti, uykusuzluk, osteoporoz ve depresyon sayılabilir. Yan etkileri azaltmak adına kombine östrojen-progestin, düşük doz östrojen, tibolon, bifosfonat veya selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) gibi geri ekleme tedaviler uygulanmaktadır (1, 76).

Randomize kontrollü beş çalışmanın "Cochrane review" sonucunda GnRH analoglarının tek başlarına veya add-back tedavi ile birlikte verilmesi karşılaştırıldığında ağrı ve AFS skorlarında bir farklılık olmadığı ancak geri ekleme tedavisi verilen grupta klimakterik yakınmaların azaldığı belirtilmiştir (77).

Gestrinone

19-nortestosteron türevi olan gestrinon antiprogestinik, antiöstrojenik ve androjenik etkilere sahiptir. Günlük oral alımda 5-10 mg veya haftada 2-3 kez kullanılarak ovaryen steroidogenez inhibe edilmektedir. Yan etkileri danazolle ilişkili yan etkilere benzemektedir (76).

Aromataz İnhibitörleri (Ai)

Aromataz enzimi P450 hemoprotein enzim kompleksi süper ailesinin bir üyesidir. Aromataz enzimi androstenedionun östrona, testesteronun östradiole hidrosilasyonunun sağlandığı, östrojen üretiminin hız kısıtlayıcı

final basamağını katalizler. Aromataz aktivitesi overler, beyin, yağ dokusu, kas, karaciğer, meme ve malign meme tümörleri gibi birçok dokuda gösterilmiştir. Meme kanseri tedavisinde aromataz inhibitörleri adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Endometriyozisin özellikle ağrıya bağlı medikal tedavisinde etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (78). Klinik çalışmalar halen premenopozal kadınlarda endometriyozis tedavisinde aromataz inhibitörlerinin yerini incelemeye devam etmektedir.

Deneysel Medikal Tedaviler

Mifepriston (RU-486), anti-progesteron, anti-glukokortikoid ve antiöstrojenik özellikleri olan steroidal bir ajandır. Mifepriston, SERM, selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM), GnRH antagonistleri, TNF-alfa inhibitörleri, matriks metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri, anjiyogenez inhibitörleri ile tedavi hala üzerinde araştırmalar devam eden tedavi seçenekleridir (79).

1. 9. 3. Cerrahi Tedavi

Endometriyozisin cerrahi tedavisinde amaç; görülebilir tüm lezyonları olabildiğince eksize etmek, normal anatomik yapıyı sağlamak, adezyonları açmak ve hastalığın nüksünü önlemektir. Günümüzde çoğu durumda hastalığın tanısının konması yanında tedaviye de imkan tanıdığı için endometriyozisin cerrahi tedavisi için laparotomiden çok laparoskopi tercih edilmektedir. Fertilite üzerine etkisi bulunmayan medikal tedavinin aksine, cerrahi tedavi hem ağrı palyasyonu, hem de fertilitiyi iyileştirme konusunda başarılıdır (80).

Laparotomi

Laparotomi, laparoskopinin daha iyi vizualizasyon sağlaması, daha az doku travması ve adezyona yol açması, daha kısa hospitalizasyon ve iyileşme süresi sağlaması, daha fazla hasta konforu sağlaması gibi avantajları nedeniyle günümüzde başka bir endikasyon yoksa pek tercih edilmemektedir. Ancak rekürens oranı , ağrı palyasyonu ve fertilitiyi iyileştirme sonuçları açısından laparotomi ve laparoskopi arasında fark saptanmamıştır.

Laparoskopi

Tedavide önemli olan implantlara nasıl yaklaşılacağı, nasıl tahrip edileceği veya uzaklaştırılacağıdır. Bu amaçla eksizyon, vaporizasyon, fulgurizasyon uygulanabilir.

Laparoskopik kistektomi endometriyotik kistlerin konservatif tedavisinde ilk tercih olarak yerini korumaktadır. Kist kapsülünün ablasyonunun ardından kistin açılması, kist duvarının tanımlanması ve traksiyonla kapsülün over korteksinden uzaklaştırılması gerçekleştirilmektedir. Endometriyomalar çıkarılırken over dokusunun mümkün olduğu kadar korunması önemlidir. Eğer kistektomi teknik olarak zor olacaksa, drenaj ve lazer vaporizasyonla veya bipolar koagulasyonla kist duvarının tahrip edilmesi alternatif olmaktadır. Konservatif laparoskopik modaliteler arasında kist drenajı günümüzde pek tercih edilmemektedir. Çünkü, ultrason eşliğinde yapılan aspirasyon işleminde olduğu kadar (%80-100) hastalığın tekrar etme olasılığı vardır (81).

Tedaviye yanıtız pelvik ağrı durumlarında ağrı ileten nöral yolların kesilmesi, endometriyozis hastalarında diğer bir seçenektir. Laparoskopik uterin sinir ablasyonu (LUNA), uterustan çıkan uterosakral ligaman içindeki eferent duyu liflerine ve onların sekonder gangliyonlarına hasar vermektir ve konservatif cerrahiye ek fayda sağlamamaktadır. Presakral nörektomi ise, süperior hipogastrik pleksus seviyesinde uterus ve santral pelvisin sempatik innervasyonunun bozulmasıdır.

Histerektomi ile birlikte her iki adneksin uzaklaştırılması özellikle medikal tedaviye yanıt alınamayan ve konservatif cerrahiden fayda görmeyen hastalarda düşünülebilir.

Fertilitesini tamamlamış olan bazı hastalar bu yaklaşımı ilk tercih olarak da seçebilmektedir.

Cerrahi tedavinin pelvik ağrı üzerine etkinliğinin araştırıldığı iyi dizayn edilmiş bir çalışmada % 60-100 hastada, en azından ağrıda belirgin bir hafifleme olduğu ifade edilmiştir. Ağrıda hafifleme oranları, şiddetli endometriyozisi olan hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak her geçen yılda % 10-20 oranında nüks rapor edilmiştir (82).

Endometriyozis tanı ve tedavisine yönelik 2005'te yayınlanmış "European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)" yönergelerine göre; danazol, gestrinone, MPA, GnRHa ve oral kontraseptiflerle 6 aylık tedavi sonrası endometriyozise bağlı ağrı tedavisinde eşit etkinliğe sahiptir (83).

ESHRE yönergelerinde asıl önerilen laparoskopi ile aynı seansta tanı ve tedaviyi sağlamaktır. Cerrahide kist eksizyonu, önerilen yöntemdir. Vurgulanan diğer nokta, infertilite sorunu yaşayan endometriyozis hastalarında medikal tedavi seçeneklerinin önerilmeyeceğidir. Hastalığa bağlı bozulmuş pelvik anatominin düzeltilmesi, adezyolizis, endometriyoma eksizyonu ve endometriyotik implantların yok edilmesi endometriyozis ilişkili infertilite sorununa tedavi olanağı getirmektedir.

2. Overyan Rezerv Testleri

Over rezervi, oosit popülasyonunun kalite ve kantitesini tanımlamaktadır ve reproduktif performansın göstergesidir. Over rezervi bir kadında konsepsiyon olasılığının belirteci olmasının yanında, tedavi gerektiren infertil hastalarda tedavi şekli ve dozunun belirlenmesinde yardımcıdır.

Oosit fonksiyonunun regülasyonu parakrin ve endokrin faktörlerin kontrolü ile sağlanır. Oosit gelişimini sağlayan temel endokrin hormonlar FSH ve LH dır. Over korteksindeki follikül sayısı doğumdan önce başlamak üzere artan yaşla birlikte azalmaktadır.

Over rezervinin değerlendirilmesinde kullanılacak ideal yöntem; noninvaziv, tekrarlanabilir, ucuz ve güvenilir olmalıdır. Overde zamanla gerçekleşen rezerv azalmasını değerlendirmek için değişik testler ve teknikler kullanılmaktadır.

2. 1. Yaş

Fertilitenin 30, özellikle de 37 yaştan sonra hızla azalması kadın yaşının over rezervi testi olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak rezervdeki bu azalma aynı popülasyon içinde kişisel farklılıklar

gösterebilmektedir. Over rezervinin azalmasında en önemli etken ovaryen yaşlanmadır. Bu iyi kalitedeki oositlerin ve primordial foliküllerin sayı olarak azalması, implantasyon oranının düşmesi anlamına gelmektedir (84). Yaş ile reproduktif potansiyel azalmasına rağmen sınırlı bir prediktif değeri vardır.

2. 2. Serum FSH ve Östradiol Düzeyleri

FSH, over foliküllerinin gelişimini uyaran gonadotropik bir hormondur.

Over rezervinin azalması sonucu folliküler gelişim bozulur ve buna yanıt olarak kan FSH düzeyi yükselir.

Menstrüasyonun 3. gününde bakılan FSH düzeyi over rezervi değerlendirmesi açısından önemlidir. Follikül kohortunun büyüklüğünün indirekt bir ölçümü olan FSH; inhibin, aktivin, östradiol ve follistatin gibi çeşitli faktörler tarafından düzenlenmektedir (85).

Üçüncü gün bakılan FSH değeri 10 mIU/ml ve üzerinde saptanan olgularda overin indüksiyon ve kontrollü ovaryen hiperstimülasyona verdiği cevabın zayıf olduğu bilinmektedir (86). Bu üst sınır merkezlere göre değişebilmekle beraber en yüksek değer 25 mIU/ml kabul edilebilir.

Follikül stimüle edici hormon değerinde siklustan siklusa dalgalanmalar izlendiği için over rezervini değerlendirmede yaş ve antral follikül sayısı ile birleştirilmelidir. Yaş daha çok yumurta kalitesini gösterirken, bazal FSH değeri yumurta sayısını göstermektedir (87). Sikluslar arası değişkenliğinin fazla olması, labarotuarlar arası farklılıklar ve belirgin olarak prediktif bir eşik değerinin olmaması bazal FSH ölçümünün klinik değerini azalmaktadır.

Menstrüel siklusun 3. günü bakılan serum östradiol değerinin yüksek olması (80 pg/ml üzeri) over rezervinin kısıtlı olması yönünde uyarıcı olmaktadır. Ancak FSH'dan daha iyi bir belirteç olarak kabul edilmeyen östradiolun FSH düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Sadece bazal östradiol düzeyi ile tedavi sonuçları arasında anlamlı korelasyon yoktur.

2. 3. Bazal Serum AMH Düzeyleri

Antimüllerian Hormon, dimerik bir glikoproteindir. Granüloza

hücreleri tarafından üretilen AMH' nın en önemli ve belirgin etkisi müllerian kanalın regresyonunu sağlamaktır. AMH erkekte testiste, Sertoli hücrelerinde yapılır ve erkek fetüsün gelişiminde müllerian kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sisteminin gelişmesini sağlar. Antimüllerian hormon düzeyi hayatları boyunca kadınlarda erkeklerden daha düşük düzeylerde dir. Yenidoğanda AMH seviyeleri tespit edilemeyecek kadar düşüktür, 2-4 yaşlarında hafif yükselme olur, sonrasında puberteye kadar stabil seyreder (88).

AMH, sadece gelişmekte olan preantral ve küçük antral foliküllerin granüloza hücrelerinde sentezlendiği için over rezervi hakkında bilgi verebileceği düşünülmüştür. AMH konsantrasyonu yaş ve antral follikül sayısı ile koreledir. Yaş ilerledikçe folliküler rezervin azalmasına bağlı olarak serum AMH düzeyleri düşmekte, menapozda çok düşük veya tespit edilemeyecek düzeylere gerilemektedir.

Antimüllerian hormonun kadınlarda biyolojik rolü net bilinmemesine rağmen AMH' nın, kurtarılabılır folliküler ünitelerin sayısının sınırlanması için pre-granulosa hücrelere etki göstererek primordiyal folliküller üzerinde inhibitör etkisi olduğu bilinmektedir (89). Dolayısıyla AMH tarafından FSH' a olan sensitivitenin inhibisyonunun folliküler seleksiyonda önemli bir faktör olduğu ileri sürülmüştür.

Antimüllerian hormon ölçümünün over rezervini göstermesi açısından klinik kullanımda yaygınlığı artmaktadır çünkü; AMH inaktif ve büyümekte olan follikül havuzunu işaret etmektedir. Ayrıca inhibin-B, FSH ve östradiol ile kıyaslandığında menstrüel siklus boyunca serum konsantrasyonlarındaki değişimin minimal olması nedeniyle avantajlı konumdadır. Tsepelidis ve ark' nın (90) ovulatuar fonksiyonları normal olan kadınlarda menstrüel siklus boyunca ortalama AMH değerini 2.4 ± 1.1 ng/mL olarak hesaplamışlardır. AMH düzeyleri antral follikül sayımları ile korelasyon göstermektedir (91). İlerleyen yaşla beraber diğer over rezervi parametrelerinde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (92). AMH overyan rezerv belirlenmesinde kullanışlı bir belirteç olarak görülmekte ancak rutin kullanımı için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. 4. Serum İnhibin Düzeyleri

Granüloza ve teka hücrelerinden salınan inhibinler, hipofizer FSH salınımı baskırlarlar. İnhibin-A daha çok luteal fazda, inhibin-B ise daha çok folliküler fazda salınır (93). Granüloza hücrelerinden salındığı için over foliküler rezervi kalitatif ve kantitatif olarak yansıttığı düşünölmektedir. Ovulatuvar sikluslarda kan düzeyleri FSH ile ters ilişkilidir.

2. 5. Bazal Over Volümü ve Bazal Antral Folikül Sayısı (AFC)

Transvajinal ultrasonografi ile ölçölen over volümünün yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) anlamlı bir yere sahip olduğu bilinmektedir. Over volümündeki progresif küçölme daha çok menapoz sonrası ortaya çıkmakta Üç ml' nin altında over volümünün over rezervinin düşük olduğu anlamına geldiği bildirilmiştir (94).

Erken folliküler fazda ultrasonografik olarak ölçölen < 10 mm olan follikül sayısının toplanan oosit sayısı ve siklus iptal oranlarıyla ilişkilili olduğu gösterilmiştir (95). YÜT'ne başvuran 120 kadın hastayı kapsayan bir çalışmada AFC' nin kötü over cevabını öngörmede ve over rezervini göstermede en duyarlı parametre olduğu tespit edilmiştir (86). Antral follikül sayılarının yaşla beraber azaldığı bilinmektedir. Over volümü, FSH, östradiol, inhibin B gibi biyokimyasal belirteçlerle karşılaştırıldığında çapları 2-10 mm arasında değişen antral folliküllerin sayısının over rezervini göstermede daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (96). Ancak AFC gonadotropin stimülasyonuna verilen yanıtı ön görmede iyi bir parametre olsa da, yapılan çalışmalarda gerek antral folliküllerin ultrasonografik olarak tanımında, gerekse de AFC'nin çeşitli çalışmalardaki eşik değeri arasında farklılıklar bulunmaktadır.

Hiçbir çalışma tek başına yüksek sensitivite ve spesifitesi olan over rezerv belirteci tanımlayamadığı için, fonksiyonel gonadal kapasiteyi göstermek için belirteçlerin kombine kullanımı önerilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Mart 2008 ile Haziran 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda endometriyoma nedeni ile takip edilen ve konservatif cerrahi tedavi uygulanan 30 hasta ve over patolojisi olmayan sağlıklı 30 kadın seçilerek prospektif olarak yürütülmüştür. Endometriyoma nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan kadınlar hasta grubu, over patolojisi bulunmayan kadınlar ise kontrol grubu olarak sınıflandırıldı.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nda 04/03/2008 tarih ve 2008-5/34 no'lu karar ile alınan onayı takiben başlatılan çalışmada, kişiler bilgilendirildikten sonra, çalışmaya kendi rızalarıyla katıldıklarını gösterir aydınlatılmış onam formu okutularak imzalatıldı.

Hasta ve Kontrol Grubunun Seçimi

Çalışmaya yaşları 22-40 arasında, fertil çağda olan ultrasonografik olarak en az 1 ve daha fazla sayıda unilateral veya bilateral endometriyoma kisti saptanan ve konservatif cerrahi tedavi uygulanan 30 kadın, hasta grubu olarak dahil edilmiştir. Düzensiz menstrüel siklus, polikistik over sendromu, endokrinolojik hastalığa sahip olmak, cerrahiden en az 6 ay öncesine kadar hormonal tedavi (Oral kontraseptif, GnRH analogları gibi) almış olmak gibi over rezerv testlerini etkileyebilecek faktörlere sahip hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Preoperatif klinik tanı, kliniğe infertilite, dismenore, disparoni veya kronik pelvik ağrı nedeni ile başvuran hastalara yapılan ultrasonografik inceleme ile konulmuştur. Ancak kesin tanı kistin laparoskopik olarak çıkarılmasından sonra histopatolojik inceleme ile konulmuştur. Cerrahi tedavi endikasyonları arasında infertilite ve pelvik ağrı mevcuttu.

Kontrol grubunu oluşturan 30 kadın, kliniğe başvuran, hasta grubu ile benzer demografik özelliklere sahip, 21-42 yaşları arasında, fertil çağda olan ve ultrasonografi ile endometriyoma veya farklı bir over kisti

saptanamayan kadınlar arasından seçilmiştir.

Düzensiz menstrüel siklus, polikistik over sendromu, endokrinolojik hastalığa sahip olmak, cerrahiden en az 6 ay öncesine kadar hormonal tedavi (Oral kontraseptif, GnRH analogları gibi) almış olmak gibi over rezerv testlerini etkileyebilecek faktörlere sahip kadınlar kontrol grubuna dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunu oluşturan kadınlar yaş, gravida, parite, menstrüel siklus düzeni, ilaç kullanımı öyküsü, sistemik hastalık bilgileri sorgulanarak kayıt edilmiştir.

Çalışma Protokolü

Çalışma grubunu oluşturan 30 hastadan operasyon öncesinde, menstrüel sikluslarının erken foliküler fazında iken over rezerv değerlendirilmesi yapılabilmesi için, serum FSH, estradiol, AMH seviyeleri için kan örnekleri alındı. Yine eş zamanlı yapılan transvajinal veya transabdominal ultrasonografi değerlendirmesi ile over volümleri, 2-8 mm olan antral foliküllerin sayımı ve endometriyoma volümlerinin değerlendirilmesi yapıldı.

Kontrol grubunu oluşturan kadınlardan, menstrüel sikluslarının erken foliküler fazında FSH, estradiol, AMH seviyeleri için serum örnekleri alındı, over volümleri ve bazal antral folikül sayımları yapılmak üzere ultrasonografi ile değerlendirildi.

Çalışma grubuna ait kadınlar ayrıca postoperatif 6. hafta menstrüel siklusları ve sonrasında postoperatif en erken 6. ay veya sonrasında adetlerinin erken foliküler fazında tekrar aynı parametrelerin değerlendirilmesi için kan örnekleri alındı ve ultrasonografi ile değerlendirilerek tetkikleri tamamlandı.

Çalışma grubunu oluşturan hastaların patoloji bölümünce hazırlanmış boyalı tüm preparatları tekrar bir araştırmacı tarafından değerlendirilerek mevcut primordial folikül sayılarının over rezerv testleri ile ilişkisi araştırıldı.

Hormon Ölçümleri ve Ultrasonografi Değerlendirmeleri

Endometriyoma nedeniyle opere olacak bu hastalardan transvajinal veya transabdominal ultrasonografi ile AFC, over volümü ve endometriyomanın boyutlarının bakılmasının yanında over rezervini göstermek amaçlı preoperatif menstrüel siklusun erken foliküller fazında serumda FSH, östradiol ve AMH ölçümü için antekübital venden kan örnekleri alındı.

Hastalara General Electric Logiq 3 marka ultrasonografi cihazı ile görüntüleme yapıldı. Ultrasonografi tek bir araştırmacı tarafından yapılmıştır. Transvajinal veya transabdominal USG ile over ve endometriyoma kist volümleri Prolate elipsoid formülü ($\text{Pi}/6 \times \text{longitudinal çap} \times \text{transvers çap} \times \text{anteroposterior çap}$) ile hesaplandı.

Endometriyoma olan over için, toplam volümden endometriyoma volümü çıkarılarak sağlam rezidüel over volümü hesaplanmıştır. 2-8 mm çapındaki antral foliküller, bazal antral folikül sayımı için değerlendirildi.

Ultrasonografinin yapıldığı gün hastalardan yaklaşık 10 cc kan örneği alınarak, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ayrılarak – 80°C’de dondurularak saklandı. FSH ve östradiol kemilüminesans yöntemi ile Abbott Architect C 16000 analizöründe orjinal Abbott kitleri kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, Illinois, USA). Saklanan serum örneklerinde ise AMH, ELİSA yöntemi ile ölçüldü (Dsl Laboratories Inc.Texas, USA).

Kontrol grubunu oluşturan kadınlar da aynı tetkikler ve ultrasonografi ölçümleri ile değerlendirildi.

Operasyon Tekniği

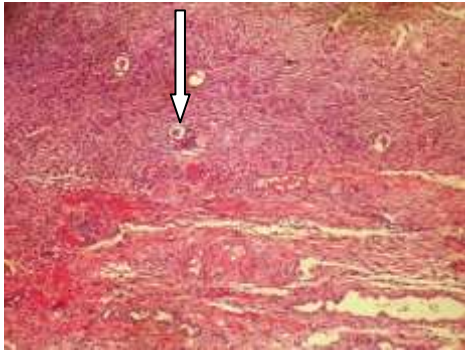
Tüm hastalara laparoskopik stripping yöntemi ile kist eksizyonu; keskin kortikal insizyonu takiben kist ve over dokusu arasında keskin veya hidrodiseksiyon ile ayrılma planı bulunmasını takiben atravmatik tutucu forsepsler ile traksiyon ve karşı traksiyon kullanılarak over dokusu uzaklaştırılarak gerçekleştirildi. Kistin rüptüre olması durumunda kist içeriği aspire edilerek operasyona devam edildi. Kist kapsülünün over dokusuna yapışık olduğu yerlerde keskin diseksiyon kullanıldı. Hemostaz gereğinde

vaskülariteye özellikle de over hilusuna dikkat edilerek, adezyon ve kortikal hasarın engellenmesi için over dış yüzeyine temastan kaçınılarak bipolar elektrokoagülasyon uygulandı. Eksize edilen kist kapsülü histopatolojik inceleme için patoloji bölümüne gönderildi. Kistin çıkarılmasından sonra oluşan over defektinin onarılması için sütürasyon uygulanmadı.

Hastaların hiçbirinde intraoperatif veya postoperatif majör komplikasyon gelişmedi.

Patolojik İnceleme

Alınan her doku örneği histopatolojik olarak incelenmek üzere Patoloji Bölümü'ne gönderildi. Preparatlar hemotoksilen-eozin boyası kullanılarak hazırlandı. Histopatolojik incelemeyi takiben bir araştırmacı tarafından kesit alınan tüm preparatlar kist duvarında over dokusu varlığının olup olmadığının gösterilebilmesi için primordial folliküller kantitatif olarak değerlendirilerek over rezerv testleri ve çıkarılan endometriyoma kist volümü ile olan ilişkisi araştırıldı. Böylece klinik olarak kullanılan over rezerv belirteçlerinin gerçek rezerv belirteci olan primordial folikül sayısı ile korelasyonunun değerlendirme fırsatı sağlandı.



Şekil-2: Patolojik spesmen (H&E x40). Ok ile gösterilen primordial foliküller.

Postoperatif Takip

Hastalar postoperatif 6. hafta ve operasyondan en az 6 ay veya sonrasında kontrole çağırılarak FSH, Östradiol ve AMH'yi içeren hormon profilleri tekrar değerlendirildi. AFC ve over volümleri ölçümleri yapıldı. Ultrasonografi sırasında hastalar nüks açısından da değerlendirildi.

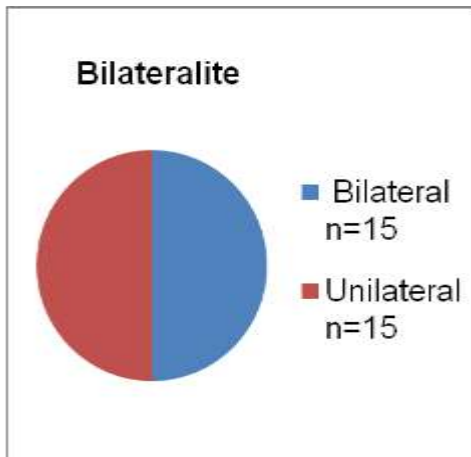
İstatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS 13.0 (Chicago, IL.) programında yapılmıştır. Çalışmada sürekli değişkenler ortalama, standart hata, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre normal dağılıma uygunluğun gözlemlendiği durumlarda gruplar arasındaki karşılaştırmalarda ANOVA ve bağımsız çift örneklem t testi, değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermediği durumlarda Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanılmıştır. Sürekli değer alan değişkenlerin bağımlı zaman dilimlerine göre grup içi karşılaştırmaları Wilcoxon sıra toplam testi ile yapılmış olup gruplar arası karşılaştırmalarında preop ölçüm değerlerine göre yüzde değişim değerleri hesaplanmış ve ilgili değerler gruplar arasında Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler arasındaki ilişkilerin belirlenmesi amacıyla korelasyon analizi yapılmış olup Pearson korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yapılan istatistiki değerlendirmede; çalışma popülasyonunun tanımlayıcı özelliklerine bakıldığında, hastaların yaş ortalaması 29.03 ± 0.98 , sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması ise 30.37 ± 0.93 olarak tespit edildi. Hasta grubunda endometriyomaların %50'sinin unilateral (15 hasta), %50'sinin bilateral (15 hasta) olduğu izlendi (şekil-3). Hastaların % 70'i (n=21) tek overde tek kist, %30'u (n=9) tek overde multikisti olanlar şeklinde değerlendirildi (şekil-4). Endometriomaların %66.7'sinin (n=20) ise boyutunun 5 cm üzerinde olduğu izlendi (şekil-5). Cerrahi tedavi öncesi ultrasonografi ile llen ortalama endometriyoma volümleri 53.8 mm^3 (4.1-375.6) olduğu izlendi. Hastalar laparoskopi sırasında 1996 yılında kabul edilen rAFS sınıflamasına göre puanlanıp minimal, hafif, orta ve şiddetli olmak üzere evrelendirildiğinde hastaların tümü orta ve şiddetli evrede (Evre 3 ve 4) idi. Postoperatif 6. ay sonrası kontrolde %20 (6 hasta) oranında nüks izlenmiştir.

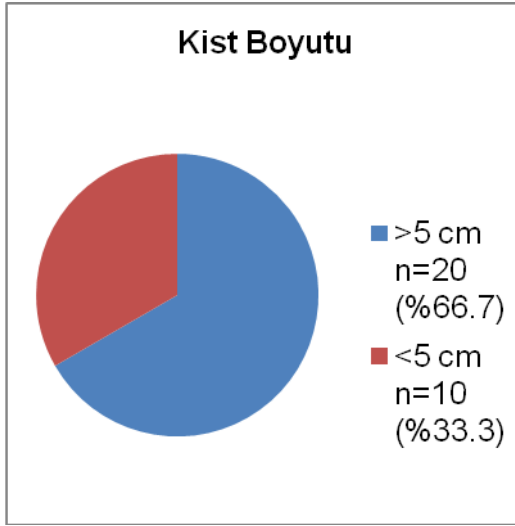
Patolojik incelemede spesmenler primordial folikül açısından değerlendirildiğinde kist kapsül duvarında kantitatif olarak değerlendirilen primordial folikül sayı ortalaması 39,7 (0-335) olarak bulundu.



şekil-3: Bilateralite durumuna göre hastaların dağılımı.



Şekil-4: Tek Overde Multikist / tek kist oluşuna göre hastaların dağılımı.



Şekil-5: Endometriyoma boyutuna göre hastaların dağılımı.

Çalışma popülasyonunda yer alan hasta ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan kadınların demografik özellikleri sırası ile Tablo-3'te verilmiştir.

Tablo-3: Hasta ve kontrol grupları demografik özellikleri.

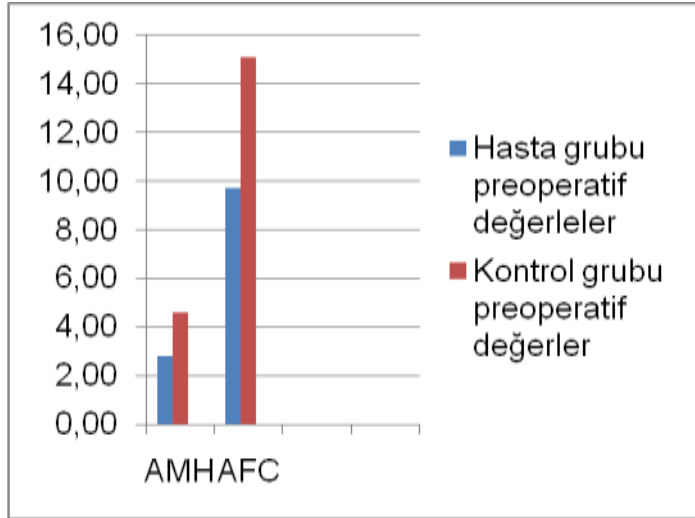
Özellik	Hasta Grubu		Kontrol Grubu	
	Sayı	%	Sayı	%
Adet Düzeni				
Düzenli	30	100	30	100
Düzensiz	0	0	0	0
Gravida				
0	14	46.7	13	43.3
≥1	16	53.3	17	56.7
Bilateralite				
Unilateral	15	50	-	-
Bilateral	15	50	-	-
Operasyon Öyküsü				
Yok	27	90	30	100
Var	3	10	0	0

Çalışmanın hasta grubunda yer alan kadınların yaş ortalaması 29.03 ± 0.98 , preoperatif erken folüküler fazda bakılan ortalama FSH değeri 5.12 ± 0.46 mIU/ml, östradiol değeri 85.57 ± 9.96 pg/ml, AMH değeri 2.81 ± 0.39 ng/ml ve yine ultrasonografi ile değerlendirme sırasında bakılan total over volümleri 33.30 ± 5.91 mm³, total AFC ise 9.73 ± 0.87 olarak hesaplandı (Tablo 4) .

Sağlıklı kontrol grubunda yer alan kadınların yaş ortalaması ise 30.37 ± 0.93 , erken folüküler fazda bakılan aynı parametreler sırasıyla; ortalama FSH değeri 4.61 ± 0.37 mIU/ml, östradiol değeri 70.46 ± 10.09 pg/ml, AMH değeri 4.61 ± 0.37 ng/ml ve total over volümleri 24.26 ± 2.49 mm³, total AFC ise 15.10 ± 0.71 olarak hesaplandı (Tablo-4) .

Çalışma grubunda yer alan 30 sağlıklı kontrol ve 30 hasta kadın preoperatif parametreleri karşılaştırıldığında yaş için bağımlı gruplarda t testi yapıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p=0.329$).

Erken foliküler fazda bakılan serum FSH, östradiol, AMH ve total over volümleri ve total AFC değerleri karşılaştırıldığında; AMH değerleri ($p<0.001$) ve total AFC($p<0.0001$) değerleri hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Şekil-6) (Tablo-4).



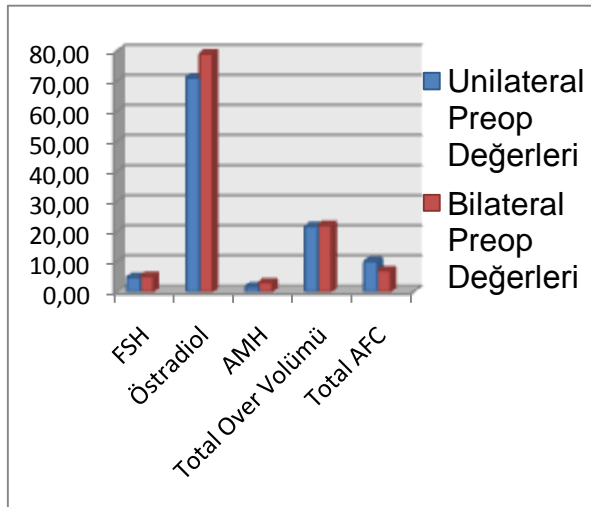
Şekil-6: Hasta grubu preoperatif ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama AMH ve total AFC değerleri.

Tablo-4: Hastaların preoperatif ve sağlıklı kontrol grubunun ortalama hormon ve total over volüm ve AFC değerleri.

	Kontrol Grubu Ortalama \pm SD	Hasta Grubu Preoperatif Ortalama \pm SD	p**
FSH (mIU/ml)	4.61 \pm 0.37 (n=30)	5.12 \pm 0.46 (n=30)	0.201
Östradiol (pg/ml)	70.46 \pm 10.09 (n=30)	85.57 \pm 9.96 (n=30)	0.115
AMH (ng/ml)	4.61 \pm 0.37 (n=30)	2.81 \pm 0.39 (n=30)	<0.001*
Total Over Volümü (mm³)	24.26 \pm 2.49 (n=29)	33.30 \pm 5.91 (n=30)	0.585
Total AFC	15.10 \pm 0.71 (n=29)	9.73 \pm 0.87 (n=30)	<0.001*

* p< 0.001 ** Mann Whitney U Testi

Hasta grubu kendi içerisinde endometriyomaların unilateral ve bilateral oluşuna göre 2 grupta değerlendirildiğinde, 2 grup arasında preoperatif yaş, hormon değerleri ve total over volümleri ve AFC için karşılaştırıldığında, AFC bilateral grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0.029) (Şekil-7) (Tablo-5).



Şekil-7: Unilateral ve bilateral endometriyoma gruplarında preoperatif ortalama hormon, total AFC ve over volüm değerleri.

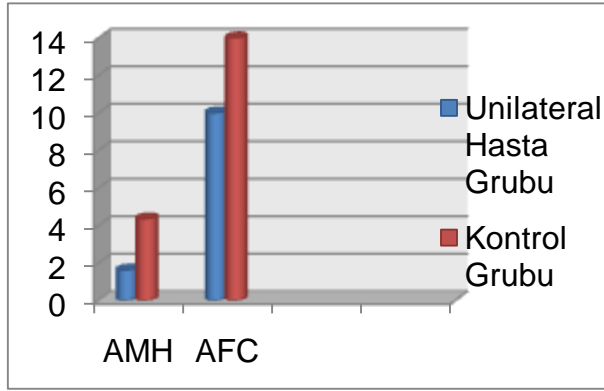
Tablo-5: Unilateral ve bilateral endometrioma eksizyonu yapılan hastalarda preoperatif ortalama hormon değerleri ve Total Over Volümü ve AFC açısından farklılıklar.

	Unilateral (n=15) Preoperatif Ortalama±SD	Bilateral (n=15) Preoperatif Ortalama±SD	p**
FSH (mIU/ml)	4.57 ± 0.48	5.67 ± 0.77	0.305
Östradiol (pg/ml)	75.74 ± 15.35	95.40 ± 12.73	0.202
AMH (ng/ml)	2.01 ± 0.36	3.62 ± 0.65	0.067
Total Over Volümü (mm ³)	25.02 ± 3.24	41.58 ± 11.15	0.902
Total AFC	11.73 ± 1.17	7.73 ± 1.08	0.029*

Hasta grubu kendi içinde 2 grup halinde ayrılarak preoperatif değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Üç grup arasında AMH ve AFC değerleri anlamlı farklı bulundu (p=0.000 - p=0.000). (Kruskal Wallis Testi).

Farkın değerlendirilebilmesi için gruplar kendi arasında ikili olarak AMH ve AFC için tekrar karşılaştırıldı.

Unilateral ve bilateral endometriyoması olan hasta gruplarının ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucunda; unilateral ve bilateral gruplarda ayrı ayrı AMH(p=0.000, p=0.046) ve AFC değerleri (p=0.013, p=0.000) kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Şekil-8, Tablo-6 ve Şekil-9, Tablo-7) .

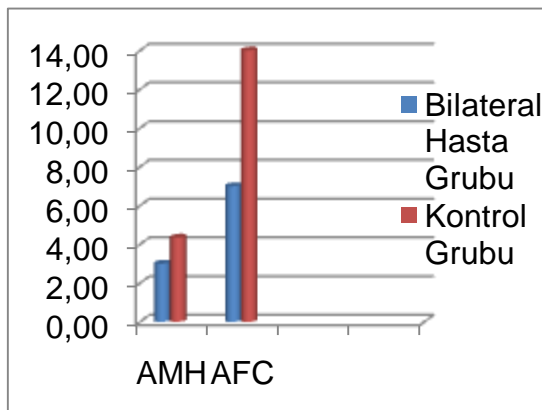


Şekil-8: Unilateral hasta grubu ve kontrol grubunun AMH ve AFC değerleri.

Tablo-6: Unilateral hasta grubu ve kontrol grubunun AMH ve AFC değerleri.

	Unilateral Hasta Grubu Preoperatif Ortalama±SD	Kontrol Grubu Ortalama±SD	p**
AMH (ng/ml)	2.01 ± 0.36 (n=30)	4.61 ± 0.37 (n=30)	0.000*
Total AFC	11.73 ± 1.17 (n=30)	15.10 ± 0.71 (n=29)	0.013*

**p<0.001



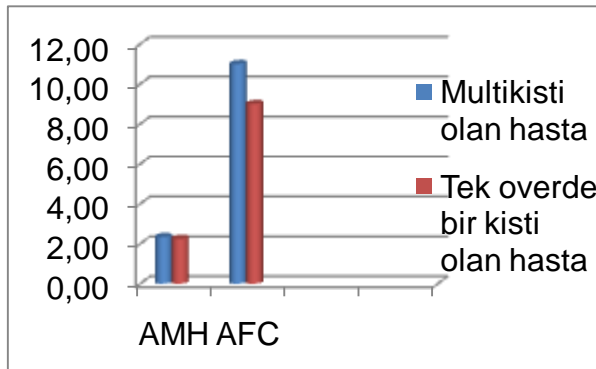
Şekil-9: Bilateral hasta grubu ve kontrol grubunun AMH ve AFC değerleri.

Tablo-7: Bilateral hasta grubu ve kontrol grubunun AMH ve AFC değerleri.

	Bilateral Hasta Grubu Preoperatif Ortalama±SS	Kontrol Grubu Ortalama±SS	p**
AMH (ng/ml)	3.62 ± 0.65 (n=30)	4.61 ± 0.37 (n=30)	0.046
Total AFC	7.73 ± 1.08 (n=30)	15.10 ± 0.71 (n=29)	0.000

**p<0.001

Hasta grubu yine kendi içerisinde tek overde birden fazla ve tek endometriyoma olmasına göre 2 gruba ayrıldığında 9 hasta multikist grubunda, 21 hasta tek overde bir endometriyoması olan hasta grubunu oluşturdu. İki grup AMH ve total AFC sayıları açısından karşılaştırıldığında, anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir (p=0.449, p=0.929) (Şekil-10, Tablo-8) .

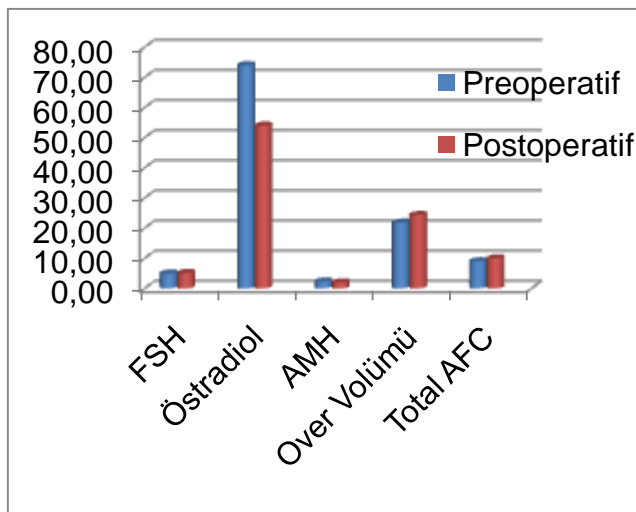


Şekil-10: Tek overde multikist veya tek endometriyoması olan hasta gruplarında AMH ve total AFC değerleri.

Tablo-8: Tek overde multikist veya tek endometriyoması olan hasta gruplarında AMH ve total AFC değerleri.

	<i>Multikisti Olan Hasta Grubu Preoperatif Ortalama±SD</i>	<i>Tek Overde Bir Kisti Olan Hasta Grubu Preoperatif Ortalama±SD</i>	<i>p</i>
AMH (ng/ml)	2.07 ± 0.38 (n=9)	3.13 ± 0.53 (n=21)	0.449
Total AFC	9.66 ± 2.26 (n=9)	9.76 ± 0.83 (n=21)	0.929

Hasta grubunda operasyon öncesi adet in erken foliküler döneminde bakılan ortalama FSH değeri 5.12±0.46 mIU/ml, östradiol değeri 85.57 ± 9.96 pg/ml, AMH değeri 2.81 ± 0.39 ng/ml, total over volümü 33.30 ± 5.91 mm³ ve total AFC ise 9.73 ± 0.87 idi. Yine adet in erken foliküler döneminde ölçülen postoperatif 6. haftadaki kontrol ortalama değerlere bakıldığında FSH değeri 5.14 ± 0.37 mIU/ml, östradiol değeri 68.17 ± 8.19 pg/ml, AMH değeri 2.09 ± 0.26 ng/ml, total over volümü 30.37 ± 4.07 mm³ ve total AFC ise 11 ± 0.98 idi. Preoperatif ortalama hormon değerleri, over volüm ve AFC sayıları postoperatif 6. hafta değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Şekil-11, Tablo-9).

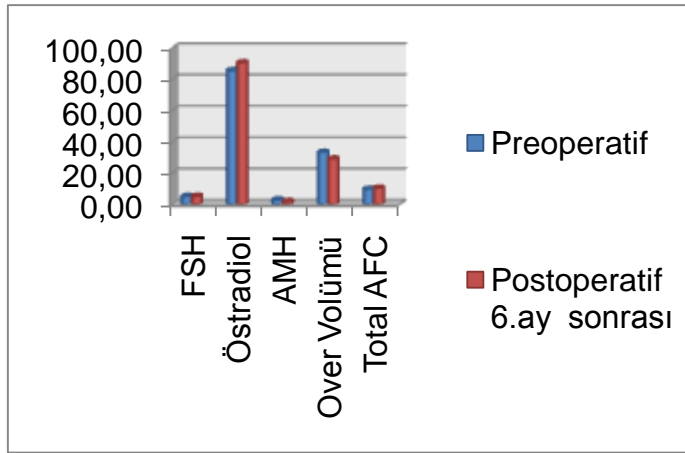


Şekil-11: Preoperatif ve postoperatif 6. hafta ortalama hormon, bazal AFC ve over volüm değerleri.

Tablo-9: Preoperatif ve postoperatif 6. hafta ortalama hormon, bazal AFC ve over volüm değerleri.

	Preoperatif ortalama±SD	Postoperatif 6. Hafta ortalama±SD	p **
FSH (mIU/ml)	5.12 ± 0.46 (n=30)	5.14 ± 0.37 (n=29)	0.991
Östradiol (pg/ml)	85.57 ± 9.96 (n=30)	68.17 ± 8.19 (n=29)	0.206
AMH (ng/ml)	2.81 ± 0.39 (n=30)	2.09 ± 0.26 (n=30)	0.130
Total Over Volümü (mm³)	33.30 ± 5.91 (n=30)	30.37 ± 4.07 (n=30)	0.813
Total AFC	9.73 ± 0.87 (n=30)	11 ± 0.98 (n=30)	0.280

Postoperatif 6. Aydan sonra, adet in erken foliküler döneminde ölçülen kontrol ortalama FSH değeri 5.12 ± 0.63 Miu/ml, östradiol değeri 90.59 ± 12.42 pg/ml, AMH değeri 1.81 ± 0.25 ng/ml, total over volümü 29.14 ± 6.20 mm³ ve total AFC ise 10.38 ± 0.82 idi. Preoperatif ortalama hormon değerleri, over volüm ve AFC sayıları postoperatif 6. ay sonrası kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında AMH değerlerinde düşüş yönünde anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. (Şekil-12, Tablo-10).



Şekil-12: Preop ve postoperatif 6. Ay sonrası ortalama hormon, bazal AFC ve over volüm değerleri.

Tablo-10: Preop ve postoperatif 6. ay sonrası ortalama hormon, bazal AFC ve over volüm değerleri.

	Preoperatif ortalama±SD	Postoperatif 6. Ay Sonrası Kontrol ortalama±SD	p**
FSH (mIU/ml)	5.12 ± 0.46 (n=30)	5.12 ± 0.63 (n=25)	0.510
Östradiol (pg/ml)	85.57 ± 9.96 (n=30)	90.59±12.42 (n=25)	0.716
AMH (ng/ml)	2.81 ± 0.39 (n=30)	1.81 ± 0.25 (n=26)	0.022*
Total Over Volümü (mm³)	33.30 ± 5.9 (n=30)	29.14 ± 6.20 (n=26)	0.310
Total AFC	9.73 ± 0.87 (n=30)	10.38 ± 0.82 (n=26)	0.625

Posteratif ve 6 ay sonrası kontrol postoperatif değerlerinin değişimini gruplar içinde değerlendirebilmesi amacı ile eksize edilen endometriyomalar unilateral ve bilateral olarak 2 grupta değerlendirildiğinde, 2 grup arasında preoperatif hormon değerleri, total over volümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak bilateral endometriyoma grubunda AFC anlamlı olarak düşük bulunmuştu (Şekil-7, Tablo-5).

AMH değerlerindeki postoperatif 6 ay sonrası istatistiksel anlamlı azalma açısından unilateral ve bilateral endometriyoma grupları AMH yüzde değişimleri bakıldığında; unilateral grupta preoperatif AMH medyan değeri 1.62 (0.40 – 5.00), postoperatif 6. ay sonrası kontrol medyan AMH değeri ise 2.00 (0.29 – 4.00), yüzde değişim hesaplandığında %16 oranında artış olduğu gözlenmiştir. Bilateral grupta ise preoperatif AMH medyan değeri

3.00 (0.23-8.88), postoperatif 6. ay sonrası kontrol medyan AMH değeri ise 1.00 (0.59- 5.00), yüzde değişim hesaplandığında %15 oranında azalma olduğu gözlenmiştir (Tablo-11).

Tablo-11: Unilateral ve bilateral gruplarda AMH'nın preoperatif değerlere göre postoperatif 6. ay sonrası % değişimi.

	Unilateral		Bilateral	
AMH	Medyan	% Değişim	Medyan	% Değişim
Preoperatif	1.62		3.00	
Postoperatif	2.00	+ % 16	1.00	-%15

Unilateral endometriyoması olan hastalarda ortalama preoperatif ve postoperatif ortalama FSH, östradiol, AMH değerleri, total over volümleri ve AFC Tablo-13'de gösterilmiştir. Preoperatif ve postoperatif 6.hafta ve 6.ay sonrasındaki kontrol değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo-12).

Bilateral endometriyoması olan hastalarda ise ortalama preoperatif AMH değeri 3.62 ± 0.65 ng/ml, postoperatif 6. ay sonrası kontrol AMH değeri 1.86 ± 0.25 ng/ml idi. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde AMH'da azalma izlendi ($p=0.021$). FSH, östradiol değerleri, total over volümleri ve AFC'deki ve postoperatif 6. hafta kontrol AMH değerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-12).

Tablo-12: Unilateral ve bilateral endometriyoma eksizyonu yapılan hastalarda ortalama hormon değerlerindeki, total over volümleri ve AFC'deki değişimler.

	Unilateral (n=15)		Bilateral (n=15)	
	Ortalama±SD	p **	Ortalama±SD	p ***
FSH (mIU/ml)				
Preoperatif	4.57 ± 0.48	0.683	5.67 ± 0.77	0.733
Postoperatif 6.hafta	4.86 ± 0.41		5.39 ± 0.61	
Postoperatif 6.ay sonrası	5.54 ± 1.11		4.67 ± 0.58	
Östradiol (pg/ml)				
Preoperatif	75.74 ± 15.35	0.470	95.40 ± 12.73	0.256
Postoperatif 6.hafta	60.64 ± 14.24		75.20 ± 8.74	
Postoperatif 6.ay sonrası	69.30 ± 10.87		113.65 ± 21.64	
AMH (ng/ml)				
Preoperatif	2.01 ± 0.36	0.916	3.62 ± 0.65	0.074
Postoperatif 6.hafta	2.01 ± 0.30		2.17 ± 0.45	
Postoperatif 6.ay sonrası	1.76 ± 0.31		1.86 ± 0.43	
Total Over Volümü(mm³)				
Preoperatif	25.02 ± 3.24	0.532	41.58 ± 11.15	0.820
Postoperatif 6.hafta	31.22 ± 6.07		29.53 ± 5.63	
Postoperatif 6.ay sonrası	31.78 ± 11.12		26.06 ± 4.19	

Operasyon öncesinde, yapılan ultrasonografi ve operasyon sırasında değerlendirmeye göre endometriyomalar boyutuna bakılarak; <5 cm ile ≥5 cm olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların %33.3'ü (10 hasta) <5 cm, %66.7'si (20 hasta) ≥5 cm endometriyoma olan grupta idi. Her iki grup preoperatif ve postoperatif 6. hafta ve 6. aydan sonra kontrol değerleri ile karşılaştırıldı. Her iki grup kendi içerisinde preoperatif FSH, östradiol, AMH,

total over volümleri ve AFC açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo-13).

<5 cm endometriyoması olan hastalarda ortalama preoperatif ve postoperatif ortalama FSH, östradiol, AMH değerleri, total over volümleri ve AFC Tablo-14'te gösterilmiştir. < 5 cm olan grupta preoperatif östradiol ortalama değerleri 96.40 ± 67.45 , postoperatif 6. hafta kontrol östradiol ortalama değeri 41.88 ± 19.45 idi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.038$). FSH, AMH değerleri, total over volümleri ve AFC'deki ve preoperatif ve postoperatif değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-14).

Yine ≥ 5 cm endometriyoması olan hastalarda ortalama preoperatif ve postoperatif ortalama FSH, östradiol, AMH değerleri, total over volümleri ve AFC Tablo-14'te gösterilmiştir. ≥ 5 cm olan grupta preoperatif ortalama AMH 3.18 ± 2.49 , postoperatif 6. ay sonrası kontrol AMH ortalama değeri ise 2.02 ± 1.37 idi ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.039$) (Tablo-14). FSH, östradiol değerleri, total over volümleri ve AFC'deki ve preoperatif ve postoperatif değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo14).

Tablo-13: <5cm ve ≥5 cm gruplarında preoperatif ortalama hormon değerleri, AFC ve over volümleri

	<5cm	≥5 cm	P
FSH (mIU/ml)	4.47 ± 2.18	5.45 ± 2.67	0.502
Östradiol (pg/ml)	96.40 ± 67.45	80.16 ± 47.29	0.307
AMH (ng/ml)	2.09 ± 1.13	3.18 ± 2.49	0.448
Total Over Volümü (mm³)	36.34 ± 28.93	31.78 ± 34.59	0.307
Total AFC	9.40 ± 4.88	9.90 ± 4.83	0.948

Tablo-14: Endometriyoma boyutuna göre preoperatif ve postoperatif ortalama hormon değerleri, AFC ve over volümleri

	<5 cm (n=10)		≥5 cm (n=20)	
	Ortalama±SD	p **	Ortalama±SD	p ***
FSH (mIU/ml)				
Preoperatif	4.47 ± 2.18	0.859	5.45 ± 2.67	0.881
Postoperatif 6.hafta	5.05 ± 1.27		5.18 ± 2.30	
Postoperatif 6.ay sonrası	3.48 ± 1.06		6.04 ± 3.61	
Östradiol (pg/ml)				
Preoperatif	96.40 ± 67.45	0.38*	80.16 ± 47.99	0.896
Postoperatif 6.hafta	41.88 ± 19.45		80.00 ± 47.29	
Postoperatif 6.ay sonrası	96.88 ± 80.87		87.05 ± 51.43	
AMH (ng/ml)				
Preoperatif	2.09 ± 1.13	0.722	3.18 ± 2.49	0.078
Postoperatif6.hafta	2.02 ± 1.29		2.12 ± 1.58	
Postoperatif6.ay sonrası	1.48 ± 1.24		2.02 ± 1.37	
Total Over Volümü (mm³)				
Preoperatif	36.34 ± 28.93	0.508	31.78 ± 34.59	0.455
Postoperatif6.hafta	28.82 ± 29.15		31.15 ± 34.59	
Postoperatif6.ay sonrası	39.07 ± 47.88		22.94 ± 13.71	
Total AFC				
Preoperatif	9.40±4.88	0.932	9.90±4.83	0.183
Postoperatif6.hafta	9.30±4.62		11.85±5.62	
Postoperatif6.ay sonrası	11.10±3.63		9.93±4.56	

Patolojik incelemede spesimenler tüm kesitlerde kantitatif olarak primordial follikül açısından değerlendirildiğinde kist kapsül duvarında gözlenen primordial folikül sayı ortalaması 39,7 (0-335) idi. Preoperatif ultrasonografi değerlendirmesinde total over kist volümleri hesaplandığında; unilateral hasta grubunda total endometriyoma volümleri ortalaması $71.90 \pm 27.56 \text{ mm}^3$ ve bilateral grupta $105.99 \pm 24.73 \text{ mm}^3$ olarak bulundu.

Opere edilen endometriyoma volümü ile patolojik spesimenlerde izlenen primordiyal folikül sayıları arasında korelasyon analizi yapıldığında, korelasyon izlenmemiştir ($p=0.609$, $p>0.005$) (Tablo-15).

Tablo-15: Opere edilen endometriyoma volümü ve primorial foliküllerin kantitatif değerlerinin korelasyon ilişkisi.

	Primordial Folikül Kantitatif Değerleri
Opere edilen total endometriyoma volümü (mm^3)	P=0.609

Yine patolojik spesimenlerde kantitatif olarak değerlendirilen primordiyal follikül sayıları ile daha önce belirtilen postoperatif 6. ay sonrası kontrol AMH değerlerindeki preoperatif değerlere göre azalma yönünde yüzde değişimleri arasında korelasyon analizi yapıldığında, AMH yüzde değişimlerinin çıkarılan primordiyal folikül sayımları ile korele olduğu saptanmıştır ($p=0.008$) (Tablo-16).

Tablo-16: Primorial foliküllerin kantitatif değerlerinin, postoperatif 6. ay sonrası kontrol AMH değerlerinin preoperatif değerlerine göre yüzde değişimi ile korelasyonu.

	Postoperatif 6.ay sonrası kontrol AMH değerlerinin % değişimi
Primordial Folikül Kantitatif Değerleri	P=0.008*

TARTIŞMA VE SONUÇ

Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %3-10'nu etkileyen endometriyozisin, douglas peritonu ve uterosakral ligamentten sonra, endometriyoma en sık üçüncü görülme şeklidir. Endometriyomalar cerrahi tedavi gerektiren benign over kistlerinin %35'ni oluşturmaktadır. Endometriyomalar ileri evre endometriyozis ve artmış morbidite ile ilişkilidir. Semptomatik hastalarda sıklıkla pelvik ağrı veya infertilite ile karşımıza çıkar .

Kronik pelvik ağrı nedeni ile başvuran hastaların yaklaşık %5-20'ni endometriyozis hastaları oluşturmaktadır. Çoğunlukla ağrının şiddeti, endometriyozis derecesinden bağımsızdır. Endometriyomanın eşlik ettiği ileri evre endometriyozis olguları pelvik ağrı, dismenore veya disprenü gibi şikayetlerle başvurabilirler. Ağrı oluşum mekanizmalarından :

1. Endometriotik odaklarla ilişkili olarak artmış mediatör salınımı
2. Endometriotik odaklarda meydana gelen kanama
3. Pelvik taban sinirlerinde irritasyon , en çok kabul görenlerdir .

Tedavi gerektiren bir diğer başvuru sebebi ise infertilitedir. Endometriyozis hastaları infertil popülasyonun önemli bir kısmını oluşturmaktadır (97). Endometriyozis ve infertilite arasındaki ilişki iyi bilinmesine rağmen mekanizma halen tartışmalıdır (98). Endometriyozis ve subfertilite arasındaki ilişki hormonal ve overyan disfonksiyonu içeren birçok mekanizma ile açıklanmaya çalışılmıştır. Endometriyozisli hastalarda bozulmuş LH, prolaktin salınımı, oosit disfonksiyonu ve luteal faz disfonksiyonu gözlenmiş (99, 100).

Endometriyozis tedavisinin amacı; ağrının azaltılması, fertilitenin artırılması ve rekürrenslerin önlenmesidir. Endometriyoma için medikal tedavi uygulanması sadece geçici olarak kist boyutunda bir miktar gerileme sağlayabilir ancak kesin çözüm oluşturmaz. Oral kontraseptifler, GnRH agonisti, danazol, progestajen ajanlar gibi medikal tedavilerin tümü küratif etkiden ziyade supresif etki sağlamakta, dolayısıyla tedavi kesildiğinde hastalığın tekrar etme olasılığı doğmaktadır (101). Dolayısı ile semptomatik

endometriyomalar için önerilecek primer yaklaşım cerrahidir. Cerrahi tedavi endometriyozisin etkin tedavisini, ağrı palyasyonunu sağlamakta ve gebelik oranlarını yükseltmektedir (102).

Günümüzde laparoskopik cerrahi, endometriyozis tanısının konulmasında olduğu kadar tedavisinde de etkili cerrahi yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak endometriyomaların konservatif tedavi yaklaşımlarında en iyi ve en etkin laparoskopik cerrahi yöntem halen tartışılmaktadır (103-105). Eksizyonel ve ablatif tedavi yöntemlerinin tercihi arasındaki çelişki halen mevcuttur çünkü ovaryen endometriyozis oluşumunu açıklayan kesin kabul görmüş bir patogenez yoktur. En yakın zamanlı Cochrane verilerine bakıldığında kistektomi ve drenaj / ablasyon yöntemlerini karşılaştıran 3 randomize kontrollü çalışma mevcuttur (106). Sonuçlar ise kistektominin, rekürrens oranları, semptomlarda azalma, pelvik ağrıda azalma ve ovülasyon indüksiyonuna yanıt ve gebelik oranları açısından daha etkin olduğu yönündedir (106). 231 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada; 42 aylık takip sonrasında kist eksizyonu uygulanan hastalarda, fenestrasyon ve ablasyon uygulanan hastalara oranla daha az tekrar operasyon ihtiyacı duyulmuş (107).

Günümüzde cerrahi olarak fenestrasyon, lazer ablasyon ve bipolar koagülasyona göre stripping yöntemi ile eksizyonel cerrahi postoperatif hastalığın nüks etme riski daha düşük olduğu ve histopatolojik inceleme olanağı sağladığı için en sık tercih edilen yöntemdir (108).

Beretta ve ark. (109) yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada, 64 ileri evre endometriyozis hastasında semptomların rekürrensi ve ağrı palyasyonu açısından laparoskopik endometriyoma eksizyonunda stripping yönteminin, fenestrasyon ve kist duvarının bipolar koagülasyonuna göre çok daha etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Alborzi ve ark. (110) endometriyomasi olan 100 hastada stripping yöntemi ile fenestrasyon ve koagülasyona göre daha düşük reoperasyon riski ve daha yüksek kümülatif gebelik oranları elde etmişlerdir. Sonuçta yapılan metaanalizde spontan konsepsiyon için kistektominin, ablasyon ve drenajdan daha etkin olduğu gösterilmiştir (106).

Bunun yanında tüm metaanalizlerde; endometriyoma tedavisinde konservatif cerrahi tekniklerin etkinlikleri karşılaştırılırken, literatürde mevcut çalışmaların çoğunda hastaların tedaviye yanıtının değerlendirilmiş olması ve postoperatif over rezervi üzerine etkileri açısından değerlendirme konusundaki eksiklik vurgulanmaktadır. Yine over fonksiyonunu değerlendirmede hangi kriterlerin kullanılması gerektiği ve bu kriterlerin birbirlerine üstünlükleri de literatürdeki eksik noktalardır.

Over rezervi, herhangi bir zamanda overin follikül sayısı ve oosit kalitesini yansıtan fonksiyonel potansiyelini gösterir. Over rezervinin yaşlanmayla birlikte azalması fizyolojik ve aşikar bir süreç olmakla beraber fizyolojik olmayan birçok nedene bağlı olarak düşük over rezervine sahip bir grup hasta mevcuttur. İnfertilite nedeni ile başvuran hastaların % 10'u düşük over rezervine sahiptir (111). Düşük over rezervinin sadece azalmış fertilité değil, kötü oosit kalitesine bağlı artmış gebelik kayıpları ile de ilişkili olması (112-114) hastaların over rezervi açısından değerlendirilmesini önemli kılmaktadır.

Over rezervini değerlendirmede kullanılacak ideal belirteç ucuz, kolay ölçülebilen, minimal invazif ve prediktif değeri iyi olmalıdır. Halen over rezervinin tayininde daha iyi belirleyiciler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Bunlara örnek olarak; aktivin, folistatin, inhibin B sayılabilir. Son yıllarda ise AMH'nın over rezervini belirlemedeki önemi gittikçe daha fazla anlaşılmaya başlanmıştır (115-117).

Antimülleryan hormonun siklik değışkenlik göstermediği için overin rezervini göstermede güvenle kullanılacağı savunulmaktadır (88). Diğer biyokimyasal belirteçlerden farklı olarak AMH'nın serum konsantrasyonundaki değışiminin, henüz menstrüel siklusta düzensizlikler başlamadan önce over rezervinin azalmaya başlamadığının göstergesi olması AMH'yı diğer belirteçlerden üstün kılmaktadır (118). Özellikle over rezervinin doğru değerlendirilmesinin daha da önemli olduğu ileri yaş kadınlarda FSH'ya göre over rezervini daha iyi gösterdiği ileri sürülmektedir (119). Yine stimüle sikluslarda bazal AMH değerinin oosit kalitesi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (120).

İnfertil hasta popülasyonun önemli bir kısmını oluşturan endometriyozisli hastaların tedavi yönetimleri ile ilgili kabul görmüş standart bir yaklaşım henüz mevcut değildir. Çünkü endometriyoma ve cerrahinin over fonksiyonlarını üzerine etkileri halen tartışmalıdır.

'Endometriyozis varlığı over rezervini etkiler mi?' sorusuna yanıt arayan tartışmalar devam eder iken infertilite tedavisi için yapılan endometriyoma kist eksizyonunun over rezervi üzerine etkileri de ayrı bir tartışma konusu haline gelmiştir. Jinekolojik cerrahide sıklıkla karşımıza çıkan endometriyomalı hastada infertilite de mevcut ise, hangi kriterler varlığında cerrahi tedavi önerilmesi gerektiği halen tartışmalıdır. Konu ile ilgili çalışmaların çoğunda hastaların infertilite tedavilerine yanıtları kriter alınarak karşılaştırılmış ancak over rezerv değerlendirilmesine ait veri sınırlıdır. Sonuçta da, endometriozis hastalarında mevcut over rezervi ve değerlendirilmesinin önemi vurgulanmaktadır .

Bu sorular doğrultusunda; prospektif, randomize, kontrollü olarak yürütülen çalışmamızda over rezerv belirteçleri değerlendirilerek endometriyoma varlığının ve sonrasında kist eksizyonunun bazal over rezervi üzerine etkilerini değerlendirmeye çalıştık .

Çalışmamızda; infertilite veya ağrı semptomları ile başvurmuş endometriyomalı hastalar, lateralite ve kist boyutları da değerlendirilerek, öncelikle cerrahi öncesi bazal FSH, östradiol, AMH, AFC ve total over volümlerini içeren over rezerv testleri, benzer yaş dağılımına sahip sağlıklı, over cerrahisi geçirmemiş kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Cerrahi öncesi bazal AMH ve AFC değerleri endometriyoma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Hastalar unilateral ve bilateral endometriyoması olanlar şeklinde değerlendirildiğinde, preoperatif AFC sayıları anlamlı olarak bilateral grupta beklenildiği üzere anlamlı düşük bulundu ($p=0.029$). Sonuç olarak endometriyozis hastalarında ovaryen foliküler rezervin göstergesi olan AFC ve AHM değerlerinin düşük saptanmış olması, endometriyozisin düşük foliküler over rezervi ile birlikteliğini desteklemektedir.

Endometriyozis varlığının over rezervi üzerine etkilerini araştıran çalışma sayısı çok azdır.

Endometriyozisi olan 153 hastanın, 306 kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada endometriyozisli grupta ortalama AMH değerlerinin hastalığın şiddetiyle doğru orantılı biçimde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada rAFS klasifikasyonuna göre evre 1 ve 2 kapsamında değerlendirilen hastalarda ortalama AMH değerinin kontrol grubuna benzer olduğu; evre 3 ve 4 kapsamında değerlendirilen hastalarda ise kontrol grubuna göre ortalama AMH değerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (121). Yakın zamanlı yapılmış bir başka çalışmada ise, laparoskopi ile tanı konulmuş 17 hafif veya orta şiddetli endometriyozise sahip ve 17 tubal faktör infertilitesi olan hastada siklusun 3. günü FSH ve AMH düzeyleri ile karşılaştırılmış, FSH değerleri anlamlı farklı bulunmaz iken, AMH değerlerinin endometriyozisli hasta grubunda tubal faktör infertilitesi olan kontrol grubuna göre düşük olduğu izlenmiştir (122).

Bu noktada endometriyozis ile infertilite arasındaki ilişkinin ne kadar kuvvetli olduğunu göstermek açısından daha erken evrelerde, hafif endometriozisi olan ve anatomik olarak bozukluk gerçekleşmemiş hastalarda yapılan ablatif cerrahinin etkisi ilginçtir. Marcoux ve ark.'nın (123) yürüttüğü çok merkezli prospektif ve randomize büyük bir çalışmada hafif endometriyozisi ve infertilitesi olan 241 hastanın bir kısmına ablatif cerrahi diğer kısmına sadece tanısız laparoskopi yapıldıktan sonra cerrahinin olumlu etkisini göstermişlerdir. Hastalar postoperatif dönemde 36 ay boyunca ve gebeliklerinin yirminci haftasına kadar takip edilmiştir. Cerrahi grubunda gebelik oranlarının anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (% 30,7' ye karşı % 17,7).

Somigliana ve ark.'nın (124) YÜT siklusları sırasında gonadotropinler ile hiperstimülasyona yanıt değerlendirildiğinde, endometriyomanın mevcut olduğu overde, sağlıklı overe oran ile daha az sayıda follikül elde etmişlerdir. Bu olumsuz etkinin özellikle kist boyutu arttıkça daha da belirgin hale geldiğini vurgulamışlardır.

Over rezervi üzerine olumsuz etki mekanik bası ve / veya biyokimyasal bazı faktörlerle açıklanmaya çalışılmıştır. Bu amaç ile farklı over kistlerine sahip 273 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; unilateral fonksiyonel kist, dermoid kist , multiloküle kist veya endometriyoması olan hastalar çalışmaya dahil edilmiş. Hastaların sağlıklı overleri ve kist olan overleri AFC değerleri açısından karşılaştırılmış. Sonuç olarak ise sadece endometriyoma grubunda, kistin boyutundan bağımsız AFC değerinde anlamlı düşük saptanmıştır (125). Bu sonuçlar farklı biyokimyasal faktörlerin varlığını akla getirmektedir.

Minguez ve ark.'nın (126) 980 sikluluk intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) hastalarında, endometriyozis ve endometriyozisi olmayan hastalar matür oosit eldesi açısından karşılaştırıldığında, endometriyozis grubunda matür oosit sayısı anlamlı olarak düşük bulunmuştur . Matür oosit sayısındaki düşüşün, ileri evre endometriyozisli hastalarda daha da belirgin olduğu Kuivasaari ve ark. (127) tarafından in vitro fertilizasyon veya ICSI siklusu uygulanan endometriyozisli hastalarda gösterilmiştir .

Tüm bu veriler ışığında endometriyoma varlığının over rezervini olumsuz etkilediği söylenebilir. Laparoskopik kistektomi, infertilite nedeni ile başvurmuş endometriyomalı hastaların tedavisinde düşük nüks oranları ve artmış fertilitate nedeni ile en iyi tedavi yaklaşımı gibi görünmekte. Ancak, cerrahinin over rezervi üzerine etkisi ve hangi şartlarda hastalara cerrahi tedavi önerilmesi gerekliliği ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Kist eksizyonu sırasında kapsülün çıkarılması, endometriyozisin neden olduğu fibrozis ve klivaj kaybı nedeni ile normal over dokusu ve follikül kaybına neden olabileceği (128, 129), ablasyon ve koagülasyon sırasında ise alttaki sağlam over dokusuna termal hasar verebileceği düşünülerek, cerrahi tedavinin over rezervinde fonksiyonel kayba yol açıp, açmadığı tartışılmaktadır. Over rezervinin kıymetli olduğu endometriyozisli hasta popülasyonunda cerrahi öncesi rezerv değerlendirilmesini daha da önemli kılmaktadır.

Çalışmamızda tüm hastalara stripping yöntemi ile endometriyoma kist eksizyonu uygulandı. Yapılmış olan bazı çalışmalarda, laparoskopik

endometriyoma eksizyonu sonrası görülebilecek ovaryen fonksiyon kaybı, çıkartılan normal over dokusuna bağlı olmayabileceği, aynı zamanda koterizasyonun oluşturduğu termal hasara ve operasyon öncesi endometriyomanın over dokusu üzerinde oluşturduğu hasara da bağlı gelişebileceği öne sürülmüştür (130, 131).

Hemostazı sağlamaya yönelik olarak bipolar koagülasyon, karbondioksit lazer veya sütün teknikleri kullanılmaktadır. Hemostaz, sütün atma tekniğinde daha hızlı sağlansa da bu fark anlamlı değildir. Postoperatif adezyon oluşma riski bipolar koagülasyonda daha yüksek tespit edilmesine rağmen genellikle laparoskopik endometriyoma eksizyonunda kanama alanlarının hemostazı bipolar koagülasyonla sağlanmaktadır (132). Bipolar koterizasyonun, monopolar koterizasyona oranla daha az termal hasara yol açtığı gösterilmiştir (133).

Bu sebeplerden dolayı çalışma sırasında kanama alanlarının hemostazı, bipolar koagülasyonla sağlanmış olup hemostazı sağlamaya yönelik sütün atma tekniği kullanılmamıştır.

Çalışmamızda postoperatif dönemde over rezerv belirteçleri açısından preoperatif ve postoperatif kısa ve uzun dönemde karşılaştırıldık.

Endometriyoma kist eksizyonu geçiren hastalarda, cerrahinin fonksiyonel over rezervini postoperatif 6. hafta, erken dönemde kayba yol açmadığı, özellikle son günlerde kullanımı yaygınlaşan ve over rezerv değerlendirilmesinde önemli yere sahip olan AMH değerleri, FSH, östradiol, AFC ve total over volümleri değerlendirilerek gösterilmiştir. Preoperatif ortalama AMH değerleri 2.81 ± 0.39 ve postoperatif 6. haftada ortalama AMH değerleri 2.09 ± 0.26 olarak bulundu ve fark istatistiksel anlamlı değildi.

Postoperatif 6. aydan sonra, uzun dönem değerlendirmelerinde ise ortalama AMH kontrol değerleri 1.81 ± 0.25 olarak bulundu ve preoperatif AMH değerlerine göre istatistiksel anlamlı bir düşüş ($p=0.022$) izlendi ve düşüşün özellikle bilateral endometriyoma kist eksizyonu yapılan gruba bağlı olduğu tespit edildi. Yine endometriyoma çapı ≥ 5 cm olan grupta uzun dönemde AMH değerindeki azalma istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu ($p=0.039$).

Kist eksizyonu sırasında normal over dokusu ve follikül kaybına neden olabileceği hipotezinden yola çıkılarak Muzii ve ark.'nın (134) 26'sı endometriyoma nedeni ile stripping ile over kist eksizyonu yapılan 42 hasta ile yapılan çalışmada; patolojik inceleme sırasında kist duvarında %36 oranında over dokusuna rastladığı ancak bu dokunun normal over dokusundan morfolojik olarak farklı olduğunu göstermişlerdir.

Yine Muzii ve ark.'nın (135) laparoskopik endometriyoma eksizyonu yapılan 48 hastanın histopatolojik olarak değerlendirildiği çalışmasında özellikle over hilusuna yaklaştıkça endometriyomanın psödokapsülüyle birlikte ortalama 0.1-0.8 mm kalınlığında normal over dokusunun morfolojik özelliklerini yansıtan dokunun da eksize edilebileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda histopatolojik olarak endometriyoma spesimenlerinin değerlendirilerek, over rezerv belirteçlerinden AMH arasındaki ilişki prospektif olarak araştırıldı. Bu konu ile ilgili yapılmış çalışmaların çoğu retrospektif ve küçük popülasyonlar üzerinde yürütülmüştür. Endometriyoma kist ekstirpasyonu yapılan hastaların patolojik spesimenlerinde sayılan primordial follikül sayısı ile AMH yüzde değişimleri arasında korelasyon saptanması, çıkarılan folikül sayısı azaldıkça AMH değişiminin azalması yönünde olduğu için kist kapsülü ile birlikte çıkartılan over dokusunun Muzii ve ark.'nın savunduğunun aksine, fonksiyonel olabilecekleri yönünde düşündürmektedir.

Cerrahi sırasında over dokusu beraberinde çıkarılıyorsa da bu dokunun normal folliküler patern gösterip göstermediği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Cerrahi tedavinin over rezervi üzerine etkisini araştıran Ercan ve ark.'nın (136) 47 endometriyomalı olgunun laparoskopik kist eksizyonu ile tedavisinin preoperatif ve postoperatif 1. ayda ölçülen AMH seviyeleriyle değerlendirdikleri çalışmada, bizim çalışmamız ile uyumlu olacak şekilde AMH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamamışlardır ($p>0.05$).

Chang ve ark. (137) yaptıkları bir çalışmada laparoskopik endometriyoma kist eksizyonu yapılan 13 olgunun preoperatif AMH seviyesini postoperatif 1. hafta, 1. ay ve 3. ay AMH seviyeleriyle

karşılaştırmışlardır. Postoperatif 1. hafta, 1. ay ortalama AMH değerleri anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0.05$). Ancak postoperatif 3. ayda bakılan ortalama AMH değerleri ile preoperatif AMH değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bunun nedeni olarak over dokusunun reperfüzyonu, over hasarını kompanse etmek için granuloza hücrelerinin hiperaktif fonksiyon görmesi ve folikül havuzunun rejenerasyonu gösterilmiştir.

Iwase ve ark.'nın (138) laparoskopik endometriyoma kist eksizyonu yaptıkları 29 hastanın preoperatif AMH ve FSH seviyelerini postoperatif 2. hafta ve 1. ay AMH ve FSH seviyeleriyle karşılaştırmışlardır. Postoperatif 1. ay bakılan AMH değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ($p=0.001$), FSH seviyelerinde anlamlı bir değişim olmadığı saptanmıştır ($p=0.368$).

Rezerv testlerinden over volümünü değerlendiren Muzii ve ark. (139), endometriyoma kist eksizyonu uygulanan hastalarda postoperatif 1. ve 3. aylarda ultrasonografik değerlendirme sonucunda bizim bulgularımız ile uyumlu olarak cerrahinin over rezervini etkilemediğini öne sürmüşlerdir. Bunun yanı sıra 77 endometriyoma ve 55 dermoid kist eksizyonu uygulanan hastada, Exacoustos ve ark. (140) postoperatif 1. ay ve 3. yıl kontrollerinde endometriyoma grubunda anlamlı olarak rezidüel over volümlerini düşük bulmuşlardır.

Hsin-Yi Ho ve ark. (141) tek taraflı endometriyoması olan infertil hastaların cerrahisi sonrasında hastalıklı over ve sağlıklı overden elde edilen dominant follikül sayısını ve alınan yumurta sayısını karşılaştırmışlardır. Cerrahi geçiren overden $1,9 \pm 1,5$, normal overde ise $3,3 \pm 2,1$ dominant folikül tespit edilmiştir ($p<0,001$). Aspire edilen yumurta sayıları arasında da benzer bir ilişki göstermişlerdir ($2,9 \pm 2,6$ 'ya karşı $6,1 \pm 4,1$, $p<0,0001$). Ancak elde edilen gebelik oranlarının yardımcı üreme teknikleri ile kabul edilebilir şekilde benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Over cerrahisinin over rezervi üzerine etkisini, tedaviye yanıt kriterleri ile değerlendirilen bir çalışmada ise; unilateral endometriyoma nedeni ile opere edilen 27 hastada, opere overde doğal siklus takibi ve CC ile

stimülasyona opere olmayan over ile karşılaştırıldığında azalmış folliküler yanıt Loh ve ark. (142) tarafından saptanmıştır.

Somigliana ve ark. (143), endometriyoma kist eksizyonu uygulanan ve sağlıklı karşı overi IVF sikluslarında karşılaştırdıklarında, opere overde 15 mm ve üzerinde elde edilen follikül sayısını daha düşük bulmuşlardır. İleri evre endometriyozis nedeni ile laparoskopik cerrahi tedavi uygulanan 68 hasta ile 106 tubal faktör infertiliteye sahip hastaların IVF-embriyo transferi siklusları karşılaştırıldığında; cerrahi sonrası matür oosit eldesi azalmış ancak implantasyon, gebelik ve doğum oranları arasında fark izlenmemiştir (144).

Bu bulguların yanı sıra, aksini iddia eden Canis ve ark. (145), 3 cm'nin üzerinde laparoskopik stripping yöntemi ile opere ettikleri 239 endometriyoma hastasını retrospektif olarak incelediklerinde postoperatif dönemde İVF- embriyo transferi sikluslarında elde edilen oosit ve embriyo sayısının anlamlı olarak düşmediğini göstermişlerdir. Yine Marconi ve ark. (146) laparoskopik over kist eksizyonunun folliküler yanıt, toplanan oosit sayısı, oosit kalitesi ve gebelik oranları açısından IVF sikluslarını olumsuz etkilemediğini savunmaktadır.

Hastalar unilateral ve bilateral olarak iki gruba ayrıldığında ise çalışmamızın sonucunda; unilateral grupta AMH değerleri arasında anlamlı fark olmadığı ancak bilateral grupta postoperatif 6. ay sonrası kontrol AMH değerlerinde anlamlı azalma saptandı ($p=0.021$).

Iwase ve ark.'nın (138) yaptıkları çalışmanın alt grup analizinde unilateral ve bilateral kist eksizyonu yapılan hastaların preoperatif ve postoperatif AMH seviyeleri değerlendirildiğinde bilateral endometriyoması olan olgularda bizim çalışmamızla uyumlu olarak anlamlı derecede AMH seviyelerinin azaldığı ($p=0.021$) ancak unilateral olan olgularda AMH seviyelerinin anlamlı derecede azalmadığı ($p= 0.051$) saptanmıştır.

Esinler ve ark.'nın (147), 3 cm. ve üzerinde endometriyoma nedeni ile opere olan 34'ü unilateral ve 23'ü bilateral olmak üzere toplam 57 ve tubal faktör infertilite nedeni ile IVF programına alınan 99 hasta ile yapılan çalışmalarında; endometriyoma nedeni ile opere edilen hastalarda siklus

sonucu elde edilen matür oosit sayılarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ve bu düşüşün özellikle bilateral endometriyoması olan grupta daha da ön plana çıktığını belirtmişlerdir.

2009 yılında Ioanna ve ark.'nın (148); endometriyoma nedeni ile kist eksizyonu uygulanmış ve kontrol grubu olarak opere edilmemiş endometriyoması olan hastaların seçilerek IVF sonuçlarının ele alındığı 4 çalışmanın metaanalizlerinde; kist eksizyonunun, gebelik oranları ve gonadotropin stimülasyonuna yanıt açısından fark olmadığı gösterilmiştir. Ancak dahil edilmiş çalışmalarda endometriyoma boyutu, kistin lateralitesi ve cerrahi sonrası IVF tedavisi arasında geçen süre gibi verilerin yetersiz belirtilmiş olması nedeni ile metaanalizin güvenilirliğini düşük bulmuşlardır.

Somigliana ve ark. (149) tarafından, 68 bilateral endometriyoma nedeni ile kist eksizyonu uygulanmış ve daha önce over cerrahisi geçirmemiş 136 kontrol hastasının IVF sikluslarından elde edilen sonuçlarında; gonadotropinlere azalmış yanıt, elde edilen follikül, oosit ve embriyo sayılarının yine opere olan hastalarda daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yine bu son çalışmada bilateral endometriyoma nedeni ile opere olan hastalarda gebelik oranları da anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Busacca ve ark. (150) ise, bilateral endometriyoma cerrahisine farklı bir açıdan bakarak, 26 ve 34 yaşları arasında bilateral endometriyoma nedeni ile opere edilen 126 hasta ile retrospektif yürüttükleri çalışmalarında; hastaların %2.4'ünde cerrahi sonrasında prematür ovaryen yetmezlik geliştiğini göstererek özellikle bilateral endometriyoma sonrası artmış prematür overyan yetmezlik riski olduğunu savunmuşlardır. Bu veriler ışığında sadece infertil hasta grubunda değil, semptomatik endometriyomalı hastalarda da cerrahinin postoperatif komplikasyonları ve over fonksiyonu üzerine etkileri olabileceği vurgulanmıştır.

Tüm literatür verileri değerlendirildiğinde günümüzde özellikle infertilitesi olan endometriyomalı hastaların standart kabul görmüş tedavi protokolü yoktur. Son zamanlarda güncel bir konu haline gelen endometriyoma ve cerrahisinin over rezervi üzerine etkilerinin

sorgulanmasından yola çıkılarak yürütülen çalışmamızda semptomatik endometriyoma kistlerinin eksizyonu sonrası sonuç olarak ;

- Cerrahi tedavi öncesi endometriyoma varlığının over rezervini olumsuz etkilediği, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak gösterilmiştir.
- Postoperatif erken dönemde cerrahinin over rezervi üzerine olumsuz etkisi olmadığı, postoperatif 1. ay değerlendirilmesinde gösterilmiştir.
- Unilateral endometriyoma nedeni ile opere edilen hastalarda over rezervinde anlamlı değişim saptanmamıştır.
- Endometriyomanın çapı 5 cm ve üzerinde ise AMH ile değerlendirilen over rezervinde postoperatif uzun dönemde anlamlı düşüş saptanmıştır.
- Bilateral endometriyoma nedeni ile opere olan hastalarda ise AMH ile değerlendirilen over rezervinde postoperatif uzun dönemde düşüş saptanmış olması, literatür verilerinin de desteklediği şekilde özellikle bilateral olgularda cerrahi tedavi planlanmadan önce over rezerv değerlendirilmesi yapılmalıdır.
- Çıkarılan over dokusunun follikül kaybı açısından histopatolojik incelenmesi ve bu kaybın AMH değerindeki azalmayla korelasyon göstermesi yine çalışmamız sonucunda elde edilen önemli bir veridir.

Cerrahi standardizasyon ve yeterli kanıt olmadığı için cerrahinin over rezervi üzerine etkisi cerrahi teknik ile yakından ilişkilidir. Hiler bölgeden uzak ve hedefe yönelik koterizasyon yapılan dikkatli cerrahi önem taşımakta gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz MA. Endometriosis. In: Speroff L, Fritz M. (eds). Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th edition. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins; 2005.1103-33.
2. Treloar SA, Martin NG, Kennedy SH, Montgomery GW. Characteristics and symptoms in 3985 women diagnosed with endometriosis in Australian genetic epidemiological study. Ninth World Congress On Endometriosis. Abstract Book. 2005;5.
3. Busacca M, Vignali M. Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:321–6.
4. Sylvie B, Sylvie M, Mylaine L, Rodolphe M, and The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;69:1034-41.
5. Scott R. T, Hofmann G. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1994;62:1-11.
6. Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645-7.
7. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, et al. Anti Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323–7.
8. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002;77:468–71.
9. Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003;79:1091–100.
10. Seifer DB, Maclaughlin DT. Müllerian inhibiting substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007;88:539–46.
11. Alborzi S, Zarei A, Alborzi M. Management of ovarian endometrioma. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:480–91.
12. Chapron C, Fauconnier A, Goffinet F, Breart G, Dubuisson JB. Laparoscopic surgery is not inherently dangerous for patients presenting with benign gynaecologic pathology. Results of a metaanalysis. *Hum Reprod* 2002;17:1334–42.
13. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993;328:1759-69.
14. ACOG practice bulletin. Medical management of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;71:183-96.
15. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:177-200.

16. Jones KD, Sutton CJ. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:309-15.
17. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:1-19.
18. Kuohung W, Jones GL, Vitonis AF, et al. Characteristics of patients with endometriosis in the United States and the United Kingdom. *Fertil Steril* 2002;78:767.
19. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980;11:195.
20. Moen MH. Is a long period without childbirth a risk factor for developing endometriosis? *Hum Reprod* 1991;6:1404.
21. Arumugam K, Templeton AA. Endometriosis and race. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1992;32:164-5.
22. 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;17:2715-24.
23. Bruner-Tran KL, Osteen KG. Dioxin-like PCBs and endometriosis. *Syst Biol Reprod Med* 2010;56:132-46.
24. Houston DE, Noller KL, Melton LJ, Selwyn BJ, Hardy RJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987;125:959-69.
25. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984;6:167-91.
26. Pokras R, Kozak LJ, McCarthy E. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1994. *Vital Health Stat* 1997;13: 1-113.
27. Arumugam K, Lim JM. Menstrual characteristics associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 948-50.
28. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58.
29. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422.
30. Halme J, Becker W, Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:85-90.
31. Olive DL, Henderson DY. Endometriosis and müllerian anomalies. *Obstet Gynecol* 1987;69:412.
32. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942;44:470.
33. Van Schil PE, Vercauteren SR, Vermeire PA, Nackaerts YH, Van Marck EA. Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. *Ann Thorac Surg* 1996;62:585-86.
34. El-Mahgoub S, Yaseen S. A positive proof for the theory of coelomic metaplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:137-40.
35. Clark A. Endometriosis in a young girl. *JAMA* 1948;136:690.

36. Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol* 1980;124:722-23.
37. Levander G, Normann P. The pathogenesis of endometriosis; an experimental study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1955;34:366-98.
38. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47:18-20.
39. Von Recklinghausen F. Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: their origin as remnants of the wolffian body. *Wien Klin Wochenschr* 1896;8:530.
40. Russell WW. Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary: ovarian cysts of mullerian origin. *Bull John Hopkins Hospital* 1899;10:8-10.
41. Sampson J. Metastatic or embolic endometriosis, due to menstrual dissemination of endometrial tissue into venous circulation. *Am J Pathol* 1927;3:93.
42. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20:449-63.
43. Signorile PG, Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42:778-80.
44. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61: 1034-8.
45. Nezhat F, Nezhat C, Allan CJ, Metzger DA, Sears DL. Clinical and histologic classification of endometriomas. Implications for a mechanism of pathogenesis. *J Reprod Med* 1992;37:771-6.
46. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil.Steril* 1999;72:852-6.
47. Hansen KA, Eyster KM. Genetics and genomics of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2010;53:403-12.
48. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. *Genetics studies.* *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327-31.
49. Kosugi Y, Elias S, MalinakLR, et al. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:792-7.
50. Jiang X, Moriand SJ, Hitchcock A, Thomas EJ, Campbell IG. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res* 1998;58:1707-12.
51. Obata K, Moriand SJ, Watson RH, et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid, but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 1998;58:2095-97.
52. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, et al. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:600-6.
53. Casey ML, MacDonald PC, Andersson S. 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2: chromosomal assignment and progestin

- regulation of gene expression in human endometrium. *J Clin Invest* 1994;94:2135-41.
54. D'Hooghe TM, Hill JA. Immunobiology of endometriosis. In: Bronston R, Anderson DJ (eds). *Immunology of reproduction*. Cambridge, MA: Blackwell Scientific; 1996. 322-56.
 55. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:377-83.
 56. Sidell N, Han SW, Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955: 159-73.
 57. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Koninckx PR. Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1994;83:287-92.
 58. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123:217-26.
 59. Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and Management of Endometriosis. *Am Fam Physician* 2006;74:594-602.
 60. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di NG, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992;79:767-9.
 61. García Manero M, Olartecoechea B, Royo Manero P, et al. Endometriosis. *Rev Med Univ Navarra* 2009;53:4-7.
 62. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod* 2001;16:2668-71.
 63. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance Of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8.
 64. Holland TK, Yazbek J, Cutner A, et al. Value of transvaginal ultrasound in assessing severity of pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:241-8.
 65. Jansen R, Russel F. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathological definition. *Am J Obstet Gynecol* 1976;155:1154-59.
 66. American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1975;43:351-52.
 67. Coddington CC, Oehninger S, Cunningham DS, et al. Peritoneal fluid from patients with endometriosis decreases sperm binding to the zona pellucida in the hemizona assay: a preliminary report. *Fertil Steril* 1992;57: 783-6.
 68. Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, et al. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:193-7.
 69. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis:1996. *Fertil Steril* 1997;67:817-22.

70. Dietmar H, Radek C, Alwin H, et al. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population. *Fertil Steril* 2011;95: 1574-8.
71. Evers JL, Dunselman GA, Land JA, Bouckaert PX. Is there a solution for recurrent endometriosis? *Br J Clin Pract Suppl* 1991;7245-50.
72. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD001398.
73. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:18-27.
74. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet and Gynecol* 2005;17:359–65.
75. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-9.
76. Özkan S, Arıcı A. Advances in treatment options of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2009;67:81–91.
77. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000346.
78. Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL, Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:89.
79. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. New medical treatments for endometriosis. *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol* 2004;18:319-28.
80. Adamson D. Surgical management of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:223-33.
81. Saleh A, Tulndi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and fenestration. *Fertil Steril* 1999;72:322-24.
82. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:633-44.
83. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D’Hooghe, et al. ESHRE guidelines for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20: 2698-704.
84. Doğan Durdağ G, Berker B. Assessment Of ovarian reserve. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2008;18254-65.
85. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assesment of ovarian reserve-should we perform tests of ovarian reserve routinely?. *Hum Reprod* 2006; 21: 2729-35.
86. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijlmans MJ, et al. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328-36.

87. Lambalk CB. Value of elevated basal follicle-stimulating hormone levels and the differential diagnosis during the diagnostic subfertility work-up. *Fertil Steril* 2003;79:489-90.
88. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:571-6.
89. Visser JA, Themmen APN. Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Mol Cell Endocrinol* 2005;234:81-6.
90. Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere I, et al . Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* 2007; 22: 1837-40.
91. Van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, et al. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005; 83: 979-87.
92. Van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, et al. Anti-Müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004;11:601-6.
93. Magoffin DA, Jakimiuk AJ. Inhibin A, inhibin B and activin A in the follicular fluid of regularly cycling women. *Hum Reprod* 1997;128:1714-9.
94. Lass A, Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicine. *Hum Reprod Update* 1999;5:256-66.
95. Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997;12:220-3.
96. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Loorman CWN, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003;18: 700-6.
97. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004;81:1513-21.
98. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982;38:667-72.
99. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2002;77:1148-55.
100. Cahill DJ, Hull MGR. Pituitary-ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000;6:56-66.
101. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Updat* 2006;12:179-89.
102. Catenacci M, Sastry S, Falcone T. Laparoscopic Surgery for Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 2009;52:351-61.
103. Dilek U, Pata O, Tataroglu C, Aban M, Dilek S. Excision of endometriotic cyst wall may cause loss of functional ovarian tissue. *Fertil Steril* 2006;85:758-60.
104. Aboulghar M, Mansour R. Current status of management of endometriomas. *Rev Gynaecol Pract* 2004;4:235-41.

105. Alborzi S, Zarei A, Alborzi S, Alborzi M. Management of ovarian endometrioma. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:480–91.
106. Hart RJ, Hickey M, Maouris, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometrioma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2:CD004992.
107. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and by fenestration. *Fertil Steril* 1999;72:322-324.
108. Jones KD, Sutton CJG. Laparoscopic management of ovarian endometriomas: a critical review of current practice. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000;12:309-15.
109. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, et al. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176-80.
110. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, et al. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004;82:1633-7.
111. Scott RT, Leonardi MR, Hofmann GE, et al. Prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test screening of the general infertility population. *Obstet Gynecol* 1993;82:539-44.
112. Meden-Vrtovec H. Ovarian aging and infertility. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004;31:5-8.
113. Elter K, Kavak ZN, Gokaslan H, Pekin T. Antral follicle assessment after down-regulation may be a useful tool for predicting pregnancy loss in in vitro fertilization pregnancies. *Gynecol Endocrinol.* 2005;21:33-7.
114. Kuo PL, Guo HR. Mechanism of recurrent spontaneous abortions in women with mosaicism of X-chromosome aneuploidies. *Fertil Steril* 2004; 82:1594-601.
115. Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC. Day 3 serum inhibin B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997;67:110-4.
116. van Rooij IAJ, Broekmans FJM, te Velde ER, Fauser BCJM. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002;17:3065-71.
117. Gruijters MJ, Visser JA, Durlinger AL, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone and its role in ovarian function. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:85-90.
118. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131:1–9.
119. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Comparing anti-Mullerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril* 2009;91:1553-5.
120. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, et al. Basal level of anti-Mullerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* 2006;21:2022-6.
121. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, et al. Anti muellerian hormone

- serum levels in women with endometriosis: A case control study. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:713-6.
122. Lemos NA, Arbo E, Scalco R, et al. Decreased anti-Mullerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:1064-8.
 123. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997;337:217-22.
 124. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, et al. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* 2006;86:192-6.
 125. Benny A, Fady S, Boaz S, Togas T. Effect of different types of ovarian cyst on antral follicle count *Fertil Steril* 2010;94:2338-9.
 126. Mínguez Y, Rubio C, Bernal A, et al. The impact of endometriosis in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection because of male infertility. *Hum Reprod* 1997;12:2282-5.
 127. Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005; 20: 3130-5.
 128. Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. *Fertil Steril* 1996;66:517- 21.
 129. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, et al. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996;11:641-46.
 130. Dilek U, Pata O, Tataroglu C, Aban M et al. Excision of endometriotic cyst wall may cause loss of functional ovarian tissue. *Fertil Steril* 2006;85: 758-60.
 131. Li CZ, Liu B, Wen ZQ, Sun Q. The impact of electrocoagulation on ovarian reserve after laparoscopic excision of ovarian cysts: a prospective clinical study of 191 patients. *Fertil Steril* 2008;92:1428-35.
 132. Pellicano M, Bramante S, Guida M, et al. Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture. *Fertil Steril* 2008;89: 796-9.
 133. Baggish MS, Tucker RD. Tissue actions of bipolar scissors compared with monopolar devices. *Fertil Steril* 1995;63:422-6.
 134. Muzii L, Bianchi A, Crocè C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril* 2002;77: 609-14.
 135. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005;20:1987-92.
 136. Ercan CM, Sakıncı M, Duru NM, et al. Antimüllerian hormone levels after laparoscopic endometrioma stripping surgery. *Gynecol Endocrinol* 2010;26: 468-72.
 137. Chang HJ, Han SH, Lee JR, et al. Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2010;94:343-9.

138. Iwase A, Hirokawa W, Goto M, et al. Serum anti-Müllerian hormone level is a useful marker for evaluating the impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve. *Fertil Steril* 2010;94:2846-9.
139. Muzii L, Bellati F, Plotti F, et al. Ultrasonographic evaluation of postoperative ovarian cyst formation after laparoscopic excision of endometriomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2004;11:457-61.
140. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, et al. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *ACOG* 2004;191:68-72.
141. Ho HY, Lee RK, Hwu YM, et al. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:507-11.
142. Loh F, Tan A, Kumar J, Ng S. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999;72:316-21.
143. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, et al. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003;18:2450-3.
144. Matalliotakis I, Cakmak H, Mahutte N. Women with advanced-stage endometriosis and previous surgery respond less well to gonadotropin stimulation, but have similar IVF implantation and delivery rates compared with women with tubal factor infertility. *Fertil and Steril* 2007;88:1568-72.
145. Canis M, Pouly JL, Tamburro S, et al. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001;16:2583-6.
146. Marcon G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002;78:876-8.
147. Esinler İ, Bozdog G, Aybar F, Bayar U, Yarali H. Outcomes of IVF/ICSI after laparoscopic cystectomy for endometriomas. *Fertil and Steril* 2005; 85: 1730-5.
148. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya T, Nardo L. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009 92:75-87.
149. Somigliana E, Arnoldi M, Benaglia L, et al. IVF-ICSI outcome in women operated on for bilateral endometriomas. *Hum Reprod.* 2008;23:1526-30.
150. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, et al. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:421-5.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimlerinden geniş ölçüde yararalandığım ve her zaman yakın desteğini gördüğüm tez danışmanım ve değerli hocam Sayın Prof. Dr. Gürkan UNCU'ya ve asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman benden esirgemeyen, eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Candan CENGİZ'e, Prof. Dr. Mehpere TÜFEKÇİ'ye, Prof.Dr. Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ'ye, Prof.Dr. Ahmet ESMER'e, Prof.Dr. Tufan BİLGİN'e, Prof.Dr. Yalçın KİMYA'ya, Prof.Dr. Osman DEVELİOĞLU'na, Prof.Dr. Hakan OZAN'a, Doç.Dr. Kemal ÖZERKAN'a, uzmanlarım Uzm.Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR'e, Uzm. Aral ATALAY'a, Uzm. Dr. Barış Ata'a, çalışmalarım sırasında hiçbir konuda benden yardımını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof.Dr.Sema ÖZUYSAL'a, Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE'ye çok değerli klinik hemşire ve personelimize, rotasyonlarım sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum fakültemizin değerli öğretim üyelerine, beş yıl süresince birlikte çalışmaktan büyük bir keyif, mutluluk ve gurur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, çok verimli bir rotasyon geçirdiğim Zübeyde Hanım Doğumevi'ndeki tüm doktor ve hemşirelere, tüm UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına ve iyi günde, kötü günde her zaman yanımda olan sevgili eşime, tüm eğitimim boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Işıl Kasapoğlu
BURSA - 2011

ÖZGEÇMİŞ

24 Ekim 1982 tarihinde Çanakkale’de dünyaya geldim. İlk öğrenimimi İzmir Hakimiyet-i Milliye İlköğretim Okulu’nda gördüm. Orta öğrenimimi İzmir M.E.V Avni Akyol Özel Lisesi’nde tamamladım. Lise öğrenimimi Manisa Turgutlu Halil Kale Fen Lisesi’nde görerek 2000 yılında mezun oldum. Tıp eğitimini 2000-2006 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde aldım. 2006 Eylül döneminde Tıpta Uzmanlık sınavı ile başladığım Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Anabilim Dalı’ndaki uzmanlık eğitimimin beşinci yılını doldurdum.