

IVF SÜRECİNDE OVARYAN ENDOMETRİOMALI KADINLARDA KONSERVATİF TEDAVİNİN RİSKLERİ

‘Risks of conservative management in women with ovarian endometriomas undergoing IVF’

Edgardo Somigliana¹, Laura Benaglia¹, Alessio Paffoni¹, Andrea Busnelli^{1,2}, Paola Vigano³ ve Paola Vercellini^{1,2}

¹Obstet-Gynecol Dept, Fondazione Ca’ Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy

²Universita` degli Studi di Milano, Milan, Italy

³Obstet-Gynecol Dept, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy

Çeviri:

Yrd.Doç.Dr. Ulaş FİDAN

Doç.Dr. Cihangir Mutlu ERCAN

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Etlik/Ankara

Giriş: Laparoskopik sıyırma (‘stripping’) yöntemi ile yapılan endometriotik ovaryan kistin klasik cerrahi yönetimi, son zamanlarda sorgulanmaktadır. Çünkü ovaryan rezerv, cerrahiye bağlı zarar görmektedir. Buna bağlı olarak, son zamanlardaki öneri, IVF öncesinde ortalama 4 cm’nin altındaki endometriomaların cerrahi olarak çıkarılmaması yönündedir. Ancak, konservatif yönetimin birtakım sakıncaları ve riskleri vardır. Endometrioma, teorik olarak, oosit kalitesini ve stimülasyona ovaryan cevabı etkileyebilir. Oosit toplama işlemi riskli ve zor olabilir, prosedür sırasında hastalık ilerleyebilir, gebelik sonuçları etkilenebilir ve ileri yaşamda kanser gelişmesi açısından gözden kaçan malignite riski oluşabilir. Bu derlemede, bu riskleri değerlendirmeyi amaçladık ve klinik ilişkisi hakkında tahminde bulunduk.

Yöntem: İngilizce literatürde, Ocak 1990 - Ağustos 2014 tarihleri arasında yayınlanan ve içerisinde endometrioma ve yardımcı üreme tekniklerinin rapor edildiği çalışmalarını araştırdık. Genel olarak, endometriozisten veya endometriozis için yapılan cerrahinin sonuçlarını veren çalışmalarla, ovaryan endometriomanın etkilerini ayırt eden çalışmalara özel olarak dikkat edilmiştir.

Sonuç: Bu derlemenin kanıtları göz önüne alındığında, konservatif tedavi gören kadınlar teorik olarak şu dört risk altındadır: Endometriomanın enfeksiyonu, endometrioma içeriği ile folliküler sıvının kontaminasyonu, gebelik komplikasyonları açısından yüksek risk ve ileriki yaşamda kanser gelişmesi. İlk üç durum, cerrahiye haklı çıkarmaz. Çünkü bu durumlar yaygın değildir ve tedaviye ihtiyacı olan kadınların sayısı oldukça fazladır ve müdahalenin riski ve maliyeti önemli değildir. Diğer yandan, nadir görülen ileri yaşamda ovaryan kanser gelişme olasılığı oldukça sıkıntılıdır, çünkü hayatı tehdit edici bir durumdur. Ancak bu sonuç bir tane kohort çalışma ile desteklenmiştir ve IVF programı sonlandıktan sonraki zamana kadar cerrahinin ertelenmesiyle, bu risk etkin olarak önlenemez veya kadınların üreme beklentilerinin tamamlanmasıyla yapılabilir.

Tartışma: Elde olan kanıtlar, küçük endometrioması olan kadınlarda IVF öncesinde, konservatif yönetimin riskine göre, sistematik cerrahiye desteklememektedir.

Giriş

Endometriotik ovaryan kistlerin laparoskopik sıyırma ('stripping') tekniği ile cerrahisi, son zamanlarda sorgulanmaya başlamıştır. Çünkü bu tedavi yöntemi, ovaryan rezervi etkileyebilmektedir. Operasyon sonrasında, spontan ovulasyon azalmakta, serum antimüllerian hormon (AMH) seviyeleri düşmekte ve ovaryan stimülasyona cevap azalmaktadır. Bu durum hasarın büyüklüğü ile ilişkilidir. IVF çalışmalarına göre, ovaryan cevap cerrahi sonrasında yarıya düşmekte ve daha da önemlisi, ovaryan rezerv olguların %13-15'in de azalmaktadır. Klinik bakış açısıyla değerlendirildiğinde, cerrahi olarak tek taraflı hasar, normal olan diğer gonadın fonksiyonel olarak aktivitesini artırmasıyla fark edilecek düzeyde olmamaktadır. Buna karşılık, iki taraflı cerrahi hasar ciddi sonuçlara neden olabilmektedir. Bununla birlikte, iki taraflı endometrioma cerrahisi gerekli olan kadın sayısı azdır. Böyle bir cerrahi sonrasında prematür ovaryan yetmezlik gelişecektir, menopoza daha erken olacak, IVF sikluslarında ovaryan stimülasyona cevap belirgin derecede azalacak ve gebelik oranları düşecektir.

Tüm bunlara bağlı olarak, son yıllarda konservatif yaklaşımın hızla yayıldığı görülmektedir. Özellikle 4 cm'nin altındaki kistlerde IVF öncesinde herhangi bir cerrahi işlem yapılmamaktadır. Bu öneri, hem Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ASRM 'American Society of Reproductive Medicine') hem de Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneğinde (ESHRE 'European Society of Human Reproduction and Embryology') yerini almıştır ve hâlihazırda endometriozisin yönetiminde geçerli bir ilkedir. IVF öncesi cerrahi yaklaşım pahalı olduğu gibi, hasta açısından bazı riskleri de içerir. Örneğin, vasküler/intestinal yaralanma, enfeksiyon ve anestezi komplikasyonları bunlar arasında sayılabilir. Sistematik bir derlemede, major komplikasyon %1.4, minor komplikasyon %7.5 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar, endometriomalı hastalar tarafından yüksek olarak düşünülmektedir ve adhezyonun fazla olduğu hastalarda risk daha da yükselmektedir. Transvajinal ultrasonografi ile endometrioma tanısı konularak, konservatif yaklaşım, yapılacak olan tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Tanısında güçlük çekilen olgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanılabilir. Tüm bu bilimsel sonuçlarla birlikte, hastalarla, cerrahinin tüm olası yararları ve zararları ile konservatif tedavinin sonuçları paylaşılmalıdır. Bu görüş, en son ASRM ve ESHRE ilkeleridir. Tüm bu sonuçlar göz önüne alınarak, endometriomalı infertil hastalar, cerrahi geçirmeden IVF programlarına gireceklerdir.

Tüm bunlara rağmen, konservatif yaklaşımın, potansiyel risk ve sakıncaları yok değildir. Endometrioma; stimülasyona olan ovaryan cevabı bozabilir, oosit toplama işleminde risk oluşturabilir, IVF sürecinde hastalık ilerleyebilir, gebelik sonuçları etkilenebilir ve 'occult' malignite kaçırılabilir veya ileriki yaşamda kanser gelişebilir. Bu riskler çok yüksek değildir ama bu konudaki literatür yeterli değildir. Böyle durumlarda, hekim karar verirken, tüm olasılıkları göz önüne almalı, hastaya doğru bilgi verme konusunda titiz davranmalıdır. Bu çalışmada, bu risklerin klinik sonuçları açısından, literatür incelenmiştir.

Yöntem

1990-2014 yılları arasında, 'Pubmed' İngilizce literatür taranmıştır. Taramada; 'endometrioma', 'endometriotik ovaryan kist', 'ovaryan endometriozis', 'yardımcı Üreme Teknolojisi', 'in vitro fertilizasyon', 'intrasitoplazmik sperm injeksiyonu' terimleri, insan türüne özgü olarak kullanılmıştır. Veriler 4 bağımsız araştırmacı tarafından toplanmıştır.

Stimülasyona ovaryan cevap

Ovaryan endometriozisli kadınlarda IVF sonuçları oldukça geniş kapsamlı olarak çalışılmıştır. Elde edilen meta-analiz ve çalışmalar irdelendiğinde, oldukça kafa karıştırıcı sonuçlarla karşılaşmaktadır. Önceden opere olan ve olmayan hastaların çalışmalara dahil edilmesi, ayrıca tek veya iki taraflı operasyonların ayırt edilmemesi zorluklara neden olmaktadır. Tüm bu kusurlar sonuçları etkilemekte, kesin sonuçlara ulaşılmasını güçleştirmektedir.

Bununla birlikte, bazı geniş derlemeler bulunmaktadır. Özellikle, IVF sürecinde opere edilmeyen tek taraflı endometriomalı hastalarda ovaryan stimülasyona olan cevabın kötü etkileri araştırılmıştır. Endometriomalı over ile sağlam diğer overin, stimülasyona olan cevabının karşılaştırıldığı çalışmalarda; yaş, stimülasyon rejimi ve dozu, olgu ve kontrol grubunun uygunluğu konusunda kafa karıştırıcı durumların olduğu görülmektedir. Ancak bu çalışma, istatistiksel analiz yöntemlerini kullanarak, olası uyumu sağlamaya çalışmaktadır.

Literatürde, tek taraflı endometriomasi olan ve opere edilmeyerek IVF süreci takip edilen 7 çalışma tespit edilmiştir. 3 çalışma prospektiftir. Bunların hiçbirinde, ovaryan cevapta fark gözlenmemiştir (Tablo I). Bu çalışmalarda, bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. Bir çalışmada her kadında bir siklustan daha fazlasını içermesi (Somigliana ve ark. 2006), diğer çalışmada büyük folliküllere odaklanılması (Coccia ve ark. 2014) veya toplanan oositin (Coccia ve ark. 2014) dikkate alınması görülmektedir.

Araştırmaların çoğunun sınırlılığı, göreceli olarak küçük endometriomalarda çalışılmasıdır. Daha büyük lezyonlu hastalarda ileri çalışmalar gereklidir. Diğer yandan, bu çalışmaların dördünde, endometriomaların boyutunun değerlendirildiği görülmektedir. Bu çalışmaların ikisinde (Somigliana ve ark. 2006, Coccia ve ark. 2014) kist çapının zararlı etkisinin olduğu ortaya çıkmış, diğer ikisinde böyle bir etki bulunamamıştır (Almog ve ark. 2011, Benaglia ve ark.2011).

IVF tedavisinin yapılmadığı hasta grubunda da, sonuçlar karmaşıktır. İki çalışmada, endometriomalı overin diğer normal overe göre ½ oranında etkilendiği gösterilmiştir (Horikawa ve ark. 2008, Benaglia ve ark. 2009). Beş çalışmada operasyon öncesi serum AMH seviyeleri ölçülmüştür. Bunların dördünde, kontrol grubu ile herhangi bir fark gözlenmemiştir (Kitajima ve ark.2011, Streuli ve ar. 2012, Kim ve ark. 2013, Somigliana ve ark. 2014). Sadece bir çalışmada, düşük serum AMH seviyeleri rapor edilmiştir (Uncu ve ark.2013).

Oosit kalitesi

Genel olarak, en azından 30 mm'den daha küçük endometriomasi olan kadınlarda; ovaryan rezerv ve ovaryan cevap konusunda güven verici veriler olsa da, etkilenmiş (endometriomalı) overden toplanan oositlerin kalitesi konusunda daha fazla kanıt ihtiyacı vardır. Ovaryan endometriomaların pletorik (hemorajik birikim) etki ile oositlere potansiyel olarak toksik olduğu gösterilmiştir (Sanchez ve ark. 2014a). Bunlar arasında, özellikle serbest demir, kist duvarı boyunca kolayca yayılabilmekte ve böylece büyüyen komşu folliküllere toksik etki göstermektedir (Sanchez ve ark. 2014a).

IVF tedavisi gören tek taraflı endometriomasi olan kadınların verileri, oldukça iyidir. Ancak, bu çalışmada kullanılan makalelerin çoğu retrospektiftir. Bunun için etkilenmiş ve etkilenmemiş overlerden elde edilen oositlerin verileri bağımsız olarak elde edilen veriler değildir. Fakat, bu çalışmaların ikisinden değerli bilgiler elde edilmiştir (Ashrafi ve ark. 2014, Filippi ve ark. 2014). 37 kadından elde edilen verilerin temel alındığı Ashrafi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometriomalı ve karşı taraf etkilenmemiş overden elde edilen oosit sayısı, embryo oluşumu ve en iyi

kalite embryo sayıları açısından sonuçlar benzerdir. Maturasyon hızı, etkilenmiş gonadtan elde edilen oositlerde daha düşüktür ama fertilizasyon oranları benzerdir. Filippi ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada, embriyolojik gelişime bakılmıştır. 29 kadından elde edilen verilere göre, fertilizasyon oranları, yarıklanma hızları ve yüksek kalite embryo oranları açısından fark yoktur.

Gelecekte yapılacak olan çalışmalar, bilateral endometriomalı kadınlar üzerinde olmalıdır. Çünkü toplanan tüm oositler, kistin potansiyel zararlı etkilerine maruz kalır. Retrospektif çalışmalar bilgi verici olabilir. Bu populasyon üzerinde yapılan iki çalışma rapor edilmiştir. İntakt gonadı olan kadınlarla karşılaştırılmıştır. Reinblatt ve arkadaşları 13 olgu içeren bir grubu 39 kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır ve toplanan oosit sayısı 11.2 ± 1.6 ve 12.3 ± 1.0 'dır. Benzer fertilizasyon (%66 ve %73), yarıklanma (%90 ve %98) ve yüksek kalite embryo (%66 ve %75) oranları saptamışlardır. Benaglia ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, 39 olgu grubu 78 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır, farklı oosit elde edilmiştir (6.2 ± 2.6 ve 9.6 ± 4.8 , $p < 0.001$) ama fertilizasyon oranı (%77 ve %71) ve yüksek kalite embryo oranı (%33 ve %33) benzerdir. İlginç bir şekilde, kesin sonuca bağlama açısından güçsüz olsa da, her iki çalışmada, gebelik şansı üzerine ovaryan endometriomaya bağlı hiç bir zararlı etki yok demeyi ihmal etmiştir.

Oosit toplanması sırasında teknik güçlükler

Ovaryan endometrioma, oosit toplanması sırasında güçlüğe neden olur. Biz, bu yaygın basit varsayıma karşıyız. Ayrıca, endometrioma oosit toplanmasına engel değildir. Gerekirse kistin içinden çaprazlamasına kolayca geçilebilir ve endometriomanın arkasındaki follikül aspire edilebilir. Endometriomalı kadında oosit toplanması sırasındaki esas güçlük iki önemli ve bağımsız nedenden kaynaklanır. İlki endometriomalı kadında pelvik anatomi sıklıkla bozulmuştur. Overler genellikle zor ulaşılan yerlere yerleşirler (örneğin uterusun arkasına) ve adezyonlara bağlı olarak overlerin yer değiştirmesi söz konusu değildir. Overlere etkin bir şekilde ulaşmak zordur. Diğer yandan, endometrioma olmasa bile endometriozisin etkisiyle overlere ulaşmak zordur. İkincisi, yaygın inanışa göre, endometriomanın yanından geçmemek gerektiğidir. Çünkü kistin rüptüre olmasından korkulur. Follikülün endometrioma içeriği ile kontamine olmasından veya infeksiyon riskinden çekinilir. Endometriomanın arkasındaki follikülün aspirasyonu, kistin içinden geçmeden yapılabilir, ancak bazı durumlarda oldukça zahmetlidir, ama imkansız değildir.

Bazı olgularda endometriomanın içinden geçmek gerekebilir. Bu durum bazı komplikasyonlara neden olabilir. Bunlardan en önemlisi endometriomanın rüptürüdür. Bu durum, ani şiddetli bir ağrıya ve kimyasal peritonite neden olur (Huang ve ark. 2011, 2014). Ayırıcı tanıya gerek duyulabilir ve bazı hastalarda cerrahi girişim gerekebilir. Buna ilaveten, ciddi inflamatuvar etkiye bağlı olarak, pelvik adezyonlar kötüleşebilir (Fujiwara ve ark 2003, Uharcek ve ark. 2007, Huang ve ark. 2014). İlginç bir şekilde, endometrioma rüptürü olan oosit toplanmasıyla ilgili olgu raporlarını ayırt edemedik. Bunu iki olası nedene bağlamaktayız. İlki, spontan olarak gözlenen rüptüre göre iatrojenik yapıların sınırlı olması olabilir. İğnenin çapı (16-18 gauge), sadece delme işleminden çok kist duvarında laserasyona neden olmaktadır. Pelvise yayılan kist içeriği, önceden tahmin edilenden daha sınırlı olmaktadır. İğnenin çapının az olması ve endometrioma içeriğinin yoğunluğu nedeniyle, açılan delik çabuk kapanmakta ve önemli bir yayılım olmaksızın hızla iyileşmektedir. İkinci olarak, oosit toplanması sırasında görülen iatrojenik perforasyon, over ile 'broad' ligament veya Douglas boşluğu arasından olmaktadır. Burada yoğun adezyonlar vardır ve endometrioma içeriği pelvik bölgeden çok over stroması içerisine yayılmaktadır. Bu yayılım, kendi kendini sınırlamaktadır. Genel olarak, yaygın olarak söylendiği gibi peritoneal kavite içerisine belirgin bir yayılım pek olası değildir.

Yakın organ yaralanması olarak, özellikle bağırsakların yaralanmaları söz konusu olabilir. Daha az olarak, lokal damarlar ve üreter yaralanması da sayılabilir. Özellikle hareket etmeyen ve ulaşılmasında güçlük çekilen overlere yapılan işlemlerde risk artmaktadır. Ancak, endometrioma rüptürü gibi bu tür olgulara da literatürde fazla rastlayamadık. Bu komplikasyonların olmadığını iddia etmek mümkün değildir. Bilimsel literatürde yayınlanmayan komplikasyonlar sıktır ve bu durumlar genelde beceri eksikliğine bağlı olarak, oosit toplanması sırasında ani gelişen olaylar olabilir. Ayrıca, literatürdeki kanıtların azlığı bu düşüncemizi desteklemektedir. Bununla birlikte, bu komplikasyonların çoğu ciddi değildir ve sıklıkla kendi kendine iyileşmektedir. Cerrahi, ovaryan endometriomaları etkili bir şekilde uzaklaştırabilir. Ama adezyonların yeniden oluşumunu etkili bir şekilde önlediğine ve sonrasında oosit toplanmasını kolaylaştırdığına dair kanıt yoktur (Somigliana ve ark.2011, 2012). Buna ilaveten, cerrahi tedavi adezyonları daha da kötüleştirebilir. Bu görüş, operasyon sonrasında oosit toplanmasının kolaylaşacağı yönündeki bilgiye ters düşmektedir.

Endometriomanın enfeksiyonu

Endometriozis ve IVF ile ilgilenen hekimlerin ana ilgi konularından biri de, oosit toplanması sonrasında endometriomanın enfeksiyonudur. Bu durum IVF öncesinde cerrahi yapılmasının neden önemli olduğunun en önemli gerekçesidir. Endometriomanın kanlı içeriği, enfeksiyon ajanları için iyi bir kültür ortamı yaratmakta ve enfeksiyonun yayılmasına zemin hazırlanmaktadır. Bu durum spontan olarak da görülebilir.

Ovaryan endometriomalı kadınlarda, oosit toplanmasını takiben, endometrioma enfeksiyonu gelişen, birbirinden bağımsız dokuz yazar makale yayınlamıştır. Ortalama 14 olgu rapor edilmiştir. En az 11'inde profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen enfeksiyon gelişmiştir. Yedi olguda, oosit toplanması sırasında endometrioma delinmesi veya aspirasyonu rapor edilmiştir. Büyük çoğunluğunda pelvik abse gelişmiş ve cerrahi gerektirmiştir. Ölüm bildirilmemiştir. Ama ağır gebelik komplikasyonları rapor edilmiştir (Tablo II). Tüm bu veriler, oosit toplanması sonrasında endometrioma enfeksiyonunun tartışmasız bir şekilde gelişebileceğini göstermektedir ve profilaktik antibiyotik kullanımı bu riskleri azaltabilir, ancak tamamen ortadan kaldırmaz. Endometrioma kistin, işlem sırasında delinmesi enfeksiyon için önemli bir risktir, ama enfeksiyon gelişimi açısından bu durum mutlak gerekli değildir. Şunu özellikle vurgulamak gerekir ki; tüm yayınlar retrospektiftir ve bu olguların bazılarında tesadüfi olan delinmeler dışlanmamıştır ve ayrıca rapor edilmemiştir.

Endometrioma enfeksiyonunun klinik seyri sorunludur. Antibiyotikler etkin olmayabilir. Çünkü kistin içinde yeterli konsantrasyona ulaşamazlar. Bu lezyonlarda kan damarı yoktur ve kist duvarı antibiyotik geçirgenliği açısından bariyerdir. Oral yada intravenöz yol, bu yoğun fibrotik dokuda yeterli olmaz. Bundan dolayı, çoğu olguda pelvik abse gelişir ve cerrahi girişim gerekli olur (Tablo II). Girişimler, önceden yapılan cerrahi öyküsü nedeniyle oldukça zahmetlidir (çoğu kadın endometriozis nedeniyle daha önceden opere olmuştur), endometriozise bağlı adezyonlar vardır ve acil durum oluşabilir. Endometriomalı gonadın çıkarılması gerekebilir, korunması gerekiyorsa, primordial follikül rezervi çok zarar görebilir. Ovaryan abse açısından başka bir seçenekte, transvajinal ultrasonografi eşliğinde drenaj yapılmasıdır. Bu yöntem oldukça etkili görünmektedir (Gjelland ve ark. 2005, 2012). Ancak bu konudaki veriler henüz yetersizdir (Tablo II).

Klinik açıdan bakıldığında, bu komplikasyonun ciddiyetini tahmin etmek önemlidir. IVF yapılacak olan hastada, cerrahinin yarar ve zarar açısından değerlendirilmesi kritik önemdedir. Bu açıdan literatür bilgisi çok yoktur. Yayınlar incelendiğinde, kısıtlı sayıda örneğe rastlamaktayız (n=14). Literatür sistematik bir yaklaşım açısından yetersizdir. Romero ve arkadaşlarının 2013'de yaptığı 3

olgu olarak yayınlanmış bir makalede, cerrahi yapmadan yapılan takip konusunda bir öneri sunulmuştur. Bizim bilgilerimize göre, oosit toplanması sonrası gelişen endometrioma infeksiyonu sıklığının tahmini açısından 2 yayın vardır. Tsai ve arkadaşları (2005) 5 yıllık retrospektif incelemeleri sonucunda 108 oosit toplanması sonrası 2 infeksiyon olgusu bildirmişlerdir (%1.9 %95 CI: %0.6-10.8). Yazarlar, cerrahi öncesinde vajnal bölgeye povidone-iodine uygulamasının infeksiyon riskini azalttığını belirtmişlerdir. İlk seride bu uygulama yapılmayan 56 hastada 2 infeksiyon görülürken, daha sonra bu uygulamanın yapılmaya başlaması ile birlikte 52 olgunun hiçbirinde infeksiyon görülmemiştir. Ancak istatistiksel olarak fark yoktur. Önemli bir noktada, bu çalışmada, oosit toplanması sırasında tüm hastalarda endometrioma aspirasyonu yapılmıştır. Endometrioma infeksiyonu konusunda bir diğer çalışmada bizim çalışma grubumuz tarafından yapılmıştır (Benaglia ve ark. 2008). IVF tedavisi yapılan endometriomalı tüm kadınlar, retrospektif olarak taranmış ve telefon ile takip edilerek komplikasyon açısından değerlendirilmiştir. 189 kadında, 214 oosit toplanma işlemi yapılmış ve hiçbir hastada infeksiyon görülmemiştir. Her iki çalışmada da profilaktik antibiyotik verilmiştir. Tüm bu kanıtlar bize göstermektedir ki; IVF tedavisi yapılacak olan endometriomalı kadınlarda infeksiyon riski çok azdır ve profilaktik cerrahinin yeri yoktur. Ancak yine de kadınlar, bu riskten haberdar olmalı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmalı ve oosit toplanması sonrasında dikkatli bir şekilde takip edilmelidir. Ayrıca, derin bölgelerden oosit toplanması gerekirse endometrioma delinmelidir.

Foliküler sıvının endometrioma içeriği ile kontaminasyonu

Rastlantısal olarak, oosit toplanması sırasında folliküler sıvının endometrioma içeriği ile kontaminasyonu mümkündür. Bizim grubumuz tarafından 2 ayrı çalışma bu konuda mevcuttur (Benaglia 2008,2014). İlk çalışmada 214 olgunun 6'sında (%2.8), diğer çalışmada 314 olgunun 19'un da (%6.1) bu komplikasyon görülmüştür. Bu iki çalışma kombine edildiğinde toplam 528 olgunun 25'inde komplikasyon görülmüştür (%4.7).Bizim bu verilerimiz bağımsız prospektif çalışmalarla güçlendirilmelidir. Retrospektif olarak yapılan çalışmalarda, bu komplikasyon sistematik olarak değerlendirilemez.

Endometrioma içeriği ile folliküler sıvının kontaminasyonu, oosit kalitesini ve embryo gelişimini etkiler. Bu varsayımın güçlü biyolojik temelleri vardır. Endometrioma pletorik (hemorajik) faktörleri içermektedir. Bu faktörlerden bazıları oosit için toksiktir. Bunlar büyüme faktörlerini içerir. Bunlar arasında; kortikotropin-salgilatıcı hormon (CRH) ve ürokortin, metalloproteinazlar, sitokinler (IL-6, VEGF, TGF- β , TNF- α) ve yüksek konsantrasyonda serbest demir bulunmaktadır. Yükselmiş olan demir, serbest demiri arttırmakta ve Fenton reaksiyonu yoluyla oksidatif strese neden olmaktadır. Özellikle bu son mekanizma, insan oositleri üzerine olan toksik etkinin başlıca nedenidir.

Diğer yandan, follikül sıvısının kontaminasyonunun zararlı etkisinin doğrudan kanıtı sınırlıdır ve tartışmalıdır. Piromlertamorn ve arkadaşlarının (2013), fareler üzerinde yaptığı in vivo bir çalışmada, endometrioma içeriğine kısa süre maruz kalan oositlerin blastokist evresine kadar gelişimlerinin etkilenmediği görülmüştür. Ama 'hatched' blastokist evresine ulaşma şanslarının azaldığı tespit edilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılmış olan mevcut 3 çalışmadaki kanıtlar çelişkilidir. Khamsi ve arkadaşlarının (2001) yaptığı bir çalışmada 14 kadın araştırılmıştır, tesadüfi olarak endometrioma içeriğine maruz kalmış oositler ile maruz kalmayan oositlerden elde edilen embryoların gelişiminde herhangi bir fark gözlenmemiştir. Çalışmada gebelik oranları rapor edilmemiştir. Suwajanakorn ve arkadaşlarının 38 kadın üzerinde yaptığı bir çalışmada, tesadüfi kontaminasyon olan ve olmayan oositler incelenmiş ve oosit/embryo kaliteleri açısından aralarında fark bulunamamıştır. Ama

fertilizasyon ve gebelik oranlarında azalma gözlenmiştir. Son olarak, bizim grubumuz tarafından güncel yapılan bir çalışmada, 19 endometrioma ile kontamine olmuş ve 38 olmamış oositler karşılaştırılmıştır (Benaglia 2014). In-vitro embryo gelişiminin iyi olduğu gözlenmiştir (fertilizasyon ve iyi kalite embryo oranları yüksek olarak bulunmuştur). Ama kontamine olan grupta gebelik oranları anlamlı ölçüde düşük tespit edilmiştir. Bu durum biraz kafa karıştırıcıdır. Ama bunu şu şekilde izah edebiliriz. Başlangıçta endometrioma içeriğinin letal olmayan stress, erken evredeki embryolara iyi yönde etki göstermektedir. Ancak eninde sonunda zararlı etki ortaya çıkmaktadır. Bu durum, hayvan modellerinde de gösterilmiştir. Oositlere geçici olarak, orta düzeyde hidrostatik basınç, hiperozmolar çevre, hidrojen peroksit veya sıcak stresi verildiğinde paradoksal olarak embryo gelişimi iyi yönde etkilenmektedir. Bu fenomen, kompensatuar mekanizmaların gelişimi ile açıklanmaktadır. Bu yorum oldukça spekülattir. Bu durumu açıklayan kanıtlar yetersizdir. Ayrıca çelişkili bulgular basit açıklamalar ile rastgele ortaya çıkmaktadır.

Kanıtlar zayıf ve tutarsız olsa da, folliküler sıvının endometrioma içeriği ile kontaminasyonu sık değildir ama mümkündür ve gebelik şansını kötü yönde etkiler. Önemle üzerinde durulacak nokta, ovaryan endometriomanın patlatılmamasına dikkat edilmelidir. Eğer işlem sırasında folliküler sıvının endometrioma içeriği ile kontaminasyon şüphesi oluşursa, işleme ara verilmeli, iğne medyum ile yıkanmalıdır. Biyolog, kumulus ooforus hücre kitlesini folliküler sıvıdan ayırmalıdır.

Sonuç olarak, endometrioma içeriği ile kontamine olan folliküler sıvının potansiyel zararlı etkileri tanımlanmasına rağmen, bu nedenle cerrahi savunulamaz. Bu komplikasyonun görüldüğü %6.1 oranındaki olgularda canlı doğum oranı %40 oranında azalmaktadır (%21'den %12.6'ya). Ancak yapılan hesaplamalara göre 1 canlı doğumu elde edebilmek için 195 cerrahi müdahale gerekmektedir.

Endometriozisin ilerlemesi

IVF tedavisi gören endometriozisli kadınlarda yapılan zayıf bazı araştırmalarda, hastalık ilerleme riski altındadır. Endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olarak tanımlanmasından beri ve büyümesinin hormonal dalgalanmalarla olduğu gösterildiğinden beri, IVF tedavisi sırasında ovaryan hiperstimülasyon yapıldığı zaman, hastalığın ilerleyebileceği ve tekrarlayabileceği söylenmektedir. Güçlü kanıtlarla şunu belirtmeliyiz ki; endometrioma ovulatuvar olaylardan köken almaktadır. Bu patolojik mekanizmaları destekleyen kanıtların en az 3 ana temeli vardır. İlki, 2 bağımsız yazar tarafından yapılan seri ultrasonografilerde, endometrioma da büyüyen follikül ve korpus luteum gösterilmiştir. İkincisi, endometrial gelişim için folliküler sıvı mükemmel bir kültür ortamıdır. Üçüncüsü, oral kontraseptiflerin, cerrahi sonrasında ovaryan endometrioma riskini hemen hemen ortadan kaldırdığı gösterilmiştir. Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde, oral kontraseptif kullanılan hastalarda kullanmayanlara göre risk 0.12 kat azalmaktadır. Elde edilen literatür bilgilerine göre, IVF tedavisinin derin infiltratif peritoneal endometriozisi zararlı yönde etkilediği desteklenmektedir. IVF tedavisi sırasında, bu şekilde lezyonların ilerlediğine ilişkin 9 olgu rapor edilmiştir. 8 olguda bağırsak obstrüksiyonu, 1 hastada üreter obstrüksiyonu, 1 hastada da her ikisinin obstrüksiyonu gözlenmiştir. Riskin ne kadar olacağını tahmin etmek kolay değildir. IVF tedavisi gören hastalarda derin infiltratif peritoneal endometriozis oranı bilinmemektedir. Diğer taraftan, geniş olgu serilerinde ve kohort çalışmalarında, endometriozisin ilerlemesi ve tekrarlamasına IVF tedavisinin etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu derleme bağlamında, bizim grubumuzun yaptığı çalışma, özellikle ovaryan endometriomalar üzerine olan etkiyi özellikle aydınlatmıştır. 48 ovaryan endometriomalı kadın, IVF tedavisinden önce tedaviden 3-6 ay sonra ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Çalışılan 70

tane endometriomanın işlem öncesi ortalama çapı 20 mm (18-25) iken işlem sonrası 21 mm (17-27) olmuştur (İstatistiksel olarak anlamlı değil). Bir olguda yeni endometrioma oluşumu gözlenmiştir.

Sonuç olarak, elde verilen verilere göre IVF tedavisinin endometriozis rekürrensi üzerine olan etkisi ihmal edilebilir, ama ovaryan endometriomaya özellikle etkilidir. Bu durum, endometrioma oluşumunda ovulasyonun esas rol oynadığını göstermektedir. Özellikle korpus luteum sayısı ile bu risk ilişkilidir ve multipl ovulasyon, endometrioma oluşum oranını belirgin olarak arttırmaktadır. Ayrıca, IVF' e ters olarak, ovaryan stimülasyon ve intrauterin inseminasyon endometrioma rekürrens riskini artırabilir. Diğer taraftan, IVF sikluslarında ovulasyon esasında görülmez, ovulasyondan önce folliküler delme işlemi yapılmaktadır. Endometrioma oluşum mekanizması bu açıdan bakıldığında halen bilinmemektedir.

Gebelik komplikasyonları

Endometriozis ve gebelik arasındaki ilişki henüz tartışmalıdır. Preeklampsi veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon açısından riskin arttığı, azaldığı veya değişmediği konusunda raporlar yayınlanmıştır. Preterm eylem ile olan ilişkisi de tartışmalıdır, hem arttığı hem de değişmediği yönünde yayınlar mevcuttur. Gestasyonel yaşına göre küçük (SGA) bebek doğumunun sıklığının arttığı veya etkilenmediğine yönelikte yayınlar rapor edilmiştir. Son olarak, antenatal kanama/plasental komplikasyonların arttığını destekleyen bazı kanıtlar vardır. Ama bu risk esas olarak derin infiltratif lezyonların olduğu kadınlarla sınırlıdır.

Biz genel olarak, bu verilerden dolayı, endometriozisten ziyade ovaryan endometriomanın etkisiyle ilgilendik. Bu konuda 2 çalışma rapor edilmiştir. Fernanda ve arkadaşları, yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde endometriozisin preterm eylem ve SGA üzerine etkisini araştırmışlardır. Endometriomalı 95 hasta 1140 fertil normal grupta karşılaştırılmış ve preterm eylem riskinin arttığı görülmüştür (atfedilen OR=2.0). SGA riskinin de endometriozis dışında IVF yapılan hastalara göre karşılaştırıldığında arttığı tespit edilmiştir (atfedilen OR=2.0). Ancak, endometrioma olan ve olmayan kadınların karşılaştırılmasında fark bulunamamıştır. Benaglia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, IVF yapılan 78 endometriomalı hasta ile endometriozisi olmayan 156 kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında, canlı doğum oranı, preterm doğum, SGA ve diğer obstetrik komplikasyonlar açısından fark bulunamamıştır. Genel olarak kanıtlar güven vericidir ama ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu konuda en uygun çalışma dizaynı, endometrioması olan kadınlar ile endometrioma olmayan ama endometriozis tanısı olan kadınlara yapılan IVF sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Endometriomalı kadınlarda, nadir olan ama oldukça ciddi bir komplikasyonda gebelik sırasında endometriomanın rüptürüdür. Bu durum, kimyasal peritonite neden olur ve acilen cerrahi müdahale gerektirir. Tablo III'de bu konu ilgili olgu sunumları özetlenmiştir. Bu durum gerçekten çok nadirdir ve bir olgu sunumu ve 2 olgu serisi gebelik sonuçlarını rapor etmiştir. Rapor edilen olgularda gebelik sonuçları etkilenmemiştir ve tüm kadınlar iyileşmiştir. Reif ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir olguda, erken gebelik haftasında olan hastada gebelik sonlandırılmasına gerek duyulmuştur. Esasında, bu olguda, erken doğumun nedeni, rüptürden ziyade, adneksiyal kitleden olan yaygın batın içi kanamadır. Rüptür ile kanamanın ayrımı önemlidir, çünkü endometrioma rüptüründe cerrahi koruyabilir ama kanamada sıklıkla cerrahi çok etkili olmayacaktır. Spontan hemoraji gebelik sırasında nadirdir ama endometriozis hikayesi olan bir kadında iyi bilinen bir komplikasyondur ve endometrioma varlığında da görülebilir. Bu komplikasyonun olası patojenik mekanizması, kan damarlarının erozyonuna neden olan infiltratif lezyonların lokal invazyonu ve ilerlemesidir veya vaskülarize adezyonların yırtılmasıdır. Ayrıca, gebe olmayan kadınlarda, endometrioma rüptürü genellikle ciddi ağrıya neden olur ve kimyasal peritonit yapar ama hemoraji görülmez.

Endometriomaların, gebelik sırasında takibi ve yönetimi, tanısal gerekçelerle klinik açıdan bazı olgularda gerekebilir. Ayrıca, endometriomalar, gebelik sırasında nadiren dezidualizasyona uğrayabilir ve bu durumda, çok sayıda intraluminal vejetasyonların olduğu hızlı bir kist büyümesi olabilir. Bu durum, klasik bir malignite özelliğidir ve bazı olgularda kanserin ekarte edilmesi için cerrahi gerekli olabilir. Ayırıcı tanı mümkündür ve müdahale sayısını azaltabilir.

Sonuç olarak, endometrioma, gebelik sonrasında küçülebilir veya kaybolabilir. Son zamanlarda bizim grubumuzun bir çalışmasında, 40 endometrioması olan 30 kadında, doğum sonrasında 16 kist (%40) tespit edilememiştir ve 11(%37) kadında herhangi bir lezyon gözlenmemiştir. Benzer şekilde, 24 gebe kadında yapılan retrospektif bir çalışmada, kist çapları, gebelik sırasında ve sonrasında ölçülmüştür. Ueda ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada, 4 olguda artma (%17), 12 olguda azalma (%50), 6 olguda (%26) değişikliğin olmadığı ve 2 olguda ise kistin kaybolduğu tespit edilmiştir.

Endometrioma ve kanser

IVF tedavi sürecindeki hastalarda, ovaryan malignite saptanması hasta ve aile için dramatik bir durumdur. Hekim içinde can sıkıcı bir tablodur. Bu durum gerçekçi bir şekilde ele alınmalı, sistematik bir cerrahi yaklaşımla potansiyel klinik yan etkiler göz önüne alınmalıdır. Bu bağlamda, 2 nokta açısından hasta değerlendirilmelidir: (i) IVF sürecinde gizli bir malignitenin gözden kaçma riski (ii) opere edilmeyen endometriomalardan uzun dönemde ovaryan kanser gelişme riski.

IVF sürecinde gizli malignitenin gözden kaçması

Malignitenin ekarte edilmesi için, sadece histolojik inceleme gerekir. Maalesef, cerrahi olarak uzaklaştırılmadan, ovaryan endometriomadan biopsi alınması pratik olarak uygulanabilir değildir. Endometriomanın kesin tanısı için, laparoskopi altın standarttır. Transvajinal ultrasonografinin duyarlılığı ve özgüllüğü %84-100, %90-100 olarak rapor edilmiştir. Sonuca ulaşamayan olgularda, manyetik rezonans görüntüleme, endometrioma ile diğer patolojilerin ayırımında %98 özgüllüğe sahiptir. Serum CA-125 yardımcı olabilir ama karar verme sürecinde karışıklığa yol açabilir. Yani, endometrioma kistinin, malignite ile olan beraberliği konusunda serum CA-125 düzeyinin anlamı yoktur. Her şeyden önce ovaryan endometrioma da 'occult' malignensi riski tanımlanmıştır. İki büyük olgu serisinde, bu oran azdır. Mostoufzadeh ve Scully'nin rapor ettiği bir yayında 950 tane opere edilmiş endometriomaların 8 tanesinde malignite saptanmıştır. Stern ve arkadaşlarının yayınladığı bir makalede 1000 olguda 9 tane malignite rapor edilmiştir. Bu oranlar, IVF tedavisi alan kadınlarda yüksek olasılıklardır. Burada şu durum vurgulanmalıdır ki; bu iki çalışma histolojik bulgular üzerinde gerçekleştirilmiştir. Herhangi bir klinik veya sonografik bilgi yoktur. Ayrıca, operasyon öncesinde, bazı vakalar şüpheli olarak tespit edilmiştir. Diğer taraftan, bazılarında operasyon öncesinde ovaryan endometrioma değil, malignite ön tanısı vardır. Bu derlemede, esas olarak odaklandığımız konu, ultrasonografide endometriomaya benzemeyen görünümdeki kistlerdeki malignite oranıdır, yoksa genel olarak endometrioma tanısı olan hastalardaki değildir. Sadece, ultrasonografide endometrioma özelliği olmayan kistlerde ki malignite oranı klinik olarak önemlidir. Bizim grubumuzun bu konuda yaptığı bir çalışmada, 516 hastada 874 endometrioma kisti çıkarılmış ve bunlarda 9 tanesinde atipik endometriozis saptanmış ve hiçbir örnekte 'occult' malignite görülmemiştir. Atipik endometriozis oranı %1.7, malignite oranı %0'dır. Bu risk, daha önce rapor edilen %0.8-0.9 oranından daha azdır. Şunu da vurgulamak gerekir ki, atipik endometriozis, hayatın ileri evrelerinde malignite gelişme riski olabilecek onkojenik sürecin ilk basamağı olabilir. Bedaiwy ve arkadaşlarının yaptığı ve atipik endometriozis üzerine yoğunlaşılacak bir çalışmada, 2000 vakada 6 tane görülmüştür. Buradaki oran %0.3'tür. Sonuç olarak, 'occult' bir malignitenin gözden kaçma riski çok düşük bir olasılıktır. Klinik

ilişki olmalıdır. (Tedavi için gerekli olan tedavi sayısı >300'dür.) IVF öncesinde konservatif tedavi, bir grup kadında, hayatın ileri dönemlerinde ovaryan kanser risk artışıyla birlikte.

IVF sonrası kanser gelişimi

Endometriozis, özellikle endometrioid ve berrak hücreli invaziv epitelyal over kanseri ile ilişkilidir. Nedensel bir ilişki muhtemeldir, ancak bu ilişkinin gücü genel olarak azdır. Ayrıca, birçok çalışmada karıştırıcı nedenler vardır. Veriler, genel olarak parite ve oral kontraseptif kullanımı ile kontrol edilmemiştir. Bilindiği gibi bu iki etken ovaryan kanser gelişiminde önemli rol oynar ve endometriozis tanısı olan ve olmayan kadınlarda farklı dağılıma sahiptir. Buna ilaveten, verilerin çoğu opere edilen endometriozisli kadınlardan elde edilmiştir ve olguların çoğunda cerrahi sonrasında aktif endometriozis yoktur.

Endometriozis ile ovaryan kanser arasındaki nedensel ilişki, mevcut IVF derlemelerinde kendiliğinden artıyor görünmektedir. Ne yazık ki, IVF tedavisi sürecinde bulunan ve opere edilmemiş endometriozisli kadınlarda yapılmış çalışma yoktur. Ovaryan kanserin göreceli olarak nadir görülmesi (hayat boyu risk ~%1), malignite ve ortaya çıkışı arasındaki latent süre (çoğu ovaryan kanser 50 yaş sonrası gelişir) ve beklenen ilişkinin az olması, yakın gelecekte bu konuya katkı sağlayacak sonuçlar açısından zayıf bir olasılığı işaret etmektedir. Gelecekte olabilecek olan ilişkinin yönü, IVF gereken endometriomalı kadınların konservatif tedavileriyle elde edilecek olan yeni klinik yaklaşımların nedensel ilişkisidir. Diğer taraftan, IVF dışında opere edilmemiş kadınlar üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen veriler önemli olabilir. Bizim bilgilerimize göre, böyle bir populasyon üzerinde Japonya'da prospektif bir çalışma yapılmıştır. Yazarlar, opere edilmemiş 6398 endometriomalı kadını 17 yıl boyunca takip etmişler ve 46 ovaryan kanser tespit etmişlerdir. 5,1 olgunun beklendiği temel alındığında, yazarlar ovaryan kanser için standardize edilmiş oranı 8,9 olarak rapor etmişlerdir. Çalışmaya dahil etmeyi takiben ilk 8 yılda risk yükselmektedir ve kadınlar takibe 40 yaş sonrası alınmıştır. Bu sonuç çarpıcıdır ve IVF programı biter bitmez ovaryan endometriomanın cerrahi olarak çıkarılması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Diğer yandan, Munksgaard ve Blaakaer (2011)'in vurguladığı bir konu vardır. Bu çalışmaya alınan olguların bazıları başlangıçta endometrioma diye veya ovaryan kanser değil diye yanlış tanı alarak dahil edilmiştir. Bu durum, takip zamanı farklılığının etkisi ve çalışma süreci ele alındığında haklı gibi görünmektedir. Takip süreci 1985-1995 arasında başlatılmıştır, günümüzdeki doğru tanı teknikleri ele alındığında, bahsedilen zaman sürecinde, özellikle transvajinal ultrasonografi örnek verilirse, sistematik geçerliliğin olmadığı görülecektir. Buna ilaveten, çalışmanın yapıldığı tüm süreçte beklenen artıştan ziyade, tanıdan sonraki dönemde en yüksek oranlar rapor edilmiştir. Standardize insidans oranı, tanı sonrası <8 yılda gerçekten 18,9'dur ve takip eden süreçte azalmaktadır. Bunun için bu oranların yanlış tanı olması muhtemeldir.

Sonuç

IVF öncesinde ovaryan endometriomanın konservatif yönetimi ile ilgili olası sakıncalar ve profilaktik cerrahinin olası faydaları Tablo IV' de özetlenmiştir. Klinik pratik ve cerrahi açısından karar vermede 2 olasılık vardır; bunlar: (i) endometrioma enfeksiyonu (ii) ileri yaşamda ovaryan kanser gelişme riski. Bize göre, aşağıdaki nedenlerden dolayı, IVF öncesinde sistematik cerrahi yapılması bu iki olasılık açısından yeterli sayılamaz.

Ovaryan abse gelişimi ile birlikte olan endometriomanın infeksiyonu, bir çok olguda cerrahi gerektirdiğinden dolayı, zahmetli bir durumdur. Bu komplikasyon ile karşılaşan kadınların tümü iyileşir, ama yinede bu komplikasyonu takiben, etkilenmiş overde rezerv kesinlikle azalır. İleri gestasyonel haftalarda iki ciddi obstetrik komplikasyon görülür ama erken tanı ile bunlar önlenmelidir(Tablo II). Buna ilaveten, endometrioma infeksiyonu sıklığı azdır. Tsai ve arkadaşları 108 oosit toplama işleminde 2 olgu rapor etmişlerdir(%1.9 %95 CI:0.3-5.8) ve bizim çalışmamızda 214 oosit toplama işleminde hiçbir infeksiyon görülmemiştir(%0 %95 CI:0.0-1.7). Bu iki çalışma birleştirildiğinde, toplam 322 oosit toplama işleminde 2 olgunun infekte olduğu sonucu çıkacaktır(%0.6 %95 CI:0.1-2.0). Bu sonuç, cerrahi sonrası ovaryan rezervin %13-15 olasılıkla etkilenme şanssızlığıyla karşılaştırılabilir. Diğer bir anlatımla, ovaryan infeksiyondan korumak için ve bir olguda sonraki ovaryan rezerv hasarı için, >22 olguda iatrojenik yaralanmaya neden olmaktadır. Son olarak, şunun altı özellikle çizilmelidir ki; bu rakamlar fazla gibi görünmektedir. Çünkü sonuçlar, sistematik endometrioma aspirasyonunun yapıldığı ve riskin ortaya konulduğu 2 çalışmanın birinden (Tsai ve ark.) elde edilmiştir.

Konservatif tedavinin üzücü bir sonucu olarak, ileri yaşlarda, tedavi edilmemesine bağlı olarak, olası ovaryan kanser görülme riskidir. Ancak, sorgulanabilir bir araştırma yöntemiyle yapılan bir çalışmanın (Kobayashi ve ark.) sonuçlarından elde edilen verilere göre, bu riskin 9 kat arttığı rapor edilmiştir ve daha fazla kanıtlarla alarm verilmiştir (Munksgaard ve Blaakaer, 2011). Bununla birlikte, genelde bağımsız olarak opere edilmemiş ovaryan endometriomalarda gelişen ovaryan kanser riskinden ziyade, biz özellikle IVF öncesinde cerrahi gerekliliği olan durumlara odaklanmaktayız. Bu bakış açısıyla, biz endometriomanın malign dönüşümü riskinin, kanıtlanmış sistematik cerrahi sonuçlarına göre yüksek olmadığına inanmaktayız. Kanserojenesis, uzun bir gelişme sürecidir ve birkaç ay veya yıllık bir cerrahi gecikmenin, kadınlarda anlamlı bir risk artışına sebep olmayacağını düşünmekteyiz. Cerrahi, IVF programı bittiğinde veya doğum gerçekleşikten sonra düşünülmelidir. İlginç olarak, IVF başarısızlığı olan kadınlarda yapılan cerrahinin, doğal gebelik şansını arttığını gösteren yayınlar vardır. Ayrıca, yukarıda belirtildiği gibi, bazı ovaryan endometriomalar gebelik sonrasında ortadan kaybolabilmektedir.

Sonuç olarak, elde olan kanıtlar, küçük endometrioması olan kadınlarda IVF öncesinde, konservatif yönetimin riskine göre, sistematik cerrahiye desteklememektedir. Kadınlar, cerrahinin yararları ve zararları konusunda bilgilendirilmeli ve ondan sonra varılan karar uygulanmalıdır. Mevcut kanıtların ışığında, konservatif tedaviye bağlı riskler azdır ve cerrahi sonucu oluşacak ovaryan rezerv hasarından fazla değildir ve genel olarak cerrahin riski ve maliyeti fazladır. Diğer yandan, ağrısı fazla olan ve kistin sonografik görünümünün güven vermediği olgularda cerrahi yapılması uygundur. Ovaryan rezervin azalmaması için, alternatif cerrahi yaklaşımlar yapılabilir. Son zamanlarda bazı kanıtlar cesaret vericidir ama tüm bunların daha fazla çalışmalarla desteklenmesi ve bağımsız kanıtlarla teyit edilmesi gerekir.

Tablolar

Table I Ovarian responsiveness to hyperstimulation in unoperated women with unilateral endometriomas.

Studies	No. of cases	Diameter of the cysts (mm)	Outcome*	Affected ovary	Intact ovary	P
Somigliana et al. (2006)	36	21 ± 7	fol. ≥ 16 mm	3.2 ± 2.0	4.1 ± 2.2	n.s.
Benaglia et al. (2011)	84	21 ± 8	fol. ≥ 11 mm	5 (3–7)	5 (3–8)	n.s.
Almog et al. (2011)	81	28 ± 4	Oocytes	6.0 ± 0.4	6.1 ± 0.5	n.s.
Esinler et al. (2012)	19	22 ± 5	Oocytes	5.9 ± 4.3	5.4 ± 3.8	n.s.
Ashrafi et al. (2014)	37	<30 mm	fol. ≥ 11 mm	7.0 ± 6.9	6.6 ± 5.8	n.s.
Filippi et al. (2014)	29	25 ± 9	fol. ≥ 11 mm	3.7 ± 2.4	4.1 ± 1.7	n.s.
Coccia et al. (2014)	64	12 (19%) ≥ 30 mm	fol. ≥ 11 mm	5.1 ± 3.2	5.7 ± 3.3	n.s.

Data are mean ± SD or median (interquartile range).

*The preferred outcome was the total number of developing follicles (fol.) (≥ 11 mm). If this outcome was not reported alternative outcomes in order of preference were the number of co-dominant follicles (≥ 16 mm) or the number of oocytes retrieved.

Benaglia et al. (2011) and Almog et al. (2011) tested statistical significance using the paired Wilcoxon test and the Mann–Whitney U-test, respectively. All the other contributions applied the paired t-test.

Table II Case reports on pelvic infections following oocyte retrieval in women with endometriomas.

Study	Women age (years)	Prophylaxis with antibiotics	Laterality	Endometrioma diameter (cm)	Puncture/ aspiration	IVF outcome	Time from oocytes retrieval ^a	Diagnosis	Treatment
Pazilla (1993)	34	Yes	Unilateral	2.5	Aspirated	Ongoing pregnancy	22 days	Pelvic abscess	Surgical drainage
Yaron et al. (1994)	38	Yes	n.r.	n.r.	Aspirated	Not pregnant	2 weeks	Pelvic abscess	Unilateral adnexectomy and contralateral drainage
Youris et al. (1997)	34	Yes	Bilateral	4 (the one aspirated)	One aspirated	Not pregnant	40 days	Pelvic abscess	Drainage at 1st surgery, bilateral adnexectomy at 2nd surgery
	36	Yes	Bilateral	5 and 6	n.r.	Not pregnant	24 days	Pelvic abscess	Antibiotics and 4 weeks later bilateral adnexectomy
	29	Yes	Bilateral	1 and 1.5	n.r.	Normal delivery of a healthy newborn at term	22 days	Pelvic abscess	Antibiotics
Den Boon et al. (1999)	36	Yes	Unilateral	2.2	No	Twin pregnancy delivered vaginally at 26 weeks; 1 newborn died, one with multiple health problems at 8 months of age.	25 weeks	Pelvic abscess	Surgical drainage at 25 weeks gestation
Matsunaga et al. (2003)	35	n.r.	Unilateral	n.r.	n.r.	Singleton pregnancy ended into spontaneous delivery at 22 weeks (newborn died after birth)	14 weeks	Pelvic abscess	Unilateral adnexectomy
Moini et al. (2005)	n.r.	Yes	Unilateral	3–4	n.r.	Not pregnant	n.r.	PID	n.r.
Tsai et al. (2005)	n.r.	No	n.r.	n.r.	Aspirated	n.r.	n.r.	Pelvic abscess	Unilateral adnexectomy
	n.r.	No	n.r.	n.r.	Aspirated	n.r.	n.r.	Pelvic abscess	Surgical drainage
Sharpe et al. (2006)	35	Yes	Unilateral	4	Aspirated	Twin pregnancy delivered by CS at 31 weeks	11 weeks	Pelvic abscess	Surgical drainage at the time of CS
Romero et al. (2013)	29	Yes	Bilateral	n.r.	No	Not pregnant	1 month	Pelvic abscess	Surgical drainage
	32	Yes	Unilateral	3	Punctured	Not pregnant	2 months	Pelvic abscess	Surgical drainage
	37	Yes	Unilateral	4	No	Not pregnant	3 weeks	Pelvic abscess	Unilateral adnexectomy

PID, pelvic inflammatory disease; CS, Caesarean section.

^aRefers to the time from oocyte retrieval to development of remarkable symptoms.

Table III Case reports reporting on endometrioma rupture during pregnancy.

Study	Women age (years)	Pregnancy achievement	Singleton-twins	Gestational age	Cyst diameter (mm)	Symptoms	Concomitant bleeding	Procedure	Pregnancy course
Vercellini et al. (1992)	29	Natural	Singleton	35 weeks	80	Acute peritonitis	Absent	Cystectomy	Immediate CS (newborn fine)
Loh et al. (1998)	25	Natural	Singleton	6 weeks	40	Acute peritonitis	Absent	Cystectomy	Unaffected
Gregora and Higgs (1998)	40	Natural	Singleton	18 weeks	60	Acute peritonitis	Absent	Cystectomy	Unaffected
Garcia-Velasco et al. (1998)	25	Natural	Singleton	9 weeks	70	Acute peritonitis	Absent	Adnexectomy	Unaffected
Ueda et al. (2010)	35	ART	n.r.	2nd trimester	61	n.r.	Absent	Drainage	Unaffected
Reif et al. (2011)	25	IVF	Twins	27 weeks	n.r.	Acute peritonitis	Present	Adnexectomy	Immediate CS (both twins fine)

n.r., not reported; CS, Caesarean section.

Table IV Summary of the evidence on the risks of conservative management of ovarian endometriomas prior to IVF.

Item	Theoretical relevance	Demonstrated clinical relevance	Effect of prophylactic surgery
Ovarian responsiveness	++	-	Detrimental
Oocytes competence	++	-	Ineffective
Technical difficulties	+	-	Doubtful
Endometrioma rupture	+	-	Effective
Injury to adjacent organs	++	-	Doubtful
Infection of the endometrioma	++	+	Effective
Follicular fluid contamination with the endometrioma content	+	+/-	Effective
Progression of endometriosis	++	-	Effective
Pregnancy complications	++	+/-	Doubtful
Occult malignancy missed	+++	-	Effective
Cancer development after IVF	+++	+	Effective

A judgment is given for the theoretical relevance and for the evidence-based relevance ('demonstrated clinical relevance') for the different points separately. The different issues are judged in a semi-quantitative manner.

A judgement is also given for the potential preventive effects of surgery (effective, doubtful, ineffective or even detrimental).