

Endometriozisin Tedavisinde Kanıt Dayalı Tıp Yaklaşımı: İnfertilite

Infertility Due to Endometriosis: Evidence-Based Treatment

Dr. Engin ORAL,^a
Dr. Koray ELTER^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
^bÖzel JFK Hastanesi
Tüp Bebek Merkezi, İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Engin ORAL
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD,
İstanbul, TÜRKİYE
eoral@enginoral.com

ÖZET Endometriozisi olan kadınlar ağrı, infertilite veya adneksiyel kitle şikayetleri ile başvurabilirler. İnfertilitesi olan kadınlarda yaklaşım çoğu zaman net belli değildir. Tedavi yaklaşımına birçok parametre değerlendirilerek ve hastayla tartışarak karar verilmelidir. Örneğin over rezervi düşük, tek taraflı 4 cm'lik endometrioması olan bir kadında cerrahi ve direk IVF seçeneklerinin kanıt dayalı avantaj ve dezavantajları hastayla mutlaka tartışılmalı ve karar bu şekilde verilmelidir.

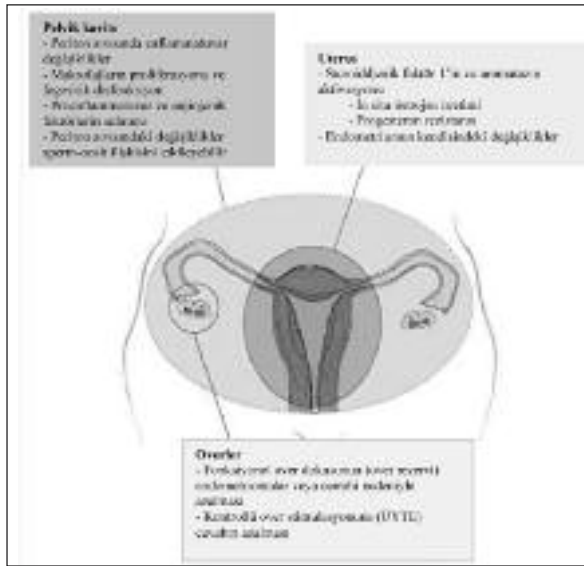
Anahtar Kelimeler: Endometrioz; kısırlık; tüp bebek; cerrahi

ABSTRACT Women with endometriosis typically present with pelvic pain, infertility or an adnexal mass. Approach to most of the women with infertility is uncertain. The treatment should be decided after evaluating many different parameters and discussing these with the patient. For example, the choices of treatment for a women with decreased ovarian reserve and a unilateral endometrioma of 4 cm in diameter are IVF and surgery, and the decision should be given after discussing evidence-based advantages and disadvantages of these alternatives.

Key Words: Endometriosis; infertility; fertilization in vitro; surgery

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2010;3(3):62-73

Endometrial dokunun uterus dışında implante olmasıyla karakterize olan endometriozis kadınların %10'unu etkilediği düşünülmekteyse de, infertilite şikayeti olan kadınlarda bu oran %20 ile %40 arasında değişmektedir.^{1,2} Endometriozisin hangi mekanizmalarla infertiliteye sebep olduğu net olarak bilinmemekle beraber değişik aşamalarda etkileri Şekil 1 ve Tablo 1'de görülmektedir.³ Pelvis anatomisinin bozulduğu ve yapışıklıkların olduğu ileri evre endometriozis olgularında etyoloji net ortaya koyulduğu halde, erken evre endometriozis olgularında sebep ile sonuç arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamamıştır. Erken evre endometriozisin oosit ve embryo gelişimini veya implantasyonu etkileyerek infertiliteye sebep olduğu düşünülmektedir. Etyopatogeneizde etkin ajanların interlökinler ve diğer sitokinler, inflammatuar ve otoimmün faktörler olduğu düşünülmektedir (Şekil 2).⁴⁻⁹ Endometriozis ile ilgili çalışmalarda iki temel semptom değerlendirilmektedir; Bunlar; ağrı ve infertilitedir. Endometriozis ve ağrı ile ilgili kanıt dayalı tıp açısından yeterli nitelikte çalışma varken, endometriozis ve infertilite konusunda, nitelikli randomize kontrollü çalışmaların yapılmasındaki zorluklardan dolayı çalışmalar ve veriler daha azdır. Bu çerçevede konu incelendiğinde infertilite ile ilgili aşağıdaki soruların literatürdeki cevaplarını araştırdık;

ŞEKİL 1: Endometriozisin üreme üzerine etkileri.³

MEDİKAL TEDAVİ İNFERTİLİTE PROBLEMİ OLAN ENDOMETRİOZİS OLGULARININ GEBELİK ORANLARINI ARTTIRIR MI?

Endometriozis lezyonlarını regrese etmek amacıyla kullanılan medikal tedavilerin önemli bir kısmı ovulasyonu da inhibe etmektedir. Danazol gibi ovulasyonu inhibe etmeyen ilaçlar kullanılabilirsek de bunların da beraberinde teratojenik etkilerinden dolayı bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmak gerekmektedir.

Toplamda yaklaşık 800 kadının takip edildiği 13 çalışmanın dahil edildiği güncel bir meta analizde 3 tip karşılaştırma (I. danazol, MPA, gestrinon, kombine OKS, GnRH analogları gibi ovulasyonu inhibe eden tedavilerle tedavisiz takibin veya plasebonun, II. İlk seçenekteki te-

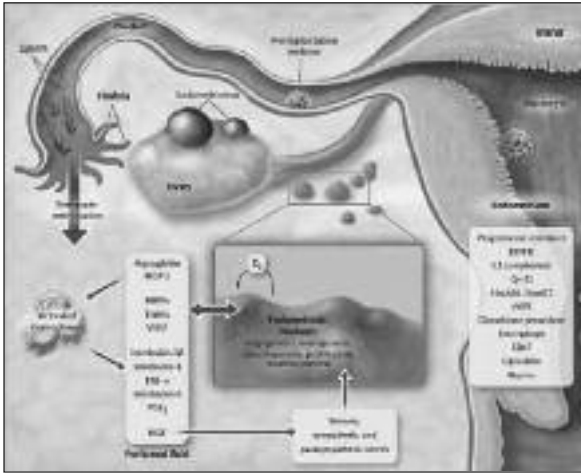
davilerle danazolun, III. GnRH analogları ile OKS tedavisinin) ile endometriozise bağlı infertilitede medikal tedavinin etkinliği araştırılmıştır.¹⁰ Bu meta-analiz sonucunda ovulasyonun 6 aya kadar baskılanmasının, tedavisiz takipten veya plasebo tedavisinden farklı olmadığı görüşüne varılmıştır. Ek olarak, gestrinon, MPA veya OKS tedavilerinin fekundite açısından danazol tedavisinden istatistiksel bir farklılık göstermediği gösterilmiştir. GnRH agonist tedavisi ile OKS tedavisinin karşılaştırıldığı tek çalışmada da anlamlı fark olmadığı görülmektedir.¹⁰ Dolayısıyla medikal tedavi gebelik oranını arttırmamaktadır.

Meta-analizde dikkate alınmayan bir konu ise uygulanan supresif tedavinin gebelik şansını azaltarak konsepsiyon için geçen zamanı uzattığıdır. Bu konu da dikkate alınarak, veriler tedavinin başladığı tarihe göre düzeltilindiğinde medikal tedavinin tedavi vermekten daha kötü olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.¹¹

Medikal tedaviler içinde supresyon yapmadan lezyonları regrese edecek tedavilerin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. İnsan çalışmaları çok kısıtlıdır. Anti-enflamatuvar özellikleri de bulunan bir fosfodiesteraz inhibitörü olan pentoksifilin bu ilaçlardan biridir. Kısıtlı sayıda erken evre endometriozisi olan infertil olguların dahil edildiği randomize kontrollü bir faz III çalışmada 12 ay sonunda pentoksifilin grubunda %31 (9/29) gebelik gelişirken, plasebo grubunda %18.5 (5/27) oranında gebelik geliştiği gözlenmiştir.¹² Aradaki fark istatistiksel anlam sınırında değildir. Takip eden 2 randomize kontrollü çalışmanın da dahil edildiği ve toplamda 285 olgunun incelendiği güncel bir meta-analizde pentoksifilin gebelik sonuçlarını etkilemediği sonucuna varılmıştır.¹³ Sonuç olarak; medikal tedavilerin endometriozise bağlı infertilitenin tedavisinde yeri yok

TABLO 1: Endometriozisde fertilitiyi etkileyen muhtemel mekanizmalar.³

Patoloji	Etki noktası	Muhtemel mekanizma
Oosit üretimi / ovulasyon	Over / Periton sıvısı (PS)	Endometriomalarnın overdeki mekanik veya enflamatuvar etkileri
Gamet transportu veya oosit fimbriyal tarafından kavranışı	Periton sıvısı / Tuba fonksiyonu	Sitokin bozuklukları, tuba fonksiyonunu düzenleyen faktörlerin ekspresyonundaki farklılıklar
Embryo toksisite	PS'nin gametler veya embryo üzerine enflamatuvar veya toksik etkisi	Enflamasyon, hormonal bozukluk, LH konsantrasyonları, makrofaj aktivasyonu
Sperm kalitesi veya fonksiyonu	Periton sıvısı veya tuba	PS'nin toksik veya enflamatuvar etkileri, makrofajların sperm sayısı veya fonksiyonuna etkileri
Myometrial kontraksiyon disfonksiyonu	Uterus veya tuba	Gamet veya embryo transportu
Pelvik anatomisinin bozulması	Uterus, tuba, overler, serviks	Gamet ve embryo transportu ve fertilizasyonu engelleyen mekanik bozulmalar
Luteal faz defekti	Endokrin	Ovulatuvar disfonksiyon, progesteron rezistansı
Endometrial reseptivite	Endokrin, enflamatuvar sitokinler	Progesteron rezistansı, aromataz ekspresyonu, diğer sebepler ?



ŞEKİL 2: Endometrioziste ağrı ve infertilitenin fizyopatolojisi: Retrograd akımla batına geçen endometrial doku ve hücreler periton yüzeye yapışır ve anjiogenezi uyarak beslenirler, enflamasyonu da uyarak çevre dokulara invaze olmaya devam ederler. Endometriotik implantlar, östradiol, prostaglandin E2, makrofajları ortama çeken ajanlar (monosit kemotaktik protein 1 [MCP-1]), nörotrofik peptidler (sinir büyüme faktörü [NGF]), dokunun tekrar şekillenmesinde etkin enzimler (Matriks metalloproteinazlar [MMPs] ve inhibitörleri [TIMPs]), VEGF gibi anjiyogenik faktörler ve interlökin-8 salgırlar. Lezyonlar, makrofajların adhezyonunu ve fagositik fonksiyonu azaltan haptoglobini salgırlar. Lezyonlar ve, endometriozisli olguların periton sıvısında yüksek miktarlarda bulunan, aktive makrofajlar, proenflamatuvar sitokinler de (interlökin-1β, interlökin-8, interlökin-6 ve tümör nekrotizan faktör-α [TNF-α]) salgırlar. Lokal (ve sistemik) östradiol, lezyonların PGE2 üretimini uyarır ve böylece ağrı uçları uyarılır, NGF ve diğer nörotrofin üretiminin artması sağlanarak lezyonların nöronal invazyonu ilerler, yeni ağrı reseptörlerinin oluşumu artar ve bu şekilde enflamatuvar ağrının kalıcılığı sağlanır ve nöronal apoptoz engellenir. Endometrial kanama faktörü (EBAF) ekspresyonu bozulur ve düzensiz kanamalara sebep olabilir. İnfertilite, enflamatuvar sürecin, gamet ve embryolar üzerine toksik etkilerinin, fimbrial fonksiyon bozukluğunun, ötopik endometriyumda gelişen progesteron direncinin ve implantasyonun olumsuz etkilenmesinin bir sonucudur. HoxA10 ve HoxA11 genleri ve αVβ3 integrinin progesteron ile sağlanan artışı olmaz ve bu nedenden implantasyon olumsuz etkilenir. Endokrin sistemi bozan kimyasallar progesteron direncinin gelişmesine yardımcı olabilirler. ERF11 (ErbB reseptör feedback inhibitör 1) ekspresyonu artar ve mitojenik sinyaller artar.

diyebiliriz. Fakat medikal tedavi ile ilgili günümüzde sürdürülmekte olan çalışmalar düşünüldüğünde gelecekte infertilite tedavisinde medikal tedavinin daha etkin olabileceği varsayımını yapabiliriz.

CERRAHİ TEDAVİ İNFERTİLİTE PROBLEMİ OLAN ENDOMETRİOZİS OLGULARININ GEBELİK ORANLARINI ARTTIRIR MI?

Erken evre endometriozisi olan infertil kadınlarda, lezyonlara yönelik cerrahinin (ENDOCAN çalışması) ilk seçenek tedavi olabileceği kanıtlanmıştır.¹⁴ Ancak, hemen arkasından İtalya'da yapılan benzer bir çalışmada cerrahinin bekleme tedavisine göre farklılık yaratmadığı so-

nuçu elde edildi.¹⁵ Randomize kontrollü olan her iki çalışmanın da farklı sonuçlara ulaşması kanıta-dayalı tıp açısından ilginçtir (Tablo 2). Kanada'dan çıkan birinci çalışmada minimal veya hafif endometriozisi olan 341 kadın (20-39 yaşlararası) randomize olarak iki gruba ayrılmışlardır; 172 kadına lezyonların laparoskopik rezeksiyonu veya ablasyonu uygulanmış, 169 kadına da tanısal laparoskopi yapılmıştır.¹⁴ Tedavi grubunda kümülatif gebelik oranı kontrol grubunkinden anlamlı olarak fazladır (%30.7 ile %17.7). İtalyan çalışmasında ise 91 kadın randomize edilmiş ve cerrahi tedavinin fayda sağlamadığı sonucuna varılmıştır.¹⁵ Kanada çalışmasının en önemli eksikliği olguların randomizasyon sonucu hakkında bildirilmiştir. Olgulara, cerrahi sonrası endometriozis lezyonlarına yönelik bir girişim yapıp yapılmadığı söylenmiştir. Olguların aldıkları tedaviye karşı "kör" olmaları kanıta-dayalı tıp açısından önemli bir gerekliliktir. Tedaviyi bilmek bu çalışmada olguların cinsel fonksiyonlarını etkilemiş olabilir. Tedavi almamış gruptaki olguların daha fazla stres ve endişe içinde olmaları doğal olarak beklenen bir durumdur. İtalyan çalışmasındaki olguların "körlük" durumu hakkında bilgi verilmemiştir. Bu çalışmada da olguların durumlarından haberdar oldukları kuvvetle muhtemeldir. Bunun yanında İtalyan çalışması olgu sayısı açısından gücü yetersiz bir çalışmadır. İkinci olarak, bu çalışmada randomizasyon olmasına rağmen, iki grup arasındaki olgu sayılarının farkı için bir açıklama getirilmemiştir

TABLO 2: Erken evre endometriozise bağlı infertilitede cerrahi tedavinin etkinliğini araştıran iki randomize kontrollü çalışmanın özellik ve sonuçları.

Parametre	Kanada çalışması ¹⁴	İtalyan çalışması ¹⁵
Olgu sayısı	341	91 (54 Eksizyon, 47 Kontrol)
İnfertilite süresi	2 yıl	4 yıl
Postoperatif analog	Hayır	Evet, n= 41 (18 Eksizyon, 23 Kontrol)
Aylık fekdinite oranı		
Kontrol grubu	%2.4	Veri yok
Eksizyon grubu	%4.7	Veri yok
Olasılıklar oranı (%95 GA)	1.9 (1.2-3.1)	Veri yok
Klinik gebelik oranı		
Kontrol grubu	%17.7	Veri yok
Eksizyon grubu	%30.7	Veri yok
P değeri	0.006	Veri yok
Olgu başına canlı doğum oranı		
Kontrol grubu	Veri yok	%22
Eksizyon grubu	Veri yok	%20
P değeri	Veri yok	Anlamlı değil

(47'ye karşı 54). Üçüncü olarak, İtalyan çalışmasındaki takip süresi çok uzundur (4 yıl). Uygulanan cerrahi tedavinin bu kadar uzun süre etkili olabilmesi beklenmemelidir. Bu kadar uzun süre takip edilirken gebeliklerin hangi süreç içinde geliştiği konusunda bilgi veren, aylık fekundite oranı, kümülatif gebelik oranı gibi parametreler verilerin sunumu sırasında kullanılmamıştır, bunun yerine sadece kaba doğum oranları verilmiştir. Son olarak, İtalyan çalışmasındaki olguların yaklaşık yarısına cerrahi sonrası medikal tedavi de uygulanmıştır. Bu tedavilerin süreleri hakkında herhangi bir bilgi verilmemiştir.

Tüm bu bulgular, iki çalışmanın neden farklı sonuçlar verdiğini göstermektedir. İtalyan çalışmasındaki eksikliklerden dolayı meta-analitik bir değerlendirmenin içine alınmaması gerektiği literatürde tartışılmasına rağmen böyle bir meta-analiz yapıldığında da sonuç değişmemektedir; minimal-hafif endometriozisi olan infertil kadınlarda gebelik oranları, cerrahi olarak lezyonların ablasyonu ile artmaktadır (Tablo 3).^{16,17} Meta-analizin sonucuna göre, bir fazla gebelik elde edebilmek için 12 (NNT: "Number Needed to Treat") minimal= hafif endometriozisi olan kadına cerrahi tedavi yapmak gerekmektedir.

Minimal veya hafif endometriozisi olan olguların cerrahi olarak tedavi edilmesini destekleyen diğer bir kanıt da bu hastalığın progresif olduğu gerçeğidir. Hem insanlarda hem de diğer primatlarda minimal-hafif endometriozisin, olguların %30 ile %60'ında ilerlediği gözlenmiştir.¹⁸⁻²² Hangi olgularda endometriozisin progresif bir seyir izleyeceğini de önceden saptamak mümkün değildir.

Orta-ağır evrede endometriozisi olan olgularda daha sıklıkta yapışıklıklara ve overyen endometriozise rastlandığından, ve makro düzeyde bunlar, oositin tubaya geçişinde ve burada ilerlemesinde problemlere yol açtığından dolayı bunların cerrahi ile düzeltilmesinin faydalı olabileceği kabul görmektedir. Ancak, ileri evre endometriozisi olan bu olgularda cerrahi tedavinin etkinliğini araştıran randomize kontrollü bir çalışma veya

meta-analiz yoktur.²³ Tedavisiz olgularda sıfıra yakın gebelik oranları mevcuttur ve cerrahi tedavi ile gebelik oranlarının kabul edilebilir düzeylere geldiğini gösteren çok sayıda kontrolsüz çalışma mevcuttur.²⁴

İleri evre endometriozis olguları ile ilgili çalışmalarda özellikle 2 hasta grubu ayrı ayrı araştırılmıştır; endometriozisi olanlar ve rektovaginal endometriozis olguları. Endometrioma teşhisi için USG yeterli iken, diğer ileri evre endometriozis olgularında tanı için cerrahi gerektiğinden endometrioma çalışmaları daha sık yapılmaktadır.

Kontrollü olmayan çeşitli çalışmalar, endometriotik over kistlerinin laparoskopik tedavisi ile postoperatif üreme performansı arasında çeşitli sonuçlar ortaya koymaktadırlar.²⁵ Bu çalışmalarda gebelik oranları %30 ile %67 arasında değişmekte, ortalama %50 olarak seyretmektedir.²⁵ Bu değişkenliğin nedeni olarak hasta seçimindeki ve yayın aşamasındaki bias gösterilebilir. Çalışmayı bırakan hastalar ve takibi yapılamayanlar da bu duruma katkıda bulunan etkenlerdir. Tek veya iki taraflı kistik lezyonu olan kadınlar çalışmalarda nadiren belirtilmektedirler. Cerrahi sonrasında elde edilen gebeliğin ne kadarının IVF'e bağlı olduğunu çok az yayın bildirmektedir. Bu nedenle gebelik başarısını tam anlamıyla cerrahiye bağlamak tartışmaya açık bir konudur. İyi seçilmiş kontrol gruplarının olmaması nedeniyle postoperatif ve spontan gebelik oranları arasındaki farkı ortaya koymak da çok mümkün olmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında, endometriotik kistlerin uzaklaştırılması ile elde edilen oranlar, aslında iddia edilen %50'lerin altında gözükmemektedir, peritoneal implantların tedavi sonrası oranlarından çok da farklı gözükmemektedir. Tüpleri normal kadınlarda, işlem sonrası 12. ayda gebelik üzerine potansiyel mutlak yarar artışı hipotetik olarak %25'in üzerinde değildir. Böylelikle bir gebelik için tedavi edilmesi gereken olgu sayısı (NNT) 4 olmaktadır.

Endometriomalara, cerrahi yaklaşım açısından süregelen tartışmalar da, kanıta dayalı bir sonuca ulaşmasını zorlaştırmaktadır. Birçok araştırmacı, endometriomaları ekstraovaryen psödokist olarak nitelendirmekte, kapsülün eksizyonu ile genişçe over korteksinin de kaybı ile foliküler rezervin azaldığını ifade etmektedir.²⁶ Bu nedenle sadece kistin açılması ve takiben vaporezasyon/koagülasyon işleminin yapılması gündeme gelmiştir. Ancak birçok çalışma postoperatif over yanıtından bağımsız olarak, gebelik oranlarının eksizyon işleminden negatif etkilenmediğini ortaya koymaktadır.^{27,28} Yapılan iki randomize kontrollü çalışmanın

TABLO 3: Kanada ve İtalyan çalışmalarının gebelik sonucunu değerlendiren meta-analizi.

Çalışma	Laparoskopik cerrahi	Kontrol grubu	OO (%95 GA)
Parazzini ve ark. ¹⁵	12/51	13/45	0.76 (0.31-1.88)
Marcoux ve ark. ¹⁴	63/172	37/169	2.03 (1.28-3.24)
TOPLAM	75/223	50/214	1.66 (1.09-2.51)

OO: Olasılıklar "Odds" oranı, GA: Güven aralığı.

meta-analizinde, eksizyon tekniği üstün bulunmuş (gebelik oranları %60.9'e karşın %23.4); gebelik için olasılıklar ("odds") oranı da 5.11 olarak saptanmıştır.²⁹⁻³¹ Vaporizasyon/koagülasyon tekniği ile endometrioma nüks riskindeki artış bir diğer bildirilen durumdur.^{31,32}

Bu sonuçlar aslında endometrioma tedavisinde cerrahinin yeri konusunda durumu daha da karmaşık bir hale getirmektedir. Eğer tedavide vaporizasyon/koagülasyon etkin değil ve tedavisiz grup ile eş değer ise, eksizyon faydalı olarak değerlendirilebilir. Fakat eğer tam tersi doğruysa, yani eksizyon etkin değil ve tedavisiz grup ile eş değer ise o zaman vaporizasyon/koagülasyon tedavisinin fertilitayı olumsuz etkileyen bir tedavi olduğu anlaşılacaktır. Her ne kadar bu ikinci ihtimal düşük gözükse de endometrioma cerrahisinin infertilite tedavisindeki yerini ortaya çıkarabilmek için acilen randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. İnfertil kadınlar için konservatif cerrahi, endometriotik over kistleri için erken over kanserini dışlamak için de endikedir. Ancak eksizyon işleminin reproduktif prognoza katkısının ne kadar olduğuna dair az kanıtın varlığı ve cerrahi yapılmamış kadınlarda konsepsiyon şansının ne kadar olduğunu henüz net bilmediğimiz hasta ile paylaşılmalıdır.

Rektovajinal endometriozisi olan olgularda temel semptom ağrı ise de infertilitesi de olan olgulardaki yaklaşım konusundaki veri, endometrioma olgularından daha azdır. Ağrının tek başına cerrahi tedavi için yeterli bir endikasyon olduğunu burada vurgulamakta yarar vardır. Cerrahinin gebelik oranlarına etkisi %24 ile %54 arasında değişmektedir.^{25,33,34} Endometriomalarla ilgili çalışmalarda belirtilen, sapmaya sebep olan tüm unsurlar ("bias") bu çalışmalarda da vardır. Bilebildiğimiz kadarıyla, her ne kadar randomize olmasa da, cerrahi ile bekle-gör (ekspektan) tedavisini kontrollü bir şekilde karşılaştıran tek bir çalışma vardır.³⁵ Rektovajinal endometriozis eksizyonu geçiren 44 kadının %34'ünün, bekle-gör (ekspektan) tedavisindeki 61 kadının ise %36'sının gebe kaldığı gözlenmiştir.³⁵ Oniki aylık kümülatif gebelik oranı tedavi grubundaki %20'ye karşın tedavisiz grupta %34'tir (P= 0.12). Yirmidört ay için aynı oranlar sırasıyla %44 ve %46'tür. Bu verilerden, cerrahi ile fekunditede olumlu bir etki olmadığı görüldüğüne yanıda gebelik için geçen sürenin de daha kısa olmadığı da görülmektedir. Bunu "psödoretroperitonizasyon" olgusu ile açıklamak mümkün olabilir; Bu tip derin endometriotik lezyonların retroperitoneal alanda kalması ve biyokimyasal etkilerini periton içinde ve dolayısıyla da genital organlarda gösterememesi ile açıklanabilir.

Ancak, peritoneal endometriozisin ve endometriomaların sıklıkla rektovajinal endometriozis ile beraber seyrettiğini unutmamak gerekir.^{36,37}

KOMBİNE TEDAVİNİN (CERRAHİ ÖNCESİ VE/VEYA SONRASINDA UYGULANAN MEDİKAL TEDAVİ) İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ NEDİR?

Medikal tedavi ile cerrahi tedavinin beraber kullanılması bazı muhtemel avantajları nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Preoperatif verilmesiyle lezyonların küçülmesi ile eksizyon ve ablasyonlarının kolaylaşması, postoperatif verilmesiyle de cerrahi sırasında gözlenemeyen mikroskopik lezyonların regresyonu amaçlanmıştır. Ancak, bu tedavilerin yan etkilerinin de olduğu unutulmamalıdır.

Literatürde, cerrahi öncesi medikal tedavi ile sadece cerrahi tedavi seçeneklerini randomize kontrollü bir şekilde karşılaştıran sadece bir çalışma vardır.³⁸ Bu çalışmada, AFS skorlarının değerlendirilmesi ile medikal tedavi grubunda endometriozisin daha fazla regrese olduğu gösterilmiştir. Ancak, gebelik ile ilgili bir sonuç verilmemiştir. Yapılan kontrolsüz çalışmalarda, preoperatif medikal tedavi ile %40-60'lara varan gebelik oranları bildirilmişse de günümüzde, cerrahi öncesi medikal tedaviyi önermek için veriler yetersizdir.³⁹⁻⁴¹

Cerrahi sonrası medikal tedavi ile sadece cerrahi veya cerrahi sonrası plaseboyu karşılaştıran 8 randomize çalışma vardır.⁴²⁻⁴⁹ Bunlardan gebelik sonucunu araştıran ve postoperatif medikal tedavi ile sadece cerrahi (plasebosuz) karşılaştıran çalışmalar incelendiğinde gebelik açısından anlamlı fark olmadığı görülmektedir (Tablo 4).^{42-44,49} Plasebo kontrollü çalışmalarda ise sonuç değişmemektedir (Tablo 5).^{47,48} Bu veriler ışığında postoperatif verilen medikal tedavinin gebelik sonuçlarını değiştirmediği söylenebilir.

Literatürde preoperatif medikal tedavi ile postoperatif tedaviyi karşılaştıran tek randomize çalışma bulun-

TABLO 4: Cerrahi sonrası medikal tedavinin gebelik açısından yararını araştıran çalışmaların (Plasebosuz) meta-analizi.

Çalışma	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	OO (%95 GA)
Bianchi ve ark. ⁴²	6/11	8/16	1.09 (0.53-2.26)
Busacca ve ark. ⁴⁴	5/15	6/15	0.83 (0.32-2.15)
Loverro ve ark. ⁴⁹	5/33	6/29	0.73 (0.25-2.15)
Vercellini ve ark. ⁴³	8/69	14/76	0.63 (0.28-1.41)
TOPLAM	24/128	34/136	0.78 (0.50-1.22)

TABLO 5: Cerrahi sonrası medikal tedavinin gebelik açısından yararını plasebo kontrollü olarak karşılaştıran çalışmaların meta-analiz.

Çalışma	Tedavi grubu	Kontrol grubu	OO (%95 GA)
Parazzini ve ark. ⁴⁷	7/36	7/39	1.08 (0.42-2.79)
Telimaa ve ark. ⁴⁸	2/18	1/8	0.89 (0.09-8.44)
TOPLAM	9/54	8/47	1.05 (0.44-2.51)

maktadır.⁵⁰ Bu çalışmada, preoperatif verildiğinde ağrı semptomları açısından fark gözlenmezken, AFS skorlarında daha olumlu bir iyileşme gözlenmiş, ancak gebelik ile ilgili bir sonuç incelenmemiştir. Sadece postoperatif tedavinin verildiği olgular ile medikal tedavinin hem pre- hem de post-operatif verildiği olguların karşılaştırılması diğer bir çalışmada randomize olarak yapılmıştır.⁵¹ Bu, sınırlı sayıda olgunun dahil edildiği çalışmada AFS skorları ve gebelik açısından gruplar arasında fark gözlenmemiştir (Tablo 6).⁵¹

Sonuç olarak, preoperatif tedavi AFS skorlarını iyileştirebilmektedir. Ancak, medikal tedavinin cerrahi tedaviye pre- veya post-operatif eklenmesiyle gebelik şansının arttırılabileceği konusunda veriler yeterli değildir.

KONTROLLÜ OVER HİPERSTİMULASYONU (KOH) ENDOMETRİOZİSE BAĞLI İNFERTİLİTE OLGULARINDA GEBELİK ŞANSINI ARTTIRIR MI?

Endometriozisin toplumdaki sıklığı düşünüldüğünde bu sorunun cevabını verebilecek çalışma sayısının kısıtlılığı dikkat çekici düzeydedir. Simpson ve arkadaşları prospektif, randomize olmayan bir çalışmada, laparoskopi ile kanıtlanmış endometriozisi olan olgularda tedavi almayan grup ile (n= 68) klomifen sitrat (KS) ile ovulasyon induksiyonu alan grubu (n= 42) karşılaştırdıklarında gebelik ihtimalinin 2.9 kat arttığı (%95GA: 1.2-7.1) göstermişlerdir.⁵² Endometriozis olgularında ovulasyon induksiyonu/kontrollü over stimulyasyonu sonuçlarını inceleyen diğer bazı çalışmalar Tablo 7'de gö-

zükmetedir.⁵³⁻⁵⁷ Geniş randomize bir çalışmada, Deaton ve arkadaşları prospektif, randomize, çapraz bir çalışmada KS + IUI tedavisi (n_{siklus}= 148) ile tedavi verilmeyen siklusları (n_{siklus} = 150) karşılaştırmışlardır.⁵³ Operatif cerrahi yapılan endometriozis olgularında KS + IUI tedavisi ile fekunditenin 3 kat arttığını gözlemişlerdir. Laparoskopi ile tedavi edilmiş endometriozis olgularında gonadotropinlerle yapılan ovulasyon induksiyonuna IUI'un eklenmesinin incelendiği diğer bir randomize çalışmada IUI yapılan olgularda (n= 109) koite bırakılan olgulara (n= 76) fekunditenin yaklaşık 2 kat arttığı gözlemlendi.⁵⁴

Fedele ve ark., evre I/II endometriozisi olan 49 olguda, hMG ile 3 siklus ovulasyon induksiyonu ile 6 aylık ekspektan tedaviyi, randomize olarak karşılaştırdıkları çalışmada tedavi ile fekundite oranlarının anlamlı olarak arttığını gözlemişlerdir.⁵⁵ Benzer bir randomize kontrollü çalışmada, Tummon ve ark. gonadotropin + IUI tedavisi (n_{siklus} = 127) ile %11 canlı doğum elde ederken tedavisiz sikluslarda (n_{siklus} = 184) %2 oranında canlı doğum gözlemişlerdir.⁵⁸ Randomize olmayan çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.^{56,57,59}

ENDOMETRİOZİSE BAĞLI İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE IVF'İN YERİ NEDİR?

Endometriozise bağlı infertilitede IVF uygulamasını, bekleme tedavisi ile karşılaştıran geniş kapsamlı randomize kontrollü bir çalışma bulunmamaktadır. Bu konudaki tek randomize kontrollü çalışma kısıtlı sayıda olgu

TABLO 6: Cerrahi sonrası medikal tedavi ile hem öncesi hem de sonrası verilen medikal tedaviyi gebelik yönünden karşılaştıran çalışmaların meta-analizi.

Çalışma	Cerrahi sonrası	Cerrahi öncesi ve	OO (%95 GA)
	analog	sonrası analog	
Batioğlu ve ark. ⁵¹	3/13	6/12	0.46 (0.15-1.45)
TOPLAM	3/13	6/12	0.46 (0.15-1.45)

TABLO 7: Endometriozis olgularında değişik tedavilerle elde edilen fekundite oranları.

	Tedavi almayan	IUI	KS	KS + IUI	Gonadotropin	Gonadotropin + IUI	IVF
Deaton ve ark. ⁵³	0.033	-	-	0.095	-	-	-
Chaffkin ve ark. ⁵⁴	-	-	-	-	0.066	0.129	-
Fedele ve ark. ⁵⁵	0.045	-	-	-	-	0.150	-
Kemmann ve ark. ⁵⁶	0.028	-	0.066	-	0.073	-	0.222
Karabacak ve ark. ⁵⁷	0.021	-	0.066	-	0.174	-	-

KS: Klomifen Sitrat , IUI: İntrauterin inseminasyon.

ile yapılmıştır.⁶⁰ Bu çalışmada IVF grubunda (n= 15) 5 olgu gebe kalırken, tedavisiz takip edilen grupta (n= 6) hiç gebelik gözlenmemiştir. Fark anlamlılık düzeyinde olmasa da olgu sayısının kısıtlılığını unutmamak gerekir. Retrospektif çalışmalarda IVF uygulamasının hem bekleme tedavisinden hem de KOH-IUI tedavisinden daha başarılı olduğu gösterilmiştir.^{61,62} Pagidas ve ark., ileri evre endometriozisi olan ve birinci basamak cerrahi tedavilerini takiben gebe kalamayan çiftlerin verilerini retrospektif olarak incelediklerinde, IVF uygulamasının ikinci bir cerrahiden daha iyi sonuç verdiğini bildirmişlerdir.⁶³ Bu çalışmada, ilk IVF uygulamasında %33, ikinci IVF uygulamasında ise %69 kümülatif gebelik oranları gözlenirken cerrahi sonrası 9 aylık tedavisiz takip sonucunda %24 kümülatif gebelik oranı gözlenmiştir. Cheewadhanaraks ve arkadaşları da benzer bir çalışmada ikincil cerrahiye takip eden bir yıl sonundaki gebelik oranını %20.5, ilk siklus IVF uygulamasının başarısını ise %12.5 olarak bildirmişlerdir.⁶⁴ Ancak, bu iki çalışmanın^{63,64} meta-analizi yapıldığında ikincil cerrahi ile IVF arasında gebelik açısından anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir.⁶⁵ IVF'a aday, bu tip zor (Cerrahi bulgular, yaş, infertilite süresi, gravida sayısı düşünüldüğünde gebelik şansı düşük olan) olgularda gebelik şansının azlığı ve günümüzde IVF'un başarısı düşünüldüğünde randomize kontrollü çalışmaların yapılmasının zor olduğunu vurgulamak uygun olacaktır.

ENDOMETRİOZİS İV F BAŞARISINI ETKİLER Mİ?

Bu konudaki çalışmalarda kontrol grubu olarak sıklıkla tubal faktöre bağlı infertilitesi olan kadınlar kullanılmıştır ve sonuçlar çelişkilidir. Barnhart ve arkadaşlarının bu 22 gözlemsel çalışmayı bir meta-analiz ile derlediklerinde endometriozisin IVF başarısını olumsuz etkilediği sonucuna varmışlardır (Düzeltilmiş OO: 0.63, %95 GA: 0.51-0.77).⁶⁶ Ancak, evrelere göre analiz edildiğinde erken evre endometriozis olgularında düzeltilmiş OO anlamlı olarak farklı değil iken, ileri evre endometriozis olgularında bu değer anlamlı olarak düşüktür. Bu çalışmanın kısıtlı özelliklerinin olduğunu vurgulamak gerekir. Örneğin geçirilmiş cerrahiler ile ilgili veriler analize alınan çalışmalarda düzenli verilmediği için çalışmada değerlendirilmemiştir. Dolayısıyla ileri evre endometriozis olgularında IVF başarısızlıklarının endometriozisten mi yoksa geçirilmiş cerrahilerden mi kaynaklandığı net olarak belli değildir. Endometriozisin olumsuz etkisinin ileri evre olgularda belirginleştiği ve IVF sonuçlarını etkilediği görüşü, meta-analizi takip eden gözlemsel çalışmalarla da bildirilmiştir.⁶⁷ Ancak, SART ve HFEA gibi büyük verita-

banlarında endometriozisli olgularda diğer IVF endikasyonlarına benzer başarı oranlarının bildirilmesi düşündürücüdür (Tablo 8).⁶⁸

İV F ÖNCESİ CERRAHİ TEDAVİ İV F BAŞARISINI ARTTIRIR MI?

Surrey ve ark. retrospektif bir çalışmalarında IVF öncesi son 6 aylık dönem içinde operatif cerrahi geçirmiş olgularla (n_{siklus}= 19) daha önceki dönemde (5 yıla kadar, n_{siklus}= 76) operatif cerrahi anamnezi olan olguları karşılaştırdıklarında IVF sonuçları açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir.⁶⁹ Diğer bir retrospektif çalışmada, Garcia-Velasco ve ark. IVF öncesi saptadıkları endometriomaları laparoskopik kistektomi ile eksize ettikleri olgularla, hiçbir müdahale yapmadan IVF uyguladıkları olguları IVF sonuçları açısından karşılaştırdıklarında cerrahi ile sonucun iyileşmediğini, hatta over rezervini gösteren bazı parametrelerin olumsuz etkilendiğini bildirmişlerdir.⁷⁰ Suganuma ve ark. endometrioma olgularına cerrahi uygulamadan IVF uygulanan olgularla (n_{olgu}= 20, n_{siklus}= 30) endometrioma cerrahisi geçirmiş olguları (n_{olgu}= 36, n_{siklus}= 62) karşılaştırdıklarında cerrahi uygulanmamış grupta daha iyi sonuçlar bildirmişlerdir (Elde edilen oosit sayısı: 9.7 ± 6.7'ye karşılık 5.5 ± 4.9; gebelik oranları: %37'a karşılık %29).⁷¹

Tinkanen and Kujansuu, IVF sırasında endometrioması olan 45 kadın (36 tanesi nüks) ile daha önce endometrioma cerrahisi geçirmiş ve halen endometrioması olmayan 45 kadını IVF sonuçları açısından karşılaştırdıklarında embryo sayısı ve gebelik oranlarının endometrioması olan grupta daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.⁷² Bu çalışmanın iki önemli eksii vardır; endometrioma grubunda cerrahi geçirmemiş kadınların da olması

TABLO 8: ABD'de, 2007 yılında, ÜYTE uygulanmış olan çiftlerin almış oldukları tanılar, dağılımı ve bu tanıları alan çiftlerdeki canlı doğum oranları.⁶⁸

Tanı	Tüm siklusların dağılımı (%)	Canlı doğum oranı (%)
Erkek Faktörü	18.5	35.8
Tubal faktör	9.0	30.7
Ovulatuvar faktör	6.6	37.3
Açıklanamayan infertilite	11.8	31.8
Düşük over rezervi	10.3	15.3
Endometriozis	4.7	34.3
Uterin faktör	1.3	26.9
Diğer sebepler	7.7	26.6
Kadında birden fazla faktör	11.6	23.4
Kadın + erkekte en az birer faktör	18.5	27.5

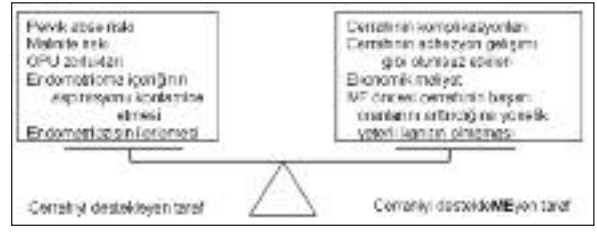
ve endometrioması olmayan grupta daha fazla oranda bilateralite olması (%60'a karşılık %13). Benzer bir çalışmada, Wong ve ark., endometriomaya yönelik cerrahi yapmadan IVF yaptıkları 38 siklus ile daha önce endometrioma cerrahisi geçirmiş, ancak IVF sırasında endometrioması olmayan 36 olguyu karşılaştırdıklarında elde edilen oosit ve embryo sayıları ve gebelik oranları açısından fark olmadığını bildirmişlerdir.⁷³ IVF öncesi endometrioma cerrahisi yapılmış ve yapılmamış olguları, IVF sonuçları açısından değerlendiren çalışmaların meta-analizi yapıldığında, cerrahinin over cevabına ve gebelik oranlarına olumlu bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir.⁷⁴ Bu veriler ışığında IVF öncesi endometriozise yönelik cerrahi uygulamanın gebelik açısından faydası olmadığı anlaşılmaktadır. Hatta olumsuz etkilediğini bildiren çalışmalar da vardır.⁷⁵⁻⁷⁷

Bu konuda ülkemizde yapılan randomize bir çalışmada (Demirel ve ark.),⁷⁸ IVF planlanan 99 olguyu randomize edildikten sonra 50'si direk IVF tedavisine alınırken, gerisi cerrahi sonrası tedaviye alınmış ve fertilizasyon (%86'ya karşın %88), implantasyon (%16.5'a karşın %18.5) ve gebelik (%34'e karşın %38) oranları açısından anlamlı farklar gözlenmemiştir.

Ancak, cerrahi kararını verirken sadece gebelik değil diğer faktörlerin de değerlendirilmesi gerektiğini belirtmek uygun olacaktır (Şekil 3).²⁸ Özellikle büyük endometriomaların tedavi edilmesinde faydanın zarardan daha fazla olabileceği bellidir. Büyük için belli bir ölçü tanımı yoktur. Ancak, ESHRE ve RCOG 4 cm ve üstü çapa sahip endometriomaların laparoskopik eksizyonunu önermektedir.^{23,79}

IVF ÖNCESİ MEDİKAL TEDAVİ IVF BAŞARISINI ARTTIRIR MI?

Cerrahi tedavilerin yanında medikal tedavilerin de endometriozisli olgularda IVF başarısını arttırıp arttırmadığı çalışmalarla araştırılmıştır. Kim ve ark. kortikosteroidlerin, Tei ve ark. da danazol tedavisinin IVF başarısını arttırdığını randomize çalışmalarla bildirmişlerdir.^{80,81} Ancak, bu sonuçlar başka araştırmacılarla doğrulanmamıştır. Bu çalışmaların yanında IVF öncesi



ŞEKİL 3: IVF öncesi endometrioma cerrahisine karar verirken düşünülmeli gereken fayda ve riskler.²⁸

GnRH analog kullanımının IVF sonuçlarına etkisini araştıran randomize olmayan kontrollü çalışmalar da vardır.⁸²⁻⁸⁹ Randomize çalışmaların⁹⁰⁻⁹² meta-analizi yapıldığında şu sonuçlar çıkmaktadır; [1] Klinik gebelik oranları artmaktadır (Tablo 9), [2] Kullanılan gonadotropin doz ve sürelerinde anlamlı bir değişiklik olmamaktadır (Tablo 10).⁹³ Dicker ve ark.nın çalışmasında ileri evre olgular dahil edilmiştir. Rickes ve ark.nın çalışmasında hem erken hem de ileri evre olgular incelenmiş, ancak IVF öncesi analog kullanımının olumlu etkisi ileri evrede endometriozisi olan olgularda gözlenmiştir.⁹¹ Surrey ve ark.nın çalışmasında ise ileri evre olgular daha ağırlıklıdır (15'e karşılık 36). Dolayısıyla, IVF öncesi medikal tedavinin ileri evre olgularda faydalı olduğunu söylemek daha doğru olacaktır.

ENDOMETRİOZİSE BAĞLI İNFERTİLİTEDE EN UYGUN YAKLAŞIM NEDİR?

Tablo 11'de üreme tıbbi ile ilgili değişik derneklerin önerileri verilmiştir.^{23,79,94} Endometriozis olgusu ile karşılaşıldığında infertilite ile uğraşan bir hekimin alışık

TABLE 9: IVF öncesi medikal tedavi vermenin vermemeğe göre, klinik gebelik oranına etkisini araştıran randomize çalışmaların meta-analizi.

Çalışma	Agonist kullanmak	Agonist kullanmamak	OO (%95 GA)
Dicker ve ark. ⁹⁰	12/35	2/32	7.83 (1.59-38.47)
Rickes ve ark. ⁹¹	21/28	9/19	3.33 (0.96-11.54)
Surrey ve ark. ⁹²	20/25	14/26	3.43 (0.99-11.93)
TOPLAM	53/88	25/77	4.28 (2.00-9.15)

TABLE 10: IVF öncesi medikal tedavi vermenin vermemeğe göre, kullanılan gonadotropin dozuna (ampul sayısı) etkisini araştıran randomize çalışmaların meta-analizi.

Çalışma	n	Ortalama (± SD)	n	Ortalama (± SD)	Ortalama Fark (%95 GA)
Dicker ve ark. ⁹⁰	35	41.80 (± 2.60)	32	40.60 (± 3.10)	1.20(-0.18 - 2.58)
Surrey ve ark. ⁹²	25	42.40 (± 3.21)	26	43.20 (± 2.50)	-0.80 (-2.38 - 0.78)
TOPLAM	60		58		0.34 (-0.70 - 1.38)

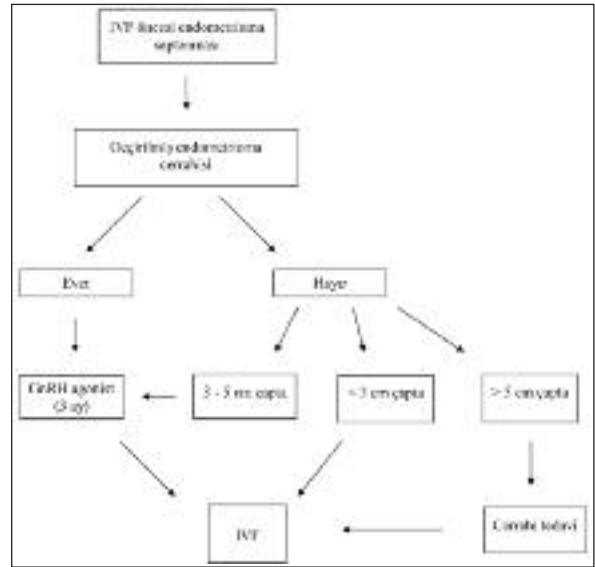
TABLO 11: Üreme tıbbı ile ilgili değişik derneklerin rehber niteliğindeki önerileri. ^{23,79,94}

Klinik durum	Öneriler		
	ESHRE 2005 (23)	ASRM 2006 (94)	RCOG 2006 (79)
Erken evre (I-II) endometriozis	Sınırlı fayda: cerrahi öneriliyor	Çok az fayda: cerrahi öneriliyor	Gösterilmiş fayda: cerrahi öneriliyor
İleri evre (III-IV) endometriozis	Olası fakat kanıtlanmamış fayda: cerrahi öneriliyor	Olası fayda: cerrahi öneriliyor	Olası fayda: kesin bir öneri yok
Post-operatif medikal tedavi	Faydası yok: önerilmiyor	Faydası yok: önerilmiyor	Faydası yok: önerilmiyor
IVF öncesinde cerrahi	Endometrioma \geq 4cm ise öneriliyor	Faydası şüpheli: öneri yok	Endometrioma \geq 4cm ise öneriliyor
Nüks endometriozis	Öneri yok	İkinci bir cerrahi önerilmiyor	Öneri yok

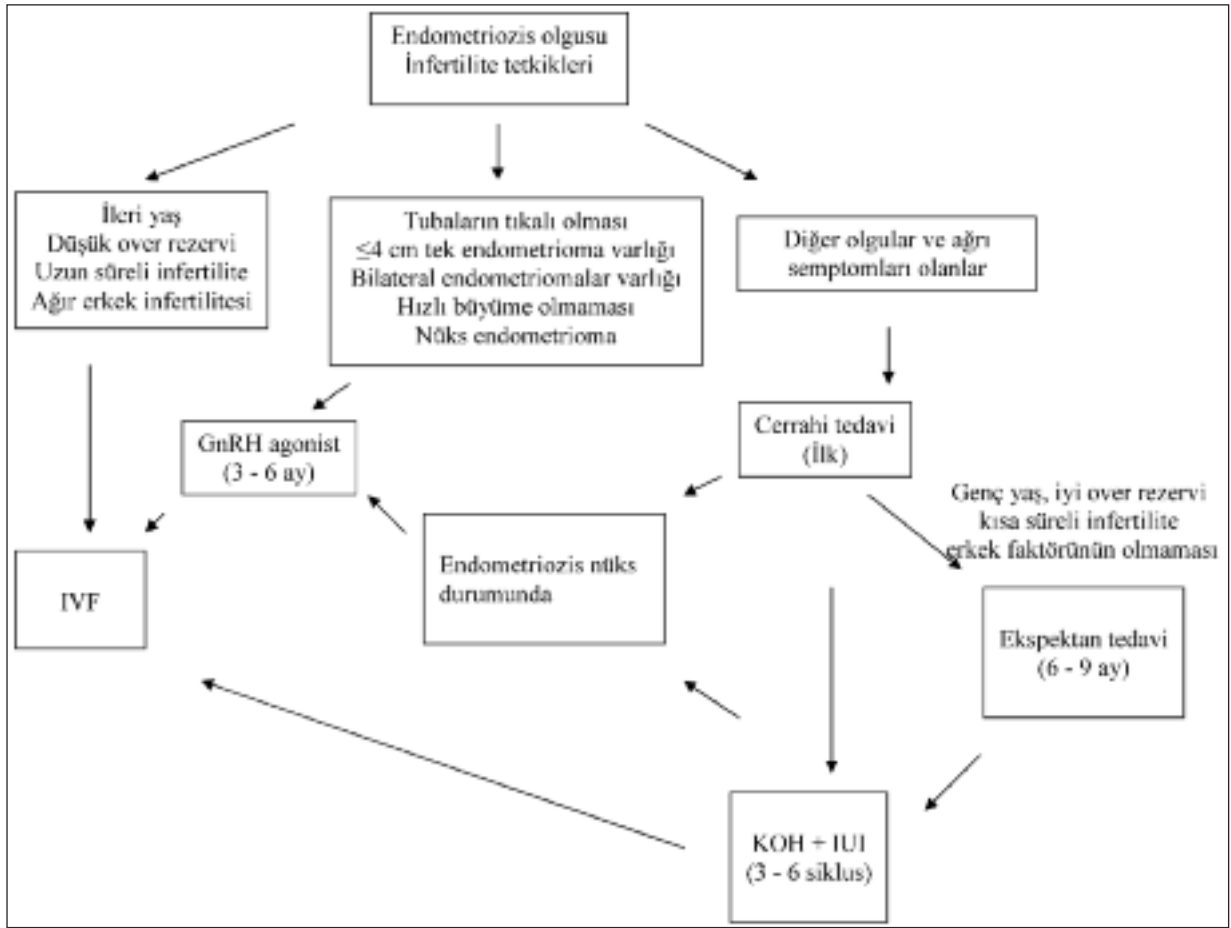
olduğu gibi klasik basamak tedavisinin her zaman uygun olmadığı açıktır. Birinci basamak tedavide cerrahi veya direkt IVF tercih edilebilir. Erken evre endometriozis olgularında eğer IVF için başka bir endikasyon (ileri yaş, ağır erkek faktörü gibi) yok ise beklemek, KOH + IUI veya cerrahi ilk seçenektir. İleri evre olgularda da gene IVF için başka bir endikasyon (ileri yaş, ağır erkek faktörü, bilateral tubal faktör gibi) yok ise veya hidrosalpenks var ise bu tip seçilmiş olgularda cerrahi tercih edilebilirken tüpleri bilateral tıkalı olan veya over rezervi düşük olgularda direkt IVF ilk seçenek olabilir. Over rezervi değerlendirilirken FSH ve antral folikül sayısının yanında AMH'nın değerlendirilmesi önemlidir. AMH, ilk bozulan over rezervi belirteçlerindedir, diğer bir deyişle serum FSH ve antral folikül sayısı normalden daha AMH azalabilir.⁹⁵ AMH'nın, endometriozisin artan şiddeti ile ters orantılı olarak azaldığı da bildirilmiştir.⁹⁶

IVF öncesi medikal tedavinin (3-6 ay analog tedavisi) ileri evre olgularda faydalı olduğu yönündeki tartışmayı yukarıda yapmıştık. Bu doğrultuda, cerrahi gerektirmeyen küçük endometrioması olan olgularda, analog tedavisinin, 3 cm üstü endometriomalarda yapılması önerilmektedir (Şekil 4).⁷⁴

Endometriozis olgularında gebelik şansını etkileyen cerrahinin başarısı yanında, kadının yaşı gibi daha birçok faktör daha vardır. Bu faktörlerin hepsinin değerlendirilebileceği ve gebelik ihtimalinin tahmin edilebileceği geçerli bir sistem yoktur. Bu, ancak, klinik bilgi ve tecrübe ile hekim tarafından kazanılır ve hastaya iletilir. Cerrahi ile tanı konmuş olgularda bu konuyu kanıta dayalı bir sisteme adapte etmek için "endometriozis fertilité indeksi (EFI)" diye bir puanlama yöntemi bildirilmiştir.⁹⁷ Bu indekste cerrahi bulgular, yaş, infer-

**ŞEKİL 4:** IVF öncesi saptanan endometriomaya Tsoumpou ve ark.⁷⁴ tarafından önerilen yaklaşım.

tilite süresi ve gravida sayısı, gebelik şansını değerlendirmek için kullanılmıştır. Ancak, konu sadece bu parametrelerle sınırlı değildir. Cerrahi sonrası tedavi yaklaşımında geçirilmiş cerrahilerin sayısı ve diğer infertilite faktörlerinin de var olup olmadığı dikkate alınarak tedavinin seçilmesi uygun yaklaşım olacaktır. Örneğin endometriozise ek olarak erkek faktörünün de varlığı, ağırlığı da değerlendirildikten sonra, IVF'i tercih nedeni olabilir. Ayrıca, ağrı semptomları da olan bir olguda fertilité ilaçlarının uzun süre kullanımı hastanın sınıntılarını artırabilir. Tüm bu metin sonrasında Şekil 5"teki algoritmayı önermek kanıta dayalı tıp açısından yanlış olmayacaktır.^{23,79,94}



ŞEKİL 5: Endometriozise bağlı infertilitede tedavi algoritması. ^{21,74,89}

KOH: Kontrollü over hiperstimulasyonu.

KAYNAKLAR

- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58.
- Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Epidemiology* 1998;9:504-10.
- de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010;376:730-8.
- Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389-98.
- Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10 (Suppl. 2):91-7.
- Lucena E, Cubillos J. Immune abnormalities in endometriosis compromising fertility in IVF-ET patients. *J Reprod Med* 1999;44:458-64.
- Ayers JW, Birenbaum DL, Menon KM. Luteal phase dysfunction in endometriosis: elevated progesterone levels in peripheral and ovarian veins during the follicular phase. *Fertil Steril* 1987;47: 925-9.
- Hahn DW, Carraher RP, Foldsy RG, McGuire JL. Experimental evidence for failure to implant as a mechanism of infertility associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155: 1109-13.
- Yovich JL, Matson PL, Richardson PA, Hilliard C. Hormonal profiles and embryo quality in women with severe endometriosis treated by in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1988; 50:308-13.
- Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow D, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3): CD000155.
- Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:360-72.
- Balasz J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Martinez-Roman S, Manau D, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997;12:2046-50.
- Lv D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD007677.
- Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med* 1997;337:217-22.
- Parazzini F. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Hum Reprod* 1999;14:1332-4.
- Al-Inany HG. Evidence may change with more trials: concepts to be kept in mind. *Hum Reprod* 2000;15:2447-8.

17. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, Farquhar C, Koninckx PR, Olive D. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1: CD001398.
18. Thomas EJ, Cooke ID. Impact of gestrinone on the course of asymptomatic endometriosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294:272-4.
19. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on a randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:1070-4.
20. D'Hooghe TM, Bamba CS, Isahakia M, Koninckx PR. Evolution of spontaneous endometriosis in the baboon (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) over a 12-month period. *Fertil Steril* 1992;58:409-12.
21. D'Hooghe TM, Bamba CS, Raeymaekers BM, Koninckx PR. Serial laparoscopies over 30 months show that endometriosis in captive baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*) is a progressive disease. *Fertil Steril* 1996;65: 645-9.
22. Hoshiai H, Ishikawa M, Sawatari Y, Noda K, Fukaya T. Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:714-9.
23. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
24. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1488-504.
25. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* 2009;24(2):254-69.
26. Brosens IA, Van Ballaer P, Puttemans P, Deprest J. Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extraovarian endosurgical technique. *Fertil Steril* 1996;66(4):517-21.
27. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003;18(11): 2450-3.
28. Somigliana E, Vercellini P, Viganò P, Ragni G, Crosignani PG. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 2006;12:57-64.
29. Alborzi S, Montahan M, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Zolghadri J. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004;82: 1633-7.
30. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998;70:1176-80.
31. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004992.
32. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:606-10.
33. Fleisch MC, Xafis D, De Bruyne F, Hucce J, Bender HG, Dall P. Radical resection of invasive endometriosis with bowel or bladder involvement-long-term results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123:224-9.
34. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12: 106-12.
35. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Daguati R, Pasin R, Crosignani PG. Reproductive performance in infertile women with rectovaginal endometriosis: is surgery worthwhile? *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(5): 1303-10.
36. Somigliana E, Vercellini P, Gattei U, Chopin N, Chiodo I, Chapron C. Bladder endometriosis: getting closer and closer to the unifying metastatic hypothesis. *Fertil Steril* 2007;87(6): 1287-90.
37. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M, ET AL. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod* 2004;19(1):168-71.
38. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Anaf V, Clerckx-Braun F, Casanas-Roux F. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 1994;62:63-6.
39. Donnez J, Lemaire-Rubbers M, Karaman Y, Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux F. Combined (hormonal and microsurgical) therapy in infertile women with endometriosis. *Fertil Steril* 1987;48:239-42.
40. Donnez J, Nisolle-Pochet M, Casanas-Roux F. Endometriosis-associated infertility: evaluation of preoperative use of danazol, gestrinone, and busserelin. *Int J Fertil* 1990;35: 297-301.
41. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003678.
42. Bianchi S, Busacca M, Agnoli B, Candiani M, Calia C, Vignali M. Effects of 3 month therapy with danazol after laparoscopic surgery for stage III/IV endometriosis: a randomized study. *Hum Reprod* 1999;14:1335-7.
43. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotropin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:672-7.
44. Busacca M, Somigliana E, Bianchi S, De Marinis S, Calia C, Candiani M, et al. Post-operative GnRH analogue treatment after conservative surgery for symptomatic endometriosis stage III-IV: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2001;16:2399-402.
45. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Panici PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183: 588-92.
46. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:860-4.
47. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, et al. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1205-7.
48. Telimaa S, Ronnberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis after conservative surgery. *Gynecol Endocrinol* 1987;1:363-71.
49. Loverro G, Santillo V, Pansini MV, Lorusso F, Depalo R, Selvaggi L. Are GnRH agonists helpful in the therapy of endometriosis after surgical treatment? *Hum Reprod* 2001;16 (Suppl. 1):96.
50. Audebert A, Descamps P, Marret H, Ory-Lavollee L, Bailleul F, Hamamah S. Pre or post-operative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;79:145-8.
51. Batioglu S, Haberal A, Celikkanat H. Comparison of GnRH agonist administration before and after laparoscopic drainage of endometriomas. *J Gynecol Surg* 1997;13:17-21.
52. Simpson CW, Taylor PJ, Collins JA. A comparison of ovulation suppression and ovulation stimulation in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;38:207-13.
53. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083-8.
54. Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991;55:252-7.
55. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:28-31.
56. Kemmann E, Ghazi D, Corsan G, Bohrer MK. Does ovulation stimulation improve fertility in women with minimal/mild endometriosis after laser laparoscopy? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993;38:16-21.
57. Karabacak O, Kambic R, Gursoy R, Ozeren S. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis? *Int J Fertil Womens Med* 1999;44:38-42.

58. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
59. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hoghe 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;86:566-71.
60. Soliman S, Daya S, Collins J, Jarrell J. A randomized trial of in vitro fertilization versus conventional treatment for infertility. *Fertil Steril* 1993;59:1239-44.
61. Dmowski WP, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78:750-6.
62. Kodama H, Fukuda J, Karube H, Matsui T, Shimizu Y, Tanaka T. Benefit of in vitro fertilization treatment for endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1996;66:974-9.
63. Pagidas K, Falcone T, Hemmings R, Miron P. Comparison of reoperation for moderate (stage III) and severe (stage IV) endometriosis-related infertility with in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1996;65:791-5.
64. Cheewadhanaraks S. Comparison of fecundity after second laparotomy for endometriosis to in vitro fertilization and embryo transfer. *J Med Assoc Thai* 2004;87:361-6.
65. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, De Matteis S, Barbara G, Fedele L. The effect of second-line surgery on reproductive performance of women with recurrent endometriosis: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:1074-82.
66. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
67. Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005;20:3130-5.
68. Centers for Disease Control. Assisted Reproductive Technology Success Rates 2007. Aralık 2009, (www.cdc.gov/art/ART2007/index.htm)
69. Surrey ES, Schoolcraft WB. Does surgical management of endometriosis within 6 months of an in vitro fertilization-embryo transfer cycle improve outcome? *J Assist Reprod Genet* 2003;20:365-70.
70. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, et al. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004;81(5): 1194-7.
71. Suganuma N, Wakahara Y, Ishida D, Asano M, Kitagawa T, Katsumata Y, et al. Pretreatment for ovarian endometrial cyst before in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54 (Suppl. 1): 36-40.
72. Tinkanen H, Kujansuu E. In vitro fertilization in patients with ovarian endometriomas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:119-22.
73. Wong BC, Gillman NC, Oehninger S, Gibbons WE, Stadtmauer LA. Results of in vitro fertilization in patients with endometriomas: is surgical removal beneficial? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:597-606.
74. Tsoumpou I, Kyrgiou M, Gelbaya TA, Nardo LG. The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2009;92:75-87.
75. Geber S, Ferreira DP, Spyer Prates LF, Sales L, Sampaio M. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 2002;5:162-6.
76. Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:507-11.
77. Aboulghar MA, Mansour RT, Serour GI, Al-Inany HG, Aboulghar MM. The outcome of in vitro fertilization in advanced endometriosis with previous surgery: a case-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:371-5.
78. Demiroglu A, Guven S, Baykal C, Gurgan T. Effect of endometrioma cystectomy on IVF outcome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2006;12(5):639-43.
79. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Investigation and Management of Endometriosis, Guideline No: 24 2006.
80. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS, Mok JE. The immunotherapy during in vitro fertilization and embryo transfer cycles in infertile patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23:463-70.
81. Tei C, Miyazaki T, Kuji N, Tanaka M, Sueoka K, Yoshimura Y. Effect of danazol on the pregnancy rate in patients with unsuccessful in vitro fertilization-embryo transfer. *J Reprod Med* 1998;43:541-6.
82. Chedid S, Camus M, Smits J, Van Steirteghem AC, Devroey P. Comparison among different ovarian stimulation regimens for assisted procreation procedures in patients with endometriosis. *Hum Reprod* 1995;10: 2406-11.
83. Curtis P, Jackson A, Bernard A, Shaw RW. Pretreatment with gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogue prior to in vitro fertilisation for patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;52: 211-6.
84. Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Endometriosis-associated infertility treated by long-term gonadotrophin-releasing hormone agonist administration and assisted fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1990;7:180-1.
85. Dicker D, Goldman GA, Ashkenazi J, Feldberg D, Voliovitz I, Goldman JA. The value of pre-treatment with gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogue in IVF-ET therapy of severe endometriosis. *Hum Reprod* 1990;5: 418-20.
86. Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:812-7.
87. Nakamura K, Oosawa M, Kondou I, Inagaki S, Shibata H, Narita O, et al. Menotropin stimulation after prolonged gonadotropin releasing hormone agonist pretreatment for in vitro fertilization in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:113-7.
88. Oehninger S, Brzyski RG, Muasher SJ, Acosta AA, Jones GS. In-vitro fertilization and embryo transfer in patients with endometriosis: impact of a gonadotrophin releasing hormone agonist. *Hum Reprod* 1989;4:541-4.
89. Ruiz-Velasco V, Allende S. Goserelein followed by assisted reproduction: results in infertile women with endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:18-23.
90. Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992;57: 597-600.
91. Rickes D, Nickel I, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:757-62.
92. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:699-704.
93. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004635.
94. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl 1): S156-60.
95. Lemos NA, Arbo E, Scalco R, Weiler E, Rosa V, Cunha-Filho JS. Decreased anti-Müllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:1064-8.
96. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Anti müllerian hormone serum levels in women with endometriosis: a case-control study. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:713-6.
97. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94:1609-15.