



endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org



Her On Kadından Biri Endometriozis

## Endometriozis ve Gebelik İlişkisi

### Guideline Düzenleme Kurulu

**Dr. Elif Göknur Topçu**

**Dr. Nilüfer Akgün**

**Dr. Tolga Karacan**

**Dr. Yusuf Aytaç Tohma**

**Dr. Şebnem Alanya Tosun**

**Dr. Cihan Kaya**

**Dr. Ümit İnceboz**

### Akış Şeması

1. Gebeliğin Endometriozis Üzerine Etkisi
2. Endometrioziste Gebelik Takibi ve Obstetrik Komplikasyonları
3. Endometriozis ve Gebelik kayıpları
4. Endometriozis ve İnfertilite
5. Adenomyozisin Gebelik Üzerine Etkisi
6. Referanslar



endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org



Her On Kadından Biri Endometriozis

## 1. Gebeliğin Endometriozis Üzerine Etkisi

Endometriozis üreme çağındaki kadınları etkileyen, östrojen bağımlı, pelvik ağrı ve infertiliteye neden olabilen kronik bir hastalıktır. Gebelik isteminin önemli olduğu bu hasta grubunda endometriozis ve gebelik arasındaki ilişki oldukça önem taşımaktadır<sup>1</sup> Gebeliğin endometriozise ve endometriozisin gebelik üzerine olan etkileri uzun zamandır araştırılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar endometriozis için kullanılan tanı yöntemlerinin farklılıkları ve yardımcı üreme teknikleri gibi tedavi modalitelerinin çeşitliliğine göre farklılıklar göstermektedir.<sup>1</sup>

Gebeliğin endometriozis üzerine etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan endometriozisin gebelikte gerilediğini ileri sürenler artan progesteronun endometrial dokuda meydana getirdiği desidualizasyonun gerilemeyi sağlayan temel mekanizma olduğunu belirtirken, endometriozisin gebelikte ilerlediği görüşünü savunanlar ise artmış anjiogenezin endometriozis odaklarındaki ilerlemeye neden olduğuna işaret etmektedir.<sup>1</sup>

Gebeliğin anovulasyon ve amonere ile endometriotik odakların kanlanması engellemesi ve farklı metabolik, hormonal, immünolojik ve anjiogenik değişiklikler nedeni ile endometriozis ve semptomlarının üzerinde olumlu bir etkisinin olduğuna dair bir düşünce uzun yıllardır mevcuttur. Ancak bu teoriyi kanıtlayacak yeterli düzeyde çalışma bulunmamaktadır. Farelerde oluşturulan deneysel endometriozis modellerinde gebelik süresince endometriotik lezyonlarda küçülme olduğu bildirilmiştir.<sup>1</sup>

Östrojen endometriotik odak gelişimini stimüle etmekte, progesteron ise hem ötopik hem ektopik endometriumda anti-proliferatif ve pro-apoptotik etki göstermektedir. Endometriozisin östrojen bağımlı olması temeline dayanarak, vücutta östrojenin azalması ile endometriozis odakları baskılanabilir. Menopoz ve gebelik, endometriozis oluşumunu etkileyen doğal durumlardır. 1958 yılından bu yana Kistner ve Andrews isimli iki araştırmacı başta olmak üzere endometriozis tedavisinde gebeliğin taklit edilmesi (yalancı gebelik) oldukça yaygın olarak kullanılmıştır.<sup>1,2</sup>Gözlenen

faydalar üzerine, ilk üretilen oral kontraseptif olan Enovid (noretinodrel ve mestranol), endometriozisi olan 23 hastaya reçete edilmiştir. <sup>3</sup>Bu ilk denemelerden sonra günümüzde endometriozis tedavisinde hala sentetik progesteronlar kullanılmaktadır. Araştırmalara göre progestin kullanımı, hastaların %90'ında endometriozis ilişkili ağrıyı azaltmaktadır. <sup>3</sup>

Korpus luteum kistlerinin dışında gebelikte saptanan adneksiyel kitlelerin %11'i endometrioma ve %1'i endometriod kanser olarak bildirilmiştir. <sup>4</sup>Bu kanserlerin yarısından çoğunu ise epitelyal ovaryan kanserleri oluşturmaktadır. <sup>5</sup>Gebelikte endometriotik kistlerin görünüşünde ve boyutlarında değişikliklerin olabileceği bildirilmiştir. <sup>6,7</sup> Ueda ve ark. <sup>8</sup>çalışmalarında %52 oranında kistlerin boyutunun küçüldüğünü bildirirken Benaglia ve ark. <sup>9</sup>bu oranın %13 olduğunu belirtmiştir. Benaglia ve ark. %46 oranında bu kistlerin daha sonra görülmediğini, %33 kist boyutlarının değişmediğini ve %8 oranında arttığını bildirmiştir. Ueda ve ark. ise kistlerin %28'inde boyutların değişmediğini ve %20'sinde arttığını bildirmiştir. Her gebelikte endometriomaların aynı şekilde davranış göstermemesinin endometriomanın karakteristik histolojisine bağlı olduğu düşünülmektedir. Endometriyum ile çevrili olanların desidualize olmaya, küçülmeye, hatta yok olmaya daha yatkın olduğu fikri öne sürülmüştür. <sup>9</sup>

Gebelikte endometriozis odaklarında progesterone bağlı desidualizasyon, glandüler epitelyal sekresyon, stromal vaskülarite ve ödem artışı görülür. <sup>10,11</sup>Gebelikte genellikle ötopik endometriyuma benzer olarak, endometriotik glandlarda fibrozis ile sonuçlanan atrofi, desidual hücrelerin nekrozu ve lenfosit infiltrasyonu görülebilir. <sup>12</sup>Desidualize endometriozisin tipik histolojik ve moleküler paternleri bulunmaktadır. <sup>10</sup> Ultrason bulgusu olarak genellikle düzgün sınırlı uni veya multiloküler kistik yapının içerisinde vaskülarize papiller projeksiyonlar mevcuttur. Vakuol rüptürüne bağlı olarak stroma içerisinde miksoid bir yapı görülebilir. Bunun dışında desidualizasyonun görülme sıklığına dair net bir bilgiye henüz ulaşılmış değildir. Benaglia ve ark.'nın 24 hastada in vitro fertilizasyon (IVF) öncesi ve sonrası endometrioma sayı ve boyutlarını incelemiş olduğu çalışmada değerlendirdikleri 40 endometriomanın hiçbirinde desidualizasyon saptanmamıştır <sup>9</sup>Başka bir araştırmada ise 25 endometriomanın takip edildiği 24 hastada %12 oranında (3 vakada) desidualizasyon saptanmıştır. <sup>11</sup>Desidualize endometriomaların hem malign hem benign adneksiyel kitlelere ait

karakteristik özellikleri bulundurmaları nedeni ile, borderline tümörler gibi sınıflandırılmaları oldukça zordur. Ayrıca obstetrik ultrasonografide overlerin rutin olarak incelenmemesine bağlı olarak bu tanı atlanabilmektedir. Malign tümörlerden farklı olarak desidualize endometriomalarda septasyon görülmemektedir ve seri ultrason takiplerinde boyutlarında artış olmaması güven verici olabilir.

Gebelikte artan progesterone bağlı olarak endometriozis lezyonlarının ilerlediğini ileri süren çalışmalar olduğu gibi artmış anjiogeneze bağlı olarak ilerlediğini savunan çalışmalar mevcuttur.

CA 125 seviyeleri hem endometrioziste hem de gebelikte yükselmektedir. Bu nedenle gebelikte görülen adneksiyel kitle ayırıcı tanısında kullanılması mümkün olmamaktadır.<sup>13</sup> Fakat premenapozal kadınlar ile karşılaştırıldığında gebe kadınlarda human epididymis protein 4 (HE4) değerleri önemli ölçüde düşüktür ve ovaryan endometriotik kistlerde de nadiren artmaktadır.<sup>13</sup> Bu nedenle CA125 ile HE4 kombine kullanımının adneksiyel kitlelerin malign veya benign ayrımında yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Gebelikte adneksiyel kitle değerlendirmesi için gadolinium olmadan manyetik rezonans (MR) görüntüleme kullanılmasının güvenli olduğu düşünülmektedir.<sup>14-16</sup> Gadolinium maruziyeti sonrasında fetusta herhangi olumsuz bir sonuç bildirilmemiş olsa da gebelerde gadoliniumun teratojenik etkisini araştıran iyi dizayn edilmiş insan çalışmaları mevcut değildir. Farklı çalışmalarda gadoliniumun amnion sıvısında persiste ettiği, fetusun da gastrointestinal sistemi aracılığı ile bu sıvıyı yuttuğu, boşalttığı ve reabsorbe ettiği gösterilmiştir.<sup>15</sup> Gebelikte görülen adneksiyel kistlerin yönetimi tartışmalıdır. Eğer multidisipliner bir ekip tarafından cerrahi kararı verilir ise cerrahiye bağlı risklerin 23. haftadan sonra artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>16</sup> Cerrahi kararının geç 3. trimesterde verilmesi durumunda, operasyon doğum sonrasına ertelenmelidir.<sup>17</sup>

Gebelikte var olan endometriozis de çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu komplikasyonlar nadiren görülse de anne ve fetus için hayati tehlikeye neden olabilmektedir. Bu nedenle endometriozisli hasta takip eden hekimlerin bu komplikasyonlar hakkında bilgi sahibi

olmaları önerilmektedir. Endometriosis veya endometriosis cerrahisi nedeni ile oluşan adezyonlar uterus büyüdükçe etraftaki yapıları daha çok çekebilir.<sup>18</sup>Bunun dışında endometriosis nedenli kronik inflamasyon nedeni ile dokular ve damarlar daha kırılabilir hale gelebilir.<sup>19</sup>Desidualize endometriotik dokuların damar duvarına ve yapılara intrüzyonu ile doku rüptürü görülebilir.<sup>20</sup> Bunun sonucunda desidualize endometriyum, artmış permeabilite, ödem, anjiogenez ve artmış luminal çapa sahip olan ve iyi damarlanma gösteren bir dokuya dönüşür.<sup>21</sup> Desidualizasyonun progesteron bağımlı olması nedeni ile progesteron çekilmesi durumunda desidual damarlar involüsyona uğrayabilir ve kanayabilir.<sup>22,23</sup>Progesteron dirençli bir hastalık olan endometriozisde, utero-ovaryan veya parametrial damarların üzerine lokalize olmuş desidualize bir ektopik endometriyum dokusunun nekrozuna bağlı olarak bu damarların rüptürü ve kanaması mümkündür.<sup>24</sup> Ayrıca literatürde endometriozise bağlı intestinal perforasyon, apandisit, spontan hemoperitonyum, spontan pnömotoraks, aortik anevrizma, üroperitonyum, uterin rüptür, enfekte endometrioma ve endometrioma rüptürü gibi komplikasyonlar da bildirilmiştir.<sup>25</sup>

Sonuç olarak, endometriosis odakları gebelikte geriliyor gibi görünse de konu ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Özellikle desidualize endometrial dokunun sebep olduğu anormal kanlanma nedeni ile gebelik komplikasyonlarının görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Endometriosis nedenli kronik inflamasyon nedeni ile dokular ve damarlar daha kırılabilir hale gelebilir. Buna bağlı olarak intestinal perforasyon, apandisit, spontan hemoperitonyum, spontan pnömotoraks, aortik anevrizma, üroperitonyum, uterin rüptür, enfekte endometrioma ve endometrioma rüptürü gibi komplikasyonlar görülebilir.

## 2.Endometrioziste Gebelik Takibi ve Obstetrik Komplikasyonları

Endometriozise bağlı obstetrik komplikasyonların görülme nedenleri arasında ektopik endometriyumun neden olduğu anatomik ve ovuluar değişiklikler, periton sıvısında artmış inflamatuvar hücre yanıtları, endometrial progesteron direnci ve anormal uterin kontraktilite, implantasyon ve desidualizasyon mekanizmalarındaki bozukluklar ve embriyonik gelişim programlanmasındaki bozukluklar sayılabilir.<sup>26,27</sup> Özellikle preimplantasyon döneminde görülen

bozuklukların ilerleyen gebelik haftalarındaki patolojilere etkisi olabileceği çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>25</sup>Literatürdeki çalışmalarda özellikle endometriozise bağlı görülebilen gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, plasenta previa, plasenta dekolmanı, postpartum kanama, preterm eylem, gebelik yaşına göre küçük bebek (SGA) ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip gereksinimi gibi istenmeyen durumlar incelenmiştir.<sup>25-27</sup>

Endometriozisi olan gebelerin takiplerinde nadir görülen bazı obstetrik komplikasyonlar bulunmaktadır. Bunlardan ilki spontan hemoperitonyum (Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy (SHiP)) olup genel prevalansı %0.4 olarak saptanmıştır.<sup>28</sup> Glavind ve ark.'nın<sup>29</sup> yaptığı sistematik derlemede, SHiP nedeni olarak endometriozis tarafından etkilenen dokuların kronik inflamasyonu, endometriotik lezyonların organ tutulumu ve gebelikteki progesteron seviyelerine ikincil değişim gösteren, önceden var olan endometriotik lezyonların varlığı belirtilmiştir. SHiP vakalarının %50' sinden fazlasının daha öncesinde endometriozis öyküsü bulunan, özellikle IVF tedavisi ile gebe kalmış evre III-IV endometriozis vakalarında, gebeliğin ikinci yarısında görülen şiddetli ani karın ağrısı, hipovolemi, vajinal kanama olmaksızın kollaps kliniği ile birlikte olabileceği bildirilmiştir. Bu vakalarda şiddetli kanama kaynağının bulunması zor olup genellikle uterus posterioru, Broad ligament ve bazen de retroperitondan kaynaklanmaktadır.<sup>30</sup> Bu kanamaların yüksek maternal morbidite ve % 31 oranında fetal kayıp ile birlikteliği bildirilmiştir.<sup>31</sup> Olumsuz perinatal sonuçların nedenleri arasında ölü doğum, serebral palsy, düşük ve prematürite sayılabilir. Maternal morbiditenin en önemli sebepleri arasında ise gecikmiş transport, histerektomi, adnektomi ve tekrar laparotomi ihtiyacı bulunması sayılabilir.<sup>32</sup> Bu olguların çoğunda doğum sezaryen ile gerçekleştirilmiş olup, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonunu gerektiren önemli miktarda kan kaybı ile birlikte olabilecekleri belirtilmiştir.<sup>30</sup>

Endometriozis vakalarının %50' sinden fazlasında spontan hemoperitonyum (Spontaneous Hemoperitoneum in Pregnancy (SHiP)) görülebilmekte olup, özellikle IVF tedavisi ile gebe kalmış evre III-IV endometriozis vakalarında, gebeliğin ikinci yarısında görülen şiddetli ani karın ağrısı, hipovolemi, vajinal kanama olmaksızın kollaps kliniği ile birlikte olabilmektedir.

Bunun yanında gebelikte endometriomaların yaklaşık %5 ila 20'sinde büyüme gözlemlenebilir<sup>28</sup> ve hızla genişleyen bir endometrioma, apse oluşumu ve rüptür riski ile ilişkilidir.<sup>31</sup> Ayrıca mesane, umblikus, sezaryen skar yeri ve vulva gibi uzak yerleşimli endometriotik lezyonların malignite ile karıştırıldığı durumlarda rapor edilmiştir.<sup>33</sup> Gebelikte endometriozisin uzak yerleşimlerine bağlı olarak, akut apandisit, ureteral rüptür, spontan pnömotoraks ve torasik aortada psödoanevrizma vakaları da bildirilmiştir.<sup>33</sup> Çeşitli olgu sunumlarında akut karın şikayeti ile başvuran gebelerde, endometriozise bağlı terminal ileum<sup>34</sup> ve rektosigmoid kolon perforasyonu gözlenmiştir.<sup>35</sup> Maggiore ve ark.'nın<sup>33</sup> derlemesinde endometriozisi olan gebelerde 63 uterin gebelik rüptürü olgusu tanımlanmış olup bunlardan bir tanesi postoperatif 6. haftada meydana gelmiştir.

Endometriozisin obstetrik ve neonatal komplikasyonlarını araştıran çalışmalar incelendiğinde; 2019 yılında Horton ve ark.'nın yaptığı sistemik derleme ve meta-analiz sonuçlarına göre hem adenomyozis hem de endometriozise bağlı abort yapma riskinde artış (sırasıyla OR: 3.40, % 95 CI: 1.41–8.65 ve OR: 1.30, % 95 CI: 1.25–1.35), sadece endometriozisin preterm doğum (OR: 1.38, % 95 CI: 1.01-1.89), sezaryen doğum (OR: 1.98 % 95 CI: 1.64–2.38) ve doğum sonrası yenidoğan ünitesine kabul oranı (OR: 1.29, % 95 CI: 1.07–1.55) gibi çeşitli obstetrik ve neonatal komplikasyonlarla ilişkili olabileceği saptanmıştır.<sup>27</sup> 2017 yılında Zullo ve ark.'larının yaptığı 1.924.114 kadını içeren meta-analizde ise endometriozisli kadınlarda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda preterm doğum riski (OR: 1.63; % 95 CI, 1.32-2.31), abort riski (OR 1.75; % 95 CI, 1.29-2.37), plasenta previa (OR 3.03; % 95 CI, 1.50) –6.13), SGA (OR 1.27; % 95 CI, 1.03-1.57) ve sezaryen doğum (OR 1.57; % 95 CI, 1.39–1.78) saptanmıştır. Aynı çalışmada gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi insidansında gruplar arasında fark bulunmamıştır.<sup>36</sup> Chen ve ark.'nın yaptığı toplamda 52.202 gebenin dahil edildiği gözlemsel çalışmada, cerrahi olarak teşhis edilen endometriozisli 469 hastanın demografik özelliklerinde, endometriozisli hastaların ortalama gebe kalma yaşlarının daha ileri, yardımcı üreme teknolojisi (ART) gerekliliği ve spontan abort sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır.<sup>26</sup>

Endometriosis ile birlikte olan gebeliklerde artmış preterm doğum, abort, plasenta previa, plasenta dekolmanı, SGA ve sezaryen doğum oranları saptanmıştır.

Obstetrik komplikasyonlardan ise yüksek plasenta previa riski (RR: 3.30;% 95 CI: 1.65–5.40) ve sezaryen (RR: 1.24;% 95 CI: 1.10–1.40) oranı olduğu bulunmuştur. Neden-sonuç arasındaki ilişkiyi etkileyen potansiyel üçüncü faktörler çıkarıldıktan sonra, endometriozisi olan kadınların, endometriozisi olmayan kadınlara kıyasla anlamlı derecede yüksek oranda plasenta previa riski olduğu saptanmıştır (düzeltilmiş RR: 2.54;% 95 CI: 1.39–4.64).<sup>26</sup>

Çalışmalardaki kısıtlamaların temelinde yatan problem hastaların bir kısmının ART ile gebe kalması ve bu gebeliklerinin kendine özgü artmış olumsuz maternal ve neonatal sonuçları olmasıdır. Bunun yanında kısıtlı örneklem büyüklüğü, uygun olmayan karşılaştırma grupları, retrospektif kayıtları içeren veri setleri, maternal cerrahi bakım ve yenidoğan bakımının aynı merkez tarafından sağlanmaması sonucu oluşabilecek tedavi protokolündeki ve bakım kalitesindeki farklılıklar veya bazı potansiyel karıştırıcı faktörlerin ekarte edilememesi de bu kısıtlılıklar arasında bulunur. Ayrıca, çalışmalara dahil edilen hastaların çoğunda endometriosis varlığının tanısal laparoskopi ile doğrulanamaması olması bir başka kısıtlılık oluşturmaktadır.

Sonuç olarak endometriozisi olan kadınlarda, implantasyon dönemi ve gebelik süresince görülen progesteron direncine bağlı olarak yetersiz uterin kontraktilite, endometriyal ve sistemik inflamatuvar süreçler ve endometriyal aşırı aktivasyona yol açan serbest radikal metabolizmasına bağlı çeşitli olumsuz etkiler ortaya çıkabilir. Lokal endometriyum ortamındaki tüm bu değişiklikler, preterm eylem, plasenta dekolmanı, plasenta previa, fetal gelişim geriliği, artmış sezaryen doğum ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacına neden olabilir. Bu bulgular endometriosis olan kadınların takibinde ideal olarak prenatal danışmanlık almaları ve aksi kanıt bulunana kadar gebelikte ve doğum süresince yüksek riskli olarak kabul edilmesi gerekliliğini göstermektedir.

### 3.Endometriosis ve Gebelik Kayıpları

Gebeliğin en sık komplikasyonu olan spontan abortusların (pre-klinik olan veya olmayan) %30-50'si viabiliteye ulaşmamış embriyolar nedeni ile görülmektedir.<sup>37</sup> Bugüne kadar yapılmış olan





endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org



Her On Kadından Biri Endometriosis

epidemiolojik çalışmalardan elde edilen verilerde, endometriosis ile spontan abortuslar arasındaki kanıtlar yetersiz ve çelişkilidir.<sup>38</sup> Bu çalışmalardaki sık görülen adenomyozis ve endometriosis birlikteliği nedeni ile adenomyozisin çalışma sonuçlarını değiştiren bir etken olabileceğinden bahsedilmiştir.<sup>28</sup>

Endometriosis hastalığındaki humoral ve hücrel immunitedeki değişiklikler çeşitli mekanizmalar yoluyla over rezervi, sperm-oosit etkileşimi ve implantasyon gibi üreme sürecindeki doğurganlık üzerine etki eden aşamaları negatif yönde etkileyebilmektedir.<sup>38,39</sup> Gebelik öncesindeki uterin ortam, plasental yatak bozukları için bir risk faktörü olarak rol alabilir. Endometriosisli hastalardaki ötopik endometriyum, normal hastalardaki endometriyuma göre anormal immün, morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler gösterebilir ve obstetrik araştırmalarda bu endometriyumun, erken doğum, intrauterin büyüme geriliği ve gebelik yaşına göre küçük bebeklere yol açtığı gösterilmiştir.<sup>40</sup>

Endometriosisin neden kötü obstetrik sonuçlara katkıda bulunduğuna dair birçok teori vardır. Bunlar içerisinde; progesteron aktivasyonuna karşı endometrial direnç, endometrial düzeyde ve sistemik düzeydeki inflamatuvar süreç, yetersiz uterin kasılmalar ve endometrial serbest radikal metabolizmasındaki aşırı aktivasyon sayılabilir.<sup>25,26,41-44</sup> Karın boşluğunda artan makrofaj, sitokin ve diğer immünolojik mediatör konsantrasyonlarının embriyotoksik bir etkiye sahip olduğu da düşünülmektedir.<sup>45</sup> Bunlar arasında kültüre edilmiş endometriotik hücrelerin IL-6 üreterek implantasyona olumsuz katkıda bulunabileceği bildirilmiştir.<sup>46</sup> Bunun yanı sıra endometriotik odaklarda lokal olarak artan bir enzim olan aromataz, aşırı şekilde ekspre edilerek estradiolün (E2) anormal biyosentezine yol açar. Bu durum östrojenler ve prostoglandinler arasında pozitif bir geri bildirim yol açarak inflamatuvar ve proliferatif ürünler olan COX-2 ve PGE2 üretimini artırır.<sup>47</sup> Bu nedenle, endometriosisle ilgili düşüklerin oldukça karmaşık immünolojik süreçler nedeni ile olduğu düşünülmektedir.<sup>48</sup>

Endometriosis östrojen bağımlı bir hastalık olduğu kadar, genetik, çevresel ve inflamatuvar süreçlere bağılı olarak da görülebilmektedir.<sup>49</sup> Makrofajlar, vücudun çeşitli şartlarda kendi bağışıklık



endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org



Her On Kadından Biri Endometriosis

tepkisini düzenlemede ve yürütmede kilit rol oynarlar. Mevcut çalışmalarda inflamatuvar süreç içinde özellikle makrofajların gebelik esnasında fetomaternal bileşkede önemli rol oynadığını göstermiştir. Özellikle, trofoblast hücreleri ile iletişim kurabilen ve etkileşebilen desidual makrofajların, trofoblast fonksiyonunun dengelenmesinde ve düzenlenmesinde önemli bir rol oynaması muhtemeldir.<sup>50,51</sup>

Laminin-1 membran proteininin embriyogenez, embriyonik implantasyon ve plasentasyonda önemli bir rolü vardır.<sup>49</sup> Ayrıca endometriozis ile ilişkili infertilitede IgG anti-laminin-1 antikorlarının varlığı gösterilmiştir. Bu antikorların otoimmün bağlantılı üreme başarısızlığında ve spontan abortuslarda rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>51</sup> Spontan abortusun, gebelik boyunca apolipoprotein E seviyeleri ile düzenlenen ve transport edilen kolesterol ve lipoprotein metabolizmasındaki değişimler ile bağlantısı olabilir. Collaza ve ark.'nın çalışmasında apolipoprotein E genotipi ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ) ile endometriozis ve/veya endometriozis ilişkili infertilite arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.<sup>52</sup> Çalışma sonunda apolipoprotein E genotipi ile endometriozis arasında herhangi bir ilişki bulunmamasına rağmen en az bir düşük rapor edilen endometriozisli hastalarda  $\epsilon 2$  taşıyıcılığı 3 kat ve  $\epsilon 4$  taşıyıcılığı 2 kat daha yüksek oranda rapor edilmiştir.

Endometrioziste düşük riskinin arttığını<sup>26,53-58</sup> belirten çalışmaların olmasının yanı sıra aksi yönde görüş<sup>36,37,39,47,59-62</sup> belirten çalışmalar da mevcuttur. Kanada'dan Aris'in yaptığı 12 yıllık kohort çalışmasında 31.068 gebe hasta takip edilmiş ve bunların 30.284'ü endometriozisi olmayan hastalar ve 784'ü endometriozisli hastalar olarak kayıt edilmiştir.<sup>54</sup> Bu çalışmada endometriozis hastalarında %2.8 (22/784) ve kontrol grubunda %1.5 (454/30.284) oranında spontan abortus rapor edilmiş ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma endometriozisin spontan düşük üzerine etkisinin gösterildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.<sup>54</sup> Chen ve ark.'nın 52.202 hastayı dahil ettiği retrospektif bir çalışmada endometriozis olan grupta spontan abortus oranı %30.1 (141/469) ve olmayan grupta ise %24.7 (12.811/51.733) olarak rapor edilmiştir.<sup>26</sup> Çalışmada endometriozis evresi ve abort arasındaki ilişki hakkında bilgi verilmemiştir. Spontan abortus ile endometriozis evresi arasındaki ilişkiyi değerlendiren Kohl Schwartz ve ark. ASRM evre I/II ve yüzeysel lezyonları olan hastalarda, ASRM evre III/IV endometrioma ve derin infiltran endometrioz (DIE)'li hastalara göre düşük riskinin daha çok görüldüğünü belirtmişlerdir.<sup>56</sup> Yazarlar buna sebep

olarak erken evre lezyonların daha fazla inflamatuvar hastalığa sahip olduğunu ve bunun da olası defektif folikülogenez, fertilizasyon ve /veya implantasyona öncülük edebileceğini iddia etmişlerdir.

Endometriozisin artmış düşük riski nedeni ile IVF başarısı üzerine etkileri hakkındaki çalışmalarda net bir sonuca varılamamıştır.<sup>37,39,63</sup> Pallacks ve ark.'nın 588 taze embriyo transferini dahil ettikleri bir çalışmada kontrol grubuna göre cerrahi olarak tanı almış endometrioma hastalarında spontan abortus riskinin anlamlı olarak daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>63</sup> Aksine Yang ve ark. ilk kez IVF'e giden ve taze embriyo transferi sonrasında tekiz gebelik elde edilen hasta grubunda 1006 endometriozisli ve 2012 kontrol grubu hasta üzerinde düşük riskini araştırmışlardır.<sup>39</sup> Çalışma sonucunda, düşük riski çalışma ve kontrol gruplarında benzer olarak bulunmuş (OR: 1.143; %95 CI : 0.951–1.374), oranlar çalışma grubu için 225/1006 ve kontrol grubu için 405/2012 olarak bildirilmiştir. Alt grup analizinde, spontan abort risk faktörleri düzeltildiğinde, endometrioma boyutunun veya varlığının düşük riski için anlamlı artışa neden olmadığı görülmüştür. Yine benzer olarak Benaglia ve ark. 12. gebelik haftası sonrasındaki 239 endometriozisli ve 239 endometriozis olmayan başarılı IVF hastalarını inceledikleri çalışmada, spontan abort sayısı çalışma grubunda 2 ve kontrol grubunda 1 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.<sup>37</sup>

DİE'in gebelik sonuçları üzerine etkisini gösteren az sayıda çalışma vardır.<sup>57,64-65</sup> Exacoustos ve ark.'na ait çalışmada 2 cm ve üstünde rektovajinal DİE olan 52 gebe hastanın %21.2'sinde gebeliklerin düşükle sonuçlandığı bildirilmiştir.<sup>64</sup> IVF veya spontan olarak gebe kalan hastalar arasında düşük açısından fark bulunmamıştır. Endometriozis yerleşimine göre spontan düşüklerin incelendiği 419 hastalık bir çalışmada rektovajinal, endometrioma+peritoneal, sadece peritoneal, sadece endometriomalı hastalardaki toplam spontan abort oranı 87 (%20.8) olarak bulunmuştur.<sup>32</sup> Gruplar arasında abort açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Yine başka bir çalışmada endometriozis evresi ile spontan abort arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>65</sup> Aksine Santulli ve ark. hem endometrioma hem de DİE grubunda spontan abortus riskini daha fazla buldukları bir çalışma yayımlamışlardır.<sup>57</sup>

Endometriozisin cerrahi tedavisinin spontan abort oranlarını ne yönde etkilediği ile ilgili çeşitli çalışmalar vardır.<sup>49,55,66-69</sup> Cerrahi olarak tanı almış orta-hafif düzeyde endometriozisi olan hastaların lezyonları ablate/eksize edildiğinde kontrol grubuna kıyasla düşük riskinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (sırasıyla %16.2 ve %23.1).<sup>66</sup> Endometrioziste cerrahi tedavi sonrası düşük oranlarının incelendiği diğer prospektif randomize bir çalışmada da tedavi sonrası düşük oranları anlamlı olarak azalmamıştır.<sup>67</sup> Laparoskopik endometriozis cerrahisi ile diagnostik laparoskopinin kıyaslandığında bir meta-analizde, fetal kayıp riski açısından anlamlı fark gösterilememiştir.<sup>68</sup> Gergolet ve ark.'da benzer olarak endometriozisli hastalarda metroplasti öncesinde veya sonrasında spontan düşük oranlarında anlamlı bir fark bulamamışlardır.<sup>49</sup> Aksine Metzger ve ark. çalışmasında endometriozisin laparoskopik tedavisi sonrasında düşük oranlarının %63'den %0'a düştüğünü belirtmiştir.<sup>69</sup> Çalışmadaki diğer bir sonuç da ilginç olarak ekspektan kolda da düşük oranlarının azalması olarak bildirilmiştir. Yine diğer benzer çalışmalarda endometriozisin cerrahi tedavisi sonrası düşük oranlarının azaldığı bildirilmiştir.<sup>55,70</sup>

Endometriozisten etkilenen kadınlarda gebelik sonucunun değişebileceği düşünülmesine rağmen bugüne kadarki epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerde, endometriozis ile spontan abortus arasındaki kanıtlar yeterli değildir.

Sonuç olarak endometriozis ve spontan abortus üzerine yapılmış çalışmalardaki veriler yeterli değildir. Buna rağmen endometriozis temelinde rol oynayan patofizyolojik mekanizmaların spontan abortus için ortak bir risk faktörü oluşturduğu düşünülmektedir.

#### 4. Endometriozis ve İnfertilite

Endometriozis, infertilite nedeni ile başvuran hastaların %25-40'ında görülmektedir. Endometriozisin özellikle infertil hasta grubunda tuba-ovaryan anatomiye bozduğu, oksidatif stresi tetikleyen inflamatuvar reaksiyon sonucu foliküler atrezi ile folikül rezervini azalttığı ve oosit kalitesini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir.<sup>71</sup> Sağlıklı çiftlerde aylık fekundabilite %15-20 iken, endometriozis hastalarında bu oran %2-10'dur. Endometriozis ile ilişkili infertilite peritoneal, ovaryan veya derin infiltratif olma özelliğine göre değişmektedir. Diğer infertilite nedenleri ile

kıyaslandığında; bu hastalara uygulanan IVF tedavisindeki fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oranlarının, özellikle evre III/ IV endometriozis olgularında daha düşük olduğu saptanmıştır.<sup>72,73</sup>

Endometriozisin medikal veya cerrahi olmak üzere iki farklı tedavi yaklaşımı mevcuttur. Tek başına medikal tedavi ile over supresyonunun spontan gebelik oranlarını arttırdığı gösterilememiştir. Ancak 3-6 ay süreli oral kontraseptif, dienogest 2 mg veya GnRH agonisti ile supresyon sonrası IVF uygulamasında gebelik oranlarının arttığına dair veriler de bulunmaktadır.<sup>74</sup> Bu nedenle endometriozis ile ilişkili infertil hasta grubunda cerrahi veya IVF güncel tedavi yaklaşımlarını oluşturmakta ancak tedavi yöntemlerin birbirine üstünlüğü konusunda tartışmalı sonuçlar mevcuttur.<sup>75</sup>

Endometriomalı hastalarda siklus başına daha düşük oosit eldesi, daha yüksek siklus iptal oranları görülse de, canlı doğum oranlarının endometrioma mevcut olmayan kadınlardan farklı olmadığı gösterilmiştir.<sup>76</sup> Bu nedenle IVF öncesi endometrioma cerrahisi kararı, hastanın ağrı semptomunun derecesine ve folikül aspirasyonunun elverişli olma durumuna göre değerlendirilmelidir.<sup>77</sup> IVF öncesi cerrahi yapılmayan hastalarda endometriozisin progresyonu, inflamatuvar ve oksidatif stresin artması, oosit toplama prosedürü esnasında rüptür veya enfeksiyon, okült malignansinin atlanması ve gebelik ile ilişkili komplikasyonlar sıralanabilirken, IVF öncesi endometrioma cerrahisi yapılan hastalarda cerrahin tecrübesi ile ters oranda cerrahi komplikasyonlar, ovaryan rezervin azalması, prematür ovaryan yetmezlik ve IVF’de gecikme gibi durumlar ortaya çıkabilmektedir.<sup>77</sup> Benzer şekilde, cerrahi uygulanan ve uygulanmayan endometriomalı hastalar ve endometriozis olmayan infertil hastaların ICSI sonuçları karşılaştırıldığında, endometrioma kistektomi yapılan hastalarda bazal FSH seviyesi yüksek, antral folikül sayısı düşük ve toplam uygulanan gonadotropin miktarı daha yüksek bulunmuştur.<sup>78</sup> Bununla beraber, elde edilen toplam oosit ve MII oosit sayısı ve fertilizasyon oranı daha düşük olup, endometrioma kistektomi yapılan olgularda diğer gruplara göre over rezerv kaybının daha fazla olabileceği bildirilmiştir.<sup>78</sup>

Hem endometrioma cerrahisi sonrası foliküler rezervin azalması ile ilgili yapılan çalışmalar, hem de cerrahi planlanmayan endometriomalı hastalarda IVF uygulandığında meydana gelebilecek ağrı ve enfeksiyon gibi komplikasyonlar ile ilgili yapılan klinik çalışmalar az miktardadır ve kanıt düzeyi yeterli değildir.<sup>74,77</sup> Cerrahi planlanmadan IVF uygulanan endometriomalı olgularda oosit toplama aşamasında antibiyotik profilaksisi akılcı bir yaklaşımdır.

Sonuç olarak, IVF öncesi endometrioma cerrahisi kararı hastaya göre bireyselleştirmek ve asemptomatik, ileri yaş, düşük over rezervi olan olgularda konservatif yaklaşımı tercih etmek gerekmektedir. Benzer şekilde bilateral endometrioma, erkek faktörün eşlik etmesi, daha önceden geçirilmiş endometriozis cerrahisi olgularında da direkt IVF önerilmektedir.<sup>75</sup>

Güncel bilgiler ışığında, IVF öncesi endometrioma cerrahisi kararı hastaya göre bireyselleştirmek ve asemptomatik, ileri yaş, düşük over rezervi veya bilateral endometriomalı olgularda konservatif yaklaşımı tercih etmek gerekmektedir.

DİE, endometriozisli hastaların %12'sini oluşturan ileri bir formdur.<sup>72</sup> DİE olgularında yaygın adezyonlar nedeni ile ileri derecede bozulmuş anatomi, gamet transportunu olumsuz yönde etkiler. Cerrahi uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında spontan gebelik oranları ve IVF sonrası gebelik oranlarını karşılaştıran retrospektif ve prospektif gözlemsel çalışmalar mevcut olsa da, prospektif randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.<sup>72</sup> DİE cerrahisinin IVF başarısına olumlu etkisi ile ilgili yeterli düzeyde kanıt yoktur. DİE cerrahisi komplikasyonlarının retrospektif çalışmalarda %9, prospektif gözlemsel çalışmalarda ise %13 olduğu bilinmektedir. Bu komplikasyonların en önemlisi %5 oranında görülen bağırsak kaçakları ve ikinci sıklıkla görülen bağırsak atonisidir.<sup>72</sup> Güncel veriler komplikasyonlara bakılmaksızın bu hastalarda uzun dönem klinik sonuçların olumlu olduğu yönünde olsa da, spontan gebelik ve IVF başarı oranlarını arttırmak için yapılacak DİE cerrahilerinde major komplikasyon riski her zaman göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>72</sup> <sup>79</sup>Kolon tutulumlu DİE olgularında IVF başarısını arttırmak için lokal eksizyon ya da segmental rezeksiyon teknikleri arasında öne çıkan önemli bir fark olmadığı gibi, hangi tekniğin kullanılacağına karar verilirken komplikasyonu en aza indirmek hedef olmalıdır.<sup>72</sup> Roman ve ark., IVF protokolü ile uygulanan ovaryan hiperstimülasyonun, DİE tanılı infertil hastalarda bağırsak oklüzyonunu arttırabileceğini bildirmişlerdir.<sup>80</sup> Ancak bundan başka 4 ayrı klinik çalışmada, IVF/ICSI prosedürü ile endometriozis rekürrensi arasında ilişkili bulunamamıştır.<sup>81,82</sup>

Sonuç olarak IVF öncesi DİE cerrahisinin başarıyı arttırdığına ilişkin veriler zayıf ve yetersiz olmakla birlikte, cerrahi seçenek, eşlik eden şiddetli ağrı ve/veya tekrarlayan IVF başarısızlığında

dikkatli bir değerlendirme sonrası ileri bir endometriozis cerrahi merkezinde uygulanmak koşulu ile önerilebilir.

Spontan gebelik oranı ve IVF başarısını arttırmak amacıyla planlanan, bağırsak duvarını içeren derin infiltratif endometriozis cerrahisinin potansiyel yararını destekleyen veriler yetersiz olduğu gibi; aynı zamanda bu türlü bir cerrahi majör komplikasyon riski ile ilişkili olacaktır.

### 5. Adenomyozisin Gebelik Üzerine Etkisi

Adenomyozis, miyometriyumda endometriyal bezlerin ve stromanın ektopik proliferasyonu olarak tanımlanmaktadır.<sup>83</sup> Bu hastalık, üreme çağındaki kadınların yaklaşık 10-20%'sini etkilemekte ve sıklıkla şiddetli dismenore ve/veya hipermenore ile ortaya çıkmaktadır.<sup>84</sup> Literatürdeki çalışmalarda, adenomyozisin doğurganlığı etkilediği, spontan abortus ve ikinci trimester düşüklerini arttırdığı bildirilmiştir.<sup>85,86</sup>

Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise, obstetrik ve neonatal sonuçlar üzerinde de etkisi olabileceği bildirilmiştir.<sup>87</sup> Bu konu ile ilgili 2018 yılında Bruun ve ark.'larının<sup>88</sup> yaptığı ve toplamda yaklaşık iki buçuk milyon kadının dahil edildiği bir meta-analizde, adenomyozis ile preterm doğum (OR: 3.09, %95 CI; 1.88-5.09) ve SGA (OR: 3.23, %95 CI; 1.71-6.09) arasında bir ilişki olduğu gösterilmiş ve sonuç olarak yazarlar adenomyozisi bulunan kadınların gebeliklerinin daha yakından izlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Mochimaru ve ark.'larının<sup>89</sup> yaptıkları çalışmada, adenomyozisli kadınların gebeliklerinde daha yüksek oranda preterm doğum, fetal büyüme kısıtlılığı ve fetal malprezentasyon gerçekleştiği rapor edilmiştir. Hashimoto ve ark.'ları<sup>86</sup> ise, daha önce bildirildiği gibi, adenomyozisin sadece erken doğum insidansının artışıyla değil, aynı zamanda ikinci trimester düşüğü, preeklampsi ve plasental invazyon anomalisi ile de ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yamaguchi ve ark.'larının<sup>87</sup>, Japonya ulusal doğum kohort çalışmasının verilerini kullanarak yaptıkları

çalışmada ise, adenomyozun preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve SGA için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Scala ve ark.'larının<sup>90</sup> 2019 yılında 148 endometriosis, 38 fokal adenomyozis ve 20 diffüz adenomyozis hastasında yaptıkları retrospektif çalışmada, diffüz adenomyozis varlığının, SGA ve plasental disfonksiyon ile ilişkili olabileceğini göstermişlerdir.

Adenomyozisin preterm doğum, SGA, preeklampsi ve plasental disfonksiyon ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Adenomyozisin, gebelik sonuçları üzerine olan etkisini araştıran çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Bu çelişkili sonuçların temelinde yatan problem ise, adenomyozis hastalarının bir kısmının yardımcı üreme teknolojileri (ART) ile gebe kalması ve bu ART gebeliklerinin kendine özgü artmış olumsuz maternal ve neonatal sonuçları olmasıdır. Bu çelişkiyi ortadan kaldırmak amacı ile Harada ve ark.'larının<sup>91</sup> 2019 yılında yaptıkları bir prospektif kohort çalışmada, adenomyozis varlığının ART sonuçlarının olası etkileri ayarlandıktan sonra obstetrik komplikasyonların prevalansını önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir. Bu konu ile yapılan, 6 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde ise yalnızca spontan şekilde gebe kalmış adenomyozis hastaları dahil edilmiş ve yazarlar adenomyozisin preterm eylem, preeklampsi ve SGA insidansını artırarak gebelik sonuçları üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olduğunu belirtmişlerdir.<sup>92</sup>

Sonuç olarak, adenomyozisli kadınların gebelikleri preterm doğum, fetal büyüme kısıtlılığı, fetal malprezentasyon, SGA ve plasental disfonksiyon açısından risk altındadır. Olumsuz gebelik sonuçlarını önlemek amacı ile adenomyozisten muzdarip gebe kadınların prenatal takipleri daha sık önerilmektedir.





endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org



## 6. Referanslar

1. Cummings AM, Metcalf JL. Effect of surgically induced endometriosis on pregnancy and effect of pregnancy and lactation on endometriosis in mice. Proc Soc Exp Biol Med 1996; 212: 332-337.
2. Endometriosis: Science and Practice 1<sup>st</sup>. ed. Giudice LC., MD, Evers JLH, Healy DL. Wiley-Blackwell, 2012.
3. Thomas HH. Conservative treatment of endometriosis. Use of long-acting ovarian steroid hormones. Obstet Gynecol 1960; 15:498-503.
4. Sanchez-Aranguren LC, Prada CE, Riano-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. Front Physiol 2014; 5:372.
5. Leiserowitz GS, Xing G, Cress R, Brahmbhatt B, Dalrymple JL, Smith LH. Adnexal masses in pregnancy: how often are they malignant? Gynecol Oncol 2006; 101:315 –321.
6. Endometriosis Bulletin X, Chapter F. Endometriosis and Cancer. Turkish Endometriosis and Adenomyosis Society. July 2019
7. Mascilini F, Moruzzi C, Giansiracusa C, et al. Imaging in gynaecological disease (10): clinical and ultrasound characteristics of decidualized endometriomas surgically removed during pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol 2014; 44:354 –360.
8. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Fujita M, Yamamoto R, Kanagawa T, et al. A retrospective analysis of ovarian endometriosis during pregnancy. Fertil Steril 2010;94:78– 84.
9. Benaglia L, Somigliana E, Calzolari L, Busnelli A, Cardellicchio L, Ragni G, et al. The vanishing endometrioma: the intriguing impact of pregnancy on small endometrioticovarian cysts. Gynecol Endocrinol 2013;29:863– 866.



endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org





10. Barbieri M, Somigliana E, Oneda S, Wally Ossola M, Acaia B, Fedele L. Decidualized ovarian endometriosis in pregnancy: a challenging diagnostic entity. *Hum Reprod* 2009; 8:1818–1824.
11. Calorbe G, Goubin-Versini I, Azria E, Abdul-Razak R, Muray J-M. Le deciduose ectopique: variabilites de presentation pendant la grossesse et diagnostics differentiels. *Gynecol Obstet Fertil* 2012; 40:235– 240.
12. Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:241–260.
13. Aslam N, Ong C, Woelfer B, Nicolaidis K, Jurkovic D. Serum CA125 at 11-14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. *BJOG* 2000; 107:689– 690.
14. Adusumili S, Hussain HK, Caoili EM, Weadock WJ, Murray JP, Johnson TD, et al. MRI of sonographically indeterminate adnexal masses. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187:732– 740.
15. Mettler FA Jr, Huda W, Yoshizumi TT, Mahesh M. Effective doses in radiology and diagnostic nuclear medicine: a catalog. *Radiology* 2008; 248:254– 263.
16. Usui R, Minakami H, Kosuge S, Iwasaki R, Ohwada M, Sato I. A retrospective survey of clinical, pathologic, and prognostic features of adnexal masses operated on during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2000; 26:89– 93.
17. Palanivelu C, Rangarajan M, Senthilkumaran S, Parthasarathi R. Safety and efficacy of laparoscopic surgery in pregnancy: experience of a single institution. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17:186 –190.
18. Rossman F, D’Ablaing G III, Marrs RP. Pregnancy complicated by ruptured endometrioma. *Obstet Gynecol* 1983; 62:519 –521.





endometriosis.org  
info@endometriozisdernegi.org



19. Lyell DJ. Adhesions and perioperative complications of repeat cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:11 –18.
20. Khan RN, Hay DP. A clear and present danger: inflammasomes DAMPing down disorders of pregnancy. *Hum Reprod Update* 2015; 21:388 –405.
21. O’Leary SM. Ectopic decidualization causing massive postpartum intraperitoneal hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108:776– 779.
22. Plaisier M. Decidualisation and angiogenesis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:259– 271.
23. Erikson DW, Chen JC, Piltonen TT, Conti M, Irwin JC, Giudice LC. Inhibition of epidermal growth factor receptor restores decidualization markers in stromal fibroblasts from women with endometriosis. *J Endometriosis* 2014; 6:196– 211.
24. Brosens IA, Fusi L, Brosens JJ. Endometriosis is a risk factor for spontaneous hemoperitoneum during pregnancy. *Fertil Steril* 2009; 92:1243 –1245.
25. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Mangili G, et al. A systematic review on endometriosis during pregnancy: diagnosis, misdiagnosis, complications and outcomes. *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):70–103.
26. Chen I, Lalani S, Xie RH, Shen M, Singh SS, Wen SW. Association between surgically diagnosed endometriosis and adverse pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2018;109(1):142–147.
27. Horton J, Sterrenburg M, Lane S, Maheshwari A, Li TC, Cheong Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(5):592–632.
28. Vigano P, Corti L, Berlanda N. Beyond infertility: obstetrical and postpartum complications associated with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2015;104(4):802–812.



endometriosis.org  
info@endometriozisdernegi.org



29. Glavind MT, Møllgaard MV, Iversen ML, Arendt LH, Forman A. Obstetrical outcome in women with endometriosis including spontaneous hemoperitoneum and bowel perforation: a systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018;51:41–52.

30. Brosens IA, Lier MC, Mijatovic V, Habiba M, Benagiano G. Severe spontaneous hemoperitoneum in pregnancy may be linked to in vitro fertilization in patients with endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril* 2016;106(3):692–703.

31. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(3):193–201.

32. Vercellini P, Parazzini F, Pietropaolo G, Cipriani S, Frattaruolo MP, Fedele L. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012;119(12):1538–1543.

33. Leone Roberti Maggiore U, Inversetti A, Schimberni M, Viganò P, Giorgione V, Candiani M. Obstetrical complications of endometriosis, particularly deep endometriosis [published correction appears in *Fertil Steril*. 2018 May;109 (5):942]. *Fertil Steril* 2017;108(6):895–912.

34. Nishikawa A, Kondoh E, Hamanishi J, et al. Ileal perforation and massive intestinal haemorrhage from endometriosis in pregnancy: case report and literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(1):20–24.

35. Carneiro MM, Costa LMP, Torres MDG, Gouvea PS, Ávila I. Intestinal Perforation due to Deep Infiltrating Endometriosis during Pregnancy: Case Report. *Rotura intestinal durante a gravidez devido a endometriose profunda infiltrativa: relato de caso. Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40(4):235–238.

36. Zullo F, Spagnolo E, Saccone G, et al. Endometriosis and obstetrics complications: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(4):667–672.e5.

37. Benaglia L, Candotti G, Papaleo E, et al. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF. *Hum Reprod* 2016;31:2730-2736.



38. Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? *Reprod Biomed Online* 2006 ;13:58-64.
39. Yang P, Wang Y, Wu Z, et al. Risk of miscarriage in women with endometriosis undergoing IVF fresh cycles: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2019;17:21.
40. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update* 2014;20:386–402.
41. Klemmt PA, Carver JG, Kennedy SH, et al. Stromal cells from endometriotic lesions and endometrium from women with endometriosis have reduced decidualization capacity. *Fertil Steril* 2006;85:564-572.
42. Matsuzaki S, Schubert B. Oxidative stress status in normal ovarian cortex surrounding ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2010;93:2431-2432.
43. Stephansson O, Kieler H, Granath F, et al. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2009;24:2341-2347.
44. Brosens I, Brosens JJ, Fusi L, et al. Risks of adverse pregnancy outcome in endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98:30-35.
45. Halme J, Surrey ES. Endometriosis and infertility: the mechanisms involved. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:157-178.
46. Punnonen J, Teisala K, Ranta H, et al. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1522-1566.
47. Harada T, Taniguchi F, Onishi K, et al. Obstetrical Complications in Women with Endometriosis: A Cohort Study in Japan. *PLoS One* 2016;11:e0168476.





endometriosis.org  
info@endometriosisdernegi.org



48. Hutter S, Heublein S, Knabl J, et al. Macrophages: are they involved in endometriosis, abortion and preeclampsia and how? *J Nippon Med Sch* 2013;80:97-103.
49. Gergolet M, Gianaroli L, Kenda Suster N, et al. Possible role of endometriosis in the aetiology of spontaneous miscarriage in patients with septate uterus. *Reprod Biomed Online* 2010;21:581-585.
50. Kokcu A. Possible effects of endometriosis-related immune events on reproductive function. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287:1225-1233.
51. Zhang T, De Carolis C, Man GCW, et al. The link between immunity, autoimmunity and endometriosis: a literature update. *Autoimmun Rev* 2018;17:945-955.
52. Inagaki J, Kondo A, Lopez LR, et al. Anti-laminin-1 autoantibodies, pregnancy loss and endometriosis. *Clin Dev Immunol* 2004;11:261-266.
53. Collazo MS, Porrata-Doria T, Flores I, et al. Apolipoprotein E polymorphisms and spontaneous pregnancy loss in patients with endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2012;18:372-377.
54. Aris A. A 12-year cohort study on adverse pregnancy outcomes in Eastern Townships of Canada: impact of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2014;30:34-37.
55. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981;57:509-512.
56. Kohl Schwartz AS, Wölfler MM, Mitter V, et al. Endometriosis, especially mild disease: a risk factor for miscarriages. *Fertil Steril* 2017;108:806-814.e2.
57. Santulli P, Marcellin L, Menard S, et al. Increased rate of spontaneous miscarriages in endometriosis-affected women. *Hum Reprod* 2016;31:1014-1023.
58. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG* 2017;124:444-452.



endometriosis.org  
info@endometriosisdernegi.org





59. Matorras R1, Rodríguez F, Gutierrez de Terán G, et al. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:101-105.
60. FitzSimmons J, Stahl R, Gocial B, et al. Spontaneous abortion rate and endometriosis. *Fertil Steril* 1987;47:696-698.
61. Candiani GB, Danesino V, Gastaldi A, et al. Reproductive and menstrual factors and risk peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1987;56:230-234.
62. Leonardi M, Papaleo E, Reschini M, et al. Risk of miscarriage in women with endometriosis: insights from in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2016;106:386-392.e3.
63. Pallacks C, Hirchenhain J, Krüssel JS, et al. Endometriosis doubles odds for miscarriage in patients undergoing IVF or ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213:33-38.
64. Exacoustos C, Lauriola I, Lazzeri L, et al. Complications during pregnancy and delivery in women with untreated rectovaginal deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2016;106:1129-1135.e1.
65. Pittaway DE, Vernon C, Fayez JA. Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988;50:711-715.
66. 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;14:1332-1334.
67. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 199;337:217-222.
68. Jacobson TZ, Duffy JM, Barlow D, et al. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD001398.





69. Metzger DA, Olive DL, Stohs GF, et al. Association of endometriosis and spontaneous abortion: effect of control group selection. *Fertil Steril* 1986;45:18-22.
70. Donnez J, Chantraine F, Nisolle M. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum Reprod Update* 2002;8:89-94.
71. Kitajima M, Dolmans MM, Donnez O, Masuzaki H, Soares M, Donnez J. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. *Fertil Steril* 2014;101(4):1031–1037.
72. Iversen ML, Seyer-Hansen M, Forman A. Does surgery for deep infiltrating bowel endometriosis improve fertility? A systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96(6):688–693.
73. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77(6):1148–1155.
74. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29(3):400–412.
75. Lessey BA, Gordts S, Donnez O, et al. Ovarian endometriosis and infertility: in vitro fertilization (IVF) or surgery as the first approach?. *Fertil Steril* 2018;110(7):1218–1226.
76. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD008571.
77. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2015;21(6):809–825.
78. Guler I, Erdem A, Oguz Y, et al. The Impact of laparoscopic surgery of peritoneal endometriosis and endometrioma on the outcome of ICSI cycles. *Syst Biol Reprod Med* 2017;63(5):324–330.
79. Riiskjaer M, Greisen S, Glavind-Kristensen M, Kesmodel US, Forman A, Seyer-







- Hansen M. Pelvic organ function before and after laparoscopic bowel resection for rectosigmoid endometriosis: a prospective, observational study. *BJOG* 2016;123(8):1360–1367.
80. Roman H, Puscasiu L, Lempicki M, et al. Colorectal Endometriosis Responsible for Bowel Occlusion or Subocclusion in Women With Pregnancy Intention: Is the Policy of Primary in Vitro Fertilization Always Safe?. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(6):1059–1067.
81. Benaglia L, Somigliana E, Santi G, Scarduelli C, Ragni G, Fedele L. IVF and endometriosis-related symptom progression: insights from a prospective study. *Hum Reprod* 2011;26(9):2368–2372.
82. Benaglia L, Somigliana E, Vercellini P, et al. The impact of IVF procedures on endometriosis recurrence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148(1):49–52.
83. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(4):529-538.
84. Di Donato N, Montanari G, Benfenati A, et al. Prevalence of adenomyosis in women undergoing surgery for endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;181:289-293.
85. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;108(3):483-490 e483.
86. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;31(3):364-369.
87. Yamaguchi A, Kyozuka H, Fujimori K, et al. Risk of preterm birth, low birthweight and small-for-gestational-age infants in pregnancies with adenomyosis: A cohort study of the Japan Environment and Children's Study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019;98(3):359-364.
88. Bruun MR, Arendt LH, Forman A, Ramlau-Hansen CH. Endometriosis and adenomyosis are associated with increased risk of preterm delivery and a small-for-gestational-age child: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018;97(9):1073-1090.





endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org



89. Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41(4):529-533.

90. Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Racca A, et al. Influence of adenomyosis on pregnancy and perinatal outcomes in women with endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52(5):666-671.

91. Harada T, Taniguchi F, Amano H, et al. Adverse obstetrical outcomes for women with endometriosis and adenomyosis: A large cohort of the Japan Environment and Children's Study. *PLoS One* 2019;14(8):e0220256.

92. Razavi M, Maleki-Hajiagha A, Sepidarkish M, Rouholamin S, Almasi-Hashiani A, Rezaeinejad M. Systematic review and meta-analysis of adverse pregnancy outcomes after uterine adenomyosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(2):149-157.



endometriosis.org  
info@endometriosisderneği.org





**endometriosis.org**  
info@endometriosisderneği.org



**Her On Kadından Biri Endometriosis**



**endometriosis.org**  
info@endometriosisderneği.org



**Her On Kadından Biri Endometriosis**