

Nüks Endometriomalar için Yapılan İkinci Cerrahiler, Primer Cerrahiye Göre Sağlıklı Over Dokusu ve Ovaryan Rezerv Üzerine Daha Zararlıdır

“Second Surgery For Recurrent Endometriomas is more Harmful to Healthy Ovarian Tissue and Ovarian Reserve than First Surgery”

Muzii L⁽¹⁾, Achilli C⁽²⁾, Lecce F⁽²⁾, Bianchi A⁽³⁾, Franceschetti S⁽²⁾, Marchetti C⁽²⁾, Perniola G⁽²⁾, Panici PB⁽²⁾.

ENSTİTÜ:

(1)Department of Obstetrics and Gynecology, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy. Electronic address: ludovico.muzii@uniroma1.it.

(2)Department of Obstetrics and Gynecology, "Sapienza" University of Rome, Rome, Italy.

(3)Department of Pathology, Campus BioMedico University, Rome, Italy.

Çeviri:

Dr. Fahri Burçin Fıratlıgil

Doç.Dr. Cihangir Mutlu ERCAN

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Etlik/Ankara

ÖZET:

Bu çalışmada, tekrarlayan endometriomalar için uygulanan ikinci cerrahilerin, primer cerrahilere nazaran, antral folikül sayımı ve over volümü ölçümü ile tespit edilebilen daha fazla ovarian doku kaybına neden olduğu ve ovarian rezerv üzerine zararlı etkiler ile ilişkilendirildiği, bu nedenle tekrarlayan endometriomalar için cerrahi endikasyonların dikkatli ve tekrar gözden geçirilmesi gerektiği ortaya konulmuştur.

GİRİŞ:

Endometriozis, endometrial doku ve glandların uterin kavite dışında bulunmasıyla karakterize bir hastalıktır. Endometriozis, bayanlarda özellikle reproduktif çağda dismenore, pelvik ağrı ve infertilite ile kendini gösterir.

Endometriozisli hastaların %17-%44'ün de ovaryan endometriomalar izlenebilir. Kist duvarının laparoskopik komplet cerrahi eksizyonu altın standart tedavi olup, kist drenajı veya ablasyona nazaran tekrarlayan semptomların görülmesi ve gebelik elde etme oranları açısından daha başarılıdır. Endometriomaların yönetimi açısından uluslararası yayınlarda endometrioma cerrahisi çapı 3 veya 4 cm üzerindeki endometriomalar için önerilmektedir.

Cerrahi eksizyon, nüks oluşması ile ilişkili olup, bu oran %6 ila %67 arası olarak rapor edilmiştir. Endometrioma nüksün de, cerrah, ikinci cerrahi, bekleme protokolü veya medikal tedavi arasında kalabilir. Endometriozis yönetimi üzerine yazılmış rehberler ise primer cerrahide olduğu gibi nüks hastalıklar açısından spesifik endikasyon verememektedirler.

Son zamanlarda laparoskopik eksizyonel cerrahi sonrası ovaryan rezerv hasarı endişesi, muhtemelen endometrioma kist duvarı eksizyonu sırasında sağlıklı over dokusunun da alınmasından kaynaklanmaktadır. Nüks ovaryan endometrioma cerrahisinde ovaryan rezervin daha fazla zara görmesinin nedeni, primer cerrahiden zaten olumsuz etkilenmiş olan ovaryan rezervin ikinci cerrahide daha da fazla hasara uğratılması olarak düşünülebilir.

Bu çalışmanın amacı, eksize edilmiş endometrioma kist duvarının histolojik analizi ve opere edilmiş over ve kontralateral yani opere edilmemiş overin ultrasonografik takiplerinin değerlendirip; nüks endometriomalar için yapılan ikinci cerrahilerin over rezervi üzerine primer cerrahiden daha zararlı olduğunu göstermektir.

MATERYAL - METOD:

Bu çalışma 1 Ocak 2012 – 31 Aralık 2012 tarihleri arasında Roma, ‘‘Sapienza’’ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, preoperatif ultrason görüntüsü endometrioma olduğu tahmin edilen hastalar üzerinde prospektif çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma için lokal etik kurulundan onay ve ayrıca her bir hastadan yazılı onam alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18–38 yaş arası olmak, 3 cm üzerinde tek taraflı endometriomaya sahip olmak, infertilite ve/veya ciddi pelvik ağrı nedeniyle cerrahi endikasyon alan hastalar ve daha önce operasyon geçirmemiş veya tek taraflı kist nedeniyle kistektomi uygulanmış overde nüks gösteren hastalar.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise, bilateral ovaryan endometrioma, 6 ay boyunca endometrioma için medikal tedavi almış olmak, birden fazla geçirilmiş endometrioma veya over cerrahisi, önceki non-eksizyonel cerrahi prosedürler (fenestrasyon ve koagülasyon/ablasyon) veya non-konservatif cerrahi (adneksektomi) geçirilme öyküsü.

Çalışmada, 28 hasta dahil edilme kriterlerini karşıladı. 17'si ameliyatı bulunmayan hastalar (primer cerrahi grubu) ve 11'i ise daha önceden aynı overinden sıyırma yöntemiyle opere edilenler (ikinci cerrahi grubu) olarak iki gruba ayrıldı. İlk ameliyattan ikinci ameliyata kadar geçen süre ortalama 15 ay (9–24 ay) olarak tespit edildi. 11 hastanın 5'i ilk cerrahiden yaklaşık 1 yıl içinde nüks gösterdi ve 6'sın da ise ilk cerrahinin ikinci yılında nüks saptandı. Gebelik düşünmeyen yedi hastanın üçüne, medikal tedavi denenmiş, ancak pelvik ağrı ve endometrioma çapında büyüme olması nedeniyle medikal tedaviye ara verilerek hastalar ikinci cerrahi listesine dahil edilmiştir. Medikal tedavi ile ikinci cerrahi arasında 6 aydan fazla ara verildi. Ayrıca ilk ve ikinci cerrahi prosedürleri arasında herhangi bir gebelik oluşmadı.

Her iki grup; ortalama yaş, öne çıkan semptomlar, kist çapı ortalamaları ve revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği skoruna göre karşılaştırıldı (Tablo-1). Her iki grupta ki hastalar tek taraflı endometrioma laparoskopik eksizyon eşliğinde sıyırma tekniğiyle opere edildi. Özetle, klivaj hattının dikkatlice ortaya konulması sonrası, iki atravmatik "grasping" forseps eşliğinde, endometrioma duvarı over parankiminden iki farklı yönde çekmek suretiyle eksize edildi. Kist sıyırma işlemi sonrası over parankiminde ki kanama odakları "pin-point" olarak bipolar koter yardımıyla koagüle edildi. Over rekonstrüksiyonu için herhangi bir sütur kullanılmadı. Bütün operasyonlar aynı operatör tarafından gerçekleştirildi. Eksize edilen kist materyallerinin hepsi rutin histolojik analize gönderildi. Ayrıca kist duvarından alınan 2x2 cm lik örnek, uzman patolog (blinded = çalışmadan haberi olmayan) tarafından değerlendirilerek, ovaryan doku varlığı incelendi. Ovaryan doku varlığında ise, semikantitatif skala yardımıyla 0 – 4 aralığında derecelendirildi (0, folikül izlenmemesi; 1, sadece primordial folikül varlığı; 2, primordial ve primer folikül varlığı; 3, biraz ikinci folikül; 4, normal overde görülen primer ve ikinci folikül paterni). Patolog ayrıca endometrioma kist duvar kalınlığının ortalama milimetrik ölçümü, endometriozis doku kalınlığı ortalama ölçümü ve ortalama ovaryan doku ölçümünü not etti. Bu ölçümler primer cerrahi grubunda ki hasta ölçümleriyle karşılaştırıldı.

Cerrahiden 3 ay sonra, her iki grup kontrol muayenesine çağırılarak; bimanuel pelvik muayene, pelvik ağrı derecelendirilmesi amacıyla görsel ağrı skala değerlendirilmesi (VAS) ve transvajinal ultrasonografik muayeneye tabi tutuldu. Ultrasonografi çalışmadan haberi olmayan operatör tarafından nüks kist varlığı veya yokluğu ve menstrüel siklusun 2 ve 4ncü günlerinde antral folikül sayımı (AFC) değerlendirildi. Total AFC, 2 ila 10 mm çapı olan foliküller sayılarak değerlendirildi. Ovaryan volüm değerlendirilmesi yayvan elips formülü (uzunluk x genişlik x yükseklik x 0.523) kullanılarak

hesaplandı. AFC ve ovaryan volüm, kontralateral yani primer ve ikinci cerrahi sırasında opere edilmemiş over ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz esnasında Fisher kesin testi kullanıldı. *P*-değeri < 0.05 sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR:

28 hastanın tamamı, intraoperatif veya postoperatif komplikasyon oluşmadan laparoskopik cerrahi ile opere edildi. Histolojik analiz, eksize edilen tüm kistlerin endometriotik natürde olduğunu doğruladı. Histolojik incelemede, ikinci cerrahi yapılan hastalardan alınan kist duvar örneği, primer cerrahi yapılan hastaların kist duvarına göre daha kalın olarak saptandı (1.7 ± 0.3 mm vs. 1.1 ± 0.3 mm; $p=0.00003$). Alınan tüm kist örneklerinin en az bir kısmında ovaryan doku izlendi. Kist duvarının her iki komponenti (endometriozis dokusu ve ovaryan doku) nüks endometrioma cerrahisinde daha fazla saptandı (Tablo-2). Tekrarlayan kistler için daha yüksek fonksiyonel ‘‘grade’’e doğru bir eğilim mevcut olmasına rağmen; yanlışlıkla eksize edilen ovaryan dokunun histolojik ‘‘grade’’i her iki cerrahi grupta istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (ortalama ‘‘grade’’ 0.4 ± 0.6 vs. 0.7 ± 0.3 ; $p=0.35$).

Hastaların 3 aylık takip periyodunda nüks izlenmedi. Tekrarlayan ve önem arz eden pelvik ağrı dört hasta tarafından rapor edildi (VAS skoru en az 4 olanlar). Primer cerrahi olanların ikisinde (%12), ikinci cerrahi geçirenlerin ise ikisinde (%18, $p=1.00$) tekrarlayan pelvik ağrı saptandı. Bu dört hastanın ikisine konsepsiyon planı olmadığı için medikal tedavi başlandı.

Operasyondan 3 ay sonra hastalara ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Nüks hastalarında opere edilen over, kontralateral overe göre daha düşük AFC düzeyine sahipti (Tablo-3). Over volümlerine baktığımızda ise (Tablo-4), nüks cerrahi uygulanan hastalarda over volümü kontralateral overe göre azalmışken, primer cerrahi geçirenlerde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Her iki grupta opere edilen overler karşılaştırıldığında ise, AFC nüks grubunda daha fazla azalmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi ($p=0.7$). Ovaryan volüm ise nüks grupta, primer cerrahi grubuna göre daha fazla azalmış olarak saptandı ($p=0.3$).

TARTIŞMA:

Ovaryan endometriomaların tedavisinde laparoskopik eksizyon altın standarttır. Eksizyonel teknikler düşük nüks oranlarıyla, non-eksizyonel tekniklere göre üstündürler. Ancak yine de, eksizyonel teknikler sonrası nüks oranları %6 ila %67 arasında değişen geniş bir aralığa sahiptir (%21 iki yılda; %40-50 beş yılda). Endometriozis nedeniyle opere edilen hastaların birçoğu, yaklaşık %51’i nüksler nedeniyle tekrar opere edilmek zorunda kalmaktadır.

İkinci cerrahi sonrası nüks oranları, primer cerrahi sonrası görülen nüks oranlarıyla aynıdır. Ayrıca pelvik ağrı oranları da her iki cerrahi sonrasında benzer oranlarda görülmektedir. Gebelik oranlarına baktığımızda bir çalışma da her iki cerrahi işlem sonrası gebelik oranları aynı oranda saptanmışken, diğer bir çalışmada nüks cerrahilerinde bu oran daha düşük olarak saptanmıştır.

Endometriomalar için uygulanan eksizyonel cerrahi, düşük anti müllerian hormon düzeyleri ile ifade edilebilen düşük ovaryan rezerv ile ilişkilidir. Raffi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir meta-analizde eksizyonel cerrahi sonrası ortalama 1.13 ng/ml (%95 güven aralığı 1.88 – 0.37) gibi büyük bir fark ile anti müllerian hormon düzeylerinde azalma meydana geldiğini göstermişlerdir.

Diğer bir meta-analizde, AFC ile gösterilen over rezervi üzerine cerrahinin zararlı etkisi gösterilmese de, yine de bu durum araştırılması gereken öncelikli bir konudur. Literatürde, tekrarlayan eksizyonel cerrahinin, ilk cerrahi ile ovaryan rezerv açısından karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır.

Donnez ve arkadaşları 1996 yılında, ovaryan endometriomalarından alınan biyopsilerde endometrial stroma etrafında oositlerin bulunduğunu rapor etmişler, ve bu nedenle tekrarlayan endometrioma eksizyonlarının sağlıklı over dokusunu uzaklaştırabileceğini belirtmişlerdir. Endometrioma eksizyon materyallerinin histolojik olarak incelendiği sonra ki çalışmalarda, bir kısım ovaryan dokunun endometrioma pseudokapsülü ile birlikte eksize edildiği, bunun da cerrahi sonrası azalmış over rezervine neden olduğu gösterilmiştir. Tanımlanabilir bir anatomik klivaj hattının yokluğunda, hastaların %44-81'in de bir kısım over dokusu endometrioma duvarı ile eksize edilebilmektedir.

Nüks ve primer cerrahinin karşılaştırıldığı ve bazı verilerin ortaya konulduğu tek çalışma Matsuzaki ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmadır. Bu çalışmada araştırmacılar, geride kalan over dokusu açısından nüks ve primer cerrahi arasında herhangi bir fark olmadığını göstermişlerdir. Ancak, eksize edilen over dokusunun kalınlığı ve fonksiyonel ‘grade’ i hakkında veri rapor edilmemiştir.

Biz bu çalışmada, cerrahi uygulanan nüks tek taraflı endometrioma ve endometrioma nedeniyle ilk kez opere edilecek olan hasta serisi ve verileri karşılaştırdık. Her iki grup, eksize edilen kist kapsülünün histolojik karakteristiği ve AFC ile postoperatif ovaryan rezerv için karşılaştırıldı.

Histolojik analizde, ikinci cerrahi yapılan hastalardan alınan kist duvar örneği, primer cerrahi yapılan hastaların kist duvarına göre daha kalın olarak saptandı (1.7 vs. 1.1 mm). Ayrıca, nüks endometrioma nedeniyle eksize edilen kist duvarında saptanan ovaryan doku, primer cerrahiye göre daha fazla olarak saptandı.

Hastaların postoperatif takiplerinde; nüks cerrahi uygulanan hastalarda over volümü kontralateral overe göre azalmış olarak saptandı. Primer cerrahi geçirenlerde hastalarda ise AFC kontralateral overe göre anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Bu sonuçlar, literatürde bahsi geçen primer cerrahi sonrası

AFC' de anlamlı değişikliğin saptanmadığının gösterildiği meta-analiz ile uyumlu olarak değerlendirildi. Bu çalışmada, her iki grubun sonografik değerlendirilmesinde nüks saptanmamasına karşın, pelvik ağrı nüksü, primer (%12) ve ikinci cerrahi geçirenlerde (%18) anlamlı olarak saptandı.

Bu alışma, ovaryan rezerv üzerinde ki histolojik ve ultrasonografik data, nüks cerrahilerin primer cerrahiye oranla sağlıklı over dokusuna daha fazla zarar verdiğini göstermiştir. Bu bulguları açıklayacak bir çok faktör vardır: [1] nüks endometrioma, hastalığı daha agresif olarak ortaya çıkar; [2] nüks endometrioma içeren over dokusu daha önceki endometrioma ve/veya ilk cerrahi tarafınca zarar görmüş olabilir; [3] ilk cerrahi sonrası oluşacak fibrozis, klivaj hattının ortaya konulmasını zorlaştırabilir, böylece over dokusu daha fazla zarar görmüş olur; [4] nüks vakalarda, ovaryan korteks içerisinde uzunca süre bulunan endometrioma oluşturduğu serbest demir, reaktif oksijen radikalleri, proteolitik enzimler ve inflamatuvar moleküller ile over dokusuna zarar verir. Bazı klinik deneyimlerde medikal tedavi nüks endometriomaların tedavisinde etkili gibi görünse de, medikal tedavinin devamında persiste eden kistin ovaryan rezerve olan etkisini gösteren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada histolojik verilerin raporuna göre, nüks endometriomalarda kist duvarı ile birlikte daha kalın örnekler yanlışlıkla eksize edilebilmektedir. Endometriomayı çevreleyen bu dokuda rapor edildiği üzere, kontralateral etkilenmemiş over ile karşılaştırıldığında daha fazla fibrozis izlenmektedir. Nüks geliştiği zaman, iki kistin kümülatif hasarı ve ilk cerrahi sonrası iyileşme süreci, ek olarak fibrozis gelişimine neden olabilir. Bütün bu mekanizmalar daha fazla fibrozis oluşturup, cerrahi sırasında klivajı zorlaştırarak kist yalancı kapsülü ile birlikte ovaryan dokunun eksizyonuna neden olabilmektedir. Eğer bu hastalarda cerrahi tedavi endike ise kombine eksizyonel/ablasyon tekniği tercih edilebilir. Bu teknik, kist duvarının over hilusundan sıyırma tekniğiyle eksize edildikten sonra, ortaya çıkan yüzeyin daha sonra ablaze edilmesini kapsar.

Sonuç olarak, bu çalışma literatürde nüks endometriomaların histolojik özelliklerinin ve ikinci cerrahi sonrası ovaryan rezervin değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada ki ana kısıtlayıcı faktör çalışma grubunda ki hastaların sayısında ki yetersizliktir. Gelecekte daha büyük çalışma gruplarıyla yapılacak çalışmalar ile bu çalışmanın sonuçları onaylanabilir. Nüks endometriomalar için yapılan eksizyonel cerrahiler, primer cerrahiler ile karşılaştırıldığında daha fazla ovaryan doku kaybı ve AFC sayımı ile desteklenen over rezervine daha fazla zarar verdiği ortaya konulmuştur. Bu nedenle nüks endometriomalar için cerrahi kararı verirken dikkatli olmak gerekir. Eğer nüks endometriomalı bir hasta, ağrı şikayetiyle başvurduysa medikal tedavi uygulanabilirken, ocuk isteği ile başvuran bireylerde ise IVF tercih edilebilir. Hastada ağrı ve ocuk isteği varsa, medikal tedavi mevcut ağrıya fayda sağlamıyorsa, hızla büyüyen bir kist veya malignite şüphesi varsa cerrahi tedavi tercih edilebilir. Nüks durumunda cerrahi gerektiğinde, ikinci cerrahinin primer cerrahiye oranla daha fazla over rezervine zarar verebileceği hakkında hastaya danışmanlık verilmeli, cerrahinin artı ve eksileri hastaya anlatılmalıdır.

Tablolar

TABLE 1

| Patient characteristics. | | | |
|---|----------------------|----------------------|------------|
| Characteristic | PS group (n = 17) | RS group (n = 11) | P value |
| Age (y) | 32.8 ± 2.7 | 33.9 ± 2.3 | .25 |
| No. of patients with CPP (%) | 17 (100) | 11 (100) | 1.00 |
| No. of patients with infertility (%) | 8 (47) | 4 (36) | .70 |
| Cyst size (cm) | 5.7 ± 1.0 | 5.6 ± 1.4 | .77 |
| Revised ASRM score | 38.7 ± 12.4 | 43.7 ± 16.2 | .36 |

Note: Data are expressed as mean ± SD or number (%). ASRM = American Society for Reproductive Medicine, CPP = chronic pelvic pain; PS = primary surgery; RS = recurrent surgery.
Muzii. Surgery for recurrent endometriomas. *Fertil Steril* 2015.

TABLE 2

| Histologic parameters of the endometrioma cyst wall. | | | |
|--|----------------------|----------------------|------------|
| Specimen thickness and histology grade | PS group (n = 17) | RS group (n = 11) | P value |
| Total cyst wall (mm) | 1.1 ± 0.3 | 1.7 ± 0.3 | .00003 |
| Endometriotic tissue (mm) | 0.2 ± 0.1 | 0.3 ± 0.1 | .007 |
| Ovarian tissue (mm) | 0.3 ± 0.2 | 0.6 ± 0.3 | .0009 |
| Histology grade | 0.4 ± 0.6 | 0.7 ± 0.3 | .35 |

Note: Data are expressed as mean ± SD. PS = primary surgery; RS = recurrent surgery.
Muzii. Surgery for recurrent endometriomas. *Fertil Steril* 2015.

TABLE 3

Ovarian reserve evaluation by antral follicle count after surgical excision of ovarian endometriomas.

| Antral follicle count | PS group (n = 17) | RS group (n = 11) | P value (PS vs. RS group) |
|---|----------------------|----------------------|---------------------------------|
| Operated ovary | 5.1 ± 2.8 | 3.5 ± 1.4 | .07 |
| Contralateral ovary | 5.7 ± 2.2 | 4.6 ± 1.5 | .17 |
| P value (operated vs. contralateral ovary) | .2 | .002 | |

Note: Data are expressed as mean ± SD. PS = primary surgery; RS = recurrent surgery.
Muzii. Surgery for recurrent endometriomas. *Fertil Steril* 2015.

TABLE 4

Ovarian reserve evaluation by ovarian volume after surgical excision of ovarian endometriomas.

| Ovarian volume | PS group (n = 17) | RS group (n = 11) | P value (PS vs. RS group) |
|---|----------------------|----------------------|---------------------------------|
| Operated ovary (mL) | 7.0 ± 2.0 | 5.3 ± 1.7 | .03 |
| Contralateral ovary (mL) | 7.5 ± 1.9 | 6.6 ± 1.7 | .23 |
| P value (operated vs. contralateral ovary) | .08 | .001 | |

Note: Data are expressed as mean ± SD. PS = primary surgery; RS = recurrent surgery.
Muzii. Surgery for recurrent endometriomas. *Fertil Steril* 2015.