****

**ESHRE GUIDELINE - ENDOMETRIOZISLI HASTANIN YONETIMI**

**GİRİŞ**

Guidelinenın klinik gerekliliği

Endometriozis, endometrium benzeri dokunun uterus dışında yerleşerek kronik inflamatuar reaksiyonu olarak tanımlanmıştır (Kennedy, et al., 2005). Bazı endometriozisli kadınlarda ağrılı semptomlar ve infertilite görülürken, bazılarında hiç semptoma rastlanmamaktadır. Net olarak prevelansı bilinmemektedir fakat genel kadın popülasyonunun %2-10’u , infertil kadınların %50’sinde görüldüğü tahmin edilmektedir (Eskenazi and Warner, 1997, Meuleman, et al., 2009).

Endometriozis tanısı kadının geçmişi, semptomları ve işaretlerini temelinde, fiziksel muayene ve görüntüleme teknikleri ile desteklenerek, ya vajinal lezyon yada skarın direk biopsisi, yada laparaskopi ile toplanan dokunun histopatolojik incelenmesi ile kesinleşir. Sadece laparoskopi ile yapılan görsel teşhis yüksek yanlış pozitiflikler vermektedir. Diğer yandan laparoskopi boyunca farklı görünümdeki diğer peritonal rahatsızlıklardan ayrılması cerrahın yeteneğine bağlıdır. Eğer cerrah laparoskopide görüntülere aşina değilse endometriosiz gözden kaçabilir ve tedavi edilemez, görebilmeniz için farketmeniz gereklidir. Bu bazen peritonel yüzeyin altına saklanmış olan özellikle derin infiltratif endometriozisle ilişkilidir. Ayrıca laparoskopi direkt cerrahiye ve ASRM sınıflandırma sistemine göre hastalık seviyesini belirlemeye izin vermektedir (Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996, 1997). Bu sınıflandırma sistemi minimal, orta şiddetli ve çok şiddetli olacak şekilde 4 basamaktan oluşur. Bu basamaklar endometriozis ilişkili ağrı ve infertilitede yetersiz kalmaktadır. Derin endometriozis skorlamasında bu sınıflama yetersiz kalmaktadır.

Endometriozisli kadınların tedavisinde pek çok klinik pratikte çeşitlilik olması nedeniyle doktorlar endometriozis teşhisi koymakta sıklıkla zorluk yaşamaktadır. Bu da pek çok kadın da gecikmiş tedaviye neden olmaktadır (Kennedy, et al., 2005).

Son zamanlarda Dünya Endometriozis Araştırma Fonu ( WERF) EndoCost çalışması endometriozisli kadınların tedavi için başvurdukları sayının azımsanmayacak kadar arttığını göstermiştir, sonucunda en az diabetus mellitus gibi diğer kronik hastalıklarla ilişkili bir ekonomik yük oluşturmuştur. Avrupa ve çevresinde tedavi edilen kadınların yıllık ortalama hesaplamalarında endometriozis ilişkili olanların hesaplamasının Avrupaya olan yükünün 0.8 milyon ve 12.5 milyar Euro olduğu belirtilmiştir (Nnoaham, et al., 2011, Simoens, et al., 2012).

Ekonomik yükün haricinde endometriozis kadın yaşamında, sosyal ve seksüel ilişkiler dahil çalışma ve iş hayatını çeşitli yollardan etkilemektedir (De Graaff, et al., 2013, Nnoaham, et al., 2011, Simoens, et al., 2012). Endometriozisli kadınların günlük yaşamlarını etkileyen hastalıkla başetmelerinde bakım verenler yeterince destek vererek bu konuda farkındalık kazanmış olmalılardır. Ayrıca endometriozis gibi kronik hastalıklar hastanın partnerlerini de kapsayacak şekilde etki etmektedir. Endometriozisde partner ve çiftlerin etkilenimini hastalığın özellikle sex ve fertilite üzerindeki tekrarlayan semptomlarına kesin bir tedavisinin bulunmayışı ile açıklık getirilmektedir.

Bu sebeple endometriozisli kadınların tedavisinde teşhisin geliştirilmesi, endometriozis bakımı ve bu hastalığın hem kişisel hem de toplumsal maliyetinin azaltılmasına belirgin anlamda ihtiyaç duyulmaktadır.

Önceki Klavuzda,

Ulusal ve uluslararası pek çok topluluk tarafından geliştirilmiş klavuzlar şunlardır:

-Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği

*(http://guidelines.endometriosis.org/)*

-Amerika Üreme Tıbbı Derneği

*(PracticeCommittee of the American SocietyforReproductive, 2008, 2012)*

-Obstetri ve Jinekoloji Koleji

*Green-top Guideline No. 24 (October 2006, MinorrevisionsOctober 2008) : Theinvestigation and management of endometriosis. (http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG2410022011.pdf)*

*-Canada Obstetri ve Jinekoloji Derneği*

*(Leyland, et al., 2010)*

*-Fransız Obstetri ve Jinekoloji Derneği*

*(Roman, 2007)*

*-Alman Obstetri ve Jinekoloji Derneği*

*(*[*http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-045.html*](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-045.html)*)*

2005’te Special Interest Group for Endometriosis ve Endometriosis Guideline Development Group tarafından yazılan bu ESHRE rehberi endometriozisin tanı ve tedavisi için Human Reproduction’da yayınlanmıştır (Kennedy, et al., 2005). Bu rehber aynı zamanda <http://guidelines.endometriosis.org/> sitesinde ulaşılabilir olup, 2007 ve 2011 yılları arasında 42.000 kez okunmuştur. Bu rehberin son güncellenmesi 30 Haziran 2007’dir. 2005 rehberinin yeni çıkan rehber sonuçlarına ve ESHRE el rehberine göre sık sık güncellenmesi kararlaştırılmıştır.

**Kaynakça**

De Graaff AA, D’Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, WERF EndoCostConsortium and Simoens S. Thesignificanteffect of endometriosis on physical, mental and socialwell-being: resultsfrom an internationalcross-sectionalsurvey*Hum Reprod*2013 Jul 11. [Epubahead of print].

Eskenazi B and Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *ObstetGynecolClin North Am*1997; 24:235–258.

Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan et al. ESHRE guidelineforthediagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*2005; 20:2698–2704.

Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS and SOGC. Endometriosis: diagnosis and management. *J ObstetGynaecol Can* 2010; 32:S1–32

Meuleman C, Vandenabeele B, Fieuws S, Spiessens C, Timmerman D and D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertilewomenwith normal ovulation and normospermicpartners. *Fertil Steril* 2009; 92:68–74.

Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de CiccoNardone F, de CiccoNardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT and World EndometriosisResearch Foundation Global Study of Women'sHealthconsortium. Impact of endometriosis on quality of life and workproductivity: a multicenterstudyacross ten countries. *Fertil Steril* 2011; 96:366–373.

PracticeCommittee of the American SocietyforReproductive M. Treatment of pelvicpainassociatedwithendometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90:S260–269.

PracticeCommittee of the American SocietyforReproductive M. Endometriosis and infertility: a committeeopinion. *Fertil Steril* 2012; 98:591–598.

Revised American SocietyforReproductiveMedicineclassification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67:817–821.

Roman H. [Guidelinesforthemanagement of painfulendometriosis]. *J GynecolObstetBiolReprod (Paris)* 2007; 36:141–150.

Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodszky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T et al. Theburden of endometriosis: costs and quality of life of womenwithendometriosis and treated in referralcentres. *Hum Reprod*2012; 27:1292–1299.

**REHBER İÇERİĞİ (KAPSAMI)**

Bu rehber laparoskopi,laparatomi veya histoloji ile teşhisi yapılmış endometriozis veya endometriozis şüphesi taşıyan kadınlarda en iyi klinik tavsiyeleri sunmaktadır.

Bu klinik rehber endometriozis tanılama yaklaşımı üzerinde, endometriozisin semptom öngörüleri üzerinde bilgilendirme ve tanılama için medikal teknolojiler ve klinik yaklaşım tavsiyelerinden oluşmaktadır. Medikal, Medikal gibi, cerrahi gibi non medikal tedaviler endometriozis tedavisinde endometriozise bağlı infertilite ve ağrılı semptomlar nedeniyle tartışmalıdır. Endometriozis ilişkili infertilite için medikal üreme desteklerinin etkinliği, medikal üreme yardımcılarına ilave terapiler kadar tartışmalıdır.

Sonuç olarak, bu rehberde ağrı ve infertilesi olmayan endometriozisli hastaların tedavisinde, endometriozisin primer olarak önlenmesinde, endometriozis öyküsü olan hastaların menapoz semptomlarının tedavisinde ve kadınların endometriozis ve malignite ile ilişkili sorularında bilgi sağlanması amaçlanmıştır.

Rehberin Hedef Kullanıcıları

Bu rehber endometriozisli kadınların tedavisinde bu hastalara direk yada ikincil temas kuran sağlık profesyonellerini kapsamaktadır. Primer sağlık çalışanları bu rehberin asıl kullanıcıları olmamasına rağmen onların da ilgisini çekebilmektedir.

Bu guideline Avrupa sağlık çalışanları ve endometriozisli kadınlar için ilgi çekicidir. Hasta eğitimine yardımcı olmak ve karar verme paylaşımları için bir hasta versiyonu da geliştirilecektir.

**ÖNERİLER (SAYFA 9)**

**YAPILAN ÇALIŞMALARIN YORUMLANMASI**

Her bir çalışma A-D arasında kanıt düzeyine dayanan skorlar (1++ ve 4 arası) ile belirlenmiştir. Kanıt yetersizliği durumunda klinisyen fikirlerine de başvurulabilir.

|  |  |
| --- | --- |
| KANIT DÜZEYİ | KANIT DESTEĞİ |
| A | Meta-analiz, sistematik derleme ve çoklu Randomize kontrollü çalışmalar (yüksek kalite) |
| B | Meta analiz, sistematik derleme yada çoklu Randomize kontrollü çalışmalar (orta kalite)Tekli Randomize kontrollü çalışmalar, geniş randomizeolmalayan çalışmalar, vaka-kontrol yada kohort çalışmalar (yüksek kalite) |
| C | Tekli Randomize kontrollü çalışmalar, geniş randomizeolmalayan çalışmalar, vaka-kontrol yada kohort çalışmalar (orta kalite) |
| D | Analitik olmayan çalışmalar, vaka raporları yada vaka serileri (yüksek yada orta kalite) |
| GPP | Uzman yorumları |

Metodoloji hakkında daha fazla bilgi için Ek-5’e bakılabilir.

1. **ENDOMETRİOZİS TEŞHİSİ**

**Giriş**

Çoğu çalışma endometriozis tanısının gecikmişliğini rapor etmektedir. Son çalışmalar özellikle Avrupa’da tüm gecikmiş tanıların 10.4 yılının Almanya ve Avusturya’da (Hudelist, et al., 2012), 8 yılının İngiltere ve İspanya’da (Ballard, et al., 2006, Nnoaham, et al., 2011), 6.7 yılının Norveç’te (Ballard, et al., 2006), 7-10 yılının İtalya’da 4-5 yılının ise İrlanda ve Belçika’da (Nnoaham, et al., 2011) olduğunu bildirmektedir.

Bu çalışmalarda tanılamanın gecikmesi, aralıklı kontraseptif kullanımının semptomları hormonal olarak baskılaması, ayırt edici olmayan muayenelerin kullanımı, yanlış teşhis, mestrüasyona karşı tutum, ağrının kadınlar, anneleri ve kadın doğum doktorları gibi diğer uzmanlar tarafından normalleştirilmesi gibi nedenleri içermektedir (Ballard, et al., 2006, Hudelist, et al., 2012, Nnoaham, et al., 2011).

Bu kısımda endometriozis semptomları ve işeratleri listelenmesi, endometriozis tanısının nasıl koyulması üzerindeki önerilerin sağlanması, Jinekologlar ve diğer klinisyenler in girişimlerinin geliştirilmesi, gecikmiş tanıların ve endometriozisli kadınların yaşam kalitelerindeki etkilerin azaltılması yer almaktadır.

* 1. **Endometriozis Semptom ve İşaretleri**

**Anahtar Soru**

**HANGİ SEMPTOMLAR ENDOMETRİOZİSLE İLİŞKİLİDİR?**

**Klinik Kanıt**

Pelvik semptomlar- siklik pelvik ağrı, dismenore ve disparoni- endometriozisin klasik semptomlarıdır. Diğer yandan endometriozisin tercihen prospektif çalışma içindeki tüm semptomları için sistematik değerlendirmeler henüz yapılmış değildir. Dismenore, kronik pelvik ağrı, şiddetli disparoni, siklik intestinal şikayetler, yorgunluk ve infertilite endometriozis semptomlarına öncülük etmektedir (Bellelis, et al., 2010, Davis, et al., 1993, Lemaire, 2004, Luscombe, et al., 2009). Dismenore bir Brazilya çalışmasında özellikle peritoneal endometriozisi olan kadınlarda başlıca yakınma olarak %62 oranında rapor edilmiştir (Bellelis, et al., 2010). Aynı çalışmada kronik pelvik ağrı sıklığı %57, disparoni oranı %55, siklik intestinal şikayetler %48, infertilite %40 ve dismenore oranı ise %28 olarak bildirilmiştir.

Endometriozisin semptomları hastalığın yerelşim yerine bağlıdır. Pelvis arkasına yerleşimli derin endometriozis, posterior pelviste derin endometriozisi olmayan pelvik endometriosizli kadınlarla karşılaştırıldığında ağrılı defekasyon sıklığının artması ile ilişkilidir. (Seracchioli, et al., 2008). Rektovajinalseptumdaki derin endometriozisdisparoni ve dyschezia sıklığının artması ile ilişkilidir (Seracchioli, et al., 2008, Thomassin, et al., 2004).

İntestinal şikayetler –periyodik şişkinlikler, diyare yada konstipasyon- endometriozisin farkedilmeyen semptomlarından bazılarıdır (Bellelis, et al., 2010, Davis, et al., 1993, Luscombe, et al., 2009). Bir prospektif çalışmada endometriozisli kadınların %96’sında periyodik şişkinlik, %27’sinde diyare ve %16’sında konstipasyon görüldüğü belirtilmektedir (Luscombe, et al., 2009). Endometriozisi olmayan kadınlarda bu sayılar %64,9 ve 0 aralığındadır.

Adölesan endometriozisi yüksek oranda semptomlar vermektedir. Laparoskopi ile endometriozis tanısı alan adölesanların %100’ünde uterin kramplar, %39’unda non siklik ağrı, %67’sinde konstipasyon yada diyare ve %31’inde bacak ve bele yansıyan ağrılar rapor edilmiştir (Davis, et al., 1993).

Laparoskopi yapılmış infertil kadınlar arasında dismenore endometriozis düşündüren tek semptom olarak görülmüştür (Forman, et al., 1993). Diğer yandan endometriozisli kadınlar arasında normal yada adezyonlu pelvislerle kıyaslandığında pelvik ağrı, disparoni ve vajinal akıntı bakımından belirgin bir fark görülmemiştir (Forman, et al., 1993)*.*

SONUÇ

Pek çok çalışma endometriozis semptomlarının dismenore, kronik pelvik ağrı, şiddetli disparoni, siklik intestinal şikayetler, yorgunluk ve infertiliteyi içeren uzun bir liste ile sonuçlandığını gösterdi. Diğer yandan tüm bu çalışmalar retrospektif dizayn edilmiş ve endometriozisin varlığı için bu semptomların bir öngörü değeri gösterilmemiştir.

**Anahtar Soru**

**HANGİ SEMPTOMLAR ENDOMETRİOZİS TANISINI KOYMAKTA BELİRLEYİCİDİR?**

**Klinik kanıtlar**

Abdomino-pelvik ağrı, dismenore, ağır menstüel kanama, infertilite, disporoni yada koitus sonrası kanama; ovaryen kistler, irritabl bağırsak sendromu ve pelvik inflamatuar hastalık tanısı kadar genel pratikteki hastalar arasında endometriozis teşhis etmekte belirleyicidir.

İngilterede’ki geniş retrospektif analiz çalışmasında endometriozis teşhisi almadan önce 3 yıl içindeki yaygın semptomları sorguladıklarında (5540 kadında, her biri 4 kontrol grubuyla karşılaştırıldığında) kadınların endometriozis teşhisi almasıyla daha yüksek oranda abdominopelvik ağrı veya ağır menstrüel kanama oranlarına sahip oldukları görülmüştür (Ballard, et al., 2008). Endometriozisi olan kadınlar kontrol grubu ile semptomlar yönüyle odds-ratio ile [OR (95% CI)] karşılaştırıldığında abdominopelvik ağrı 5.2 (4.7–5.7), dismenore 8.1 (7.2–9.3), ağır menstrüel kanama 4.0 (3.5–4.5), infertilite 8.2 (6.9–9.9), disparoni/postkoital kanama 6.8 (5.7–8.2) ve idrar yolları semptomları 1.2 (1.0–1.3) olarak kaydedilmiştir. Bununla birlikte ovarian kist 7.3 (5.7–9.4), irritabl barsak sendromu 1.6 (1.3–1.8), pelvik inflamatuar hastalık 3.0 (2.5-3.6) ve fibrokistik göğüs hastalıkları 1.4 (1.2–1.7) öyküsüne sahip olmak endometriozis teşhisi için sonraki risk faktörlerindendir. Semptom sayısının artması endometriozis olma olasılığının artması anlamına gelmektedir. Bununla birlikte endometriozis tanısı şüpheli olan kadınlar daha sıklıkla doktor kontrolünden geçmelidirler (Ballard, et al., 2008).

Aynı çalışmada endometriozisli kadınların irritabl bağırsak sendromu teşhisi almaları 3.5 (3.1–3.9) endometriozis tanısı almadan önce ve sonrası oranları 2.5 (2.2–2.8) olarak gösterilmiştir. Bununla birlikte endometriozisli kadınlar arasında pelvik inflamatuar hastalık tanısı sıklığı da artmıştır. İngiltere’de yapılan bu çalışamada pelvik inflamatuar hastalık tanısı endometrizis teşhisi almadan önce (5.9 (5.1–6.9) ve sonra 3.8 (5.1–6.9) olarak bulunmuştur (Ballard, et al., 2008).

Özel kliniklerde laparoskopi olan infertil kadınlar arasında dismenore, endometriozis tanısında tek belirleyici semptomdur (Forman, et al., 1993). Prospektif bir İtalyan araştırmasında infertilite, dismenore, disparoni ve siklik olmayan pelvik ağrı şikayeti olan kadınlar jinekolojik operasyonlara alınmak için değerlendirildiler. Hiçbirinde endometriozis tanısı öngörülmedi (Eskenazi, et al., 2001). Diğer yandan endometriozis tanısı almış kadınların dismenore şikayetlerinin endometriozis tanısı almayan kadınlardan daha yoğun olduğu rapor edilmiştir (Eskenazi, et al., 2001, Hsu, et al., 2011).

**SONUÇ**

Endometriozis tanılamasında kesin semptomlar zayıf ve tamamlanmamıştır. Genel sağlık uzmanlarından yardım alan kadınlarda endometriozis riski oluşturabilecek ileriki semptomlar: Abdominopelvik ağrı, dismenore, ağır menstrüel kanama, infertilite, disparoni, postkoital kanama ve ovarian kist, irritabl bağırsak sendromu ve pelvik inflamatuar hastalık gibi daha önce tanılanmış hastalıklar olarak bulunmuştur. Semptomların çokluğu arttıkça endometriozis tanılaması sıklığı da o derecede artar. Özel kliniklerde bazı infertil kadınlarda dismenore endometriozisi belirleyici olarak bulunmuştur.

Ayrıca bazı prospektif çalışmalarda menstrüel dönemde dışkılama zorluğu bazı endometriozis evrelerini öngörmede güçlü bir destek olmuştur (Nnoaham, et al., 2012).

Tüm bu kanıtların limitli olmasına rağmen, semptomlarından dolayı sağlık profesyonellerinden yardım alan kadınlarda endometriozisin erken teşhisi bu hastaların yaşam kalitelerini iyileştirmektedir. Bu nedenle önerilerin klinik yararına açıklık getirmek ve iyi tavsiyeleri belirtmek önem kazanmıştır.

**ÖNERİLER**

|  |  |
| --- | --- |
| Klinisyenler endometriozis tanısını koyarken jinekolojik semptomlardan dismenore, non siklik pelvik ağrı, derin disparoni, infertilite, yorgunluk gibi herhangi birinin varlığına dikkat etmeleri önerilmektedir. | GPP |

|  |  |
| --- | --- |
| Klinisyenler jinekolojik olmayan siklik semptomlu (dışkılama zorluğu dizüri, hametaüri, rektal kanama, omuz ağrısı) üreme yaşındaki kadınlarda endometriozis teşhisi koyarken dikkatli olmalıdır. |  GPP |

Kaynakça

Ballard K, Lowton K and Wright J. What'sthedelay? A qualitativestudy of women'sexperiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86:1296–1301.

Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS and Wright JT. Can symptomatologyhelp in thediagnosis of endometriosis? Findingsfrom a nationalcase-controlstudy—Part 1. *BJOG* 2008; 115:1382–1391.

Bellelis P, Dias JA, Jr.,Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC and Abrão MS. Epidemiological and clinicalaspects of pelvicendometriosis—a caseseries. *RevAssocMedBras*2010; 56:467–471.

Davis GD, Thillet E and Lindemann J. Clinicalcharacteristics of adolescentendometriosis. *J AdolescHealth*1993; 14:362–368.

Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S and Vercellini P. Validationstudy of nonsurgicaldiagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76:929–935.

Forman RG, Robinson JN, Mehta Z and Barlow DH. Patienthistory as a simplepredictor of pelvicpathology in subfertilewomen. *Hum Reprod*1993; 8:53–55.

Hsu AL, Sinaii N, Segars J, Nieman LK and Stratton P. Relatingpelvicpainlocationtosurgicalfindings of endometriosis. *ObstetGynecol*2011; 118:223–230.

Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tammaa A and Salzer H. Diagnosticdelayforendometriosis in Austria and Germany: causes and possibleconsequences. *Hum Reprod*2012; 27:3412–3416.

Lemaire GS. Morethanjustmenstrualcramps: symptoms and uncertaintyamongwomenwithendometriosis. *J ObstetGynecolNeonatalNurs*2004; 33:71–79.

Luscombe GM, Markham R, Judio M, Grigoriu A and Fraser IS. Abdominal bloating: an under-recognizedendometriosissymptom. *J ObstetGynaecol Can* 2009; 31:1159–1171.

Nnoaham KE, Hummelshoj L, Kennedy SH, Jenkinson C, Zondervan KT and World EndometriosisResearch Foundation Women'sHealthSymptomSurvey C. Developingsymptom-basedpredictivemodels of endometriosis as a clinicalscreeningtool: resultsfrom a multicenterstudy. *Fertil Steril* 2012; 98:692–701.

Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de CiccoNardone F, de CiccoNardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT and World EndometriosisResearch Foundation Global Study of Women'sHealthconsortium. Impact of endometriosis on quality of life and workproductivity: a multicenterstudyacross ten countries. *Fertil Steril* 2011; 96:366–373.

Seracchioli R, Mabrouk M, Guerrini M, Manuzzi L, Savelli L, Frascà C and Venturoli S. Dyschezia and posteriordeepinfiltratingendometriosis: analysis of 360 cases. *J Minim InvasiveGynecol*2008; 15:695–699.

Thomassin I, Bazot M, Detchev R, Barranger E, Cortez A and Darai E. Symptomsbefore and aftersurgicalremoval of colorectalendometriosisthatareassessedbymagneticresonanceimaging and rectalendoscopicsonography. *Am J ObstetGynecol*2004; 190:1264–1271.

* 1. Endometriosis in tanısında klinik muayenenin önemi

**ANAHTAR SORU**

Klinik muayene sırasında hangi bulgular pelvik endometriosisin tanısında ve lokalizasyonununda önemlidir?

**KLİNİK DELİLLER**

Endometriosisin klinik olarak muayenesinde hastalığın tanı ve tedavisinin kolaylaştırmas amaçlanmaktadır.

Muayene vaginanın spekulum ilegözlenmesinin ardından bimanual ve rektovaginal palpasyon ile devam eder. (Bazot, et al., 2009, Chapron, et al., 2002). Endometriosis süphesi ile muayene edilen hastanın muayenesi pelvisin afizik muayenesi yanı sıra batın inspeksiyonu ve palpasyonuda içermelidir. Muayene sırasında fark edilen lokasyon ve hastalığın yaygınlığı bazen klinik muayene ile tespit edilebilir (Bazot, et al., 2009, Koninckx, et al., 1996, Ripps and Martin, 1992). Vajen derin endometriozisinin görüntülenebilmesi için özellikle vajen duvarı arka forniks inspeksiyonuna önem verilmelidir (Bazot, et al., 2009).

Vajen muayenesi vajina, uterosakral ligamanlarve Douglas poşunun infiltrasyonunun veya nodüllerinin saptanmasına imkân sağlar (Bazot, et al., 2009).

Rektovajinal parmak muayene rektosigmoid kolonu tutan infiltrasyon veya kitlelerin ve adneks kitlelerinin saptanmasına yardımcı olabilir (Bazot, et al., 2009, Condous, et al., 2007, Eskenazi, et al., 2001, Koninckx, et al., 1996, Ripps and Martin, 1992).

Prospektif bir çalışmada pelvik endometriozisin saptanması için yapılan klinik incelemenin güvenilirliğinin mens esnasında arttığını gösterilmiştir (Koninckx, et al., 1996).

Derin endometriozisin tanısında fizik muayenenin, transvajinal sonografinin (TVS), rektal endoskopik sonografinin (RES) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) tanısal doğruluğu retrospektif longitudinal bir çalışmada gösterilmiştir (Bazot, et al., 2009).

Prospektif bir çalışmada, klinik muayene ile endometriozis sıklığı ve tanı doğruluğu araştırılmıştır. Uterosakral ligaman, Douglas poşu, vajen, mesane, rektovajinal boşluk ve rektosigmoid endometriozis sıklığı sırası ile %23,3;%16,3; %8,5; %3,1; %6,9 ve %24 olarak saptanmıştır. TVS için vajen ve rektovajinal boşluk endometriozisi açısından benzer değerler söz konusu iken over, uterosakral ligaman ve rektosigmoid endometriozisi açısından TVS vajen muayenesine göre daha üstün bulunmuştur (Hudelist, et al., 2011).

Ayrıca, klinik muayene transvajinal veya transrektal ultrasona veya MRI ‘a göre endometrioma tanısında ve/veya derin endometriozis tanısında daha düşük tanısal doğruluğa sahiptir MRI in (Bazot, et al., 2009, Chapron, et al., 2002, Hudelist, et al., 2011).

**Sonuç ve önemli noktalar**

Genel olarak, endometriozis tanısında klinik muayenenin değeri hakkındaki büyük oranda kohort çalışmalara dayanan kanıtlar zayıftır.

İyi bir pratik açısından rehber geliştirme grubu (RGG) klinik muayenenin hastaya getirdiği yüke karşın faydalarını tartmaktadır. Fayda açısından, klinik muayene endometriozisin daha hızlı tanısı ve medikal teknolojilerin kullanan daha ileri özgün tanısal yaklaşımlar için yardımcıdır ancak muayeneyi yapan klinisyenin deneyim ve yeteneğine bağımlılık gibi pek çok kısıtlılıkları mevcuttur. Düşük maliyet ile yapılabilmesinden dolayı klinik muayenenin mali yükü azdır.

Vajen muayenesinin adölesanlarda uygunsuz olabileceği ve bazı kadınlarda çok ağrılı olduğuna dikkat edilmelidir. Şiddetli rahatsızlık/sıkıntısı olan kadınlarda (adölesanlarda, dini nedenler, ağrılı muayene, cinsel saldırı öyküsü) vajen muayenesi atlanmalıdır ve ilerleyen bölümlerde anlatıldığı şekilde diğer medikal teknolojiler tanı için birinci basamak olarak kullanılmalıdır.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **RGG klinisyenlerin endometriozis şüphesi olan tüm kadınların muayenesinin yapılmasını önermektedir, ancak vajen muayenesi adölesanlarda ve/veya cinselilişkide bulunmamış kadınlarda uygun olmayabilir. Bu tip durumlarda, endometriozis tanısı için rektal muayene yardımcı olabilir.**  | **GPP** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenler, klinik muayene esnasında rektovajinal duvarda (ağrılı) endürasyon ve/veya nodüller bulunan veya arka vajen forniksinde görünen vajen nodülleri bulunan kadınlarda derin endometriozis tanısınıöngörebilir (Bazot, et al., 2009).** | **C** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenler, klinik muayene esnasında adneks kitlesi saptanan kadınlardaover endometriyoma tanısını öngörebilir. (Bazot, et al., 2009, Condous, et al., 2007, Eskenazi, et al., 2001, Koninckx, et al., 1996, Ripps and Martin, 1992).** | **C** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenler, klinik muayene normal olsa bile hastalık açısında şüpheli olan kadınlarda endometriozis tanısını öngörebilir (Chapron, et al., 2002).** | **C** |

**Referanslar**

Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I and Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril 2009; 92:1825–1833.

Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H and Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. J Am Assoc Gynecol Laparosc 2002; 9:115–119.

Condous G, Van Calster B, Van Huffel S and Lam A. What is the value of preoperative bimanual pelvic examination in women undergoing laparoscopic total hysterectomy? J Minim Invasive Gynecol 2007; 14:334–338.

Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S and Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. Fertil Steril 2001; 76:929–935.

Hudelist G, Ballard K, English J, Wright J, Banerjee S, Mastoroudes H, Thomas A, Singer CF and Keckstein J. Transvaginal sonography vs. clinical examination in the preoperative diagnosis of deep infiltrating endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 37:480–487.

Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D and Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. Fertil Steril 1996; 65:280–287.

Ripps BA and Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis. J Reprod Med 1992; 37:620–624.

**1.3 Endometriozis tanısında medikal teknolojiler**

**Anahtar Soru**

**ENDOMETRİOZİS TANISI ÖZGÜN MEDİKAL TEKNOLOJİLER UYGULANARAK KONABİLİR Mİ?**

Endometriozis tanısından ilk olarak tıbbi öykü, semptomlar ve bulgulara dayanarak kuşkulanılır ve sonrasında fizik muayene ve görüntüleme teknikleri ile doğrulanır ve son olarak laparoskopi esnasında alınan örneklerin histolojik incelemesi ileispatlanır. Laparoskopi ile birlikte endometriyum bezleri ve/veya stromanın histolojik doğrulaması hastalığın tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. Pek çok olguda,karın boşluğundaki endometriyuma ait implantlarının tipik görünümleri endometriozisin varlığı için Kanıt olarak kabul edilmektedir.Bu bölüm endometriozis varlığının ispatlanması veya dışlanması için laparoskopinin, histolojinin, ultrasonografinin, MRI ve biyomarkerlerin tanısal değeri ile ilgilenmektedir.

Laparoskopi ve/veya histoloji ile endometriozis tanısının ortaya konmasından önce, bazı hallerde kesin tanı olmadan da ampirik tedavinin başlanabilir. Örneğin, genç adölesanlarda ve sadece hastalığın orda olup olmadığının gösterilmesi için laparoskopi olmayı ret eden kadınlarda. Ayrıca, peritoneal hastalık bulunsa bile ağrı nedeni olmayabilir ve eğer bulunur ve tedavi edilirse de tedavi ağrı semptomlarını tedavi etmede başarılı olmayabilir. Medikal ağrı tedavisi ile ağrı geçer ise, pek çok kadın ağrı semptomlarının peritoneal endometriozise bağlı olup olmadığı ile ilgilenmeyecektir (Kennedy, 2006). Ancak, bu yüksek oranda, over hastalığı ve/veya derin endometriozisin dışlanması için çok iyi tıbbi öykü alımı, fizik muayene ve görüntülemeye bağlıdır.

Ampirik tedavi ile ilgili daha geniş bilgi Bölüm 2’de bulunabilir.

**1.3.1 Endometriozis Tanısında Laparoskopi**

**Klinik Kanıt**

Endometriozis semptom ve belirtileri olan kadınlarda hastalığa dair histolojik Kanıt edil elde etmek (yukarıda belirtildiği gibi) için laparoskopi gibi invazif işlemlere başlamadan medikal tedavinin başlanmasına dair bir tartışma mevcuttur. Laparoskopi yapılmasına dair görüşler kadının infertilite ve/veya ilerlemiş hastalığın (over endometriyoma ve derin infiltran hastalık) semptom ve belirtilerinin kesin tanısının ortaya konmasının isteyen kadınları kapsamaktadır. Eğer derin endometriozisin veya derin endometriozisinbelirtileri mevcut değil ise, özellikle adölesanlarda ve genç yetişkinlerde sadece peritoneal hastalığın saptanması ve tedavi edilmesi için tanısal laparoskopinin yapılmaması düşünülebilir. Peritoneal hastalığın tedavi edilmesinin hastalığın doğal seyrini etkilediği gösterilmemiştir.

Endometriozis tanısı için laparoskopinin (biyopsi ve histoloji ile birlikte altın standart olarak) ve etkinliğine dair bir sistematik derlemede, laparoskopi ile endometriozisin görsel tanı değerini değerlendirirken, sadece kısıtlı sayıda iyi kalitede çalışma olduğunu göstermiştir (N=4). Tanısal laparoskopinin etkinliği 433 hastada değerlendirilmiştir. Negatif tanısal laparoskopi (yani, endometriozisin tanımlanmadığı laparoskopi) endometriozisin dışlanması için oldukça yüksek oranda kesin görünmektedir ve bu nedenle karar vermeye yardımcı olmada Klinisyenler için kullanışlıdır. Ancak, pozitif tanısal laparoskopi (yani, endometriozisin tanımlandığı laparoskopi) tek başına uygulandığında (histoloji olmadan) daha az tanı koydurucudur ve kısıtlı değeri mevcuttur; pozitif olasılık oranı (LR+) (95% CI) 4,30 (2,45–7,55) olup,negatif olasılık oranı (LR−) 0,06 (0,01–0,47) dir. Yüzde 20 sıklık ile test pozitif ise test sonrası olasılık 51,8 (38,0–65,4) olup test negatif ise bu oran 1,5’dir (0,2–10,5) (Wykes, et al., 2004).

Hastalık sıklığı çok yüksek olmadıkça, laparoskopide pozitif test için 4,30 (2,45–7,45) olasılık oranının ön-test endometriozis olasılığını çoğu klinisyenin pratiğinde ilerlemiş hastalığın sağaltım eşiğinin üzerine yükseltmesi olası değildir (Wykes, et al., 2004).

Negatif laparoskopisi bulunan bir kadında ileri test ihtiyacı olmadan tanı yeterli bir şekilde dışlanabilir.

Ancak, hem negatif hem de pozitif laparoskopilerin kalitesi laparoskoiyi yapan cerrahın yeteneklerine büyük oranda bağımlıdır. Cerrahın deneyim, beceri ve bilgisi eğer mevcut ise endometriozisin tanı alıp almayacağını belirler. Retroperitoneal ve vajinal sınırlı endometriozis özellikle hasta operasyon öncesi tercihen anestezi altında detaylı bir şekilde muayene edilmedi ise kolayca atlanabilir.

İyi kalitedeki bir laparoskopi sistematik olarak 1) uterus ve adneksler 2) over fossanın peritonu, veziko-uterin katlantı, Douglas ve pararektal boşlukların, 3) rektum ve sigmoid (izole sigmoid nodülleri), 4) appendiks ve çekum 5) diyafram incelemesini içermelidir. Laparoskopik kontrol altında “gömülü” nodüllerin kontrol edilmesi için vajen ve serviksin spekulum incelemesi ve palpasyonu yapılmalıdır. İyi kalitedeki bir laparoskopi sadece, pelvisi barsak anslarından uzak tutacak uygun bir grasper için veya tüm Douglas poşunun tamamının incelenmesine olanak verecek şekilde sıvı aspirasyonu için en az bir adet ikincil port kullanarak yapılabilir. Negatif histolojinin kısıtlı değeri kısmen klinisyenin bilgi eksikliği ve/veya işlemin kalitesine bağlı kötü örnekler, sıkıştırılmış örnekler veya yanlış yerden alınmış örnekler ile açıklanabilir.

Operasyon öncesi uygun klinik değerlendirme klinisyenlerin peritoneal boşluk dışındaki derin endometriozisi veya retroperitoneal lezyonları gözden kaçırmasını engelleyebilir. Bu nedenle, RGG eğer derin endometriozise dair klinik şüphe var ise herhangi bir tedaviye başlamadan klinisyenlerin üreter, mesane ve barsak tutulumunu ilave görüntüleme ile mutlaka değerlendirmelerini önermektedir. Bu öneri bölüm 1.3g’de daha detaylı olarak anlatılmaktadır.

**Sonuç ve önemli noktalar**

Histolojik doğrulama ile veya olmaksızın laparoskopi endometriozis varlığı belirlemek veya dışlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, laparoskopinin tanısal değeri üzerine literatür oldukça kısıtlıdır. Komplikasyonlar ve olumsuz etkileri üzerine veriler de benzer şekilde kısıtlıdır ve bir raporlama önyargısı beklenebilir. Ancak, günümüz mevcut verilerden, laparoskopi (histoloji ile) tanısal girişim olarak hem başarılı hem de güvenli olarak tanımlanabilir. Hastalık semptom ve belirtileri bulunan kadınlarda negatif tanısal laparoskopi endometriozis tanısının dışlanması için yüksek oranda güvenilirdir (Wykes, et al., 2004).

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Histoloji olmadan pozitif laparoskopinin hastalığı ispatladığına dair Kanıtler yetersiz olsa da RGG klinisyenlerin endometriozis tanısı için laparoskopi yapmasını önermektedir** | **GPP** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Endometriozis tanısını pozitif histolojinin ortaya koymasından dolayı RGG klinisyenlerin pozitif laparoskopiyi histoloji ile doğrulamasını önermektedir, ancak yine denegatif histoloji hastalığı dışlamaz.** | **GPP** |

|  |  |
| --- | --- |
| **RGG, over endometriyoma ve/veya derin infiltran hastalık nedeni ile opere olan kadınlarda nadir kanser olgularının dışlanması amacı ile klinisyenlerin histolojik tanı için doku örneği almasını önermektedir.**  | **GPP** |

**Referanslar**

Kennedy S. Should a diagnosis of endometriosis be sought in all symptomatic women? Fertil Steril 2006; 86:1312–1313; discussion 1317.

Wykes CB, Clark TJ and Khan KS. Accuracy of laparoscopy in the diagnosis of endometriosis: a systematic quantitative review. BJOG 2004; 111:1204–1212.

**1.3.2 Rektal Endometriozis Tanısında Transvajinal Sonografi**

**Klinik Kanıt**

Kuvvetli endometriozis şüphesi olan olgularda, özellikle derin infiltran hastalıkta, rektal endometriozis tanısında transvajinal sonografinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır.

Bir sistematik derlemede, cerrahi öncesi barsak endometriozisin invazif olmayan tespiti için transvajinal sonografinin tanısal değeri 1105 kadında değerlendirilmiştir. Tanı laparoskopik görsel inceleme ile konduktan sonra 32 kadın hariç hepsinde histolojik doğrulama (altın standart) sağlanmıştır. Değerlendirilen çalışmalarda, barsak endometriozis sıklığı (95% CI) %47 (36,.7–57,3) saptanmıştır. Bu çalışmalarda endometriozis tanısında transvajinal sonografi için sıradaki özellikler bulunmuştur; sensitivite %91 (88,1–93,5); spesifisite %98 (96,7–99,0); LR+ 30,36 (15,457–59,626); LR− 0,09 (0,046–0,188); PPV %98 (96,7–99,6); NPV %95 (92,1–97,7) (Hudelist, et al., 2011).

**Sonuç ve önemli noktalar**

Transvajinal sonografinin rektal endometriozis tanısının tanımlanması ve dışlanması açısından faydalı olduğuna karar verilebilir.

Ancak şunları da belirtmek gerekir: 1) bu çalışmaların çoğunda cerrah test sonuçları bilmekte idi 2) kadınların hepsine barsak cerrahisi tüm kadınlara yapılmamıştır, bu nedenle hastalığın varlığı veya yokluğunu doğrulamak mümkün değildir ve 3) ultrason değerlendirmesi uygulayan kişiye bağımlıdır.

Uygulayıcı bağımlılığı ve pek çok Avrupa merkezinde klinisyenlerin rektal endometriozis tanısında transvajinal sonografi uygulamasında deneyimsiz olduğu gözlemine dayanarak, RGG rektal endometriozis tanısında transvajinal sonografiyi yüksek derecede tecrübeli klinisyenler tarafından uygulanmadıkça önerebileceğini düşünmemektedir.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Rektal endometriozis semptom ve belirtileri olan kadınlarda transvajinal sonograf rektal endometriozis tanısının tanımlanması veya dışlanması açısından faydalıdır (Hudelist, et al., 2011).** | **A** |

**Referanslar**

Hudelist G, English J, Thomas AE, Tinelli A, Singer CF and Keckstein J. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**:257–263.

**1.3.3 Over Endometriozis Tanısında Transvajinal Sonografi**

**Klinik Kanıt**

Endometriozis şüphesi ile adneks kitlesi olan kadınlarda, over endometriozis tanısında transvajinal sonografinin etkinliğini değerlendiren pek çok çalışma yapılmıştır.

Bir sistematik derlemede, transvajinal ve transabdominal ultrason inceleme (Doppler inceleme ile veya olmadan) pelvik endometriozis için tanısal test olarak değerlendirilmiştir. Toplamda1257 adneks kitlesi değerlendirilmiştir; sadece sitolojinin yapıldığı 8 olgu dışında hepsinde histolojik inceleme yapılmıştır. Endometriozis sıklığı %13-38 saptanmıştır. Tanısal özellikler şu şekildedir; sensitivite %64-89, spesifisite %89-100, LR+ 7,6 -29,8 ve LR− 0,1 -0,4 (Moore, et al., 2002).

Over endometriozis bulunan kadınlarda over endometriozisi bulunmayan kadınlara göre daha fazla pelvik ve barsak alanları endometriozis ile kaplı olduğuna dikkat edilmelidir (Redwine, 1999). Over endometriyoma sadece nadiren tek bulgudur. Bunun anlamı eğer over endometriyoma transvajinal sonografi ile tanımlanır ise derin infiltran hastalığın muhtemel varlığına dikkat edilmelidir; bu durum ayrıca detaylı vajen ve rektavajinal muayene yapılarak ve gerekli olduğu zaman MRI gibi daha detaylı görüntüleme teknikleri ile araştırılmalıdır.

**Sonuç ve önemli noktalar**

Over endometriyoma tanısının transvajinal sonografi ile konabileceği ve dışlanabileceği sonucuna varılabilir.

Tek kısıtlılık, küçük endometriyomanın atlanabilmesidir. Over endometriyoma tanısı için transvajinal Sonografi daha az uygulayıcı bağılıdır TVS is less operator-dependent and ve daha yaygın olarak uygulanabilir. RGG klinisyenlerin over endometriyoma tanısını yakınzamanda yayınlanan over endometriyoma ultrason karakteristiklerine dayandırmasını önermektedir (Van Holsbeke, et al., 2010).

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenlerin over endometriyoma tanısının konması veya dışlanması için transvajinal sonografi uygulaması önerilmektedir (Moore, et al., 2002).** | **A** |

|  |  |
| --- | --- |
| **RGG, menopoz öncesi kadınlarda klinisyenlerin over endometriyoma tanısını sıradaki ultrason karakteristiklerine dayandırmasını önermektedir: buzlu cam ekojenitesi ve bir ila dört kompartman ve saptanabilen kan akımı olan papiller yapıların bulunmaması.**  | **GPP** |

**Referanslar**

Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S and Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20:630–634.

Redwine DB. Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. Fertil Steril 1999; 72:310–315.

Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, Czekierdowski A, Fischerova D, Zhang J, Mestdagh G et al. Endometriomas: their ultrasound characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol 2010; 35:730–740

**1.3.4 Rektovajinal Endometriozis Tanısında 3D Sonografi**

**Klinik Kanıt**

Rektovajinal endometriozis varlığının tespitinde 3D sonografinin değeri, rektovajinal endometriozis şüphesi olan 39 kadın hasta serisinde değerlendirilmiştir (Pascual, et al., 2010). Altın standart laparoskopi ve makroskopik veya mikroskobik olarak rektovajinal endometriozisin gösterilmesi idi.

Rektovajinal endometriozis sıklığı %50 olup araştırmacılar diğer bulguları ise: sensitivite (%95 CI) %89,5 (73,3–94,5), spesifisite %94,7 (78,6–99,7), LR+ 17,2 (2,51–115) ve LR− 0,11 (0,03–0,41) idi. Ön-test olasılığının 50 olması ile bu, pozitif test için 94 ve negatif test için 10 değerlerini verir.

**Sonuç ve önemli noktalar**

Bunun sadece küçük bir vaka serisi olması ve 3D sonografinin tüm ultrason tanısal testlerin doğal sorununa (yani, uygulayıcı bağımlı) sahip olması nedeniile bu çalışmanın sonuçları dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir ve 3D sonografiye dayanan rektal endometriozis tanısı yüksek deneyime sahip ultrason klinisyenleri tarafından yapılmalıdır.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenler, rektovajinal endometriozis tanısında 3D sonografinin kullanışlılığının tam olarak tanımlanmadığını farkında olmalıdır (Pascual, et al., 2010).** | **D** |

**Referanslar**

Pascual MA, Guerriero S, Hereter L, Barri-Soldevila P, Ajossa S, Graupera B and Rodriguez I. Diagnosis of endometriosis of the rectovaginal septum using introital three-dimensional ultrasonography. Fertil Steril 2010; 94:2761–2765.

**1.3.5 Peritoneal Endometriozis Tanısında MRI**

**Klinik Kanıt**

Peritoneal endometriozis varlığını tespitinde manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) değeri Stratton ve arkadaşları tarafından 44 klinik endometriozis şüphesi olan kadın hasta olgu serisinde değerlendirilmiştir. Laparoskopi ile makroskopik veya mikroskobik endometriozis tanısının konması altın standart alınmış. Endometriozis sıklığı %86 bulunmuş ve sensitivite %69, spesifisite %75, LR+ 2,76 ve LR− 0,41 saptanmıştır. Buradaki LR değerleri MRI’nın peritoneal hastalık tanısı koyması veya dışlaması için çok düşüktür. Genel olarak, her bir lezyonun biyopsi sonuçları ile karşılaştırıldığında MRI‘nın tanısal duyarlılığı %38 ve özgüllüğü %74 saptanmıştır (Stratton, et al., 2003).

**Sonuç ve önemli noktalar**

Sonuç olarak, MRI peritoneal endometriozis tanısının konmasında veya dışlanmasındafaydalı değildir. Ayrıca, yazarlar MRI’nın uygun maliyetli olmadığını belirtmişlerdir. MRI’nın derin endometriozis bulunan kadınlarda hastalığını yaygınlığını tespitindeki etkinliği bölüm 1.3.7’de anlatılmaktadır.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenler, peritoneal endometriozis tanısında manyetik rezonans görüntülemenin (MRI) kullanışlılığının tam olarak tanımlanmadığını farkında olmalıdır (Stratton, et al., 2003).** | **D** |

**Referanslar**

Stratton P, Winkel C, Premkumar A, Chow C, Wilson J, Hearns-Stokes R, Heo S, Merino M and Nieman LK. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. Fertil Steril 2003; 79:1078–1085.

**1.3.6 Endometriozis Tanısında Biyomarkerler**

**Klinik Kanıt**

May ve arkadaşları, endometriyum dokusundan, mens sıvısından ve uterin sıvıdan elde edilen markerlerin invazif olmayan yöntem ile endometriozis tanısı koymadaki klinik etkinliğini değerlendirmek için sistematik bir derleme yaptılar. 182 çalışmanın hepsinde laparoskopi veya laparotomi sonrasıperitoneal endometriyum lezyonları, endometriyoma ve/veya rektovajinal endometriyum nodülleri olarak tanımlanan görsel ve/veya histolojik endometriozis tanı doğrulaması mevcuttu (May, et al., 2011).

Yazarların genel görüşü şu şekilde idi 1) Yüksek kalitede 9 çalışma mevcut 2) 32 çalışmada sensitivite ve spesifisite hesaplanabilmekte 3) en ümit vaat eden markerler sinir lifleri ve hücre döngüsü ile ilişkili olanlar ve 4) hiçbir marker kesin olarak endometriozis tanısı koyabildiği gösterilmemiştir ancak pek çok yüksek kalitede çalışmada endometriyum sinir lifleri ve hücre döngü kontrol, hücre adezyonu ve anjiogenesis ile ilişkili olanları gelecek biyomarker araştırmalarında ümit vaat eden adaylar olarak tanımlamıştır.

**Endometriozis Tanısında Serum CA-125**

Serum CA-125 aday biyomarker olarak önerilmiştir. Mol ve arkadaşları (1998) serum CA-125’in invazif olmayan yöntem ile endometriozis tanısı koymadaki klinik etkinliğini araştıran bir meta-analiz yapmışlardır (Mol, et al., 1998).

2131 hastaya ağrı ve/veya infertilite nedeni ile laparoskopi uygulanmış. Endometriozis sıklığı %19 ve %86 aralığında olup sıralanan özellikler tespit edilmiştir; sensitivite %4-100, spesifisite %38-100, LR+ 2,8. Özet ROC eğrisi düşük tanısal performans göstermiştir.

Genel sonuç olarak, öngörülen özet ROC eğrileri derece I/IV endometriozis tanısındaserum CA-125 ölçümünün kısıtlı olduğunu ancak derece III/IV endometriozis tanısında performansının daha iyi olduğunu göstermiştir.

Tanısal performans kısıtlılığına rağmen, Mol ve arkadaşları rutin serum CA-125 ölçümünün infertilite hastalarında erken laparoskopiden fayda görebilecek hasta alt grubunun belirlenmesini sağlayabildiğinden uygun olduğuna inanmaktadır.

**Endometriozis Tanısında İmmün Biyomarkerler**

May ve arkadaşları serum, plazma ve idrar içerisindeki tüm önerilen immün biyomarkerlerin klinik etkinliğini araştıran bir sistematik derleme yapmışlardır.

161 çalışmanın hepsinde laparoskopi veya laparotomi sonrası peritoneal endometriyum lezyonları, endometriyoma ve/veya rektovajinal endometriyum nodülleri olarak tanımlanan görsel ve/veya histolojik endometriozis tanı doğrulaması mevcuttu. Derleme dahil edilen toplam hasta sayısını, hastalık sıklığını veya her bir çalışmadaki testlerin sensitivite ve spesifisitesini belirtmemiştir (May, et al., 2010).

**Sonuç ve önemli noktalar**

Yazarların genel görüşü şu şekilde idi 1) İyi tanımlanmış yükse sayıda hasta içeren yüksek kalitede çalışma yok ve 2) araştırma 200’ün üzerinde muhtemel immün biyomarker tanımlamış olup hiçbirinin klinik faydası net olarak gösterilmemiştir.

Mevcut derlemeden, sonuç olarak serum CA-125 ölçümünün endometriozis tanısında kısıtlı etkinliğinin olduğu söylenebilir. Gelecekteki çalışmalarda bu biyomarkerin endometriozis bulunan kadınlarda prognoz, hastalık evreleme, hasta alt gruplarının belirlenmesi ve diğer over anomalilerinden ayırt edilmesinde bir potansiyeli gösterilebilir.

Şu an için invazif olmayan yöntem ile endometriozis tanısı koymada etkin bir bilinen immün biyomarker bulunmamaktadır.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenlerin, endometriozis tanısında endometriyum dokusundan, mens veya uterin sıvıdan biyomarker kullanması önerilmemektedir(May, et al., 2011).** | **A** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenlerin, endometriozis tanısında plazma, idrar veya serumdan sıvıdan CA-125 de dahil hiçbir immün biyomarker kullanması önerilmemektedir (May, et al., 2010, Mol, et al., 1998).** | **A** |

**Referanslar**

May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH and Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. Hum Reprod Update 2010; 16:651–674.

May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH and Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. Hum Reprod Update 2011; 17:637–653.

Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F and Bossuyt PM. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril 1998; 70:1101–1108.

**1.3.7 Derin endometriozis için hastalık yaygınlığının ortay konmasında baryum enema, transvajinal sonografi ve MRI**

Derin endometriozis klinik şüphesi olduğu zaman, hastalığını yaygınlığının belirlenmesinin faydalıdır. Esas konu, barsak duvarı, mesane veya üreter tutulumunun operasyon öncesi öngörülmesinin mümkün olup olmadığıdır.

**Anahtar Soru**

**DERİN ENDOMETRİOZİS YAYGINLIĞI ÖZGÜN MEDİKAL TEKNOLOJİLER KULLANILARAK BELİRLENEBİLİR Mİ?**

 **Klinik Kanıt**

Altı kohort çalışmada derin endometriozis şüphesi bulunan 575 hasta çeşitli yöntemler ile araştırılarak barsak tutulumunun olduğu hastalar öngörülmeye çalışılmıştır (baryum enema, çiftkontrast baryum enema, transvajinal sonografi, transrektal sonografi) (Anaf, et al., 2009, Bergamini, et al., 2010, Faccioli, et al., 2008, Landi, et al., 2004, Ribeiro, et al., 2008, Savelli, et al., 2011).

Bu çalışmalarda laparoskopi ve barsak duvarından rezeke edilen endometriozis histolojik tanısı altın standart olarak alınmıştır. Barsak rezeksiyonu, kısmi diseksiyon veya total barsak rezeksiyonu olmadan tıraşlama tüm hastalarda bulunmadığından tüm hastalarda doku tanısı bulunmamaktadır ki bu da çalışmanın kalitesini düşürmektedir. Barsak tutulum sıklığı %48-100 arasında bulunmuştur. Histolojik altın standarttın olmayışı farklı çalışmalarda belirtilen sensitivite, spesifisite ve pozitif ve negatif öngörme değerlerini daha az güvenilir kılmaktadır.

25-33 BURÇİN KARAMUSTAFAOĞLU

Bu çalışmaların sonucunda preoperatif baryum enema, transvajinalsonografi ve transrektalsonografinin derin endometriozisli hastalarda barsak duvarı iştirakı tanısında başarılı olduğu sonucunun çıkarılması mümkün değildir.

Derin endometriozis hastalığının boyutunu öngörmede MRG nin değeri ile ilgili çalışmalar ya prospektiftir ya da retroperspektiftir. Sadece bir çalışma cerrahi olarak kanıtlanmış endometriozisli hastaları dahil etmiştir.

12.0-41.7 arasında LR+ değeri olmak üzere, MRG derin endometrioziste barsak duvarı iştirakıiçin iyi öngörüye sahip bir testtir. 0.1-0.2 arasında LR- değeri olmak üzere, rektalinfiltrasyon varlığını dışlamada orta düzeyde bir testtir. Multifokal olabilen hastalığın boyutunun haritasını çıkarmak için MRG veya sonografi (baryum enemalı/enemasız) seçiminde hastaların bireysel koşulları göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastanın özgeçmişinden yola çıkarak mesane endometriozisinden şüphelenilebilir ve mesene endometriozisi tanısı ideal şartlarda tam dolu mesaneye sahip hastada transvajinalsonografi ile konulabilir. Mesane endometriozini saptama oranı endometriotiknodüllerin boyutuna bağlıdır. Histolojik doğrulama sistoskopi sırasında alınan biyopsi ile sağlanabilir. Üreteri içine alan endometriozis MRG, BT ürogram ile görüntülenebilir.

**SONUÇ VE DÜŞÜNCELER**

Kanıtlardan yola çıkarak derin endometriozisli kadın hastalarda hastalığın boyutunu öngörmede görüntüleme tekniklerinin yararlı olduğu sonucuna varılabilir. Hastalığın yönetimi hedeflendiği için hastalığın boyutunun öngörüsünde kullanılan bu tetkikler spesifik yerine sensitif olmalıdır.

Öneri

GDG,anamnez veya fizik muayenelerinde derin endometriozis şüphesi olan hastalarda klinisyenlerin ileri tedaviye hazırlık amacıyla ek görüntülemeler ile üreter, mesane, barsak iştirakını değerlendirmelerini önerir.

**Kaynakça**

Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA, Jr., Podgaec S, Chamie LP and Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007; **22**:3092–3097.

Anaf V, El Nakadi I, De Moor V, Coppens E, Zalcman M and Noel JC. Anatomic significance of a positive barium enema in deep infiltrating endometriosis of the large bowel. *World J Surg* 2009; **33**:822–827.

Bazot M, Bornier C, Dubernard G, Roseau G, Cortez A and Darai E. Accuracy of magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography for the prediction of location of deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 2007; **22**:1457–1463.

Bergamini V, Ghezzi F, Scarperi S, Raffaelli R, Cromi A and Franchi M. Preoperative assessment of intestinal endometriosis: A comparison of transvaginal sonography with water-contrast in the rectum, transrectal sonography, and barium enema. *Abdom imaging* 2010; **35**:732–736. 26

Chapron C, Vieira M, Chopin N, Balleyguier C, Barakat H, Dumontier I, Roseau G, Fauconnier A, Foulot H and Dousset B. Accuracy of rectal endoscopic ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal involvement for patients presenting with deeply infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; **24**:175–179.

Faccioli N, Manfredi R, Mainardi P, Dalla Chiara E, Spoto E, Minelli L and Mucelli RP. Barium enema evaluation of colonic involvement in endometriosis. *AJR Am J Roentgenol* 2008; **190**:1050–1054.

Landi S, Barbieri F, Fiaccavento A, Mainardi P, Ruffo G, Selvaggi L, Syed R and Minelli L. Preoperative double-contrast barium enema in patients with suspected intestinal endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; **11**:223–228.

Ribeiro HS, Ribeiro PA, Rossini L, Rodrigues FC, Donadio N and Aoki T. Double-contrast barium enema and transrectal endoscopic ultrasonography in the diagnosis of intestinal deeply infiltrating endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; **15**:315–320.

Savelli L, Manuzzi L, Coe M, Mabrouk M, Di Donato N, Venturoli S and Seracchioli R. Comparison of transvaginal sonography and double-contrast barium enema for diagnosing deep infiltrating endometriosis of the posterior compartment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **38**:466–471.

Savelli L, Manuzzi L, Pollastri P, Mabrouk M, Seracchioli R and Venturoli S. Diagnostic accuracy and potential limitations of transvaginal sonography for bladder endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**:595–600.

**ENDOMETRİOZİS İLİŞKİLİ AĞRININ TEDAVİSİ**

**Giriş**

Endometriozis hastalığına sahip kadınlar iki majör problemin biri veya her ikisiyle yüzleşir: Endometriozis ilişkili ağrı ve infertilite. Bu bölüm ağrı tedavisine odaklanırken, temel yakınması infertilite olan kadınların tedavisi 3. Bölümde işlenecektir.

Endometriozis ilişkili ağrı; dismenore, disparoni, dizüri, disşezi ve non-menstrualpelvik ağrı kavramlarını içerir fakatliteratürtaramaları bunlarla sınırlı değildir.Araştırmalarda, yaşam kalitesi dahil edildi, ancak bu sadece sınırlı sayıda araştırmada sonuç olarak bulundu.

Endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisi ile ilgili bu bölüm,ampirik tedavi, tıbbi tedavi, cerrahi tedavi, ameliyat öncesi veya sonrası ameliyat sonrası tedavi (cerrahi sonrası sekonder koruma dahil) ve tıbbi olmayan yönetim stratejileri bölümlerine bölünmüştür.

Endometriyozisin önemli sayıda kadında kronik ve tedavi edilemez bir hastalık olduğuna dikkat edilmelidir. Bu bölümde açıklanan tedaviler ağrı belirtilerinin (kısmen) hafifletilmesini sağlayabilir, ancak semptomlar tedavinin kesilmesinden sonra tekrar ortaya çıkmaktadır.

**2.1 Ağrının Ampirik Tedavisi**

Medikal tedavi bölümünde endometriozis tanısı nedeniyle ağrı içinde olan kadınlara odaklanıyoruz. Endometriozis tanısı olmayan ağrının tedavisini değerlendiren çalışmalar değerlendirilmedi. Bununla birlikte, endometriozisden şüphelenilen pelvik ağrı şikayetleri olan kadınların önceden kesin bir laparoskopik teşhis koyulmaksızın ampirik analjezikler ve hormonal ilaçlar kullandıklarına dikkat edilmelidir.Bu kısmen laparoskopik işlemin invazivliği,kısmen de gebeliğin önlenmesi için öngörülen hormonalkontraseptiflerin reçete edilmesinin kolaylığı nedeniyle gerçekleşmiştir. Ampirik tedaviye başlamadan önce, pelvik ağrının diğer nedenleri mümkün olduğunca ekarte edilmelidir.Hastanın öngörülen tıbbi veya hormonal ağrı tedavisine yanıt vermediği durumlarda endometriozisi dışlamak veya teşhis etmek için laparoskopi yapılması yaygın bir uygulamadır. Bununla birlikte, hormonal tedaviye yanıt her zaman endometriyozisinvarlığını veya yokluğunu göstermez.(Jenkins, et al., 2008, Ling, 1999).Endometriozisin kesin bir teşhisi olmaksızın pelvik ağrısı olan ergenlerde reçete edilen oral kontraseptiflerin, hastalığın teşhis edilmesinde iyi bilinen bir gecikmeye katkıda bulunabileceği vurgulanmalıdır. Genç kızlarda primerdismenore nedeniyle oral kontrasepsiyon başlatmanın, sonraki hayatında derin endometriozis teşhisinin göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür(Chapron.et al.2011).

**Öneri**

**GDG, klinisyenlere endometriyozise bağlı semptomları olan kadınları uygun bir analjezi, kombine hormonal kontraseptif veya progestajenler ile ampirik olarak tedavi etmelerini önermektedir.**

GPP

**Kaynakça**

Chapron C, Souza C, Borghese B, Lafay-Pillet MC, Santulli P, Bijaoui G, Goffinet F and de Ziegler D. Oral contraceptives and endometriosis: The pastuse of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2011; **26**:2028–2035.

Jenkins TR, Liu CY and White J. Does response to hormonal therapy predict presence or absence of endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol*2008; **15**:82–86.

Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. Pelvic Pain Study Group. *Obstet Gynecol*1999; **93**:51–58.

**2.2 Endometriyozis İlişkili Ağrıda Hormonal Terapiler**

**Anahtar soru**

**ENDOMETRİYOZİS İLİŞKİLİ AĞRININ TEDAVİSİNDE HORMONAL TERAPİLER ETKİLİ MİDİR?**

Endometriyozis, ağırlıklı olarak östrojene bağımlı bir hastalıktır. Dolayısıyla hormonal baskılama, hastalığı ve semptomlarını tedavi etmek için cazip bir tıbbi yaklaşım olabilir. Bununla birlikte, örneğin kombine hormonalkontraseptiflerinendometriyozis ile ilişkili semptomları azalttığı gösterilse de, östrojen bileşeninin progestinin etkisini muhtemelen hastalığı aktive ederek maskeleyebileceğidüşünülebilir. Öte yandan, modern kombine hormonalkontraseptiflerdeetinilestradiol dozlarının, aktive edici bir eşiğe ulaşmak için çok düşük olduğu düşünülmektedir.

Pek çok çalışmada, çeşitli hormonal tedaviler karşılaştırıldı. Erken çalışmalar genellikle plasebo kontrolü veya tedavi içermezdi.Hormonal tedavilerin çoğunun, endometriyozis ile ilişkili semptomların tedavisinde eşit derecede etkili olduğu gösterildiğinden, ileride yapılacak herhangi bir çalışmada tedaviyi durdurmak veya plasebo kullanmak etik açıdan sorun yaratacaktır. Yan etkisi olmayan hiçbir hormon (veya aslında herhangi bir ilaç) olmamakla birlikte, etkilerin ciddiyeti ve tolerabilite oldukça değişkendir.Buna ek olarak, tedavi grupları arasında önemli maliyet farklılıkları bulunmaktadır. Son olarak, her türlü ağrı hormonal tedaviye eşit derecede tepki vermez. Sonuç olarak, endometriozis ile ilişkili ağrı çeken kadınlara hormon reçetelediğinde bu faktörlerin hepsi dikkate alınmalıdır.

Halen, hormonal kontraseptifler, progestagenler, anti-progestagenler, GnRHagonistleri ve aromataz inhibitörleri klinik olarak kullanılmaktadır. Bu bileşikler aşağıda tartışılmıştır. Seçici östrojen reseptör modülatörleri (SERM'ler) ve seçici progesteron reseptör modülatörleri (SPRM'ler) hakkındaki veriler alındı ​​ve değerlendirildi ancak endometriyoziste ağrı tedavisinde bunların rolünü destekleyen veriler yetersiz olduğu için daha fazla tartışılmadı. Spesifik tedavileri diğer tedavilere kıyasla destekleyecek hiçbir kanıt bulunmamakla birlikte, herhangi bir tedavi planındaki kararların bireysel olduğunu ve bir kadının bedenine neler olduğunu iyi anladığını, bilgilendirilmiş seçimler yapabildiğini bilmek önemlidir.

**Öneriler**

Endometriozisle ilişkili ağrıları azalttığı için, klinisyenlere seçeneklerden biri olarak hormonalkontraseptif [hormonalkontraseptifler (B düzeyi), progesteronlar (A düzeyi), anti-progestagenler (A düzeyi) veya GnRHagonistleri (A düzeyi)] reçete etmeleri önerilir(Vercellini,etal.,1993,Brown,etal.,2012,Brown,etal.,2010).

A-B

GDG, endometrioz ile ilişkili ağrı için hormonal tedavi seçerken klinisyenlerin hasta tercihlerini, yan etkileri, etkinliği, maliyetleri ve bulunabilirliği göz önüne almasını tavsiye etmektedir.

GPP

**2.2.1 Hormonal Kontraseptifler**

**Klinik Kanıt**

Sistematik bir gözden geçirme, kombine oral kontraseptif haplar (OKS) ile endometriozisle ilişkili ağrı üzerine dört farklı karşılaştırmanın sonuçlarını karşılaştırmıştır: 1) kombine OKS ile plasebo; 2) kombine OKSile tedavisizhastalar; 3) kombine OKS'ye karşı diğer tıbbi tedaviler (danazol, gonadotropin salınım hormonu analogları, progesteronikler, anti-progestajenler, levonorgestrel salanintrauterin sistem); ve 4) kombine OKS'ye karşı konservatif cerrahi tedavi(Davis, et al., 2007).

Sadece bir çalışma, GnRHagoserelini düşük dozda kombine OKS (20μg etinilestradiol, 150μg desogestrel) ile karşılaştırdı (Vercellini ve ark., 1993). 6 aylık tedavi periyodunun sonunda, her iki tedavide de menstrüel olmayan ağrı, disparoni ve dismenore, başlangıçtan daha düşük seviyede saptandı. Disparoni için, goserelinOKS'den üstün, oysa menstrual olmayan ağrı için fark yoktu. Goserelin tedavisi boyunca amenore meydana geldi, bu nedenle son tedavide dismenore gruplar arasında karşılaştırılamadı.

Altı aylık takip periyodunun sonunda, düşük dozda kombine OKS ve goserelin ile tedavi edilen hastalar arasında dismenore, non-menstrual ağrı veya disparoni herhangi bir fark görülmedi. Ayrıca, goserelin alan hastalarda derin disparoni (iyileşme) haricinde, takip sonunda ağrı skorları başlangıçtaki ağrı skorlarından anlamlı olarak farklı değildi.

Kendinden rapor edilen, prospektif bir deneme, geleneksel siklik kullanıma kıyasla kombine OKS'nin (20μg etinilestradiol, 150μg desogestrel) sürekli kullanımının etkisini test etti. (Vercellini ve ark.,2003),Son 12 ay içinde endometriozis için ameliyat geçiren ve 6 aydan uzun süre tekrarlayan dismenore yaşayan 50 hastadan aynı OKS'yi süresiz olarak sürekli alması istendi. Uzun süreli (7 günden fazla) kanama olması durumunda, kadınlara bir hafta süreyle tedaviyi askıya almaları önerildi. Kadınların% 14'ünde orta ila ağır yan etkiler bildirilirken,% 80'i iki yıldan sonra çok memnun veya memnun kaldı.

Aynı grupta rekürren endometriozis ilişkili ağrısı olan kadınlarda kontraseptif vajinal bir halkanın (15 μg etinil estradiol ve 120μg etonogestrel, desogestrelin biyolojik olarak aktif metaboliti) ve transdermal bir yamanın(60 μg etinil estradiol ve 6 mg 17-deasetil norgestimat, norgestimatın birincil aktif metaboliti,) tolere edilebilirliği araştırıldı.12 aylık çalışma süresi boyunca, halka kullanıcılarının% 36'sı ve yama kullanıcılarının% 61'i, yan etkiler (çoğunlukla kilo alma,baş ağrısı ve şişkinlik) ve tedavi etkinliği gibi çeşitli nedenlerle tedaviden çekildi veya takip edilemedi. Çalışmaya devam eden hastalarda, 12 ay boyunca yapılan her iki tedavi, dismenore, disparoni ve kronik pelvik ağrıyı azalttı: vajinal halka kullanıcıların %71'i ve transdermal yama kullanıcılarının %48'i bu süreden sonra tatmin oldular. Vajinal halka, rektovajinal endometriozisli hastalarda dismenore'yi yama grubundaki kadınlara kıyasla daha fazla azalttı.

**Sonuç ve Düşünceler**

Cochrane incelemesinde endometriyoziste ağrı tedavisinde hormonalkontraseptif kullanımı ile ilgili sadece bir çalışma bulunmuştur. Çalışmanın yazarları, bu düşük doz siklik OKS'ninendometriozisli hastalarda ağrıyı azaltmada etkili olduğunu, ancak çalışma için örneklem büyüklüğünün sınırlı olduğunu ve verilerin 6 aylık bir süreyle sınırlı olduğunu belirttiler . Ayrıca, OKS ve goserelin arasında var olabilecek küçük farklılıkları tespit etmek için çalışmalarının yeterli olmadığını belirttiler. Bir çalışma, dismenoreşikayeti olan hastalarda kombine bir OKS'nin sürekli kullanılmasının yararlı olabileceğini gösterdi.GDG, kanıtlar kısıtlı olmasına rağmen, endometriozisden şüphelenilen kadınlarda endometrioz ile ilişkili ağrı ve ağrı için OKS'yi yaygın olarak kullandığını belirtti. Bu kontraseptif koruma, uzun süreli güvenlik ve menstrual döngü kontrolü dahilOKS'nin pratik avantajlarından kaynaklanıyor olabilir.

**Öneriler**

**Endometriyoza bağlı disparoni, dismenore ve adet dışı ağrıları azalttığı için klinisyenler kombine bir hormonalkontraseptif reçete etmeyi düşünebilirler (Vercellini,etal.,1993).**

B

**Klinisyenler, endometriyoza bağlı dismenore'den mustarip olan kadınlarda kombine bir oral kontraseptif hapın sürekli kullanımını düşünebilir(Vercellini,etal.,2003).**

C

**Klinisyenler, endometrioz ile ilişkili dismenore, disparoni ve kronik pelvik ağrıları azaltmak için bir vajinal kontraseptif ring veya transdermal (östrojen/progestin) yama kullanmayı düşünebilirler (Vercellini,etal.,2010).**

C

**Referanslar**

Davis L, Kennedy SS, Moore J and Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001019.

Vercellini P, Barbara G, Somigliana E, Bianchi S, Abbiati A and Fedele L. Comparison of contraceptive ring and patch for the treatment of symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93:2150–2161.

Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R and Crosignani PG. Continuoususe of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen.*Fertil Steril* 2003; 80:560–563.

Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M and Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60:75-79.

**2.2.2 Progestajenler ve Anti Progestajenler**

**Klinik Kanıt**

Yeni bir sistematik Cochrane incelemesi, endometrioz ile ilişkili ağrı tedavisinde progesteron ve anti-progesteronların etkinliğini araştırdı (Brown ve ark., 2012). Literatür taramasından sonra yayınlanmasına rağmen, bu Cochrane incelemesi, başlangıçta dahil edilen incelemeyi, 2010 yılında son düzenlenen Kives'in yerini almıştır (Kives ve diğerleri, 2000). Bu derlemede yazarlarliteratürdeendometriozis tedavisinde değişik progestagenler olarak değerlendirilen depo medroksiprogesteron asetat, sitoproteron asetat, medroksiprogesteron asetat, desogestrel ve dienogesti içermektedir.Gestrinone(hücrelerin progesteron yapmasını veya kullanmasını önleyen bir madde), yazarlar tarafından endometriozisin tedavisi için değerlendirilen tek anti-progestagendi.

İnceleme, progestagenleriplasebo ile karşılaştıran iki RKÇ(Randomize Kontrollü Çalışma) ve progesteronları diğer tedavilerle karşılaştıran sekiz çalışma içermektedir (iki tanesinde depo progestajen, altı tanesi oral progestajen tartışılmıştır).Progesteron ile plasebo arasındaki iki çalışmanın birinde küçük bir araştırmada, plaseboya kıyasla, progesteron alan kadınlarda (medroksiprogesteron asetat (MPA, 100 mg) veya danazol alan kadınlarda (günde üç kez 200 mg, 6 ay süreyle) ağrıda belirgin bir iyileşme olduğu gösterildi.. İkinci çalışma ağrı üzerinde anlamlı bir etki göstermedi. Bu çalışmada, 40 ya da 60 mg drogesteronun 12 gününde, endometriyozisli kadınların gebe kalmaya çalışan luteal evre sırasında plasebo ile karşılaştırıldı.

Sekiz RKÇ, progesteronları diğer tedavilerle karşılaştırdı. Depo progestajenlerini, danazol ve leuprolid asetat ile kombine edilmiş bir siklikmonofazikOKS'yi karşılaştıran iki çalışma dâhil edildi. Altı çalışma, oral progesteron ilaçlarını diğer tedavilerle karşılaştırdı: MPA, danazol ve intranazal nafarelin ile karşılaştırıldı; sitoproteron asetat ve desogestrel kombine bir oral kontraseptif hapla karşılaştırıldı (2 çalışma); ve dienogest, buserelin asetat ve leuprolid asetat ile karşılaştırıldı. Progesteronları diğer tıbbi tedavilerle karşılaştıran sekiz çalışmaya dayanan incelemeler, diğer tedavilere göre progesteronların faydasını önermek için herhangi bir kanıt bulunmadığı sonucuna vardı.

Anti-progestagen gestrinone, 4 RKÇ'de test edildi. Hornstein ve arkadaşları toplam 12 hastada haftada iki kez 1.25 mg veya 2.5 mg gestrinon alımının aynı derecede etkili olduğunu ancak düşük doz grubunda yan etkilerin daha az görüldüğünü gösterdiler. Gestrinone ve danazol, biri İtalyan ve diğeri İngiliz iki grup tarafından karşılaştırıldı. Pelvik ağrı ve derin disparoni (birinci çalışma) ve pelvik ağrı ve dismenore (ikinci çalışma), tedavi sırasında her iki grupta da benzer şekilde azaldı. Her iki tedavi de ciddi yan etkilere neden olmuş ve birkaç hasta çalışma alanından çekilmiştir. Son olarak, İtalyan çok merkezli bir çalışma, endometriozise bağlı pelvik ağrı olan kadınlarda 6 ay boyunca oral gestrinonun etkisini intramüskülerleuprolid asetat ile karşılaştırdı. Her iki tedavi de, dismenore, derin disparoni ve menstrüel olmayan ağrıyı tedavi sırasında ve 6 aylık izlemde azaltmada etkiliydi.

Bu literatür taramasından çıkan sonuç hem sürekli progesteronların hem de sürekli gestrinonunendometriozis ilişkili ağrının tedavisinde etkin terapiler olduğudur. Bununla birlikte, bu sonuca, verilerin yetersizliği ve plasebo kontrollü çalışmaların bulunmaması gibi sebeplerle ihtiyatlı yaklaşılmalıdır.

Bir diğer Cochrane incelemesi, oral danazolunplasebo veya tedavisiz olgularla kıyaslandığı ve danazol ile oral MPA'nınplaseboya kıyaslandığı çalışmaları özetledi (Farquhar ve ark. 2007). Beş çalışma dâhil olma kriterlerini karşıladı, ancak üç çalışmada ameliyatın yanı sıra tedavi de uygulandı. Kalan iki çalışmada ortak hastalar bulunmuş olabilir. Bu denemelerde, hastalar 6 ay tedavi edildi. Endometriozis ile ilişkili ağrı, sırt ağrısı ve disşezi skorları hem danazol hem de MPA gruplarında plaseboya kıyasla 6. ve 12. aylarda azaldı, ancak önemli yan etkileri vardı (örneğin akne, ödem, vajinal lekelenme, kilo alma ve kas krampları). Oral danazol, yan etki profili nedeniyle bazı ülkelerde piyasadan çekilmiştir. Son yıllardaki araştırmalar vajinal danazolun daha iyi tolere edilebileceğini göstermektedir.

Üç çalışma, levonorgestrel salınımlı intrauterin sistemin (LNG-IUS) endometriozise bağlı semptomlarda potansiyelini araştırdı. Petta ve meslektaşlarının ilk randomize, kontrollü, çok merkezli çalışması, 83 hastayı LNG-IUS veya aylık leuprolid asetat çalışmasına dâhil etti (Petta ve ark. 2005). 6 aylık tedaviden sonra her iki grupta Vizüel ağrı skorlarında (VAS) anlamlı azalma vardı, ancak gruplar arasında bir fark bulunamadı. İkinci bir çalışma, levonorgestrel serbest bırakan intrauterin sistemin yukarıda tarif edilene benzer bir rejimi kullanarak, ikincidefa laparoskopi ile değerlendirilen, ASRM evreleme skorlarını etkileyip etkilemediğini belirlemeyi amaçladı (Gomes ve ark. 2007).Ayrıca, 6 aylık tedaviden sonra pelvik ağrı skorlarında bazal değerlere kıyasla önemli bir azalma buldular, ancak yine gruplar arası farklılıklar bulunmadı. Aynı grup, bir miktar daha katılımcı sayısı olan başka bir araştırma yayınladı (Ferreira ve diğerleri, 2010). Her iki önceki çalışmaya benzer şekilde, her iki grupta pelvik ağrı skorları azalmıştı, ancak gruplar arasında bir fark bulunamadı. Genel olarak, tüm yazarlar, daha iyi yan etki profili nedeniyle bir levonorgestrel serbest bırakan intrauterin sistemin potansiyel faydası üzerine yorumda bulunurlar.

**Sonuçlar ve Düşünceler**

Endometriozisli kadınlarda ağrıyı azaltmada progestajenlerin ve anti-progesteronların, levonorgestrel serbest bırakan intrauterin sistemi de dâhil olmak üzere etkinliği hakkında yeterli kanıt bulunmaktadır. GDG, klinisyenlerin yan etki profillerine bakması, tıbbi tedaviyi uyarlaması ve kadının yaşam kalitesini yükseltmesi gerektiğini vurguluyor.

Danazolunendometriozisle ilişkili ağrı tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak, GDG şiddetli yan etkileri (sivilce, ödem, vajinal lekelenme, kilo alımı, kas krampları) nedeniyle alternatif tıbbi tedavi varsa Danazol kullanılmaması gerektiğine inanmaktadır.

Öneriler

**Endometriozise bağlı tedaviyi azaltmak için klinisyenlerin seçeneklerden biri olarak progesteron [medroksiprogesteron asetat (oral veya depo), dienogest, siproteron asetat, noretisteron asetat veya danazol] veya anti-progestagenleri (gestrinone) kullanmaları önerilir** (Brown,et al.2012).**GDG, anamnez veya fizik muayenelerinde derin endometriozis şüphesi olan hastalarda klinisyenlerin ileri tedaviye hazırlık amacıyla ek görüntülemeler ile üreter, mesane, barsak iştirakını değerlendirmelerini önerir.**

A

GPP

**GDG, klinisyenlere, bu ilaçları reçete ederken progesteronların ve anti-progesteronların farklı yan etki profillerini özellikle de geri dönüşümsüz yan etkileri (örn.,Tromboz, androjenik yan etkiler) dikkate almalarını önerir.**

GPP

**Klinisyenler, endometriyozis ile ilişkili ağrıyı azaltmak için seçeneklerden biri olarak levonorgestrel salınımlı intrauterin sistemi reçete etmeyi düşünebilirler** (Ferreira,etal.,2010,Gomes,etal.,2007,Petta,etal.,2005).

B

**Kaynakça**

Brown J, Kives S andAkhtar M. Progestagensand anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Cochrane Database SystRev*2012; **3**:CD002122.

Farquhar C, Prentice A, Singla AA, Selak V. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database SystRev*2007; 4: CD000068.

Ferreira RA, Vieira CS, Rosa ESJC, SáRosa-e-Silva AC, Nogueira AA and Ferriani RA. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: A comparative study with the GnRH analogue.*Contraception* 2010; 81:117–122.

Gomes MK, Ferriani RA, Rosa e Silva JC, Japur de SáRosa e Silva AC, Vieira CS and Cândidodos Reis FJ. The levonorgestrel-releasing intrauterine system and endometriosis staging. *Fertil Steril* 2007; 87:1231–1234.

Kives S, Brown J, Prentice A, Deary A and Bland ES. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Cochrane Database SystRev*2000:CD002122.

Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, Hassan D, Rosa E Silva JC, Podgaec S and Bahamondes L. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:1993–1998.

34-43 Doç.Dr.Belgin DEVRANOĞLU

## GnRH agonistleri

## Klinik Kanıt

Bir Cochrane değerlendirmesinde GnRH agonisti (GnRHa), endometriyoz kaynaklı ağrı semptomlarının hafifletilmesine yönelik analjezikler, plasebo, rahimiçi progestajen, danazol ile farklı dozlar, rejimler ve uygulama yollarının bir karşılaştırması yapılmıştır (Brown, et al., 2010). Bulgulara göre, GnRHa, plasebodan daha etkili, ancak levonorgestrel-salınımlı rahimiçi sistem veya oral danazola göre daha etkisizdir. Değerlendirmede, tüm çalışmalarda GnRHa'ya ilişkin daha kötü bir yan etki profili tespit edilmiştir. Bir çalışmaya göre, 3 ila 6 ay GnRHa (leuprolide) ile tedavi gören kadınlarda dismenore, pelvis ağrısı, hasssalık ve indürasyon bir fark görülmemiş, ancak disparüni daha kısa olan protokolde azalmıştır (Hornstein, et al., 1995). GnRHa'nın kas içi, deri altı veya intranazal olarak uygulanma yolları arasında etkinlik bakımından fark yoktur. Kısıtlı sayıda kanıt, kas içi leuprolide asetat'a göre intranazal olarak nafarelin alan hastaların yaşam kalitesinde bir artış olduğuna işaret etmektedir (Zhao, et al., 1999). GnRHa'nın analjeziklerle karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildir.

GnRHa'nın hipoestrojenik yan etkilerinin yaygınlığı nedeniyle, GnRHa terapisine estrojenler ve/veya progestajenler veya tibolon eklenerek bu sorun ile mücadele edilmeye çalışılmıştır (add-back terapisi). Bu, kemik ve bilişsel fonksiyonu korumak ve ateş basması, uyku bozuklukları, duygudurum çalkantıları gibi menopoz semptomlarını engellemek/en aza indirmek için, endometriyotik dokunun aktive edilmesinden ziyade, daha düşük estrojen seviyelerinin gerekli olduğu bir eşik teorisine dayanmaktadır (Barbieri, 1992). Çeşitli çalışmalar, böyle bir add-back terapisinin, yan etkileri azaltıp azaltmadığını ve GnRHa'nın etkinliği üzerinde bir etkisi olup olmadığını incelemiştir. Pek çok çalışmada, tek başına GnRHa terapisine göre, GnRHa terapisine estrojenlerin ve/veya progestajenlerin eklenmesi ile yan etkilerde bir azalma olduğu bildirilmiştir: GnRHa artı MPA tedavi sırasında ateş basmalarını ve terlemeleri azaltmıştır (Makarainen, et al., 1996), nafarelin artı norethisterone asetat (NEA, 1,2mg) ateş basmalarını azaltmış ve daha iyi bir kanama kontrolü sağlamıştır (Bergqvist, et al., 1997), goserelin artı tibolone vazomotor semptomları ve kemik metabolizmasını azaltmıştır (Taskin, et al., 1997) ve goserelin artı konjüge estrojen ve MPA kemik kaybını azaltmıştır (Moghissi, et al., 1998). Bu çalışmaların hiçbirinde, (tek başına GnRHa'ya kıyasla) GnRHa tedavisinin etkililiği üzerinde add-back terapisinin negatif bir etkisi olduğu bildirilmemiştir. Bununla beraber, kapsamlı randomize kontrollü çalışmalar bulunmaması nedeniyle, endometriyozu olan ve GnRHa ile tedavi edilen kadınlar için hangi add-back terapisi formunun önerilmesi gerektiği konusu belirsizliğini korumaktadır.

Çok merkezi bir randomize kontrollü çalışmada, 12 ay boyunca kombine bir oral kontraseptif hap (750μg gestroden ve 30μg ethinylestradiol) 4 ay triptrorelin (28 günde bir 3.75mg yavaş salınımlı) ve ardından 8 ay kombine OCP ile karşılaştırılmıştır(Parazzini, et al., 2000). Her iki grupta da, dismenore ve menstruasyon dışı ağrıda azalma görülmüştür ancak istatistik veri sunulmamıştır. Gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. GnRHa'nın endometriyozis kaynaklı ağrı üzerindeki etkililiğine ilişkin kanıt yoktur.

### Sonuç ve düşünceler

GnRH agonistlerinin, add-back terapisi ile veya add-back terapisi olmaksızın, endometriyozis kaynaklı ağrının hafifletilmesinde etkili olduğu sonucuna varılabilir, ancak tedavinin dozajı veya süresine ilişkin kanıtlar kısıtlıdır. Endometriyozis kaynaklı ağrının hafifletilmesinde belli bir GnRHa'nın diğerinden daha etkili olduğuna dair bir öneri de yoktur. GnRHa antagonistlerinin endometriyozis kaynaklı ağrı üzerindeki etkililiğine ilişkin kanıt yoktur

GnRHa'nın ciddi yan etkilerine olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır ve tedavi hasta ile önceden tartışılmalıdır.

### Öneri

|  |  |
| --- | --- |
| **Hekimlerin, GnRH agonistlerini (nafarelin, leuprolide, buserelin, goserelin veya triptorelin), endometriyozis kaynaklı ağrıyı azaltmak için bir opsiyon olarak kullanması önerilmekle birlikte, tedavi süresi veya dozuna ilişkin kanıtlar kısıtlıdır(Brown, et al., 2010).** | **A** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Hekimlerin, tedavi sırasında kemik kaybı ve hipoestrojenik semptomları önlemek amacıyla, GnRH agonist terapisine başlarken aynı anda hormonal bir add-back terapi yazmaları da önerilmektedir. Bunun, ağrının azaltılması üzerinde tedavinin etkisini azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir (Bergqvist, et al., 1997, Makarainen, et al., 1996, Moghissi, et al., 1998, Taskin, et al., 1997).** | **A** |

|  |  |
| --- | --- |
| **GDG, hekimlerin genç kadınlar ve ergenlerde GnRH agonistlerinin kullanımı konusunda çok dikkatli davranmasını önermektedir, zira bu kadınlar maksimum kemik yoğunluğuna erişmemiş olabilirler.**  | **GPP** |

**Referanslar**

Barbieri RL. Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*

1992; 166:740–745.

Bergqvist A, Jacobson J and Harris S. A double-blind randomized study of the treatment of endometriosis with nafarelin or nafarelin plus norethisterone. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11:187–194.

Brown J, Pan A and Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008475.

Hornstein MD, Yuzpe AA, Burry KA, Heinrichs LR, Buttram VL, Jr. and Orwoll ES. Prospective randomized double-blind trial of 3 versus 6 months of nafarelin therapy for endometriosis associated pelvic pain. *Fertil Steril* 1995; 63:955–962.

Mäkäräinen L, Rönnberg L and Kauppila A. Medroxyprogesterone acetate supplementation diminishes the hypoestrogenic side effects of gonadotropin-releasing hormone agonist without changing its efficacy in endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65:29-34.

Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA and Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; **69**:1056-1062.

Parazzini F, Di Cintio E, Chatenoud L, Moroni S, Ardovino I, Struzziero E, Falsetti L, Bianchi A, Bracco G, Pellegrini A et al. Estroprogestin vs. gonadotrophin agonists plus estroprogestin in the treatment of endometriosis- related pelvic pain: a randomized trial. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88:11–14.

Taskin O, Yalcinoglu AI, Kucuk S, Uryan I, Buhur A and Burak F. Effectiveness of tibolone on hypoestrogenic symptoms induced by goserelin treatment in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67:40-45.

Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA and Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med* 1999; 44:1000–1006.

## Aromataz İnhibitörleri

Endometriyotik dokuda P450 aromatazının artan ekspresyonuna ilişkin kanıtlar halen tartışmalı olsa da, aromataz inhibitörleri (AIler), endometriyozlu premenopozal kadınlarda ağrı semptomlarının tedavisine yönelik olarak çalışılmıştır.

### Klinik Kanıtlar

İki sistematik değerlendirmede, endometriyoz kaynaklı ağrı tedavisine yönelik olarak aromataz inhibitörlerinin potansiyeli incelenmiştir (Ferrero, et al., 2011, Nawathe, et al., 2008). Nawathe ve arkadaşları 5 çalışma tanımlamıştır ve bu çalışmaların sadece bir tanesinde, endometriyoz kaynaklı ağrıya yönelik olarak aromataz inhibitörlerinin anlamlı bir faydası olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, değerlendirmeye sadece düşük sayıda çalışma dahil edilebilmiştir ve bunlar içinde de sadece bir randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır.

Kısa süre önce, Ferrero ve arkadaşları, yedi çalışmayı içeren sistematik bir başka değerlendirme yapmıştır ve bu çalışmaların ikisi yazar grubundandır. Her çalışmadaki minimum kişi sayısı 10'dur. Sistematik değerlendirmede, oral letrozole artı norethisterone asetat (NEA) veya desogestrel, veya vajinal supozituvar olarak anastrozole (günde 250μg) veya oral olarak (günde 1mg ) ile kombine olarak OCP ile yapılan tedavinin, premenopozal kadınlarda endometriyoz kaynaklı ağrıda anlamlı bir düşüş ile sonuçlandığı bulunmuştur. Aynı durum, letrozole artı NEA veya triptorelin ile de görülmüştür, ancak letrozole artı triptorelin, NEA'ya göre daha fazla yan etki ile sonuçlanmıştır. Yazarlar, aromataz inhibitörlerinin, ağrıda iyileşme, advers etkiler ve hasta tatmini açısından mevcut endokrin terapilerinden daha üstün olup olmadığını anlamak için uzun dönemli araştırmalar yapılması gerektiğine kanaat getirdiler.

Aromataz inhibitörleri bazı ülkelerde (endikasyon dışı ilaç olarak bile) mevcut değildir. En yaygın üçüncü nesil aromataz inhibitörleri olan letrozole ve anastrozole, enzim aromatazın geri dönüşümlü inhibitörleridir ve aromataz bağlama bölgeleri için androjenlerle rekabet halindedirler. Yan etkilerin yapısı genel olarak hipoestrojenik olup, vajinal kuruma, ateş basması kemik mineral yoğunluğunda azalmayı da kapsar. Hipotalamik-pituiter ekseninde estrojene dayalı negatif feedback azalması nedeniyle, aromataz inhibitörleri ovülasyonun indüklenmesinde kullanılır. Bu nedenle, çoklu oranı daha yüksek gebelikler, bu tedavinin potansiyel bir komplikasyonudur. Artan kardiyovasküler risklere ilişkin daha erken tarihli raporlar kesinleşmemiştir.

### Sonuç ve düşünceler

Kanıtlar, iki yakın tarihli sistematik değerlendirmeden oluşmaktadır; her ikisinde de, randomize olmayan kontrollü çalışmalar ve olgu raporları değerlendirilmiştir ve dahil edilen çalışmalarda anlamlı bir örtüşme görülmüştür. Her iki çalışma da, mevcut kanıtların orta düzeyde bir kaliteye sahip olduğu ve aromataz inhibitörlerinin uzun dönemli etkilerine ilişkin kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varmıştır.

Tüm kanıtlar, rektovajinal endometriyozu olan kadınlar veya daha önceki cerrahi ve medikal tedaviye yanıt vermemiş kadınlar ile yapılan çalışmalara dayanmaktadır. Şiddetli yan etkiler nedeniyle (vajinal kuruluk, ateş basması, kemik mineral yoğunluğunda azalma), aromataz inhibitörleri sadece tüm medikal veya cerrahi tedavi opsiyonları tüketildikten sonra yazılmalıdır.Ayrıca, bu konudaki sistematik değerlendirme küçük çaplı çalışmalara ve olgu raporlarına dayanmaktadır. Bu nedenle, kanıt düzeyi B'ye indirilmiştir.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Diğer medikal veya cerrahi tedavilere yanıt vermeyen ve rektovajinal endometriyozdan kaynaklı ağrı yaşayan kadınlar hastalar için hekimler, endometriyoz kaynaklı ağrıyı azalttıklarından, GnRH analogları, progestajenler veya oral kontraseptif haplar ile kombine olarak aromataz inhibitörlerini yazmayı düşünmelidir (Ferrero, et al., 2011, Nawathe, et al., 2008).** | **B** |

**Referanslar**

Ferrero S, Gillott DJ, Venturini PL and Remorgida V. Use of aromatase inhibitors to treat endometriosis-related pain symptoms: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:89.

Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR and Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG* 2008; 115:818–822.

# Endometriyoz kaynaklı ağrı tedavisinde analjezikler

Ağrı, endometriyozun temel bir semptomudur. Çalışmalarda, endometriyozlu kadınlarda endometriyotik doku ve peritoneal sıvıda daha yüksek prostaglandin seviyeleri olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAIDler), klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan analjeziklerdir. Primer dismenore için NSAID kullanımını destekleyen yeterli miktarda kanıt bulunmaktadır (Marjoribanks, et al., 2010). Bu bölümde, endometriyoz kaynaklı ağrıya yönelik mevcut veriler değerlendirilecektir.

### Temel Soru

**ANALJEZİKLER, ENDOMETRİYOZ İLE İLİŞKİLİ AĞRININ SEMPTOMATİK OLARAK AZALTILMASINDA ETKİLİ MİDİR?**

**Klinik Kanıtlar**

Endometriyoz kaynaklı ağrının hafifletilmesinde NSAID'lerin rolünü araştıran sadece iki çalışma mevcuttur. Sistematik bir değerlendirmede, üç çalışma tanımlanmıştır, ancak bunlardan biri, metodolojik kusurlar nedeniyle, diğeri ise ilaç pazardan çekilmek zorunda kalındığından dışlanmıştır(Allen, et al., 2009). Böylece, değerlendirmeye sadece bir çalışma dahil edilmiştir ve bu çalışma da, II-IV evre endometriyozu olan (toplam 4 ay) 24 kadında plasebo ile (günde 4 kez) naproksen sodyumu (275 mg, günde 4 kez) karşılaştıran iki dönemli, iki tedavili bir çapraz çalışmadır (Kauppila and Ronnberg, 1985). Her menstruasyon döngüsünden sonra hastanın kendi kendine yaptığı bir anket kullanılarak, ağrıda hafifleme ve günlük aktiviteler üzerindeki etki test edilmiştir. İki grupta da, orta ila mükemmel ağrı gidermeye veya ilave analjezi ihtiyacına işaret eden anlamlı bir kanıt yoktur. Değerlendirmeyi yapan yazarlar, NSAIDlerin (naproksen sodyum), endometriyozun neden olduğu ağrının tedavisinde etkili olup olmadığına dair kanıtların belirsiz olduğu sonucuna varmıştır (Allen, et al., 2009).

Sistematik değerlendirmeye dahil edilmeyen bir çalışmada, 28 hastada 6 ay boyunca kontrol grubuna göre bir oral siklooksijenaz (COX)-2 inhibitörü (rofekoksib) kullanılmıştır (Cobellis, et al., 2004). Yazarlar, dismenore, disparüni ve kronik pelvis ağrısının, plaseboya göre tedaviden 6 ay sonra

COX-2 inhibitör grubunda anlamlı şekilde azaldığını bildirmiştir (p<0.001). Hiçbir yan etki bulunmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, endometriyoz kaynaklı ağrının tedavisinde kullanılan analjeziklere ilişkin (parasetamol, aspirin, ibuprofen, siklooksijenaz inhibitörleri, kodein, petidin, narkotikler, dentin duyarsızlaştırıcı ajanları, morfin) başka bir araştırma yoktur.

### Sonuç ve düşünceler

Endometriyoz kaynaklı ağrının ilk basamak tedavisinde yaygın o larak kullanılmasına rağmen, 1985 tarihinde yayınlanan bir çalışma dışında, NSAIDlerin endometriyoz için kullanımına ilişkin neredeyse hiç kanıt yoktur. Yakın tarihli bir başka çalışmada, COX-2 inhibitörü rofekoksib incelenmiştir, ancak şiddetli yan etkileri nedeniyle bazı Avrupa ülkelerinde pazardan çekilmiştir. Bununla birlikte, NSAIDlerin, primer dismenore üzerinde olumlu bir etkisi olduğuna dair epey kanıt bulunmaktadır (Marjoribanks, et al., 2010).

Hasta bakış açısından, hekimler ağrı yönetiminde NSAID kullanımını kadın hastalarıyla görüşmeli, ovülasyon inhibisyonu, gastrik ülser riski ve kardiyovasküler hastalık riski de dahil olmak üzere, sık NSAID kullanımı ile ilişkilendirilen bazı yan etkilere dikkat çekmelidirler (Duffy and Stouffer, 2002, McGettigan and Henry, 2013).

Sonuç olarak, endometriyoz kaynaklı dismenorenin tedavisinde NSAIDlerin etkililiği (naproksen), çalışma yetersizliği nedeniyle yeterince belirlenememiştir. Bununla birlikte, NSAIDlerin primer dismenore üzerindeki bilinen faydası nedeniyle GDG aşağıdaki öneriyi yapmıştır.

### Öneri

|  |  |
| --- | --- |
| **GDG, hekimlerin, endometriyoz kaynaklı ağrının azaltılmasında NSAIDleri ve diğer analjezikleri kullanmayı düşünmelerini önermektedir.**  | **GPP** |

**Referanslar**

Allen C, Hopewell S, Prentice A and Gregory D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004753.

Cobellis L, Razzi S, De Simone S, Sartini A, Fava A, Danero S, Gioffrè W, Mazzini M and Petraglia F. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; **116**:100-102.

Duffy DM and Stouffer RL. Follicular administration of a cyclooxygenase inhibitor can prevent oocyte release without alteration of normal luteal function in rhesus monkeys. *Hum Reprod* 2002;17:2825–2831.

Kauppila A and Rönnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol*.1985; 65:379-383.

Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C and Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea.*Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001751.

McGettigan P and Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med* 2013; 10:e1001388.

# Endometriyoz kaynaklı ağrı tedavisinde cerrahi girişim

### Giriş

Cerrahi tedavi, yani endometriyotik lezyonların elimine edilmesi, adhezyonların bölünmesi ve sinir yolaklarının kesilmesi, endometriyozun yönetiminin uzun yıllardır önemli bir parçası olagelmiştir.Tarihi olarak, cerrahi yaklaşımlar açık cerrahi girişimler ile gerçekleştirilmiştir ancak son birkaç on yılda, laparoskopik girişimler daha ağır basmaya başlamıştır.Endometriyozun eliminasyonu,eksizyon,diatermi veya ablasyon/buharlaştırma yöntemleri ile gerçekleştirilebilir.Adhezyonların bölünmesinin amacı, pelvis anatomisini restore etmektir ve pelvis sinir yolaklarının kesilmesi de, ağrı kontrolünü sağlamak amacıyla yapılır.

### Temel Soru

**CERRAHİ GİRİŞİM, ENDOMETRİYOZ İLE İLİŞKİLİ AĞRI SEMPTOMLARINDA ETKİLİ MİDİR?**

* + 1. ***Endometriyoz kaynaklı ağrı tedavisinde cerrahi girişim***

**Klinik Kanıtlar**

Randomize olmayan bir raporda, laparoskopi ve laparotominin, şiddetli endometriyozla bağlantılı kronik pelvis ağrısının tedavisinde aynı derecede etkili olduğu gösterilmiştir(Crosignani, et al., 1996). Laparoskopik endometriyoz tedavisinin etkililiği, diyagnostik lapaskopi veya medikal tedavi ile karşılaştırılmıştır. Bir Cochrane değerlendirmesinde, sadece diyagnostik laparoskopi veya medikal tedavi ile endometriyozun cerrahi tedavisini karşılaştıran 5 randomize klinik çalışma özetlenmiştir (Jacobson, et al., 2009). Değerlendiriciler, operasyondan 6 ve 12 ay sonra laparoskopik cerrahinin anlamlı faydalarını göstermiştir; 3 ayda anlamlı fark olmamıştır. Dahil edilen 5 çalışmada, tedavi yöntemi endometriyotik lezyonların ya eksizyonu, ya koagülasyonu veya lazer ile buharlaştırılmasıdır. Sutton tarafından yapılan bir çalışmaya, tedavi kolunda dehiziyoliz ve endometrik lezyonların lazer ile buharlaştırılmasına ek olarak laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA) da dahil edilmiştir. Bu çalışmalarda, şiddetli endometriyozu olan nispeten az sayıda hasta bulunduğu da söz edilmesi gereken noktalardan biridir. Bu değerlendirmeye dahil edilen çalışmalarda, majör komplikasyonlar bildirilmemiştir.

### Sonuç ve düşünceler

Laparotomi ve laparoskopi, endometriyoz kaynaklı ağrının tedavisinde eşit şekilde etkilidir. Operatif laparoskopi (eksizyon/ablasyon), sadece diyagnostik laparoskopiye göre, endometriyozun tüm evreleri ile ilişkili pelvis ağrısının tedavisi için daha etkilidir. Laparoskopi genel olarak, daha az ağrı, daha kısa hastanede tedavi süresi, daha hızlı iyileşme ve daha iyi kosmesis ile ilişkilendirildiğinden, açık cerrahiye göre genel olarak daha çok tercih edilir. Laparoskopi ile ilgili yeterli deneyim yoksa, hasta bir uzman merkeze sevk edilmelidir.

### Öneri

|  |  |
| --- | --- |
| **Endometriyoz laparoskopi ile tanımlandığında, hekimlerin endometriyozu cerrahi olarak tedavi etmeleri önerilir, zira bu yöntem endometriyoz kaynaklı ağrının azaltılmasında etkilidir (gör ve tedavi et) (Jacobson, et al., 2009).** | **A** |

### Referanslar

Crosignani PG, Vercellini P, Biffignandi F, Costantini W, Cortesi I and Imparato E. Laparoscopy versus laparotomy in conservative surgical treatment for severe endometriosis. *Fertil steril* 1996; 66:706–711.

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR and Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001300.

Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N and Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil steril* 1994; 62:696-700.

* + 1. ***Endometriyozun eksizyonuna karşılık ablasyon***

### Klinik Kanıtlar

Küçük bir randomize klinik çalışmada, eksizyon ve ablasyonun, hafif endometriyoz ile ilişkili pelvis ağrısını eşit derecede azalttığı gösterilmiştir (Wright, et al., 2005). Endometriyozun her evresinden kadınların dahil edildiği daha yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışmada, ablasyonun eksizyon kadar etkili olduğu gösterilmiştir (Healey, et al., 2010). Bununla birlikte, bu çalışmada, ablasyonun veya eksizyonun nasıl yapıldığı veya over kistlerin nasıl tedavi edildiğine dair net bilgi verilmemiştir. Ayrıca, eksizyon grubunda Amerikan Fertilite Derneği (AFS) evreleme sistemi puanları daha yüksek çıkmıştır.

### Sonuç ve düşünceler

Peritoneal hastalığın ablasyonu ve eksizyonunun, endometriyoz kaynaklı ağrının tedavisinde eşdeğer ölçüde etkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, bu bilgi tek bir küçük ölçekli çalışmadan ve suboptimal bir tasarıma sahip daha büyük bir çalışmadan elde edilmiştir; dolayısıyla sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir. Lezyonların eksizyonu, histoloji için örnek alınması olasılığına ilişkin olarak daha tercih edilir bir teknik olarak görülebilir. Ayrıca, ablatif teknikler, derin endometriyoz bileşeni bulunan endometriyozun ileri formları için pek de uygun değildir.

**Öneri**

|  |  |
| --- | --- |
| **Hekimler, endometriyoz kaynaklı ağrının azaltılmasında peritoneal endometriyozun hem ablasyon hem de eksizyonunu düşünmelidir (Healey, et al., 2010, Wright, et al., 2005)** | **C** |

**Referanslar**

Healey M, Ang WC and Cheng C. Surgical treatment of endometriosis: a prospective randomized double- blinded trial comparing excision and ablation. *Fertil Steril* 2010;94: 2536-2540.

Wright J, Lotfallah H, Jones K and Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83:1830-1836.

## Pelvis sinir yolaklarının cerrahi olarak kesilmesi

### Klinik Kanıtlar

Primer ve sekonder dismenorede pelvis sinir yolaklarının cerrahi olarak kesilmesinin etkinliği, endometriyozlu kadınlar üzerinde yapılan 6 randomize klinik çalışmayı içeren bir Cochrane değerlendirmesinde analiz edilmiştir (Proctor, et al., 2005). Bu randomize klinik çalışmaların üçünde, endometriyoza yönelik konservatif laparoskopik cerrahi ile birlikte laparoskopik uterosakral sinir ablasyonunun (LUNA) etkisi değerlendirilmiştir; diğer üç çalışmada ise, endometriyozun konservatif cerrahisine ek olarak presakral nörektomi (PSN) (iki laparotomide, bir laparoskopide) etkileri çalışılmıştır. LUNA randomize klinik çalışmalarında, bu tekniğin, cerrahi girişimden bir yıl sonra konservatif cerrahiye ek olarak ilave bir faydası olmadığı gösterilmiştir. 6. ayda yapılan değerlendirmede de bir fayda tespit edilmemiştir, ancak buna, fibroidleri olan hastaların incelenmesine yönelik bir ilave çalışma daha eklenmiştir. PSN'nin 6. ayda (1 RCT9 ve 12. ayda (2 RCT) anlamlı faydaları olmuştur. Bununla birlikte, PSN, kanama, kabızlık, idrarda aciliyet hissi ve ağrısız ilk evre doğum gibi advers etkiler açısından artan bir risk ile ilişkilendirilmektedir (Proctor, et al., 2005). Veriler, PSN'nin etkisinin, sadece orta hat ağrısına özel olduğunu göstermektedir.

### Sonuç ve düşünceler

LUNA'nın, endometriyoz için konservatif cerrahiye ilave bir prosedür olarak faydalı olmadığı sonucuna varılabilir, zira tek başına cerrahiye göre ilave bir fayda sağlamamaktadır (Proctor, et al., 2005).

PSN, konservatif laparoskopik cerrahiye ek olarak endometriyoz kaynaklı orta hat ağrısının tedavisi için faydalıdır, ancak PSN'nin yüksek bir beceri düzey gerektirdiği ve kanama, kabızlık, idrarda aciliyet hissi ve ağrısız ilk evre doğum gibi advers etkiler açısından artan bir risk ile ilişkilendirildiği vurgulanmalıdır.

### Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| **Hekimler, endometriyoz kaynaklı ağrının azaltılmasına yönelik olarak konservatif cerrahiye ek bir prosedür olarak laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA) yapmamalıdır (Proctor, et al., 2005).** | **A** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Hekimler, presakral nörektominin (PSN) endometriyoz kaynaklı orta hat ağrısını azaltmak için, konservatif cerrahiye ek bir prosedür olarak etkili olduğunu, ancak yüksek bir beceri seviyesi gerektirdiğini ve risk potansiyeli olan bir prosedür olduğunu dikkate almalıdır (Proctor, et al., 2005).** | **A** |

**Referanslar**

Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K and Johnson N. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001896. [Düzenlenmiş (sonuç bölümünde değişiklik yoktur), 11'inci sayıda yayınlanmıştır, 2010.]

## Over endometriyoma kaynaklı ağrının tedavisinde cerrahi girişim

### Klinik Kanıtlar

Hart ve arkadaşları tarafından yapılan bir Cochrane değerlendirmesinde, over endometriyotik kistlerin (3 cm veya daha büyük) laparoskopik eksizyonu ile bipolar diatermi ile koagülasyon ve drenajı karşılaştıran iki randomize klinik çalışmayı değerlendirmiştir (Alborzi, et al., 2004, Beretta, et al., 1998, Hart, et al., 2008). Her iki çalışma da, sadece koagülasyon ve drejana göre sistektomiden sonra dismenore ve disparüninin nüks oranının daha düşük olduğunu göstermiştir. Eksizyon yaklaşımında, daha az kist nüksü olmuştur. Daha fazla cerrahi girişim ihtiyacı ve menstrual dışı ağrının nüksü, sistektomiden sonra daha az görülmüştür.

Cochrane değerlendirmesine dahil edilmeyen daha yakın tarihli bir randomize kontrollü çalışmada, sistektomi CO2 lazer buharlaştırma ile karşılaştırılmıştır; buna göre, lazer ile buharlaştırmadan sonra 12 ayda kist nüksü daha yaygın olmakla birlikte 60 ayda yaygın değildir ve nükse kadar geçen süre sistektomiye göre daha kısadır (Carmona, et al., 2011).

Diğer bir yakın tarihli randomize klinik çalışmada, ilk adhezyon bölgesinde dairesel eksizyon ve ardından soymaya karşılık, ilk adhezyon bölgesinde endometriyomanın doğrudan soyulması incelenmiştir (Mossa, et al., 2010). Bu araştırmada, ilk dairesel eksizyon ve ardından soyma işleminin daha hızlı olduğunu, hemostaz sürelerinin daha kısa olduğunu ve tam eksizyon oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, nüks oranları farklı değildir. Ortalama kist boyutu, doğrudan soyma grubunda daha büyüktür ve körleme net değildir, dolayısıyla bulgular dikkatle değerlendirilmelidir. Bilateral over endometriomanın çıkarılmasından sonra over yetmezlik riskinin %2.4 olduğu bildirilmiştir (Busacca, et al., 2006).

### Sonuç ve düşünceler

Sistektomi, endometriomanın nüksü ve endometriyoz kaynaklı ağrının nüksü açısından over endometrioması olan (≥ 3cm) kadınlarda drenaj ve koagülasyondan üstündür. Sistektomi muhtemelen, endometriomanın nüksü açısından over endometrioması olan (≥3cm) kadınlarda CO2 lazer buharlaştırmaya göre daha etkilidir.

Bu bölümdeki önerilerin dayandırıldığı üç randomize klinik çalışma (Alborzi, et al., 2004, Beretta, et al., 1998, Carmona, et al., 2011), 3 cm veya daha büyük endometriomaları olan hastaları kapsamalarına rağmen, daha küçük endometriomaların cerrahi olarak tedavi edilmesi de, bölüm 2.4a'ya dahil edilen çalışmalara göre, ağrı tedavisinde önerilmektedir (Jacobson, et al., 2009). Drenaj ve koagülasyon/ablasyona göre eksizyonun üstünlüğü beklenen bir sonuç olmakla birlikte, çok küçük endometriomaların çıkarılmasındaki olası güçlükler de, net bir cerrahi düzlemin olmaması nedeniyle göz önünde bulundurulmalıdır.

### Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| **Over endometriomaları olan kadınlarda cerrahi girişim uygulanmasında, hekimler drenaj ve koagülasyon yerine sistektomi yapmalıdır, zira sistektomi endometriyoz kaynaklı ağrını azaltmaktadır (Hart, et al., 2008).** | **A** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Hekimler,overendometrioması olan kadınlarda CO2 lazer buharlaştırmaya göre sistektomiyi tercih edebilir, çünkü bu teknikte endometriomanın nüks oranı daha düşüktür (Carmona, et al., 2011).** | **B** |

**Referanslar**

Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J and Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; **82**:1633-1637.

Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E and Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998; **70**:1176-1180.

Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M and Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **195**:421–425.

Carmona F, Martínez-Zamora MA, Rabanal A, Martínez-Román S and Balasch J. Ovarian cystectomy versus laser vaporization in the treatment of ovarian endometriomas: a randomized clinical trial with a five-year follow-up. *Fertil Steril* 2011; **96**:251-254.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992. [Düzenlenmiş (sonuç bölümünde değişiklik yoktur), 5'inci sayıda yayınlanmıştır, 2011.]

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Koninckx PR and Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001300.

Mossa B, Ebano V, Tucci S, Rega C, Dolce E, Frega A and Marziani R. Laparoscopic surgery for the management of ovarian endometriomas. *Med Sci Monit* 2010; **16**:MT45–50.

## Derin endometriyoz kaynaklı ağrının tedavisinde cerrahi girişim

### Klinik Kanıtlar

Derin endometriyoz, perotenun altına uzanır ve uterosakral bağları, pelvis yan duvarlarını, rektovajinal septumu, vajinayı, bağırsakları, idrar kesesini ve üreteri etkileyebilir. Bu nodüllerin eksizyonu çoğunlukla cerrahi tedavi opsiyonu seçildiğinde gerçekleştirilir. Kolorektal tutulum da derin endometriyozda çok nadir olmayan bir durumdur ve bu rahatsızlğa yönelik tedavi yaklaşımları, yüzeysel tıraşlama, diskoid rezeksiyon ve bağırsağın bölümsel rezeksiyonu ile derin endometriyoz nodüllerinin çıkarılmasıdır. 1980'lerin sonundan bu yana bu yöntemler için çok sayıda olgu serisi yayınlanmıştır. Meuleman ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir değerlendirmede, bu konuda laparoskopik, laparotomik, transvajinal veya kombine yaklaşımlar da dahil 49 çalışma incelenmiştir. Bu değerlendirmeye göre, ağrı ve yaşam kalitesinde gelişme çoğu çalışmada bildirilmiş olup, komplikasyon oranı %0-3 ve nüks oranı %5-25 olmuştur. Bununla birlikte, çoğu verilerin geriye dönük olarak toplandığı ve çalışma tasarımları ve bildirim yöntemlerinin değişiklik gösterdiği de bildirilmiştir. Farklı cerrahi teknikler arasında karşılaştırma yapmak imkansız olduğundan, derin infiltratif endometriyoz için cerrahi çalışmaların raporlarının standardize edilmesine yönelik olarak bir kontrol listesi geliştirilmiştir (Meuleman, et al., 2011b).

De Cicco ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer sistematik değerlendirmede, kolorektal endometriyoz için bağırsak rezeksiyonu üzerine 34 makale dahil edilmiştir. Değerlendirmede, çoğu çalışmada mükemmel ağrı tedavisi gerçekleştiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, kolorektal tutulumlu derin endometriyoza yönelik olarak bağırsağın bir bölümünün rezeksiyonunun yaygın olarak kabul edilebilir bir opsiyon olduğu neticesine varılmıştır. Rezeksiyonun yapılmasına yönelik karar, verilerden ziyade tercihe dayanıyor gibi görünmektedir; komplikasyon oranları diğer endikasyonlara yönelik rezeksiyonlara benzerdir ve cinsel fonksiyon bozukluğuna ilişkin veriler eksiktir. Meta analize olanak verilebilmesi için, dergilerin endikasyonları, cerrahiyi, sonlanımı, nodüllerin lokalizasyonunu ve büyüklüğünü bildirmekte standart bir yöntem benimsemesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Bağırsak rezeksiyonunun yaygın kullanımının nedeni, kanser tedavisi için rezeksiyon yapmaya alışık olan bağırsak cerrahları olabilir (De Cicco, et al., 2011).

**SAYFA 44-53**

**DR. HALE GÖKSEVER ÇELİK**

Nispeten küçük bir RKÇ (her bir grupta 26 hasta), endometriyozis için yapılan kolorektal rezeksiyonda, ağrı semptomlarının ve hayat kalitesinin iyileşmesinde laparoskopinin laparotomi kadar etkili olduğunu gösterdi. Dahası, bir alt grup analizi de spontan gebeliklerin sadece laparoskopi grubunda gerçekleştiğini gösterdi (Darai ve ark., 2010, Darai ve ark., 2011).

Derin endometriyozis için cerrahi, olası ve etkili görünmektedir, fakat özellikle rektal cerrahi gereken durumlarda ciddi komplikasyon oranlarıyla ilişkilidir. Rapor edilen toplam intraoperatif komplikasyon oranı %2.1 iken toplam postoperatif komplikasyon oranı %13.9 idi (%9.5 minör, %4.6 majör) (Kondo ve ark., 2011). Segmental rezeksiyon yerine nodüllerin traşlanması endikasyonuyla ilgili devam eden bir tartışma mevcuttur (Donnez ve Squifflet, 2010, Meuleman ve ark., 2011a).

2 yıldan daha uzun takip süresi olan çalışmalarda, kolorektal endometriyozis cerrahisini takiben rapor edilen rekürens oranları %5-25 idi (Meuleman ve ark., 2011b); rekürens oranları semptomatik rekürensi rapor eden çalışmalarda histolojik rekürensi rapor eden çalışmalara göre daha yüksekti (De Cicco ve ark., 2011).

Mesane endometriyozisinin cerrahi tedavisi genel olarak lezyonun eksizyonu ve mesane duvarının primer kapatılmasıdır. Üreteral lezyonlar üretere stent yerleştirildikten sonra eksize edilebilir; ancak intrinsek lezyon veya ciddi obstruksiyon varlığında segmental rezeksiyonla birlikte uç uca anastomoz veya reimplantasyon gerekebilir.

**Sonuç ve Dikkate Alınacak Hususlar**

Genel olarak, cerrahininderin endometriyozisi olan kadınlarda ağrıyı ve hayat kalitesini iyileştirdiği şeklinde sonuçlandırılabilir. Bununla birlikte, derin endometriyozisi olan kadınlarda cerrahi önemli intraoperatif ve postoperatif komplikasyon oranı ile ilişkilidir.

Çalışmaların rapor edilen sonuçlarının tutarlılığında bir eksiklik mevcuttur ve sistematik derlemeler küçük çalışmalara ve olgu sunumlarına dayanmaktadır. Dolayısıyla, kanıt düzeyini B derecesine düşürmektedir.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenler derin endometriyozisin cerrahi müdahalesinin uygulanmasını düşünebilirler, çünkü bu endometriyozis ilişkili ağrıyı azaltır ve hayat kalitesini iyileştirir (De Cicco ve ark., 2011, Meuleman ve ark., 2011b)** |  **B** |

|  |  |
| --- | --- |
| **GDG, klinisyenlerin derin endometriyozis tanısı koyduğu veya şüphelendiği kadınları, tüm olası tedavilerin multidisipliner bağlamda mevcut olduğu uzman bir merkeze yönlendirmesini önerir.**  | **GPP** |

**Referanslar**

Daraï E, Dubernard G, Coutant C, Frey C, Rouzier R and Ballester M. Randomized trial of laparoscopically assisted versus open colorectal resection for endometriosis: morbidity, symptoms, quality of life, and fertility. *Ann Surg* 2010; **251**:1018–1023.

Daraï E, Lesieur B, Dubernard G, Rouzier R, Bazot M and Ballester M. Fertility after colorectal resection for endometriosis: results of a prospective study comparing laparoscopy with open surgery. *Fertil Steril* 2011; **95**:1903–1908.

De Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A and Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011; **118**:285–291.

Donnez J and Squifflet J. Complications, pregnancy and recurrence in a prospective series of 500 patients operated on by the shaving technique for deep rectovaginal endometriotic nodules. *Hum Reprod* 2010; **25**:1949–1958.

Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, Botchorishvili R, Pouly J, Mage G and Canis M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011; **118**:292–298.

Meuleman C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Tomassetti C and D'Hooghe T. Why we need international agreement on terms and definitions to assess clinical outcome after endometriosis surgery. *Hum Reprod* 2011a; **26**:1598–1599; comment on Donnez and Squifflet, 2010; author reply 1599–1600.

Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, Van Cleynenbreugel B, Penninckx F, Vergote I and D'Hooghe T. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011b; **17**:311–326.

***2.4.6 Endometriyozis ilişkili ağrıda histerektomi***

**Klinik kanıt**

Endometriyozis ilişkili ağrının tedavisi için histerektomi üzerine (ooferektomi ile birlikte veya değil) RKÇ bulunmamaktadır; çoğu basılmış yayın retrospektif olgu serileridir ve sadece birkaç adet prospektif çalışma bulunmaktadır. Martin tarafından yapılmış sistematik olmayan bir derlemede (2006) endometriyozisle ilişkili spesifiye olmamış pelvik ağrı için histerektominin pek çok kadında başarılı bir yaklaşım olduğu özetlenmişti. Aynı zamanda histerektomi sonrasında bazı kadınlarda ağrıda rahatlama olmadığı da belirtilmişti ve spesifik cevap paternlerini tanımlamak için odaklanmış prospektif çalışmalar önerilmişti. Bu makale, endometriyozis ilişkili ağrı için yapılan histerektominin değerlendirilmesinde siklik olan ve olmayan ağrının ayrımındaki eksikliği, endometriyozisin ağrının nedeni olduğu veya kronik pelvik ağrıya eşlik eden bir bulgu olduğunun tespit etmenin zorluğu ve çalışmalar arasında başarı oranlarındaki yüksek değişkenliği içeren pek çok zorluğu listelemişti. Düşünülmesi gereken diğer önemli durumlar da endometriyotik lezyonların etkili olarak alınması ve overlerin alınmasıdır. Pek çok klinisyen cerrahi kastrasyonun geride kalan endometriyotik lezyonların regresyonuna yol açtığına inanırlar. Dahası, overlerin korunduğu histerektomi sonrası reküren ağrı gelişiminin 6 kat riskli olduğu ve 8.1 kat reoperasyon riski olduğu rapor edilmişti (Martin ve ark., 2006).

**Öneri**

|  |  |
| --- | --- |
| **GDG klinisyenlere ailesini tamamlamış ve daha fazla konservatif tedavilere yanıt veremeyen kadınlarda, histerektomi ile birlikte overlerin ve görünebilen tüm endometriyotik lezyonların alınmasını önerir.** | **GPP** |

**Referanslar**

Martin DC. Hysterectomy for treatment of pain associated with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;**13**:566–572.

***2.4.7 Endometriyozis cerrahisi sonrası adezyon oluşumunun önlenmesi***

**Klinik kanıt**

Jinekolojik operasyonlarda adezyonu önlemek için denenmiş pek çok bariyer, sıvı ve farmakolojik ajan mevcuttur. Bunlar oksitlenmiş rejenere selüloz (Interceed®), politetrafloroetilen cerrahi membran (Gore-Tex®), fibrin tabakası, sodyum hiyaluronat ve karboksimetilselüloz kombinasyonu (Seprafilm®), polietilen oksit ve karboksimetilselüloz jel (Oxiplex/AP®), steroidler, dekstran, ikodekstrin %4 (Adept®), hiyaluronik asit ürünleri ve polietilen glikol hidrojeli (SprayGel®) içerir (Ahmad ve ark., 2008, Metwally ve ark., 2006). Bu ajanların çoğu endometriyozis için spesifik olarak çalışılmamıştır, sadece birkaç çalışma sonuç verilerini endometriyozisi olan kadınlar için ayrı olarak rapor etmiştir.

Bir Cochrane derlemesi, pelvik cerrahi sonrası adezyon bariyeri metodlarının etkinliğini araştıran iki RKÇ’yı analiz etmişti. Bu çalışmalar, endometriyozis için yapılmış laparoskopik cerrahide oksitlenmiş rejenere selülozun kullanımının sadece endometriyozis cerrahisiyle karşılaştırıldığı iki randomize kontrollü çalışmayı içermekteydi (Ahmad ve ark., 2008). Her iki çalışma da az sayıda hastayı içermesine rağmen, her ikisi de ilk ameliyattan 3-6 ay sonra yapılan ikinci bakı laparoskopisinde adezyon oluşum oranının anlamlı olarak azaldığını göstermişti. Bu çalışmaların hiçbiri fertilite veya ağrıyla ilgili sonuç vermemişti.

Başka bir küçük RKÇ, evre I-III endometriyozis cerrahisinden önce ve sonra polietilen oksit ve karboksimetilselüloz jelinin kullanımının olduğu ve olmadığı vakalarda adezyon skorlarını karşılaştırmıştı (diZerega ve ark., 2007). Bu çalışma, tek başına endometriyozis cerrahisinin adezyon skorlarını arttırdığını, polietilen oksit ve karboksimetilselüloz jelinin kullanımının ise adezyon skorlarının artışını önlediğini veya azalttığını (sadece evre II endometriyozis) özetlemişti. Bununla birlikte, kontrol ve tedavi grupları preoperatif farklı adezyon skorlarına sahipti ve kontrol ve tedavi grupları arasında postoperatif skorların direkt olarak karşılaştırılması verilmemişti, bu da tedavinin etkinliği konusunda belirsizlik bırakmıştı.

Laparoskopik adezyolizis sonrası %4 Ikodekstrin ile Ringerli laktat solüsyonunun (RLS) etkinliğini karşılaştıran çok merkezli bir RKÇ, endometriyozisi olan 241 hastayı içermekteydi (toplam 401 hastadan) (Brown ve ark., 2007). Hasta için klinik başarı, ilk cerrahi ile kontrol laparoskopisi arasında önceden var olan adezyonların en az 3 alanda veya %30 azalması olarak tanımlandı. Endometriyozisi olan kadınlarda, her iki grupta klinik başarı oranlarındaki farklılık sadece endometriyozis için altıdan fazla alanı tedavi edilen hastalarda anlamlı idi (%39 vs. %15, p=0.036). Primer infertilite ve endometriyozis tanısı olan hastalar için, AFS skorları Ikodekstrin grubunda %54 azalırken, RLS grubunda %24 azalmıştı. Bununla birlikte, klinik başarı ve AFS kategorisi iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildi. Diğer çok merkezli RKÇ, %4 Ikodekstrin ile RLS’unun etkinliğini karşılaştırdı ( Trew ve ark., 2011). 330 hasta içinde endometriyozisi olan 76 hastanın olduğu bu grupta sonuçları değerlendirmek olası idi. Bu deneme, Ikodekstrinin adezyon önlemede herhangi bir faydasını gösteremedi.

**Sonuç ve Dikkate Alınacak Hususlar**

Endometriyozis için yapılan laparoskopik cerrahi sonrası adezyon oluşumunu önlemek için oksitlenmiş rejenere selüloz kullanımı etkili olabilir. Sistematik derlemeye rağmen, kanıt düzeyi B derecesine gerilemiştir, çünkü sistematik derleme sınırlı sayıda hastayı içeren az sayıda çalışmaya dayanmaktadır. Adezyon oluşumunu önlemenin fertilite ve ağrı üzerine etkisi belirsizdir.

Endometriyozis için yapılan laparoskopik cerrahi sonrası adezyon oluşumunu önlemek için ikodekstrin kullanımı muhtemelen etkili değildir. Brown ve arkadaşlarının çalışmasında, ikodekstrinin orta derecede faydası tanımlanmıştır, fakat bu sadece spesifik küçük bir subgruba uygulanmıştır (Brown ve ark., 2007). Daha yeni bir denemede ikodekstrinin bir faydası gösterilememiştir (Trew ve ark., 2011). Ayrıca çalışmalar üretici firmalar tarafından sponsor edilmiştir. Dolayısıyla GDG, adezyon önlemede ikodekstrinin önerilmemesine karar vermiştir.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenler endometriyozis için yapılan operatif laparoskopide oksitlenmiş rejenere selüloz kullanabilir, çünkü adezyon oluşumunu önler (Ahmad ve ark., 2008)** | **B** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenlerin endometriyozis için yapılan operatif laparoskopik cerrahi sonrası adezyon oluşumunu önlemek için ikodekstrin kullanımı uygun değildir, çünkü faydası gösterilememiştir (Brown ve ark., 2007, Trew ve ark., 2011).**  | **B** |

|  |  |
| --- | --- |
| **GDG, klinisyenleri diğer anti-adezyon ajanlarının (politetrafloroetilen cerrahi membrane, hiyaluronik asit ürünleri) çalışıldığı ve özellikle endometriyozisi olan kadınlarda olmamasına rağmen pelvik cerrahi kapsamında etkili olduklarının kanıtlandığı konusunda dikkatli olmalarını önerir.**  |  **GPP** |

Referanslar

Ahmad G, Duffy JM, Farquhar C, Vail A, Vandekerckhove P, Watson A and Wiseman D. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000475.

Brown CB, Luciano AA, Martin D, Peers E, Scrimgeour A, diZerega GS and Adept Adhesion Reduction Study Group. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double- blind, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2007; 88:1413–1426.

diZerega GS, Coad J and Donnez J. Clinical evaluation of endometriosis and differential response to surgical therapy with and without application of Oxiplex/AP\* adhesion barrier gel. *Fertil Steril* 2007; 87:485–489.

Metwally M, Watson A, Lilford R and Vandekerckhove P. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001298. [Stable (no update expected), published in Issue 4, 2011.]

Trew G, Pistofidis G, Pados G, Lower A, Mettler L, Wallwiener D, Korell M, Pouly JL, Coccia ME, Audebert A et al. Gynaecological endoscopic evaluation of 4% icodextrin solution: a European, multicentre, double-blind, randomized study of the efficacy and safety in the reduction of de novo adhesions after laparoscopic gynaecological surgery. *Hum Reprod* 2011; 26:2015–2027.

**2.5 Endometriyozis-ilişkili ağrının tedavisinde preoperatif hormonal terapiler**

**Anahtar soru**

**AĞRININ TEDAVİSİNDE PREOPERATİF HORMONAL TERAPİLER ETKİLİ MİDİR?**

**Klinik kanıt**

Bir Cochrane derlemesi kist, ağrı ve infertilite yönetiminde hem pre- hem postoperatif tedaviyi değerlendirmiştir (Furness ve ark., 2004).

Preoperatif tedaviyle ilişkili olarak, mevcut literatür her ikisi de üreme çağındaki hastaları (35 yaşından az ve 18-50 yaş aralığı) inceleyen iki çalışmayla sınırlıdır. Çalışılan sonuçlar bir çalışmada AFS skoruyken ikinci çalışmada AFS skoru, endometriyoma boyutu ve komplet eksizyon yapılan kistlerle 6. ayda nükseden kistlerin oranı idi. Bu çalışmaların her ikisi de, sadece preoperatif çalışmalar değildi, her iki çalışma grubu da tedaviden önce endometriyoma drenajı için laparoskopi olmuşlardı ve tedavi endometriyomanın daha ileri tedavisi için yapılacak bir sonraki laparoskopiden önce verilmişti. Bu iki çalışmada, tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında endometriyoma boyutlarında ortalama 1-2 cm fark mevcuttu (1.25 cm ve 1.8 cm), fakat bu farklılığın klinik faydası, eğer varsa, değerlendirilememişti. Çalışmalar bulgularında AFS skorları açısından farklılık göstermişti, biri tedavi edilen grupta skorlarda azalma olduğunu rapor ederken, diğeri bir fark gösterememişti. Çalışmaların biri kistin tamamen kaybolduğunu rapor etmişti; tedavi edilen ve edilmeyen gruplar arasında bir fark yoktu (%72 ve %73), fakat tedavi edilen grupta kistin rekürensinde bir azalma mevcuttu [%10 (2/21) vs. %15 (4/27)]. Furness ve arkadaşları tarafından ulaşılan sonuç, preoperatif tedavinin ek bir faydasının kanıtının olmadığıdır, fakat onlar her iki denemenin de bias açısından yüksek riskli olduğunu belirtmişlerdi ve bu onların dikkatli sonuçlarına yansıyabilir (Furness ve ark., 2004).

**Sonuç ve Dikkate Alınacak Hususlar**

Preoperatif hormonal tedavinin rolü cerrahinin sonuçlarında preoperatif medikal terapinin faydasının olmadığının gösterildiğini özetleyen bir Cochrane derlemesinde değerlendirilmiştir. Bu sonuç, GDG tarafından paylaşıldı, fakat o aynı zamanda klinik pratikte de kullanımını onaylar, cerrahlar GnRH analogları ile preoperatif medikal tedaviyi reçete ederler, çünkü bu ilaçlar endometriyozis lezyonlarının ve adezyonların azalmış enflamasyonu ve vaskularizasyonu nedeniyle cerrahiyi kolaylaştırabilir. Ancak bunu destekleyen kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Hasta açısından bakıldığında, medikal tedavi ağrı semptomları olan kadınlara cerrahiyi bekleme sürecindeyken ağrıyı azaltmak amacıyla cerrahiden önce, sonra değil, önerilmelidir.

**Öneri**

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenler, preoperatif hormonal tedaviyi endometriyozisi olan kadınlara ağrı için cerrahi sonuçları iyileştirmek adına reçete etmemelilerdir (Furness ve ark., 2004).**  | **A** |

Referanslar

Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003678. [New search for studies, and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.]

**2.6 Endometriyozis-ilişkili ağrının tedavisinde postoperatif hormonal terapiler**

Endometriyozis için yapılan cerrahi sonrasında hormonal terapiler iki durumda önerilebilir: cerrahinin ağrı için sonuçlarını iyileştirmek amacıyla cerrahiden sonraki ilk 6 ayda postoperatif destekleyici hormonal terapi ve uzun dönemde (cerrahiden sonra 6 aydan fazla) ağrı semptomlarının veya hastalığın rekürensini önlemek olarak tanımlanan sekonder önleme.

Her iki sonuç için de literatürden gelen kanıt farklıdır, biz postoperatif hormonal terapi bölümünü kısa dönem tedavi (cerrahiden sonraki ilk 6 ay içinde) ve uzun dönem tedavi (6 aydan fazla) olmak üzere böldük.

**Öneri**

|  |  |
| --- | --- |
| **GDG, klinisyenlerin cerrahiden sonraki destekleyici kısa dönem (<6 ay) hormonal tedaviyi uzun dönemden (>6 ay) hormonal tedaviden ayırt etmesini önerir; ikincisi sekonder önlemeyi amaçlar.**  | **GPP** |

Kısa dönem postoperatif hormonal tedavi ile sekonder önleme amaçlı hormonal tedavi üzerine olan kanıtlar aşağıda özetlenmiştir ve şu sonuç çıkarılabilir: postoperatif hormonal terapi cerrahinin sonuçlarını iyileştirmeyebilir fakat semptomların olmadığı sürenin uzaması ve semptomların rekürensini önlemesi açısından cerrahiye önemli bir yardımcıdır.

**2.6.1 Kısa dönem postoperatif hormonal terapiler**

**Anahtar soru**

**POSTOPERATİF HORMONAL TERAPİLER AĞRININ TEDAVİSİNDE ETKİLİ MİDİR?**

**Klinik kanıt**

Bir Cochrane derlemesi ağrı için cerrahi yapılmış hastalarda postoperatif hormonal tedavinin değerlendirildiği 12 çalışmayı dikkate almıştır (Furness ve ark., 2004). Bunlar postoperatif plasebo kolunun da olduğu beş çalışma ve postoperatif tedavi kolunun olmadığı yedi çalışmayı içermekteydi. Bu çalışmalardan varılan sonuç 12. ayda ağrıda bir miktar azalma olduğu yönündeydi. Ancak ağrının değerlendirilmesindeki heterojeniteye bağlı olarak bir meta-analizde çalışmaları birleştirmek olası değildi. Birinci ve ikinci yıllar içinde ağrı rekürensi üç çalışmada değerlendirildi ve bir meta-analize konu oldu. Bu, her iki zaman periyodunda da bir fayda olmadığını göstermişti (1.yıl risk oranı (RR) (%95 CI) 0.76 (0.52-1.1), 2.yıl RR 0.70 (0.47-1.03)). Laparoskopi (bir çalışma) veya klinik muayene ve tarama (iki çalışma) ile değerlendirilen hastalık rekürensinin de postoperatif hormonal tedaviden fayda görmediği gösterilmiştir. Bir çalışma her iki tedavi kolunda plaseboyla karşılaştırarak hasta memnuniyetinin artmış olduğunu belgelemişti (Furness ve ark., 2004).

Özet olarak, dahil edilen bazı çalışmaların kalitesindeki kısıtlamalara rağmen endometriyozis ilişkili ağrı için cerrahi olan kadınlarda postoperatif medikal terapinin kullanımını destekleyen güçlü bir kanıt bulunmamaktadır.

**Sonuç ve Dikkate Alınacak Hususlar**

Postoperatif hormonal terapinin rolü bir Cochrane derlemesinde değerlendirilmiştir. Derlemenin asıl gücü, dahil edilen çalışmaların tümü laparoskopik olarak tanı almış ve evrelenmiş kadınları değerlendirmesidir. Ancak başlıca (kabul edilen) zayıflığı dahil edilen çalışmaların çoğu küçük gruplardı ve bias açısından riskli olduğu olduğuna karar verildi. Burada yapılan öneriler bu zeminde düşünülmelidir.

Mevcut kanıtlara dayalı (Cochrane derlemesi), GDG postoperatif hormonal terapinin (cerrahiden sonraki ilk 6 ay içinde) sadece cerrahi sonuçları iyileştirmek amacıyla reçete edilirse kanıtlanmış bir faydası olmadığını özetledi. Ancak kanıtlanmış bir zararı da bulunmamaktadır, dolayısıyla postoperatif hormonal terapi kontrasepsiyon veya sekonder önleme gibi diğer endikasyonlar için reçete edilebilir.

**Öneri**

|  |  |
| --- | --- |
| **Klinisyenler destekleyici hormonal tedaviyi endometriyozis ilişkili ağrı için endometriyozisi olan kadınlara cerrahiden sonra reçete etmemelilerdir (Furness ve ark., 2004)**  | **A** |

Referanslar

Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane database of systematic reviews* 2004:CD003678. [New search for studies, and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.]

**2.6.2 Endometriyozisin sekonder önlenmesi amaçlı postoperatif hormonal terapiler**

**Giriş**

Sekonder önleme için müdahaleler, tanı konulduktan sonra hastalığın progresyonunda durmayı veya yavaşlamayı amaçlamak olarak tanımlanır. Bu kılavuz kapsamında, sekonder önleme ağrı semptomlarının (dismenore, disparoni, menstrüel olmayan pelvik ağrı) rekürensinin veya uzun dönemde (cerrahiden sonra 6 aydan daha fazla) hastalığın rekürensinin (overyan endometriyoma lehine ultrason ile veya tüm endometriyotik lezyonlar lehine laparoskopi ile tespit edilmiş endometriyotik lezyonların rekürensi) önlenmesi olarak tanımlandı. Bu, önceki bölümde anlatılan cerrahiden sonraki 6 ay içinde verilen postoperatif destekleyici hormonal terapiden farklıdır.

**Anahtar soru**

**ENDOMETRİYOZİS İÇİN TEDAVİ EDİLEN KADINLARDA HASTALIKTA VE AĞRI SEMPTOMLARINDA SEKONDER ÖNLEMENİN YERİ VAR MIDIR?**

**Klinik kanıt**

Orta veya şiddetli derecede dismenoresi olup endometriyozis için operatif laparoskopi yapılmış kadınlarda, dismenorenin rekürensi postoperatif levonorgestrel-salınımlı rahim içi araç (LNG-IUD) kullanılan grupta bekleme tedavisi uygulanan kontrol grubuna göre daha düşüktü (Abou-Setta ve ark., 2006).

Endometriyozis için opere edilen kadınlarda, plasebo kullanılan veya tedavi almayan grupla karşılaştırıldığı zaman GnRH agonistleri, danazol veya medroksiprogesteron asetat (MPA) veya pentoksifilin alan gruptapostoperatif ağrı rekürensi farklı değildir (Furness ve ark., 2004, Lv ve ark., 2009).

3 cm veya daha büyük endometriyoma nedeniyle opere edilen kadınlarda, drenaj ve elektrokoagülasyon ile karşılaştırıldığı zaman overyan kistektomi azalmış dismenore, disparoni ve menstrüel olmayan pelvik ağrı ile ilişkilidir (Hart ve ark., 2008).

Overyan endometriyoma nedeniyle kistektomi ile cerrahi olarak tedavi edilmiş ve cerrahiden hemen sonra gebelik istemeyen kadınlarda, ultrason ile tanı konulan endometriyomanın rekürens oranı düzenli oral kontraseptif kullanan kadınlarda daha düşüktür (Vercellini ve ark., 2010).

Endometriyozis için cerrahi tedavi edilmiş kadınlarda, endometriyoma mevcutsa overyan kistektomiyi de içererek, postoperatif 6 ile 24 ay oral kontraseptif kullanımı endometriyozis-ilişkili dismenorede etkili olabilirken, menstrüel olmayan pelvik ağrı veya disparonide etkili olmayabilir. Ancak bu etki postoperatif oral kontraseptif sadece 6 ay için siklik (ikna edici olmayan kanıt) veya devamlı (tartışmalı kanıt) kullanılırsa mı olacağı konusu yeterince doğrulanmamıştır (Seracchioli ve ark., 2009). Devamlı ve siklik oral kontraseptif uygulama rejimlerinin her ikisi de karşılaştırılabilir etkilere sahip olduğu için rejim seçimi hastanın tercihlerine göre yapılabilir. Koruyucu etki, tedavinin süresiyle ilişkili gibi görünmektedir (Seracchioli ve ark., 2009).

**Sonuç ve Dikkate Alınacak Hususlar**

Endometriyozis cerrahisinden sonra rapor edilen rekürens oranlarında endometriyozis ve endometriyozis-ilişkili ağrının rekürensinin sekonder önlenmesi klinik olarak önemlidir; cerrahi teknik ve postoperatif medikal yönetimle ilgili olarak önerilerde bulunmak için yeterince kanıt bulunmaktadır.

3 cm veya daha büyük endometriyoması olan kadınlardan oluşan spesifik bir populasyonda, drenaj ve elektrokoagülasyon yerine overyan kistektomi dismenore, disparoni ve menstrüel olmayan pelvik ağrının sekonder önlenmesinde kullanılabilir. Eğer bu kadınlar gebelik istemiyorlarsa, endometriyomanın sekonder önlenmesi için düzenli oral kontraseptifler kullanabilirler.

Endometrioma için yapılmış overyan kistektomiyi de içerecek şekilde endometriyozis için opere olmuş kadınlardan oluşan genel bir populasyonda, klinisyenler endometriyozis-ilişkili dismenorenin sekonder önlenmesi amacıyla bir seçenek olarak levonorgestrel-salınımlı rahim içi araç veya kombine oral kontraseptiflerin postoperatif kullanımını en az 18-24 ay önermelidirler; ancak bunlar menstrüel olmayan pelvik ağrının veya disparoninin sekonder önlenmesinde kanıtlanmış bir faydaya sahip değillerdir.

Özet olarak, endometriyozis cerrahisinden sonra gebelik düşünmeyen hastalar için dismenorenin sekonder önlenmesi postoperatif levonorgestrel-salınımlı rahim içi araç veya kombine oral kontraseptiflerin en az 18-24 ay kullanımı ile başarılabilinir.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| **GDG endometriyozis için cerrahi olarak tedavi edilen kadınlarda hastalığın ve ağrı semptomlarının rekürensinin önlenmesinin bir rolü olduğunu belirtir. Seçim, hastanın tercihine, maliyete, kullanılabilirliğe ve yan etkilere bağlıdır. Burada bahsedilen müdahalelerin çoğu için kısıtlı data mevcuttur.**  | **GPP** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Endometriyoma için opere olan kadınlarda (≥3 cm), klinisyenler endometriyozis-ilişkili dismenore, disparoni ve menstrüel olmayan pelvik ağrının sekonder önlenmesi amacıyla drenaj ve elektrokoagülasyon yerine overyan kistektomi uygulamalıdır (Hart ve ark., 2008).**  | **A** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Endometriyoma için opere olmuş ve hemen gebelik düşünmeyen kadınlarda, klinisyenler endometriyomanın sekonder önlenmesi amacıyla hormonal kontraseptifler önermelidir (Vercellini ve ark., 2010).** | **A** |

|  |  |
| --- | --- |
| **Endometriyozis için opere olmuş kadınlarda, klinisyenler menstrüel olmayan pelvik ağrı veya disparoni için değil, endometriyozis-ilişkili dismenorenin sekonder önlenmesi amacıyla levonorgestrel-salınımlı rahim içi araç (LNG-IUD) veya kombine oral kontraseptiflerin en az 18-24 ay postoperatif kullanımının reçete edilmesini önermelidir (Abou-Setta ve ark., 2006, Seracchioli ve ark., 2009).** | **A** |

Referanslar

Abou-Setta AM, Al-Inany HG and Farquhar CM. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005072.

Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong Y. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003678. [New search for studies and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.].

Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992 [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.].

Lv D, Song H, Li Y, Clarke J and Shi G. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007677.

Seracchioli R, Mabrouk M, Manuzzi L, Vicenzi C, Frascà C, Elmakky A and Venturoli S. Post-operative use of oral contraceptive pills for prevention of anatomical relapse or symptom-recurrence after conservative surgery for endometriosis. *Hum Reprod* 2009; **24**:2729–2735.

Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G and Fedele L. Post-operative endometriosis recurrence: a plea for prevention based on pathogenetic, epidemiological and clinical evidence. *Reprod Biomed Online* 2010; **21**:259–265.

**2.7 Ekstragenital endometriyozisle ilişkili ağrının tedavisi**

**Klinik kanıt**

Endometriyozis vücutta hemen hemen her doku tipinde bulunmaktadır. Semptomlar hastalığın bulunduğu bölgeye bağlıdır. Semptomların siklik olma özelliği en azından erken evrelerde genel olarak mevcutturve endometriyozis tanısına yönlendiren tek ipucu bu olabilir. Tanı genel olarak özellikle malignensi gibi diğer patolojilerin ekarte edilmesinde önemli olan histolojik doğrulama ile konulmaktadır. Bulunduğu bölgeye spesifik yapılan ilave görüntüleme ve endoskopik incelemeler de kullanılabilir.

Tedavi de hastalığın bulunduğu bölgeye bağlı olacaktır. Komplet eksizyon mümkünse, seçilecek tedavi budur; olası değilse, uzun süreli medikal tedavi gereklidir (Veeraswamy ve ark., 2010). Pelvik endometriyozisin medikal tedavisindeki prensipler ekstragenital endometriyozis için de benzer şekilde uygulanacaktır (Bergqvist, 1992, Joseph ve Sahn, 1996, Jubanyik ve Comite, 1997, Nisolle ve ark., 2007). Appendiküler endometriyozis genellikle appendektomi ile tedavi edilir. Mesane endometriyozisinin cerrahi tedavisi genllikle lezyonun eksizyonu ve mesane duvarının primer kapatılması şeklindedir. Üreteral lezyonlar üretere stent yerleştirildikten sonra eksize edilebilir. İntrinsek lezyon veya ciddi obstruksiyon varlığında, uç-uca anastomoz veya reimplantasyonla birlikte segmental eksizyon gerekli olabilir. Abdominal duvar ve perineyal endometriyozis genellikle nodülün komplet eksizyonuyla tedavi edilir (Liang ve ark., 1996, Marinis ve ark., 2006, Nezhat ve ark., 2011, Nissotakis ve ark., 2010, Song ve ark., 2011). Torasik endometriyozis için medikal, cerrahi veya kombinasyon tedavileri kullanılır. Pnömotoraks veya hemotoraksın acil tedavisi, göğüs tüpü dreninin yerleştirilmesidir. Hormonal tedavinin önemli bir hasta grubunda etkili olduğu bilinmektedir. Reküren pnömotoraks veya hemotoraks olgularında, kimyasal plörodezis, plöral ablazyon veya plörektomi faydalı olabilir. Parenkimal lezyonlara bağlı persiste hemoptizi, lobektomi, segmentektomi veya (nadiren) trakeobronkoskopik lazer ablazyon ile tedavi edilebilir (Nisolle ve ark., 2007).

54-64. Op.Dr. Çiğdem Yayla Abide

Sonuç ve değerlendirmeler

Genital yol dışındaki vücut kısımları ve dokularda olan endometriozis hakkında sınırlı sayıda veri mevcuttur. Geniş semptom aralığı ile ortaya çıkabilmesine rağmen, ağrı en sık ortaya çıkan semptomdur. Endometriosizin nadir görülen ekstragenital bulgularının çoğu sadece olgu sunumu şeklinde yayınlanmıştır veya hiç belgelenmemiştir. Aynı şey ekstragenital endometriozise bağlı ağrı tedavisi(medikal veya cerrahi) için de geçerlidir.

Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| Uzmanlar semptomları hafifletmek için, mümkünse semptomatik ektragenital endometriozisi cerrahi olarak çıkartmayı düşünebilir. (Liang, et al., 1996, Marinis, et al., 2006, Nezhat, et al., 2011, Nissotakis, et al., 2010, Song, et al., 2011). | D |

|  |  |
| --- | --- |
| Cerrahi tedavinin zor veya mümkün olmadığı durumda, uzmanlar semptomları hafifletmek için ekstragenital endometriozisin medikal tedavisini düşünebilirler. (Bergqvist, 1992, Joseph and Sahn, 1996, Jubanyik and Comite, 1997).  | D |

Referanslar

Bergqvist A. Extragenital endometriosis. A review. Eur J Surg 1992; 158:7–12.

Joseph J and Sahn SA. Thoracic endometriosis syndrome: new observations from an analysis of 110 cases. Am J Med 1996; 100:164–170.

Jubanyik KJ and Comite F. Extrapelvic endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am 1997; 24:411–440.

Liang CC, Tsai CC, Chen TC and Soong YK. Management of perineal endometriosis. Int J Gynaecol Obstet 1996; 53:261–265.

Marinis A, Vassiliou J, Kannas D, Theodosopoulos TK, Kondi-Pafiti A, Kairi E and Smyrniotis V. Endometriosis mimicking soft tissue tumors: diagnosis and treatment. Eur J Gynaecol Oncol 2006; 27:168–170.

Nezhat C, Hajhosseini B and King LP. Robotic-assisted laparoscopic treatment of bowel, bladder, and ureteral endometriosis. JSLS 2011; 15:387–392.

Nisolle M, Pasleau F and Foidart JM. [Extragenital endometriosis]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2007; 36:173–178.

Nissotakis C, Zouros E, Revelos K and Sakorafas GH. Abdominal wall endometrioma: a case report and review of the literature. AORN 2010; 91:730–742; quiz 743-735.

Song JY, Borncamp E, Mehaffey P and Rotman C. Large abdominal wall endometrioma following laparoscopic hysterectomy. JSLS 2011; 15:261–263.

Veeraswamy A, Lewis M, Mann A, Kotikela S, Hajhosseini B and Nezhat C. Extragenital endometriosis. Clinical obstetrics and gynecology 2010; 53:449–466.

**2.8 Endometriozise bağlı ağrının tedavisinde medikal olmayan tedavi stratejileri**

**Giriş**

Tamamlayıcı tedavilerin artan popülaritesi olmasına rağmen, etkinliğini değerlendirecek iyi tasarlanmış yeterli sayıda araştırma bulunmamaktadır. Batılı ülkelerdeki yetişkinlerin 30 – 50% kadarı sağlıkla ilgili sorunları önlemek veya tedavi etmek için tamamlayıcı tıbbın bazı biçimlerini kullanmaktalar (Astin, et al., 1998). Tamamlayıcı tedavilerüreme çağındaki kadınlar tarafından daha yaygın olarak kullanılmaktadır ki kullananların nerdeyse yarısı (49%) kullanımını bildirmektedir (Eisenberg, et al., 1998).

Birçok tamamlayıcı ve alternatif terapi tipleri pelvik ağrının ve dismenorenin azaltılmasında ve hayat kalitesinin yükseltilmesinde hastalar tarafından kullanılmaktadır. Kullanılan bu metodların ağrıyı azalttığı konusunda bazı kanıtlar mevcuttur.

Anahtar soru

ENDOMETRİOZİSE BAĞLI AĞRININ SEMPTOMATİK OLARAK AZALTILMASINDA ETKİNLİĞİ OLAN DİĞER AĞRI YÖNETİM STRATEJİLERİ NELERDİR?

Klinik kanıt

Primer dismenore de (pelvik patoloji yokluğunda olan dismenore) yüksek frekanslı transkutanöz elektriksel sinir uyarımının (TENS) etkili olduğu gösterilse de , endometriozis ile ilişkili ağrının kontrolünde yararlı olduğunu düşündüren hiçbir veri yoktur (Proctor, et al., 2002). Benzer olarak, düşük kaliteli bir RCT, kombine bir diyetin menstrüel olmayan ağrıyı (dismenore değil) azaltmada GnRHa’ya ve oral kontraseptif hapa benzer etkinlik gösterdiğini belirtmesine rağmen, diyet takviyelerinin endometriozisle ilgili ağrının kontrolünde yararlı olduğunu gösteren hiçbir veri yoktur (Sesti, et al., 2007).

Bir cochrane derlemesindeendometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde,geleneksel Çin tıbbını (TCM) plaseboyla kıyaslayan hiçbir çalışma bulunmadı (Flower, et al., 2009). Kötü metodolojik kalitede yapılmış iki RCT, endometriozisin cerrahi tedavisinden sonra oluşan ağrıların kontrolünde, TCM nin, gestrinone ve danazol ile benzer bir etkinliğe sahip olabileceğini belirtmektedir. Diğer bir cochrane derlemesindeendometriziste ağrı tedavisinde akupunktur incelenmiştir. Bu derlemeye, sadece küçük bir RCT dahil edilmiştir, ve bu çalışma ciddi dismenorenin (hafif ve orta dismenorede değil) tedavisinde akupunkturun TCM ile benzer etkinliğinin olabileceğini göstermiştir (Zhu, et al., 2011). Bu yüzden, bu inceleme endometriyosizde, ağrı için akupunktur kullanımını destekleyen kanıtların sınırlı olduğunu belirtmektedir. Bildiğimiz kadarıyla, endometriozisde ağrının tedavisinde nöromodülatörlerin kullanımı, anestezi, davranışsal tedavi, uzman hasta programları, rekreasyonel ilaçlar, refleksoloji, homeopati, psikolojik terapi ve egzersiz ile ilgili literatür yoktur.

Sonuç ve değerlendirmeler

Özellikle de aramalarımızı İngilizce olarak yazılı yayınlarla sınırladığımız için, alternatif ve tamamlayıcı tıbbın endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltılmasındaki yararları ile ilgili sınırlı kanıt bulunmaktadır. Bununla birlikte, literatür taramaları müdahalelere göre sınırlı değildir. Dahil edilen alternatif ve tamamlayıcı terapiler: Akupunktur, davranış terapisi, beslenme takviyeleri (diyet takviyeleri, vitaminler ve mineraller dahil), uzman hasta programları, rekreasyonel ilaçlar, refleksoloji, homeopati, psikolojik terapi, TCM, bitkisel ilaçlar, spor ve egzersiz. Dahası, bütüncül Çin yaklaşımı ile

Bilimsel Avrupa yaklaşımı arasındaki fark , alternatif ve tamamlayıcı tedavilerin kanıta dayalı tıbba entegrasyonunu çok zorlaştırmaktadır.

İçerdiği sınırlı kanıt nedeniyle, yüksek frekanslı TENS, diyet takviyeleri, akupunktur ve geleneksel Çin tıbbının etkinliğinin endometriozisli kadınlarda ağrı yönetimi için tam anlamıyla uygun olmadığı sonucuna varmaktayız.Bununla birlikte GDG, yaşam kalitesini artırma girişiminde bulunarak ve bundan yarar sağlayabileceğini düşünerekendometriozisli kadınlar tarafından, geleneksel Batı terapilerine ek olaraktamamlayıcı terapilerin sıklıkla kullanılmakta olduğunu belirtmektedir.

Bu hususları göz önüne alarak, GDG, aşağıdaki iyi uygulama noktasına ulaştı.

Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| GDG, Endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde beslenme takviyelerinin,tamamlayıcı veya alternatif tıbbın kullanılmasını önermez, çünkü potansiyel faydaları ve/veya zararları net değildir. Ama bununla birlikte, GDG, tamamlayıcı ve alternatif tıp tedavisi arayan bazı kadınların bundan yarar sağlayabileceği konusunda bilgi vermektedir. | GPP |

Referanslar

Astin JA, Marie A, Pelletier KR, Hansen E and Haskell WL. A review of the incorporation of complementary and alternative medicine by mainstream physicians. Arch Intern Med 1998; 158:2303–2310.

Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M and Kessler RC. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. JAMA 1998; 280:1569–1575.

Flower A, Liu JP, Chen S, Lewith G and Little P. Chinese herbal medicine for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2009:CD006568.

Proctor ML, Smith CA, Farquhar CM and Stones RW. Transcutaneous electrical nerve stimulation and

acupuncture for primary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD002123.

Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR and Piccione E. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. Fertil Steril 2007; 88:1541–1547.

Zhu X, Hamilton Kindreth D and McNicol ED. Acupuncture for pain in endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2011:CD007864.

3. ENDOMETRİOZİS İLE İLŞKİLİ İNFERTİLİTENİN TEDAVİSİ

Giriş

Endometriozisi olan kadınlar iki büyük problemin biri veya her ikisiyle karşı karşıya kalmaktadır: endometriozis ilişkili ağrı, infertilite , veya her ikisi. Netlik amacıyla, GDG sonuç olarak infertiliteyi bu bölümde , ağrıyı ise ayrı olarak tartışmayı kararlaştırdı (Bölüm 2).

Literatür araştırmalarında, sonuçlar arasında canlı doğum oranı, gebelik, çoğul gebelik oranı, düşük oranı, ektopik gebelik, teratojenite ve tedavinin yan etkileri yer almaktadır. Canlı doğum oranı en uygun sonuç olmasına rağmen, çoğu çalışma yalnızca (biyokimyasal veya klinik) gebelik oranlarını rapor etmektedir. Gebelik oranındaki bir artış canlı doğum oranı göstergesi olabilir, fakat bu kesin olarak sonucun artışı anlamına gelmez.

Bu bölümde endometriozisli kadınlarda fertilitenin iyileştirilmesine yönelik tedaviler ele alınmaktadır (medikal, cerrahi, cerrahiye yardımcı medikal tedaviler ve alternatif tedaviler) ki bu tedaviler spontan gebelik oranlarını artırmaktadır. Medikal olarak destekli üreme ve yardımcı tedaviler bölüm 4'te tartışılmıştır.

3.1 Endometriozis ilişkişi infertilite tedavisinde Hormonal tedaviler

Anahtar soru

ENDOMETRİOZİS İLİŞİKİLİ İNFERTİLİTEDE HORMONAL TEDAVİLER ETKİN Mİ?

Klinik kanıt

Endometriozis ilişkili infertilite tedavisinde hormonla tedavinin rolü var mıdır sorusu bir sistematik cochrane incelemesi ile iyice değerlendirildi (Hughes, et al., 2007). Bu incelemede ağrı ilişkili endometrioziste kullanılan bireysel hormonal tedaviler değerlendirilmedi fakat over supresyonu ile sonuçlanan tüm terapileri bir gurup olarak kabul etmiştir. Bu yüzdendeğerlendirme, kelimenin tam anlamıyla, terapötik yöntem olarak fertiliteyi iyileştirmek için ovaryen supresyonunun rolü olarak sınırlandırıldı.

18 çalışmayı içeren bir cochrane derlemesinde, şimdi kabul edilen ilgili son nokta olan canlı doğum oranı yerine ikame işareti olarak; çoğu çalışmada konsepsiyon, gebelik, veya klinik gebelik rapor edilmiştir. Nitekim, canlı doğum oranlarında sınırlı veri mevcuttur, ve var olan veriler farklı terapiler arasında karşılaştırmalarla sınırlıdır.

191 konuda, diğer ajanlar ve danazol canlı doğumlar karşılaştırılarak rapor edilmiştir [OR (95% CI) 1.15 (0.57-2.32)]. Başka bir karşılaştırmada, gonadotropin salan hormon anologları, kombine oral kontraseptif ilaçlarla karşılaştırılmıştır [n=86, OR 0.69 (0.26-1.85)].Böylece, ajanlar arasında yapılan karşılaştırmaların hiçbirisinde canlı doğum oranları açısındana anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuçlar, gebeliğin klinik son nokta olduğu karşılaştırmalarda da yansıtılmaktadır. Yine de bu karşılaştırmalar over supresyonunun etkili bir müdahale olup olmadığını direk olarak değerlendirmez; bunlarsadecefarklı ilaçların canlı doğum oranları üzerindeki etkilerinde hiçbir farklılık olmadığı gerçeğini göstermektedir. (Hughes, et al., 2007).

Hughes ve meslektaşları aktif ilacı, plasebo veya tedavi verilmeyen grupla karşılaştıran iki çalışma rapor etmiştir. İlki tüm ilaçları içermektedir, ve ikincisi danazol dışındaki ilaçları içermektedir. Her iki karşılaştırmada gebelik oranlarında önemli bir fark saptanmamıştır [OR 1.02 (0.69-1.52) and OR 1.10 (0.70-1.73), respectively].Bu yüzden, infertilite için tek tedavi olarak endometriyziste ovulasyonu baskılayan medikal tedaviler etkili değildir ve kullanılmamalıdır.

**Sonuç ve değerlendirmeler**

Minimal ve hafif endometriyozisde fertiliteyi düzeltmek için over fonksiyonunu baskılamak(danazol, GnRH analogları, OCP kullanarak) etkili değildir ve tek başına bu endikasyonla önerilmemelidir.Yayınlanan kanıtlar daha ciddi hastalık bildirmez.

En iyi kalitede kanıt, yüksek kalitede bir Cochrane incelemesidir ancak dahil edilen çalışmaların kalitesi ile sınırlıdır ki çoğu (14/18) 2000 yılından önce yayınlanmıştır ve o zamana uygun görülen standartlara bağlı kalınmıştır. Ama yinede, onlar bu soruyu cevaplayan mevcut en iyi kalitede veri olarak kalmıştır. Rapor edilen verilerde major eksiklik, canlı doğumlarla ilgili verilerin azlığıdır, ve böylece sonuçların çoğu vekil belirteçlere dayanmaktadır: konsepsiyon, gebelik ve klinik gebelik. Benzer olarak, düşük ve ektopik gebelik gibi kötü gebelik sonuçları ile ilgili rapor edilen verilerde önemli bir eksiklik bulunmaktadır.

Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| Endometriozisi olan infertil kadınlarda, uzmanlar fertiliteyi düzeltmek için over fonksiyonubu suprese eden hormonal tedavileri reçete etmemelidir (Hughes, et al., 2007). | A |

Referanslar

Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM and Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis for women with subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD000155. [Stable (no update expected), published in Issue 1, 2010.]

3.2 Endometriyozis ilişkili infertilite tedavisinde cerrahi

Anahtar soru

İNFERTİLİTE İLİŞKİLİ ENDOMETRİYOZİS TEDAVİSİNDE CERRAHİ ETKİLİ Mİ?

Klinik kanıt

Minimal ve hafif endometriyozisi olan kadınlarda (rASRM sınıflandırması), tanısal laparoskopiye kıyasla, adezyolizisi içeren operatif laparoskopi, gebelik/canlı doğum oranlarını artırmada etkilidir (Jacobson, et al., 2010). Minimal, hafif lezyonların tedavisinin önemlietkisi olmasına rağmen, bu kadınların %50 den azında bu tip endometriozis vardı. Bu durum tedavi etmek için gerekliolan sayının 25 olması anlamına geliyor.Bu data, Jacobson Cochrane incelemesinde olmayan diğer iyi tasarlanmış RCT ler tarafından desteklenmektedir (Nowroozi, et al., 1987), çünkü randomizasyon sosyal güvenlik numarasına dayanmaktadır.

Gebe kalmayı isteyen minimal, hafif andometriozisli kadınlarda farklı cerrahi tekniklerinin karşılaştırmalı etkinliği net değildir. Majör infertilite sebebinin endometriyozis olan kadınlarda, endometriozis rezeksiyonu olsun veya olmasın CO2 laser vaporizasyon ile tedaviden 36 ay sonra postoperatif kümülatif gebelik oranı ümit vermektedir (87%); monopolar elektrokoagulasyon ile karşılaştırınca (71%), tanısal laparoskopi ile (65%), ve tanısal laparoskopi takiben 3 ay danazol 800mg/gün tedavi ile (63%) (Chang, et al., 1997)( prospektif kontrollü kohort çalışma gibi düşünülen psödo RCT). Kesin sonuçlar çizilmesi için daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Laparoskopi ile doğrulanmış ve Acosta evreli endometriozisi olan ve başka infertilite faktörü olmayan (tam fertilite araştırmasına dayalı) infertil kadınlarda ekspektan tedavi sonrası spontan gebelik oranı 30% (orta endometriozis) veya 0% (ciddi endometriozis) (Olive, et al., 1985). Bir derlemede cerrahi olarak doğrulanmış ciddi endometriozisi olan infertil kadınlar arasında (Acosta veya AFS sınıflandırmasına göre), laparoskopik cerrahi sonrası kabaca spontan gebelik oranı 48% olarak rapor edilmiştir (Acosta, et al., 1973, Candiani, et al., 1991). Orta ve ciddi endometriozisi olan (AFS sınıflandırması) ve laparoskopik olarak lezyonların uzaklaştırıldığı ve adezyolizis yapılan infertil kadınlarla yapılmış iki prospektif kohort çalışmaya göre kabaca gebelik oranı 57-69% (orta endometriozis) ve 52-68% (ciddi endometriozis)olarak bulunmuştur (Nezhat, et al., 1989, Vercellini, et al., 2006a). Ciddi endometriozis için cerrahi sonrası 3 yıl içindeki kümulatif spontan gebelik oranı (yaşam tablo analizi) 46-74% arasında rapor edilmiştir (Nezhat, et al., 1989, Vercellini, et al., 2006a). Netice olarak, bu veriler ,orta ve ciddi endometriozise bağlı infertilite tedavisinde laparoskopik cerrahinin etkili olduğunu desteklemektedir.

Ağrı veya infertilite için cerrahi tedavi olan, ovaryen endometrioması olan hastalarda, endometriomanın drenajı ve duvarının elektrokoagulasyonuna kıyasla, endometrioma kapsülünün eksizyonu postoperatif spontan gebelik oranını artırmaktadır (Hart, et al., 2008). Her iki teknikte de,gerek eksizyon ile normal over dokusunu çıkarmak veya ablazyon sırasında overyan kortekse termal hasar vermek over rezervi için potansiyel riskler taşımaktadır. İnfertil ve ciddi pelvik ağrısı olan medikal tedaviye dirençli veya ciddi barsak stenozu olan kadınlarda, segmental barsak rezeksiyonu ve anastomozuile kombine edilmiş endometriozisin radikal eksizyonu(17/48 or 35%; 12/30 sadece spontan gebelikler için),cerrahi olarak kanıtlanmış barsak endometriozisi olan hastalarda barsak rezeksiyonu yapmadan endometriozisin radikal eksizyonuna göre (8/39 or 21%; 7/23 for spontaneous pregnancies only) daha yüksek oranda postoperatif gebelik oranları ile ilişikilidir. Ama yinede, bu fark önemli değildir (p=0.57 tüm gebelikler için; p=0.17 sadece spontan gebelikler için) (Stepniewska, et al., 2009, Stepniewska, et al., 2010; both retrospective controlled cohort studies).

İnfertil ve rektovajinal endometriozisi olan kadınlarla yapılan bir prospektif kontrollü çalışma, üreme ile ilgili sonuçlar açısından laparatomi ile cerrahinin ekspektan tedaviye kıyasla avantajlı olmadığını göstermiştir (Vercellini, et al., 2006b). Ancak, bu yazı birtakım nedenlerden dolayı,rektovajinal endometriozisi olan kadınlarda infertilite cerrahisi ile ilgili özel öneriler yapmak için tasarlanmamıştır: tedavi kararı,ortak olarak alınmış ve biyas içermektedir (daha yaygın olan endometriozis vakaları cerrahi uygulamayı seçmiş ya da cerrahi uygulamaya yönlendirilmiştir),hastanın cerrahi veya ekspektan tedavi kararında/ danışmanlığında ağrı önemli bir eşdeğişkendi (ağrısı olmayankadınlarda subanaliz yapılmadı);Her iki gurup arasında ağrı kantitesi (VAS skorlaması) veya nodül büyüklüğü (cerrahi gurubunda daha kötü olabilir) ile ilgili karşılaştırma yapılmadı; üreme sonucunda biyas vardı çünkü sadece tedavi kolundan değil aynı zamanda spontan konsepsiyon için subanaliz kullanmaksızın her iki gurupta uygulanan diğer fertilite tedavilerinden de etkilenmiştir ; laparatomi kullanılmasına rağmen, birçok merkez bugünlerde laparoskopik yaklaşımı kullanmaktadır.

Bölüm 2 (ağrı tedavisi) de bahsedildiği gibi, derin endometriozis cerrahisi önemli komplikasyon oranları ile ilişikilidir (total postoperatif komplikasyon oranı 13.9%) (Kondo, et al., 2011).

**Sonuç ve değerlendirmeler**

Cochrane derlemesinde özetlenen kanıtlar, minimal ve hafif endometriozisi olan kadınlarda devam eden gebelik oranlarını geliştirmede operatif laparoskopinin tanısal laparoskopiden daha etkili olduğu göstermiştir.

Farklı cerrahi tekniklerinin karşılaştırmalı etkinliği daha az çalışılmıştır.

Orta ve ciddi endometrizisi olan kadınlarda,cerrahi ve ekspektan tedavi sonrası üreme sonuçlarını karşılaştıran kontrollü çalışmalar yoktur. Öneriler laparoskopik cerrahi sonrası kabaca spontan gebelik oranlarını 57 – 69% (orta endometriozis) ve 52 – 68% (ciddi endometriozis) olarak veren 2 yüksek kalite prospektif kohort çalışma, ve ekspektan tedavi sonrası daha düşük gebelik oranı veren bir yüksek kalite prospektif kohort çalışmaya dayalıdır ;33% (orta endometriozis) ve 0% (ciddi endometriozis).

Sonuç olarak, sadece canlı doğum oranını artırmak niyetiyle cerrahi yapmak için kanıtlar sınırlıdır. Özellikle genç kadınlarda, kontrollü ovaryan stimulasyon ile intrauterin inseminasyon cerrahiye iyi bir alternatif olabilmektedir. Medikal destekli üreme ile diğer tedavi seçenekleri Bölüm 4'te ele alınmaktadır.

Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| AFS/ASRM evre I/II endometriozisi olan infertil kadınlarda, uzmanlar devam eden gebelik oranlarını artırmak için, sadece tanısal laparoskopi yerine adezyolizisi içeren operatif laparoskopi (endometriotik lezyonların ablazyonu ve eksizyonu) yapmalıdır (Jacobson, et al., 2010, Nowroozi, et al., 1987). | A |

|  |  |
| --- | --- |
| AFS /ASRM evre I/II endometriozisi olan infertil kadınlarda, uzmanlar monopolar elektrokoagulasyon yerine CO2 lazer vaporizasyonunu düşünebilirler, çünkü lazer vaporizasyon daha fazla kümülatif spontan gebelik oranları ile ilişkili bulunmuştur (Chang, et al., 1997). | C |

|  |  |
| --- | --- |
| Cerrahi olacak ovaryan endometrioması olan infertil kadınlarda, uzmanlar spontan gebelik oranlarını artırmak için endometrioma drenajı veya endometrioma duvarının elektrokoterizasyonunun yerine endometrioma kapsülünün eksizyonunu önermektedirler (Hart, et al., 2008). | A |

|  |  |
| --- | --- |
| GDG önerisine göre uzmanlar endometrioması olan kadınlara, cerrahi sonrası over fonksiyonlarının azalabileceğini ve over kaybının olabilme ihtimalini anlatmalılar. Eğer kadının önceden over cerrahi hikayesi varsa, cerrahi kararı dikkatlice düşünülerek alınmalıdır. | GPP |

|  |  |
| --- | --- |
| AFS/ASRM evre III/IV endometriozisi olan infertil kadınlarda, uzmanlar spontan gebelik oranlarını artırmak için ekspektan tedaviye kıyasla operatif laparoskopi düşünebilirler (Nezhat, et al.9, 1989, Vercellini, et al., 2006a). | B |

Referanslar

Acosta AA, Buttram VC, Jr., Besch PK, Malinak LR, Franklin RR and Vanderheyden JD. A proposed classification of pelvic endometriosis. Obstet Gynecol 1973; 42:19–25.

Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Bianchi S, Vendola N and Candiani M. Conservative surgical treatment for severe endometriosis in infertile women: are we making progress? Obstet Gynecol Surv 1991; 46:490–498.

Chang FH, Chou HH, Soong YK, Chang MY, Lee CL and Lai YM. Efficacy of isotopic 13CO2 laser laparoscopic evaporation in the treatment of infertile patients with minimal and mild endometriosis: a life table cumulative pregnancy rates study. J Am Assoc Gynecol Laparosc 1997; 4:219–223.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian

endometriomata. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD004992 [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.]

Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR and Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD001398.

Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, Cavoli D, Jardon K, Rabischong B, Botchorishvili R, Pouly J, Mage G and Canis M. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. BJOG 2011; 118:292–298.

Nezhat C, Crowgey S and Nezhat F. Videolaseroscopy for the treatment of endometriosis associated with infertility. Fertil Steril 1989; 51:237–240.

Nowroozi K, Chase JS, Check JH and Wu CH. The importance of laparoscopic coagulation of mild endometriosis in infertile women. Int J Fertil 1987; 32:442–444.

Olive DL, Stohs GF, Metzger DA and Franklin RR. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 1985; 44:35–41.

Stepniewska A, Pomini P, Bruni F, Mereu L, Ruffo G, Ceccaroni M, Scioscia M, Guerriero M and Minelli L. Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. Hum Reprod 2009; 24:1619–1625.

Stepniewska A, Pomini P, Guerriero M, Scioscia M, Ruffo G and Minelli L. Colorectal endometriosis: benefits of long-term follow-up in patients who underwent laparoscopic surgery. Fertil Steril 2010; 93:2444–2446.

Vercellini P, Fedele L, Aimi G, De Giorgi O, Consonni D and Crosignani PG. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. Hum Reprod 2006a; 21:2679–2685.

Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R and Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? Am J Obstet Gynecol 2006b; 195:1303–1310.

3.3 Endometriozis ilişkili infertilitede cerrahiye yardımcı hormonal tedaviler

Anahtar soru

İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE CERRAHİ TEDAVİYE YARDIMCI OLARAK HORMONAL TEDAVİLER ETKİLİ MİDİR?

Klinik kanıt

Furness ve meslektaşlarının yaptıkları bir cochrane derlmesinde kist,ağrı ve infertilitenin tedavisinde preoperatif ve postoperatif hormonal tedavinin rolü değerlendirlmiştir (Furness, et al., 2004).

Bu çalışmalar infertiliteyi içeren sonuçları değerlendirmemesine rağmen, derleme preoperatif hormonal tedaviyi inceleyen iki çalışma içermektedir.

Meta-analiz, infertil populasyonda postoperatif hormonal tedavi ile ilgili 420 hastayı içeren 8 çalışma içermektedir. Postoperatif tedavi edilen hastalarda gebelik oranlarında artış olmamıştır (risk ratio (RR) (95% CI) 0.84 (0.59–1.18)). Endometriosis ilişikili infertlitede tek başına hormonla tedavinin etkinliğinin olmaması şaşırtıcı değildir (see section 3.1).

Sonuçlar ve değerlendirmeler

Postoperatif medikal tedavi için, bir Cochrane derlemesinde kanıtlar özetlenmiştir (çoğu düşük kalite çalışmalardır). Aynı derlemede,infertilitede preoperatif hormonal tedavinin, cerrahi sonrası etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamıştır. İnfertiliteyi düzeltmede hormonal tedavilerin cerrahi yapılmadan etkili olmaması ve yan etkilerinin olması nedeniyle fertiliteyi düzeltmek için pre-veya postoperatif hormonal tedaviler önerilmemektedir. Sonuç olarak, dahil edilen çalışmaların kalitesi ile ilgili kısıtlamalara rağmen, endometriozise bağlı infertilite için cerrahi yapılan kadınlarda postoperatif hormonal tedavi kullanımını destekleyen kanıt yok gibi görünmektedir.

Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| Endometriozisi olan infertil kadınlarda, GDG, uygun kanıt olmadığı için, uzmanların spontan gebelik oranlarını düzeltmek için cerrahi öncesi yardımcı hormonal tedavi reçete etmemesini önermektedir. | GPP |

|  |  |
| --- | --- |
| Endometriozisi olan infertil kadınlarda, uzmanlar spontan gebelik oranlarını iyileştirmek için cerrahi sonrası yardımcı hormonal tedavi reçete etmemeliler (Furness, et al., 2004). | A |

Referanslar

Furness S, Yap C, Farquhar C and Cheong YC. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery.

Cochrane Database Syst Rev 2004:CD003678. [New search for studies, and content updated (no change to conclusions), published in Issue 1, 2011.]

3.4 Endometriozise bağlı infertilite tedavisinde medikal olmayan tedavi stratejileri

Anahtar soru

ENDOMETRİOZİSE BAĞLI İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE ETKİLİ DİĞER TEDAVİ STRATEJİLERİ NELERDİR?

Klinik kanıt

Tamamlayıcı ve alternatif tıp sağlıklı olmak ve bunu sürdürmek konusunda gün geçtikçe artarak kullanılmaktadır (Harris and Rees, 2000).Tamamlayıcı ve alternatif tıp örnekleri akupunktur, meditasyon, masaj ve bitkisel ilaçlardır. Endometriozis alanında,tamamlayıcı ve alternatif tıbbın etkinliği için yapılmış çoğu çalışma düşük kalitedir (Chan, 2008).Bunun da ötesinde, endometriozis ilişkili infertilite için tedavi stratejileri olarak kullanılanrekreasyonel ilaçların, fiziksel egzersizin, davranışsal ve psikolojik tedavinin muhtemel yararları hakkındaki raporlareksiktir.

Bu yüzden, endometriozis ilişikili infertilite tedavisinde tamamlayıcı ve alternatif tıbbın rolünü inceleyen iyi kalite randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatür araştırmalarına dayalı olarak, antioksidan tedaviler (Agarwal, et al., 2005), Çin bitkisel ilaçlar (Burks-Wicks, et al., 2005, Xu, et al., 2003, Zhou and Qu, 2009), akupuntkur (Gerhard and Postneek, 1992) ve manüel fizik tedavi (Wurn, et al. , 2008) gelecekteki çalışmalarda göz önüne alınabilecek müdahaleler olabilir.

Sonuçlar ve değerlendirmeler

Endometriozis ilişikili infertilitede tedavi olarak kullanılan tamamlayıcı ve alternatif terapiler üzerinde geniş literatür araştırması yürütüldü. Arama terimleri şunları içermektedir; sinir blokajları, nöromodulatörler, transkutanöz elektriksel sinir stimulasyonu, akupunktur, davranışsal terapiler, besin takviyeleri (diyet takviyeleri,vitaminler, mineralleri.. içermekte), uzman hasta programları, rekreasyonel ilaçlar, refleksoloji, homeopati, psikolojik terapi, Geleneksel Çin Tıbbı, bitkisel ilaçlar, spor ve egzersiz. Endometriozisi olan kadınlarda infertiliteyi düzeltmek için farklı tip besin takviyelerinin, tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin faydalı etkileri ile ilgili hiç kanıt bulamadık. Ama yinede, endometriozisi olan kadınlar, hayat kalitesini artırmak, hastalıkla ve geleneksel tedavilerle başa çıkmak için, geleneksel medikal ve/veya cerrahi tedaviye ek olarak bu terapileri sıklıkla kullanmaktalar.

Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| GDG, endometriozis ilişkili infertilite tedavisindebesin takviyeleri, tamamlayıcı ve alternatif tıp kullnamını önermemektedir, çünkü potansiyel fayda ve zararları net değildir. Ama yinede GDG, tamamlayıcı ve alternatif tıp arayan bazı kadınların bundan fayda sağladığını kabul etmektedir. | GPP |

Referanslar

Agarwal A, Gupta S and Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol 2005; 3:28.

Burks-Wicks C, Cohen M, Fallbacher J, Taylor RN and Wieser F. A Western primer of Chinese herbal therapy in endometriosis and infertility. Womens Health (Lond Engl) 2005; 1:447–463.

Chan E. Quality of efficacy research in complementary and alternative medicine. JAMA 2008; 299:2685–2686.

Gerhard I and Postneek F. Auricular acupuncture in the treatment of female infertility. Gynecol Endocrinol 1992; 6:171–181.

Harris P and Rees R. The prevalence of complementary and alternative medicine use among the general population: a systematic review of the literature. Complement Ther Med 2000; 8:88–96.

Wurn BF, Wurn LJ, King CR, Heuer MA, Roscow AS, Hornberger K and Scharf ES. Treating fallopian tube occlusion with a manual pelvic physical therapy. Altern Ther Health Med 2008; 14:18–23.

Xu X, Yin H, Tang D, Zhang L and Gosden RG. Application of traditional Chinese medicine in the treatment of infertility. Human Fertil (Camb) 2003; 6:161–168.

Zhou J and Qu F. Treating gynaecological disorders with traditional Chinese medicine: a review. Afr J Tradit Complement Altern Med 2009; 6:494–517.

65-73 Yard. Doç Dr. Meryem EKEN

4. TIBBİ YARDIMLA ÜREME

Giriş

Bu bölümde, tıbbi yardımla üreme ve destekli üreme teknolojisi ile ilgili terimleri Dünya Sağlık Örgütü Uluslar arası Destekli Üreme Teknolojisi Denetleme Komitesi (WHO ICMART) tanımlarına göre kullandık (Zegers-Hochschild, ve ark., 2009).

Tıbbi yardımla üreme (MAR), “ovülasyon indüksiyonu, kontrollü over stimülasyonu, ovulasyon tetikleme, ART [destekli üreme teknolojisi] prosedürleri yoluyla ve eş/partnerin veya donörün sperminin intrauterin,intraservikal ve intravajinal inseminasyonu ile oluşan üreme” olarak tanımlanmaktadır. Bu sebeple, MAR intrauterin inseminasyon ve destekli üreme teknolojisini kapsamaktadır.

Destekli üreme teknolojisi (ART); “gebelik durumu oluşturmak için insan oositlerinin ve sperminveya embriyonun in vitro şekilde müdahale edilmesiyle yapılan tüm tedavi ve prosedürlerdir. Bunlarla sınırlı olmaksızın, bunun içerisinde in vitro fertilizasyon ve embriyo transferi, gamet fallop içi transferi, zigot fallop içi transferi, tubal embriyo transferi, gametve embriyo kriyoprezervasyonu, oosit ve embriyo nakli ve gestasyonel taşıyıcılık bulunmaktadır. ART bir kadının eşinden veya sperm donöründen alınan spermle destekli inseminasyonu (yapay döllenme) kapsamaz.”

İntrauterin inseminasyon (İUİ), özellikle minimal veya hafif evrede olan endometriyoza bağlı intertilitede çiftlerin tedavisinde kullanılmıştır. Etkinliği ve açıklanamayan infertilite çiftlerindeki karşılaştırmalı sonuçları tartışılmaktadır.

Orta dereceli veya şiddetli endometriyozu olan kadınların büyük bir kısmı gebe kalmaya karar verdiklerinde ART’ye ihtiyaç duyacaktır. Hastalığın, eğer varsa, son durumdaki etkisi ve tedavinin detaylarının sonuçları önemli konulardır.

Bu bölümün ikinci kısmında, endometriyozu olan kadınlarda ART uygulamasından önce medikal veya cerrahi tedavinin gebelik ihtimalini ve canlı doğum oranını arttırıp arttırmayacağı tartışılmaktadır.

**Kaynakça**

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, van der Poel S, The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009; **24**:2683–2687.

4.1 Endometriyozisli kadınlarda tıbbi yardımla üreme

Anahtar soru

TIBBI YARDIMLI ÜREME ENDOMETRIYOZA BAĞLI İNFERTİLİTEDE ETKİLİ MİDİR?

*4.1.1 Endometriyozisi olan kadınlarda intrauterin inseminasyon*

Klinik Delil

Kontrollü over stimülasyonun (KOS) gonadotropin ve intrauterin inseminasyon (İUİ) ile tepkisi, 53’ü tedavi gören 50’si gebe takip grubunda minimal ve hafif endometriyozu olan 103 çiftin katıldığı randomize kontrollü çalışmada ölçülmüştür. Canlı doğum oranı, tedavi altındaki çifterde kontrol grubundan 5.6 kat daha fazlaydı (95% CI 1.18-17.4) (Tummon, ve ark., 1997). Başlangıçta randomize ve sonrasında uzunlamasına araştırmaya dönüşen bir çalışmada ise, Nulsen ve arkadaşları,gonadotropinler + IUI ile yalnızca ürin LH-süreli İUİ’yi karşılaştırmışlardır. Minimal ve hafif endometriyozu olan 57 çiftte, gebelik oranı (PR) yalnızca İÜİ olanlardan 5.1 kat fazla olarak bildirilmiştir (95% CI 1.1–22.5) (Nulsen, ve ark., 1993).

Minimal ve hafif endometriyozu olan infertil çiftler sebebi bilinmeyen infertilitesi olan çiftlerden farklı davranışlar mı sergiliyorlar? Bir kohort çalışmasında, Omland ve arkadaşlarıaçıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde (119 çift) veya minimal veya hafif endometriyozu olan çiftlerde (49 çift, yalnızca tanısal laparoskopi) klomifen sitrat+ HMG/FSH’in bir döngüsünü eş tarafından yapay inseminasyon ile HMG/FSH (intraperitoneal inseminasyon ile veya olmadan İUİ)karşılaştırdılar. PR, sırasıyla 33.6 ve 16.3% oranındaydı (p<0.05) (Omland, ve ark., 1998). Bir vaka kontrol çalışması çalışmasında, COS + homolog inseminasyondan sonraki PR değerleri açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda olduğu kadar cerrahi tedavinin ilk 6 ayında minimal ve hafif endometriyozu olan kadınlarda da yüksekti. (PR/döngü 20 vs. 20.5%) (Werbrouck, ve ark., 2006).

Randomize kontrollü bir çalışmada, Kim ve arkadaşlarıİÜİ öncesi 80 kadında (endometriyozun her evresi) COS’ta GnRH agonist ileuzun protokolun (LP) ve ultra uzun protokolun (ULP) karşılaştırmasını yapmıştır. Minimal veya hafif endometriyozu olan kadınlarda protokoller arasında klinik PR oranında bir farklılık saptanmamıştır. ULP grubunda (50.0% (10/20)) III veya IV evredeki endometriyozu olan kadınlarda her döngüdeki klinik PR, LP grubuna kıyasla(19.0% (4/21)) anlamlı derecede daha yüksekti (Kim, ve ark., 1996). Donör spermiyle yapay insemisyonun sonucunda minimal endometriyozun önemi açıkça belli değildir.Klasik çalışmalar negatif bir etkisi olduğunu ortaya atarken çift-kör kohort bir çalışmada(minimal endometriyozu olan 24 kadın, endometriyozu olmayan 51 kadın) gebelik oranları sırasıyla 8.6 ve 13.3% (her donör spermiyle yapay insemisyon döngüsü başına) ve 37.5 ve 51.0% (kadın başına) olarak görülmüştür. Ancak çalışmaya dahil edilen hasta sayısı hesaplanan örneklemden azdır (Matorras, ve ark., 2010).

**Sonuç ve Genel Hususlar**

Minimal veya hafif endometriyozu olan kadınlarda, kontrollü over stimülasyonu ile İUİgebe takip yöntemine kıyasla canlı doğum oranını arttırmada etkili olabilir. Ayrıca kontrollü over stimülasyonu ile İUİ, gebelik oranını arttırmada tek başına İUİ’den daha etkili olabilir ve açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda olduğu kadar cerrahi tedavinin ilk 6 ayında minimal ve hafif endometriyozu olan kadınlarda da etkisi görülebilir.

**Tavsiyeler**

AFS/ASRM I/II evre endometriyozu olan kadınlarda, klinisyenler canlı doğum oranını arttırdığından gebe takibi yerine kontrollü over stimülasyonu ile intrauterin inseminasyon uygulayabilirler (Tummon, ve ark., 1997).

C

AFS/ASRM I/II evre endometriyozu olan kadınlarda, klinisyenler canlı doğum oranını arttırdığından yalnızca intrauterin inseminasyon yerine kontrollü over stimülasyonu ile intrauterin inseminasyon uygulayabilirler (Nulsen, ve ark., 1993).

C

AFS/ASRM I/II evre endometriyozu olan kadınlarda, klinisyenler kontrollü over stimülasyonu ile intrauterin inseminasyonu gebelik oranları açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda benzer olduğundan cerrahi tedaviden sonraki ilk 6 ayda uygulamayı tercih edebilirler (Werbrouck, ve ark., 2006).

C

GDG,özellikle tubal fonksiyonda bir sorun varsa veya erkek infertilitesi söz konusuysa ve/veya diğer tedaviler başarısız sonuçlandıysa endometriyozla ilişkili intertilitede destekli üreme teknolojisinin kullanımını öneriyor.

GPP

**Kaynakça**

Kim CH, Cho YK and Mok JE. Simplified ultralong protocol of gonadotrophin-releasing hormone agonist for ovulation induction with intrauterine insemination in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1996; 11:398–402.

Matorras R, Corcóstegui B, Esteban J, Ramón O, Prieto B, Expósito A and Pijoan JI. Fertility in women with minimal endometriosis compared with normal women was assessed by means of a donor insemination program in unstimulated cycles. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203:345e1–e6.

Nulsen JC, Walsh S, Dumez S and Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993; 82:780–786.

Omland AK, Tanbo T, Dale PO and Abyholm T. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13:2602–2605.

Tummon IS, Asher LJ, Martin JS and Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:8–12.

Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C and D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006; 86:566–571.

**4.1.2 Endometriyozu olan kadınlarda destekli üreme teknolojisi**

Klinik delil

IVF/ICSI’den sonraki başarı oranıyla endometriyozun ilişkisi:

Doğal döngü IVF’nin (over stimulasyonu olmadan) sonuçlarını değerlendiren küçük bir kohort çalışmasında, her başlatılan döngü, her başarılı oosit alımı ve her embriyo transferi için klinik PR,endometriyoz ve tubal faktör çiftlerinde benzer ve açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerden anlamlı derecede yüksekti (Omland, ve ark., 2001).

Sistematik bir incelemede IVF tedavisi (over stimulasyonu ile) gören endometriyozu olan kadınlarda gebelik oranları tubal infertilitesi olan kadınlara göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (Barnhart, ve ark., 2002). İncelemeye 22 çalışma dahil edilmiştir ve bu çalışmalarda endometriyozu olan kadınlarda 2,377 ve hastalığı taşımayan kadınlarda ise 4,383 döngü ele alınmıştır. Karıştırıcı değişkenleri hesaba kattıktan sonra, I/II evrede olan kadınlardaki PR oranları tubal faktörü olan kadınlardan anlamlı derecede farklı bulunmamıştır (OR (%95 CI) 0.79 (0.60–1.03)). Ancak III/IV evrede olan kadınlardaki PR oranları tubal faktöre kıyasla anlamlı derecede düşüktü (OR 0.46 (0.28–0.74)) (Barnhart, ve ark., 2002).

Bu alandaki tek sistematik inceleme bu olup sonuçların yorumlanması konusunda dikkatli olunmalıdır. Çünkü araştırma süreci Ocak 1980 ile Mayıs 1999 arasındaydı (farklı ilaçların kullanıldığı ve teknik durumların önemli derecede farklı olduğu zaman dilimi), IVF’yi başlatmadan önce medikal veya cerrahi tedavi için bir düzeltme yapılmamış ve gebelik bulunabilir HCG olarak değerlendirilmiştir. Buna ek olarak, GDG bazı büyük veritabanlarında endometriyozun gebelik oranlarını ters yönde etkilemediğini belirtmektedir [Örneğin; Destekli Üreme TeknolojisiTopluluğu (SART) ve İnsan Fertilizasyon ve Embriyoloji Yetkisi (HFEA)].

Minimal ve hafif endometriyozu ve endometriyomu olan 246 kadını ele alan randomize kontrollü bir çalışma, GnRH antagonist ile COS sonrası implantasyon oranı ve klinik PR’ın GnRH agonist protokole kıyasla düşük olmadığını göstermiştir (Pabuccu, ve ark., 2007).

Derin endometriyozun IVF/ICSI’un etkinliğindeki muhtemel rolünü belirlemeye çalışan iki çalışma çelişkili sonuçlar bildirmiştir.

*Endometriyozisi olan kadınlarda IVF/ICSI için over stimulasyonun riskleri:*

Endometriyozu olan ve MAR tedavilerine tabi tutulan kadınlarda hastalığın nüks oranını ölçen dört çalışma bulunuyor.Farklı nüks kriterleri ve farklı takip zamanları olmasına rağmen hepsi IVF/ICSI için gonadotropin over stimulasyonunun hastalığın nüks oranının artmasıyla ilişkili olmadığı sonucuna varmıştır (Benaglia, ve ark., 2011, Benaglia, ve ark., 2010, Coccia, ve ark., 2010, D'Hooghe, ve ark., 2006).

Endometriyomu olan 214 kadının antibiyotik profilaksisi altında IVF/ICSI için oosit aldırdığı bir süreçte, pelvis apsesi bildirilmemiştir (Benaglia, ve ark., 2008).

Sonuç ve Genel Hususlar

IVF/ICSI sonrası başarı oranında endometriyozun rolüne dair tutarsızlık gözlemlenmektedir. IVF/ICSI sonrası PR oranları III ve IV evre endometriyozu olan hastalarda tubal faktörlü hastalara kıyasla daha düşük olarak bildirilmiştir. GnRH antagonist protokolü, minimal ve hafif endometriyozu ve endometriyomu olan kadınlarda GnRH agonist protokolüne göre aşağıda kalmayabilir. IVF/ICSI etkinliğinde derin endometriyoz ile ilgili bir delil bulunmamıştır.

Endometriyozu olan kadınlar IVF/ICSI için over stimulasyonu sonrasında artmış kümülatif endometriyoz tekrarlamasına dair bir kanıt yoktur.

Endometriyomu olan kadınlarda oosit alımında antibiyotik profilaksisi kullanımı makul görünen bir karardır.

**Tavsiyeler**

GDG özellikle tubal fonksiyonda bir sorun varsa veya erkek infertilitesi söz konusuysa ve/veya diğer tedaviler başarısız sonuçlandıysa endometriyozla ilişkili intertilitede destekli üreme teknolojilerinin kullanımını önermektedir.

GPP

Kümülatif endometriyoz nüks oranları IVF/ICSI için kontrollü over stimulasyonundan sonra artmadığından klinisyenler endometriyozu olan infertil kadınlarda ameliyat sonrası destekli üreme teknolojilerini içeren tedavi uygulayabilirler (Benaglia, ve ark., 2011, Benaglia, ve ark., 2010, Coccia, ve ark., 2010, D'Hooghe, ve ark., 2006).

C

Endometriyomu olan kadınlarda, folikül aspirasyonundan sonra ovaryan abse riski az olmasıyla birlikte klinisyenleroosit alımında antibiyotik profilaksisi kullanabilirler (Benaglia, ve ark., 2008).

Kaynakça

Barnhart K, Dunsmoor-Su R and Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; **77**:1148–1155.

Benaglia L, Somigliana E, Iemmello R, Colpi E, Nicolosi AE and Ragni G. Endometrioma and oocyte retrieval-induced pelvic abscess: a clinical concern or an exceptional complication? *Fertil Steril* 2008; 89:1263–1266.

Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G and Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod* 2011; 26:2368–2372.

Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, Benedetti F, Iemmello R, Vighi V, Santi G and Ragni G. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148:49–52.

Coccia ME, Rizzello F and Gianfranco S. Does controlled ovarian hyperstimulation in women with a history of endometriosis influence recurrence rate? *J Womens Health* 2010; **19**:2063–2069.

D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C and Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006; **86**:283–290.

Omland AK, Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Abyholm T and Tanbo T. Natural cycle IVF in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2001; 16:2587–2592.

Pabuccu R, Onalan G and Kaya C. GnRH agonist and antagonist protocols for stage I-II endometriosis and endometrioma in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2007; 88:832–839.

**4.2 Endometriyozu olan kadınlarda ART ile tedaviye yardımcı tıbbi terapiler**

Anahtar soru

ENDOMETRİYOZ İLİŞKİLİ İNFERTİLİTEDE ART İLE TEDAVİYE YARDIMCI TIBBI TERAPİLER ETKİLİ Mİ?

Klinik delil

Tıbbi yardımla üremenin (MAR) endometriyoz ilişkili infertilitenin tedavisindeki rolü önceki bölümde tartışılmış ve açıkça belirtilmiştir.Birçok randomize olmayan çalışma sonrasında, MAR öncesi endometriyozun tıbbi tedavisi artan oosit kalitesi veya endometrial alıcılık sayesinde daha iyi bir sonuca götürebileceği ortaya atılmıştır. GnRHa tedavisi ile ilgili spesifik soru bir Cochrane incelemesinde ele alınmıştır (Sallam, ve ark., 2006); diğer tıbbi terapiler tamamen incelenmemiştir. Bu incelemede toplam 228 hasta içeren üç ayrı çalışma düşünülmüştür. Yazarlar çalışmaların kalitesinin iyi olmadığını ve bu nedenle metodolojik sapma riskinde olduklarını belirtmiştir. Sonuç olarak, sonuç kısmında güncel destekli üreme yöntemlerini kullanan yüksek kaliteli randomize çalışmalara gerek olduğunu söylemişlerdir. Ancak endometriyozu olan kadınlarda GnRHa ile 3-6 ay kadar klinik dovnregülasyonun klinik gebelik olasılığını 4 kattan fazla arttırdığı kanısına varmışlardır. Canlı doğum olasılığı da artar; ancak bu sonucun ehemmiyeti bu sonuca varan tek çalışmanın düşük kalitesi nedeniyle güvenilir değildir. Bu inceleme ve içerdiği çalışmalar müdahalenin muhtemel ters etkilerine değinmekten kaçınmış ve özellikle düşük oranlarını, çoklu gebelik oranlarını ve dış gebelik oranlarını göz önünde bulundurmamıştır.

Sonuç ve Genel Hususlar

ART öncesinde endometriyozun tıbbi tedavisinin fertilite tedavisi sonuçlarını iyileştirmede etkili olup olmadığı sorusu yüksek kaliteli bir Cochrane incelemesinde değerlendirilmiştir. Dahil edilen deliller açısından ise, çalışmaların sayısı, hasta sayısı ve kullanılan çalışmaların kalitesinin düşük olduğu belirtilmelidir. Ancak bu çalışmaların sonuçları aynı doğrultudadır: endometriyozu olan kadınlarda GnRH agonistlerinin ART sonucuna iyi bir etkisi olmuştur. Bu nedenle aşağıdaki B seviyesindeki tavsiye hazırlanmıştır.

**Tavsiye**

Klinisyenler, endometriyozu olan infertil kadınlarda klinik gebelik oranlarını yükseltmek için destekli üreme teknolojileri ile tedavinin 3-6 ay öncesinde GnRH agonist reçetesi yazabilirler (Sallam, ve ark., 2006).

B

Kaynakça

Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S and Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004635. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 1, 2010.]

4.3 Endometriyozu olan kadınlarda ART ile tedaviye yardımcı cerrahi terapiler

Anahtar soru

ART İLE TEDAVİDEN ÖNCE ÜREME SONUÇLARINI ARTTIRMAK İÇİN AMELİYAT YAPILMALI MI?

3.2. bölümde de bahsedildiği gibi ameliyat endometriyozu olan kadınlarda spontan gebelik oranlarına pozitif bir etkide bulunabilir. Bu nedenle ART ile tedavi öncesinde endometriyozun cerrahi tedavisinin üreme sonucunu iyi yönde etkileyeceği düşünülebilir.

Bu bölümART öncesi peritoneal endometriyoz için, over endometrium (ablasyon, sistektomi, aspirasyon) için ve derin endometriyoz için cerrahi tedavi olarak alt bölümlere ayrılmıştır.

4.3.1 Peritoneal endometriyozu olan kadınlarda ART ile tedavi öncesi cerrahi

Klinik delil

Bir retrospektif kohort çalışma peritoneal endometriyoza cerrahi tedavinin etkisi konusunda cerrahinin ART’ın başarını arttırabileceğini bildirmiştir. Minimal ve hafif endometriyozu olan 399 kadının olduğu bir grupta, tüm görünürendometriyozART öncesinde tamamen alınmıştır. Kontrol grubunda ise (262 kadın) yalnızca tanısal laparoskopi uygulanmıştır.ART öncesi ameliyatın gerçekleştiği grupta anlamlı derecede implantasyon, gebelik ve canlı doğum oranları bulunmuştur. Üstelik araştırmacılar ART öncesi endometriyozun cerrahi yollarla alınmasıyla ilk gebeliğe daha kısa zaman ve daha yüksek kümülatif gebelik oranı bildirdiler (Opoien, ve ark., 2011). Ancak bu, ART tedavisinin sonucunun daha iyi olması için yalnızca peritoneal endometriyozu teşhis etmek ve sonrasında tedavi etmek amacıyla tüm asemptomatik kadınlarda laparoskopi uygulamak gerektiği anlamına gelmez.

Sonuç ve Genel Hususlar

Minimal ve hafif endometriyozu olan kadınlarda ART ile tedavi öncesi cerrahi ile ilgili delil orta kalitede bir delildir ve aşağıdaki tavsiyeye ulaştırır:

**Tavsiye**

Destekli üreme teknolojileri ile tedavi öncesinde laparoskopi uygulanan AFS/ASRM I/II evre endometriyozu olan infertil kadınlarda klinisyenler, yararı tamamen ortaya konulmamış olsa da canlı doğum oranını arttırmak amacıyla endometriyozun ameliyatla tamamen alınmasını seçmeyi düşünebilirler (Opoien, ve ark., 2011).

Kaynakça

Opøien HK, Fedorcsak P, Byholm T and Tanbo T. Complete surgical removal of minimal and mild endometriosis improves outcome of subsequent IVF/ICSI treatment. *Reprod Biomed Online* 2011;23:389–395.

**4.3.2 Over endometrioma olan kadınlarda ART ile tedavi öncesi cerrahi**

Klinik delil

Kistlerde cerrahi tedavi konusunda 312 kadını kapsayan dört randomize çalışma üzerine yapılan Cochrane incelemesi ART öncesi laparoskopik aspirasyonun veya endometriyom sistektominin klinik gebelik oranı açısından gebelik takibine olumlu etkisi olduğuna dair bir delil olmadığı sonucuna varmıştır (Benschop, ve ark., 2010).

Başka bir sistematik inceleme bu sonucu desteklemekle birlikte eksizyonun endometriyomun and ağrının nüksetmesi ve spontan gebelik açısından drenajdan daha olumlu olduğunu belirtmiştir (Hart, ve ark., 2008). Daha küçük kohort çalışmalar kısmen zıt sonuçlar göstermiştir. Bir kohort çalışmasında, kist duvarı vaporizasyonunun IVF sonucunu olumsuz etkilemediği kanısına varılmıştır (Donnez, ve ark., 2001). Küçük endometriotik kistlerin ART öncesi alınıp alınmaması gerektiği sorusuna cevap vermek için daha fazla randomize kontrollü çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Sonuç ve Genel Hususlar

Unilateral endometriyomları olan kadınlarda ART öncesi laparoskopikover sistektomidöngü sonucunu iyileştirmede etkili olmayabilir. Bu sonuç birkaç çalışmadan alınmıştır ancak sonuçların yorumlanmasındaki sınırlı tutarlılık nedeniyle zayıf bir sonuçtur. Gebelik oranında fark olmamasına bağlı olarak bazı yazarlar, sistektomiyi tavsiye ederken diğerleri over rezervi üzerindeki olası zararlı etki nedeniyle ameliyata dikkatle yaklaşılmasını öneriyor.

Over endometrioma olan kadınlarda ağrı için cerrahi üzerine klinik delilve tavsiyeler 2.4d bölümünde tartışılmıştır.

**Tavsiyeler**

3cm’den fazla endometriyomu olan infertil kadınlarda destekli üreme teknolojileri ile tedaviden önce sistektominin gebelik oranlarını arttırdığına dair kanıt yoktur (Benschop, ve ark., 2010, Donnez, ve ark., 2001, Hart, ve ark., 2008).

A

3cm’den fazla endometriyomu olan kadınlarda, GDG klinisyenlere endometriyoz ilişkili ağrı veya foliküllere ulaşabilme konularında olumlu etki sağlaması açısından destekli üreme teknolojileri ile tedaviden önce sistektomiyi düşünmelerini önerir.

GPP

GDG klinisyenler endometriyomu olan kadın hastalara ameliyat sonrasındaki over fonksiyonda azalmave overin olası kaybı riskleri konusunda danışmasını önerir. Kadın hasta daha önceden yumurtalık ameliyatı geçirdiyse ameliyat kararı dikkatli verilmelidir.

GPP

Kaynakça

Benschop L, Farquhar C, van der Poel N and Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD008571.

Donnez J, Wyns C and Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001;76:662-665.

Hart RJ, Hickey M, Maouris P and Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD004992. [Edited (no change to conclusions), published in Issue 5, 2011.]

**4.3.3 Derin endometriyozu olan kadınlarda ART ile tedavi öncesi cerrahi**

Klinik delil

Derin endometriyoz için cerrahi tedavi yaygın olarak infertiliteden ziyade ağrı nedeniyle uygulanmaktadır. Derin endometriyozu olan kadınların ART öncesi ameliyat veya direkt ART’yi seçebildiği bir kohort çalışması, ameliyat ve ART seçeneğinde daha yüksek gebelik oranı bildirmektedir (Bianchi, ve ark., 2009). Ancak canlı doğumların sayısı gruplar arasında farklılık göstermedi. Başka bir kohort çalışmasında derin endometriyozu olan kadınlarda ART öncesi ameliyatın olumlu bir etkisi bulunmamıştır (Papaleo, ve ark., 2011).

Sonuç ve Genel Hususlar

Literatürde, endometriyozu olan infertil kadınlarda üreme sonuçlarını geliştirmek için ART öncesi derin nodüler lezyonlara cerrahi eksizyon uygulanmasını öneren bir delil yoktur. Ancak böyle kadın hastalar genellikle ağrı çektiklerinden cerrahi tedavi gereksinimi duymaktadırlar.

Komplikasyon oranları da dahil olmak üzere derin endometriyozu olan kadınlarda ağrı için cerrahi ile ilgili daha fazla bilgi 2.4e bölümünde tartışılmıştır.

**Tavsiye**

Endometriyoz ilişkili infertilitesi olan kadınlarda destekli üreme teknolojileri ile tedaviden önce derin nodüler lezyonlara cerrahi eksizyon uygulanmasının etkinliği reprodüktif sonuçlar açısından açıkça ortaya konulmamıştır (Bianchi, ve ark., 2009, Papaleo, ve ark., 2011).

C

Kaynakça

Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL and Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; **16**:174–180.

Papaleo E, Ottolina J, Viganò P, Brigante C, Marsiglio E, De Michele F and Candiani M. Deep pelvic endometriosis negatively affects ovarian reserve and the number of oocytes retrieved for in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; **90**:878–884.

**Yard. Doç Dr. Özkan Özdamar**

**5. ENDOMETRİOZİSİ OLAN KADINLARDA MENOPOZ**

GİRİŞ

Hormonal tedavi menopoz semptomlarından şikayetçi kadınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Endometriyozis östrojen bağımlı bir hastalık olduğundan, endometriyozis hikayesi olan ve menopoz semptomları olan kadınlarda hormonal tedavi kullanımı rezidü hastalığı aktive edebilmekte ve yeni lezyonlar üretebilmektedir. Fakat bu kadınlarda hormonal tedavi öncesinde GnRH analogları ile medikal tedavive/veya erken yaşlardaki bilateral ooferektomiden kaynaklanan uzun dönem hipoöstrojenizm sonuçlarını kötüleştirebilir. Menopoz semptomları görülen endometriyozis öykülü kadınlardahormonal tedavi rejimi uygulanması ve endometriyozisin malign transformasyon potansiyeli tartışılan diğer ilişkili konulardır.

***Kilit Soru***

ENDOMETRİYOZİS HİKAYESİ OLAN KADINLARDA MENOPOZ SEMPTOMLARI NASIL TEDAVİ EDİLMELİ?

**Klinik Kanıtlar**

Literatür verileri, bilateral ooferektomi yapılan hastalardaki endometriyozis lezyonlarının ve ağrının rekürrensiyle ilişkili 2 randomize kontrollü çalışmayı içeren sistematik araştırmayı işaret etmektedir (Al Kadri, et al, 2009) İlkinde, 10 hasta düzenli transdermal östrojen plus,siklik oral progestin aldı, ve 11’i tibolone aldı. 12 ay sonra, ilk gruptaki 4 hasta ve ikincisindeki 1 hasta dayanılabilir pelvık ağrı tarifledi.ikinci çalışmada, 115 hasta düzenli transdermal östrojen plus siklik oral progesteron aldı, 57’si hormonal tedavi almadı. 45 ay sonra, transdermal tedavi edilen ve edilmeyen 4 hastanın ağrı sıklığı raporlandı. Araştırmacılar, kontrol grubundaki ve tedavi edilen 115 hastadan 2 ‘sinde endometriyozisin tekrarladığını buldu.( 2 hasta yeniden opere edildi.) İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı, fakat araştırmacılar rezidü hastalığın rekürrens için risk faktörü olduğunu belirtti.

İlgili araştırmaların hiçbirinde malign transformasyon veya mortalite bildirilmedi.

Hormonal replasman tedavi rejimi için mevcut veri yok. Ektopik endometriyal doku hakkındaki temel bilgiler göz önünde tutulursa östrojen içeren tedavi alan hastalarda sürekli kombine östrojen progesteron rejimi kullanımı önerilebilir gözükmektedir. Çalışmalar gösteriyor ki karşılanmamış östrojenin vki yüksek endometriyozisli hastlarda overyan malignite risk faktörü olduğunu gösteren veriler sınırlı.

Cerrahi menapoz sonrası hormonal tedaviye ideal başlam a zamanı bilinmemekte, ve bu konudaki kararlar mevcut kanıtların temelınde yapılamamaktadır.

Bu şartlarda non-hormonal farmokolojık tedavilerin kullanımının olası sonuçlarıyla ilgili bilgi bulunmamaktadır.

SONUÇ VE TARTIŞMALAR

Hormon replasman tedavisinin ağrı ve/ veya hastalık rekürrensiyle sonuçlanabilme olasılığını ekarte etmek mümkün olmadığı sonucuna vardığımız gibi, bu literatürdeki kanıtlar, ağır semptomatik kadınlardaki menopoz semptomplarını rahatlatmak amacıyla uygulan bu tedaviyi dışlamak için de yeterli değildir.

Hormon replasman tedavisi alan menopozdaki endometriyozisli hastalardaki rekürrens ile ilgili güçlü kanıt bulamadık. Genel olarak, farklı arastırmalar farklı rejımler kullanmıştır

Ayrıca bu literatür hem cerrahi menopoz hem doğal menopoz sonrasında endometriyozisli kadınları içerdi,sonuncusu üzerinde hiçbir kanıt elde edilemedi. Cerrahi menopoz hakkındaki öneriler doğal menopoz ve endometriyozisli kadınları her iki hasta grubu arasındaki farklılıklar göz önünde bulundurularak tahmin edebildi.(örn; yaş,ani başlangıçlı menopoz semptomları)

Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| Endometriyozis nedeniyle cerrahi geçirerek menopoza girmiş kadınlarda, östrojen/progesteron tedavisi veya tibolone, menopozal semptomları tedavi etmede etkilidir.(Al Kadri,et al.,2009) | **B** |

|  |  |
| --- | --- |
| GDG,histerektomi sonrası postmenopozal kadınlarda ve endometriyozis öyküsü olanlardaklinisyenlerin karşılanmamış östrojen tedavisinden kaçınmasını önermektedir. Fakat, rezidü hastalığın malign transformasyonu ve nüksünden kaçınmanın teorik faydaları kombine östrojen/progesteron veya tibolone ile ilişkili artan sistemik risklere karşı dengeli olmalıdır. | **GPP** |

|  |  |
| --- | --- |
| GDG ,klinisyenlerin cerrahi menopoz sonrası endometriyozis öyküsü olan kadınların tedavisinde kombine östrojen/progesteron veya tibolone kullanımının en azından doğal menopoz yaşına kadar devam edilmesini önermektedir. | **GPP** |

Kaynakça

Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM and Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005997.

**ASEMPTOMATİK ENDOMETRİYOZİS**

Giriş

Asemptomatik endometriyozisin tanımı insidental olarak saptanan pelvik ağrı ve/ veya infertilite olmaksızın peritoneal, ovaryan veya derin endometriyozistir. Asemptomatik peritoneal endometriyozisin gerçek prevelansı bilinmemektedir, fakat laparoskopik sterilizasyon yapılan kadınların %3 ile 45’inde hastalık gözlenmektedir.(Gylfason ,et al 2010,b Rawson 1991)

İnsidental saptanan asemptomatik endometriyozis için cerrahi faydalı mı?

Klinik kanıt

Cerrahi eksizyon veya çıkarma (ve barsak, mesane,ureter ve kan damarları zedelenme riski) insidental saptanan endometriyozis için uygun değildir, çünkü hiçbir klinik çalışma bu zamana kadar cerrahinin faydasını göstermemiştir, dahası asemptomatik minimal hastalığın semptomatiğe dönüşme riski düşüktür. Buna rağmen, endometriyozisin diğer olası negatif sonuçlarından dolayı(fertiliteye etkisi, ovaryen kanser riskini arttırması)cerrahinin önerilebilmesi için rcts/cohort çalışmalarının yapılması gerekmektedir. (Pearce,2012)

Sonuç ve tartışmalar

Kanıt yetersizliğine dayanılarak, GDG cerrahi esnasında insidental saptanan asemptomatik endometriyozis için iyi pratik noktaları takip ederek ulaştı. GDGklinisyenlerin us taramalarında insidental olarak saptanan ovaryen kistlerin yönetiminde yerel klavuzları izlenmesini önermektedir.

Hastalığın doğal seyri bilinmemekle birlikte asemptomatik minimal hastalığın semptomatiğe dönüşmesi küçük bir risktir, GDG’nin genel görüşü klinisyenlerin görevi insidental saptanan endometriyozisli hastaların bilgilendirilmesidir.

Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| GDG hastalığın doğal seyri net olmadığından dolayı, cerrahi esnasında insidental saptanan asemptomatik endometriyozis için rutin cerrahi eksizyon veya ablasyon yapılmamasını önermektedir. | **GPP** |

|  |  |
| --- | --- |
| GDG klinisyenlerin, insidental saptanan endometriyozis hakkında kadınları ayrıntılı bilgilendirmesini ve tavsiyelerde bulunmasını önermektedir. | **GPP** |

**Kaynakça**

Gylfason JT, Kristjansson KA, Sverrisdottir G, Jonsdottir K, Rafnsson V and Geirsson RT. Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *Am J Epidemiol* 2010; 172:237–243.

Moen MH and Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. *Fertil Steril* 2002;78:773–776.

Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, Nagle CM, Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:385–394.

Rawson JM. Prevalence of endometriosis in asymptomatic women. *J Reprod Med* 1991; 36:513–515.

**ENDOMETRİYOZİSİN ÖNLENMESİ**

Giriş

Primer koruma sağlıklı, asemptomatik kadınları endometriyozis gelişiminden korumayı amaçlar.

Endometriyozisin nedenının bilinmemesinden dolayıprimer korumanın etkisi kısıtlıdır. Endometriyozisin risk faktörlerinden biri 1. Derece akrabada hastalığın görülmesidir, buna rağmen genetik geçiş bağlantısı hala bilinmemektedir. Endometriyozisli kadınların 1. Derece akrabalarında artan hastalık prevalansının bulunması, hastalarda ve aile bireylerinde endometriyozis gelişiminin nasıl önlenebileceği ile ilgili sorulara yol açmaktadır. Bu nedenle biz müdahale için literatür araştırmalarını uyguladık, endometriyozis gelişimine etki edebilmektedir, fakat kadınlar için endometriyozisle ilişkili artmış spesifik risk yoktur. Buna rağmen hastalık gelişimini önleyici müdahaleler bu kadınlarda faydalı olabilmektedir.

Kilit soru

Primer korumanın endometriyozis de rolü var mı?

Klinik kanıt

Endometriyozisi olmayan kadınlarla cerrahi endometriyozis tanısı olan kadınlar karşılaştırıldığında, mevcut oral kontraseptıf kullanımının endometriyozis gelişimine karşı koruyucu etkisi kanıtlanmıştır, fakat geçmişte veya herhangi bir zamanda kontraseptif kullanımın etkisi gözlenmemiştir. Buna rağmen, mevcut kullananlarda gözlemlenen koruyucu etkinin geçici ağrı baskılamasından dolayı cerrahi değerlendirmenin gecikmesiyle ilgili olabilmektedir.

Karışık değişkenler için düzenleme sonrası, premenapozal yüksek seviye aktiviteli (>42 met-saat/hafta) kadınlar ile düşük seviye aktiviteli (<3 met-saat/hafta) kadınlar karşılaştırıldığında endometriyozis insidansında az bir düşüş gözlemlendi. (Rate ratio (%95 CI ))0,89(0,77-1,03) 42 met-saat aktivite, 6 saat tempolu yürüyüş veya 8 saatlik bisiklete binmeye eşdeğerdir. Bu değerlendirme öncesinde ve şimdi infertilitesi olmayan katılımcılarla sınırlandırılmıştır.(p=0,002) inaktivite ile bağlantı görülmemiştir.

Sonuç ve tartışmalar

Endometriyozis ve primer koruma üzerine geniş çapta literatür taraması yaptık, ve endometriyozisin oluşumu, prevalansı ve gelişimiyle ilişkili faktörleri araştırdık. Sadece fiziksel aktivite ve oral kontraseptiflerle ilgili kanıt bulduk.

**Öneriler**

|  |  |
| --- | --- |
| Endometriyozisin primer korumasında oral kontraseptiflerin kullanılabilirliği kesin değildir (Vercellini et al, 2011). | **C** |

|  |  |
| --- | --- |
| Endometriyozisin primer korumasında fiziksel egzersizin kullanılabilirliği kesin değildir (Vitonis et al, 2010). | **C** |

Kaynakça

Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A and Fedele L. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17:159–170.

Vitonis AF, Hankinson SE, Hornstein MD and Missmer SA. Adult physical activity and endometriosis risk. *Epidemiology* 2010; 21:16–23.

**ENDOMETRİYOZİS VE KANSER**

Giriş

Endometriyozis ve kanser arasındaki ilişki çeşitli kohort ve olgu–kontrol çalışmalarında değerlendirildi. Farklı kanser türleri ile ilişkisi hakkında tartışma mevcut. Endometriyozisli kadınlarda kanser riskini etkilediği hakkında fikir birliğine varılamadı.

Kilit soru

Endometriyozisli kadınlarda kanser gelişimiyle ilgili ne gibi bilgi sağlanabilir?

Klinik kanıtlar

Endometriyozis artmış kanser riskiyle ilişkili değildir.(Somigliana,2006)

Endometriyozis tanısı artmış over kanser riskiyle ilişkilidir. Tüm olgu-kontrol çalışmalarında (n=6) ve çoğu kohort çalışmalarında olasılık oranları(or), relatif riskler(rr) veya standart görülme oranları(sır) 1.3 ve 1.9 arasında çeşitlendirilmiştir. Olgulardaki en güçlü bağlantı endometrioid ve berrak hücreli histolojik tip over kanserleriyledir.(rr=3)(munksgaard ve blaakaer,2011)

Buna rağmen, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında endometriyozisli hastalarda sır artmıştır, over kanser insidansı her iki grupta da düşüktür. Melin ve arkadaşlarının kohort çalışmasında, mesela, sır 1.43 olarak raporlandı.(%95 cı 1.19-1.71). Bu çalışmadaki kanser gelişim riski (12.7 yıldan beri araştırılan) endometriyozisli hastalarda 0.027 ve kontrol grubunda 0.019 ‘dur, buna göre 12.7 yıldan fazla sürede ortalama 100 endometriyozisli hastanın 3’ünde, 100 kontrol grubu hastasının 2’sinde over kanseri gelişmiştir.

Kohort çalışmalarında(n=3) endometriyozisli kadınlarda non-hodgkin lenfoma insidansı artmıştı.(Somigliana,2006)

Endometriyozis ve meme kanseri arasındaki ilişki kesin değildir. 8 kohort çalışmasının 3’ünde(5’inde artış yok) ve 5 olgu- kontrol çalışmasının 4’ünde endometriyozisli kadınlarda meme kanseri riski artmış olarak bulundu.

Endometriyozis, endometriyum kanseriyle ilişkili değildir.(munksgaard ve blaakaer,2011)

Endometriyozisin, 1 olgu kontrol çalışmasında ve çoğu kohort çalışmasında(2/3) serviks kanseriyle ilişkisi düşük risklidir.

Sonuç ve tartışmalar

Endometriyozis ve over kanseri arasındaki nedensel ilişki kanıtlanmamıştır. Endometriyozisli kadınlardaki artmış over kanseri ve non-hodgkin lenfoma riskinin nasıl düşürüleceğiyle ilgili kanıt bulunmamaktadır. Endometriyozisli kadınlarda düşük serviks kanser riski artmış servıkal muayenelere dayanmaktadır. Endometriyozisin mevcut tedavilerinin değişimiyle ilgili öneri öncesi daha fazla kanıda ihtiyaç vardır.

Öneriler

|  |  |
| --- | --- |
| GDG, klinisyenlerin endometriyozisli kadınları kanser gelişim riskiyle ilgili bilgilendirmesini önerir 1)endometriyozisin kansere neden olduğuna dair kanıt yoktur 2) endometriyozisli kadınlarda tüm kanserlerin sıklığıyla ilgili artış bulunmamaktadır, ve 3) bazı kanserler(over ve non-hodgkin lenfoma) endometriyozisli kadınlarda kısmen daha yaygındır. | **GPP** |

|  |  |
| --- | --- |
| GDG, klinisyenlerin endometriyozisli kadınlardaki bazı kanserlerin insidansını mutlak rakamlarla açıklamasını önermektedir. | **GPP** |

|  |  |
| --- | --- |
| GDG, endometriyozisli kadınlarda over kanseri ve non-hodgkin lenfoma için kısmen artmış riskin nasıl azaltılabileceği ile ilgili klinik verilerin bulunmamasından dolayı malignitelerle ilişkili endometriyozisin tüm mevcut tedavisinde değişim önermemektedir. | **GPP** |

**Kaynakça**

Melin A, Sparén P, Persson I and Bergqvist A. Endometriosis and the risk of cancer with special emphasis on ovarian cancer. *Hum Reprod* 2006; **21**:1237–1242.

Munksgaard PS and Blaakaer J. The association between endometriosis and gynecological cancers and breast cancer: a review of epidemiological data. *Gynecol Oncol* 2011; **123**:157–163.

Sayasneh A, Tsivos D and Crawford R. Endometriosis and ovarian cancer: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol* 2011; **2011**:140310.

Somigliana E, Vigano P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E and Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006; **101**:331–341.