

ENDOMETRİOZİS, ADENOMİYÖZİS VE İNFERTİLİTE:

PATOGENEZDEN YÖNETİME
KAPSAMLI YAKLAŞIMLAR



ERKAN MAVİGÖK

BİDGE Yayınları

Endometriozis, Adenomyozis ve İnfertilite: Patogenezden
Yönetime Kapsamlı Yaklaşımlar

Yazar: Dr.Öğr.Üyesi ERKAN MAVİGÖK

ISBN: 978-625-8673-94-4

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 26.02.2026

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya /
Ankara



İçindekiler

GİRİŞ	5
ENDOMETRİOZİS	6
Tanımı, Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	6
Patogenezi ve Gelişim Teorileri.....	8
Endometriozezin İmmünobiyolojisi	10
Endometriozeze ile Bağlantılı İnfertilite ve Mekanizması.....	12
Endometriozeze Tanısı ve Sınıflandırma Sistemleri	15
Endometriozeze İlişkili İnfertilite Tedavisi ve Fertilite Korunması	17
ENDOMETRİOMA (ÇİKOLATA KİSTİ) VE YÖNETİMİ.....	19
Tanısı, Klinik Bulgular ve Patofizyoloji.....	19
Yaş Gruplarına Göre Endometrioma Yönetimi	20
1. Adölesan Dönemde Endometrioma Yönetimi	20
2. Üreme Çağında ve İnfertilite Sürecinde Endometrioma Yönetimi.....	21
3. Postmenopozal Dönemde Endometrioma Yönetimi	24
Endometrioma ve Derin İnfiltratif Endometriozeze (DIE) İlişkisi.....	25
Endometrioma ve Ağrı: Kullanılan Medikal Tedavi Yaklaşımları	26
ADENOMİYOZİS	27
Tanımı ve Patogenezi.....	27

Semptomları.....	28
Tanısı ve Sınıflandırılması.....	29
Adenomyozis ve İnfertilite İlişkisi	30
Adenomyozis Hastalarında İnfertilite Tedavisi ve IVF Yönetimi.....	31
Adenomyozis Cerrahisi, Alternatif Tedaviler ve Postoperatif Takip.....	32
GELECEK PERSPEKTİFLERİ VE SONUÇ.....	35
REFERANSLAR	37

GİRİŞ

Endometriozis ve adenomiyozis, üreme çağındaki kadınları derinden etkileyen, kronik, östrojen bağımlı ve sistemik inflamatuvar jinekolojik sendromlardır. Tarihsel süreçte birbirine benzer patolojik mekanizmalara sahip oldukları düşünülen, ancak anatomik yerleşimleri ve klinik yansımaları açısından birbirinden ayrılan bu iki hastalık, günümüzde yalnızca jinekolojik birer sorun olarak değil, aynı zamanda immünolojik, endokrinolojik ve genetik temelleri olan çok sistemli bozukluklar olarak kabul edilmektedir (1, 5). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre küresel çapta üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10'unu (yaklaşık 190 milyon kadın) etkileyen endometriozis; şiddetli pelvik ağrı, dismenore, disparoni, diskezi, ağır adet kanamaları ve infertilite gibi semptomlarla hastaların yaşam kalitesini dramatik bir şekilde düşürmekte, ciddi bir psikososyal ve ekonomik yük oluşturmaktadır (3, 4). İnfertil kadın popülasyonunda bu oran %25 ila %50 gibi son derece yüksek seviyelere ulaşabilmektedir (1, 3).

Benzer şekilde, fonksiyonel endometrial bez ve stroma hücrelerinin miyometriyum dokusu içine patolojik invazyonu ile karakterize olan adenomiyozis, sıklıkla endometriozis ile eşzamanlı olarak bulunmakta ve üreme sağlığını, embriyo implantasyonunu ve gebelik sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir (5, 6, 7). Uzun yıllar boyunca laparoskopik cerrahi ve histopatolojik doğrulamanın tanı için altın standart kabul edilmesi, her iki hastalığın tanısında ortalama 4 ila 11 yıl arasında değişen kabul edilemez gecikmelere yol açmıştır (4, 8). Ancak 2025 ve 2026 yıllarında yayımlanan güncel kılavuzlar (ACOG, ESHRE) ve Türk Endometriozis ve Adenomiyozis Derneği'nin konsensüs raporları ışığında tanı ve tedavi algoritmalarında devrim niteliğinde paradigma değişimleri yaşanmaktadır (2, 4, 9). Güncel çoklu omik (multi-omics) çalışmaları, hücresel haritalama teknolojileri ve hedefe yönelik farmakolojik ajanların geliştirilmesi, bu hastalıkların yönetimini

radikal cerrahilerden ziyade "Hassas Tıp" (Precision Medicine) ve over rezervini koruyucu yaklaşımlara doğru kaydırmaktadır (1, 5).

Bu kitap bölümü; endometriozis ve adenomiyozisin tanımı, epidemiyolojisi, immünobiyolojik patogenezi, infertilite ile olan karmaşık hücrel ve moleküler ilişkileri, güncel teşhis ve sınıflandırma algoritmaları ile yaş gruplarına (adölesan, üreme çağı, postmenopozal) göre medikal, cerrahi ve yardımcı üreme teknikleri (ART) yönetimlerini en güncel literatür verileri eşliğinde eksiksiz ve derinlemesine bir şekilde incelemeyi amaçlamaktadır.

ENDOMETRİOZİS

Tanımı, Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Endometriozis, histolojik ve fonksiyonel olarak normal endometrium dokusuna benzeyen glandüler (bez) ve stromal hücrelerin uterin kavite dışında ektopik olarak yerleşmesi, hayatta kalması ve hücrel proliferasyona uğraması ile karakterize, kronik ve inflamatuvar bir hastalıktır (10, 11). Ektopik odaklar en sık pelvik periton, overler (endometrioma), uterusakral ligamentler ve rektovajinal septumda izlenmekle birlikte; nadir olgularda diyafram, bağırsaklar, akciğer parankimi ve santral sinir sistemi gibi ekstra-pelvik bölgelerde de saptanabilmektedir (10, 11). Hastalık, sadece ektopik dokunun varlığı ile değil, aynı zamanda bu dokunun yarattığı lokal ve sistemik immün yanıt, anjiyogenez, nörogenez ve fibrozis süreçleriyle de tanımlanır (5).

Epidemiyoloji: Hastalığın epidemiyolojik yükü küresel ölçekte giderek artmaktadır. Küresel Hastalık Yüğü (GBD) 2021 verileri kullanılarak yapılan kapsamlı dekompozisyon analizleri, tıbbi ilerlemelere ve artan farkındalığa bağlı olarak yaşa standardize edilmiş prevalans ve insidans oranlarında göreceli bir düşüş eğilimi (ASPR ve ASIR düşüşü) görülse de, demografik büyüme ve nüfus dinamikleri nedeniyle hastalığın yarattığı toplam Engelliliğe

Ayarlanmış Yaşam Yılı (DALY) yükünün mutlak sayısı olarak artmaya devam ettiğini göstermektedir (13). Hastalığın prevalansı, incelenen popülasyona göre büyük farklılıklar gösterir. Tubal sterilizasyon uygulanan asemptomatik kadınlarda prevalans %1 ile %7 arasında iken, pelvik ağrı şikayeti olan kadınlarda bu oran %30 ile %80'e, infertilite araştırması için laparoskopi yapılan kadınlarda ise %9 ile %50'ye kadar çıkmaktadır (1). Meta-analizler, popülasyon tabanlı kohort çalışmalarında insidans hızını 1000 kişi-yılında 3.53, hastane deşarj kayıtlarına dayalı çalışmalarda ise 1000 kişi-yılında 1.36 olarak bildirmektedir (12).

Risk Faktörleri: Endometriozis gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri genetik, anatomik, hormonal ve çevresel değişkenlerin kompleks bir etkileşimidir.

- **Hormonal ve Menstrüel Faktörler:** Hastalığın östrojen bağımlı doğası gereği, östrojen maruziyetini artıran durumlar temel risk faktörleridir. Erken menarş (12 yaşından önce), geç menopoz, kısa menstrüel döngüler (28 günden kısa) ve nulliparite riski belirgin şekilde artırır (8, 11).
- **Anatomik Bariyerler:** Konjenital obstrüktif Müllerian anomaliler (örneğin obstrükte hemivajina, imperfore himen) veya Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) sendromu gibi anatomik engelleri olan hastalarda, menstrüel kanın retrograd akışının mekanik olarak artması nedeniyle endometriozis prevalansı %32 ile %47 gibi son derece yüksek oranlara ulaşmaktadır (8, 18).
- **Antropometrik ve Yaşam Tarzı Faktörleri:** Düşük Vücut Kitle İndeksi (VKİ), alkol tüketimi ve sigara kullanımı endometriozis riskini artıran faktörler arasında rapor edilmiştir (1, 11). Buna karşılık, düzenli egzersiz, omega-3 yağ asitlerinden zengin beslenme ve oral kontraseptif kullanımı koruyucu faktörler olarak değerlendirilmektedir (11).

- **Etnik ve Genetik Yatkınlık:** Ailesel geçiş (birinci derece akrabalarda hastalık varlığı) riski önemli ölçüde artırır. Irksal farklılıklar incelendiğinde, Afrikalı-Amerikalı kadınların Kafkasyalı kadınlara kıyasla (Odds Oranı: 0.6, %95 CI 0.4–0.9) daha düşük bir hastalık riskine sahip olduğu saptanmıştır (1). Ayrıca, antioksidan enzim genlerindeki polimorfizmler (örneğin GPX1 Pro198Leu, CAT-262C>T, GSTM1 null alleli) artmış oksidatif stres regölasyon bozukluğu üzerinden hastalığa yatkınlık yaratmaktadır (5).

Patogenezi ve Gelişim Teorileri

Endometriozisin patogenezi, tek bir mekanizma ile açıklanamayacak kadar heterojen bir yapıya sahiptir. Günümüzde kabul gören yaklaşım, hastalığın farklı anatomik formlarının (yüzeysel peritoneal lezyonlar, ovaryan endometriomalar ve derin infiltratif endometriozis) farklı patojenik yollarla ortaya çıkabileceği yönündedir. Bu mekanizmaları açıklamak üzere öne sürölen temel teoriler şunlardır:

1. Retrograd Menstrüasyon (Sampson) Teorisi: 1920'lerde John Sampson tarafından öne sürölen bu hipotez, hala en geniş kabul gören teoridir. Teori, menstrüasyon sırasında dökölen endometrial hücrelerin ve doku fragmanlarının vajinal yolla atılmak yerine fallop tüplerinden geriye doğru akarak peritoneal kaviteye ulaşmasını tanımlar (14, 15). Anatomik olarak sağlıklı kadınların büyük bir çoğunluğunda (%90) bir miktar retrograd menstrüasyon fizyolojik olarak gerçekleşir. Ancak endometriozis gelişen olgularda bu fizyolojik sürecin patolojik hale gelmesine neden olan ek faktörler vardır. Bu hastaların retrograd menstrüel akım hacimleri kontrol gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksektir (14).

Ayrıca, bu kadınların uteruslarında "disperistaltizm" adı verilen, normal antegrad kasılma paterninin bozulduğu ve retrograd akımı körükleyen anormal miyometriyal kasılmalar saptanmıştır

(14). Peritoneal boşluğa ulaşan viabl (canlı) endometrial hücreler, bozulmuş immün klerens (temizleme) mekanizmalarından faydalanarak mezotelyal yüzeylere tutunur, hücre dışı matrisi yıkarak invaze olur ve lokal anjiyogenezi uyarak ektopik lezyonları oluşturur (14, 38).

2. Çölomik Metaplazi (Mezotelyal Metaplazi) Teorisi: Bu teori, visseral ve abdominal peritonu döşeyen çölomik kökenli mezotelyal hücrelerin, hormonal (hiperöstrojenizm) veya çevresel inflamatuvar uyarıların etkisi altında, doğrudan endometrial veya endometrial benzeri dokuya farklılaşmasını (metaplazi) öne sürer (14, 15). Retrograd menstrüasyon teorisinin açıklayamadığı durumları aydınlatmada kritik bir role sahiptir. Örneğin; fonksiyonel endometriumu olmayan veya gelişmemiş uterusu bulunan MRKH sendromlu hastalarda, premenarşal genç kızlarda ve hatta prostat karsinomu nedeniyle yüksek doz östrojen tedavisi alan nadir erkek olgularda görülen endometriozis vakaları, doğrudan çölomik metaplazi ile açıklanmaktadır (14).

3. Kök Hücre (Stem Cell) ve Epitelyal-Mezenkimal Geçiş (EMT) Teorisi: Modern moleküler biyoloji ve multi-omik teknolojilerindeki ilerlemeler, hastalığın kökenini "Kök Hücre Teorisi" ile yeniden tanımlamıştır. Bu yaklaşıma göre, endometriumun bazal tabakasında bulunan multipotent mezenkimal ve epitelyal kök/progenitör hücre popülasyonları, menstrüel dökülme sırasında kan akımına veya retrograd yola karışmaktadır (15). Bu hücreler lenfovasküler dolaşım yoluyla uzak organlara (akciğer, beyin) veya doğrudan migrasyon ile overler ve peritona ulaşabilmektedir (14, 15). Kök hücre teorisi, endometriozis lezyonlarının klonal (tek bir ata hücreden çoğalan) doğasını kusursuz bir şekilde açıklar. Ektopik bölgeye ulaşan bu kök hücreler, polarize epitelyal hücrelerin oldukça hareketli ve invaziv mezenkimal hücrelere dönüştüğü biyolojik bir süreç olan **Epitelyal-Mezenkimal Geçiş (EMT)** ve bunun tam tersi olan **Mezenkimal-Epitelyal Geçiş**

(MET) mekanizmaları aracılığıyla ektopik glandüler, stromal, endotelyal ve düz kas hücrelerine farklılaşır (15, 18). Özellikle ovaryan endometriomalar ve Derin İnfiltratif Endometriozis (DIE) lezyonlarının bu "ikili kök hücre kökeni" (dual stem cell origin) modeliyle lenfovasküler yayılım sonucu oluştuğu güçlü bir şekilde savunulmaktadır (15).

4. Müllerian Kalıntı (Embriyolojik Artık) Teorisi: Bu hipotez, fetal gelişim sırasında Müllerian kanalların göçü esnasında embriyolojik artıkların (rest) peritoneal kavitede veya pelvik organlarda birikerek, üreme çağına artan östrojen seviyelerinin etkisiyle aktif endometriozis lezyonlarına dönüştüğünü ileri sürer (14, 15). Kök hücre teorisinin daha geniş bir yorumu olarak kabul edilen bu model, hastalığın genetik ve gelişimsel altyapısını destekler.

Endometriozisın İmmünobiyojisi

Endometriozis hayatta kalması ve ilerlemesi, bağışıklık sistemindeki derin ve karmaşık disfonksiyonların bir sonucudur. Ektopik endometrial doku, normal şartlarda yabancı veya yanlış konumlanmış hücreleri temizlemesi gereken bağışıklık sisteminden kaçmayı (immün kaçış - immune evasion) başarır ve kendisini koruyan eşsiz bir iltihabi mikroçevre yaratır (5, 16). Hastalığın immünopatogenezi, hem doğuştan (innate) hem de kazanılmış (adaptive) bağışıklık sistemindeki majör sapmaları içerir (16, 17).

Makrofaj Disfonksiyonu ve M1/M2 Polarizasyonu: Pelvik boşluktaki makrofajlar, endometriozis mikroçevresinin orkestra şefleridir. Klasik inflamatuvar yanıtta yabancı hücreleri fagosite eden ve yok eden M1 makrofaj fenotipi, endometriozis olgularında doku onarımı, anjiyogenez ve immünosupresyon ile ilişkili olan **M2 fenotipine** doğru belirgin bir kayış (polarizasyon) gösterir (16). Peritoneal boşluktaki bu aktive olmuş hastalığa özgü makrofajlar (Disease-Associated Macrophages - DAMs) ve periferik kandan

toplanan monositler, adeta bir "sitokin fırtınası" yaratarak IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar araçları yüksek miktarda salgılar (18, 16). Eşzamanlı olarak, immünosupresif faktörler olan IL-10 ve TGF- β üretimi artar (16). Ortama salınan IL-1 β ve TNF- α , endometrial stromal hücrelerin peritoneal mezotelyuma yapışmasını kolaylaştırır ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) salınımını artırarak lezyonların beslenmesi için yeni damar ağlarının (anjyogenez) oluşmasını tetikler (16). Makrofajların ürettiği TGF- β ise immün sistemi ektopik dokuya karşı körleştirerek hastalığın kronikleşmesine olanak tanır (16).

Doğal Öldürücü (NK) Hücrelerin İnhibisyonu ve İmmün

Kaçış: NK hücreleri, normal koşullarda retrograd yolla gelen atipik hücreleri tanıyıp sitotoksik aktivite ile yok eden doğuştan bağışıklık askerleridir. Ancak endometriozisli kadınlarda NK hücrelerinin sitotoksik aktivitede dramatik ve anlamlı bir düşüş izlenir (16, 17). Yapılan multi-omik çalışmalar, peritoneal kavitedeki NK hücrelerinin "tükenmiş" (exhausted) bir fenotipe büründüğünü ve bağışıklık kontrol noktası moleküllerinin (özellikle PD1+ NK hücreleri) anormal regülasyonu sonucu fonksiyonlarını yitirdiğini göstermektedir (5). Bu disfonksiyon, retrograd menstrüasyonla gelen hücrelerin pelvik yapılara güvenle yerleşmesini sağlar (16).

T ve B Lenfosit Disfonksiyonları: Kazanılmış bağışıklık sistemi de hastalık lehine yeniden programlanmıştır. Hücresel bağışıklıkta T-yardımcı (Th) hücre dengesi pro-endometriozis lehine bozulmuştur ve belirgin bir **Th2 yanıtı** hakimiyeti saptanmıştır (16). Th2 ilişkili sitokinler (IL-4, IL-10) artarken, hücresel temizliği sağlayan Th1 farklılaşması baskılanır. Ek olarak, ektopik lezyonlarda ve peritoneal sıvıda Düzenleyici T (Treg) hücre sayısında devasa bir artış görülür (16). Treg hücreleri, salgıladıkları IL-10 ve TGF- β ile sitotoksik T lenfositlerini ve dendritik hücre olgunlaşmasını inhibe ederek ektopik dokuya yönelik immün toleransı sürdürür (16, 17). B lenfositleri ise aşırı aktive olarak

otoantikör üretimine katkıda bulunur ve sistemik bir otoimmün-benzeri tablo yaratır (16, 17).

Kompleman Sistemi ve Derin İnfiltratif Endometrioziste (DIE) İmmün Yolaklar: Kompleman sistemi, hastalığın patogeneğinde C3a/C5a aracılı inflamasyon, anjiyogenez teşviki ve disbiyotik endometrial mikrobiyota ile etkileşimleri yoluyla aktif rol oynar (16). Hastalığın en agresif ve ağrılı formu olan Derin İnfiltratif Endometriozis (DIE), immünobiyolojik olarak spesifik bir yolak olan **IDO1/COX-2/MMP-9** sinyal yolağının aşırı aktivasyonu ile karakterizedir (16). Bu yolak, kompleman aracılı doku yıkımı ile birleştğinde derin lezyonların agresif invaziv karakterini belirler (16).

Nosiseptör-İmmün Çapraz Konuşması (CGRP/RAMP1 Ekseni): 2025 yılına ait en dikkate değer buluşlardan biri, lezyon gelişimi ile kronik ağrı üretimi arasındaki moleküler bağı sağlayan Nöro-İmmün çapraz konuşmadır. TRPV1+ nosiseptörleri (ağrı ileten sinir lifleri), ektopik lezyon bölgesinde yoğun bir şekilde Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (CGRP) salgılar (5). Bu nöropeptit, Küçük Peritoneal Makrofajlar (SPM'ler) üzerindeki RAMP1 ko-reseptörüne bağlanarak, makrofajları efferositoz yeteneği bozulmuş, lezyon büyümesini ve ağrıyı teşvik eden özel bir "Pro-Endometriozis Makrofaj" (PEM) fenotipine dönüştürür (5). Bu mekanizmanın deşifre edilmesi, fremanezumab ve galcanezumab gibi anti-CGRP antikorlarının endometriozis tedavisinde kullanılmasına öncülük etmiştir (5).

Endometriozis ile Bağlantılı İnfertilite ve Mekanizması

Endometriozisin üreme kapasitesi üzerindeki yıkıcı etkileri tek bir mekanik nedene bağlanamaz; bu durum, endokrin düzensizlikler, epigenetik modifikasyonlar, artmış oksidatif stres, bozulmuş embriyo-endometrium diyalogu ve pelvik anatomik bozuklukların birbirini tetiklediği multifaktöriyel bir tablodur (14,

19, 20). Endometrioze bağılı infertilite mekanizmaları şu ana başlıklar altında incelenebilir:

1. Hormonal ve Endokrin Düzensizlikler (Lokal Hiperöstrojenizm ve Progesteron Direnci): Endometriozis, sistemik östrojen seviyeleri normal olsa bile ektopik lezyonların kendi "lokal östrojen dominansını" yarattığı bir hastalıktır (14, 19, 20). Ektopik dokular, östrojen sentezinde kilit rol oynayan aromataz enzimini (CYP19A1 geni) normal endometriumun aksine aşırı derecede eksprese eder (5). Eşzamanlı olarak, potent östradiolü (E2) daha zayıf bir form olan östrona dönüştüren 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 (17HSD2) enzimi inaktive edilmiştir (5). Bu durum lokal bölgede muazzam bir östradiol birikimine neden olur. Östrojen reseptörleri (ER) düzeyinde de bir dengesizlik mevcuttur; ER β /ER α oranı ER β promotör metilasyonu nedeniyle dramatik şekilde artarak östrojen sinyalizasyonunu amplifiye eder (5). Bunun tam zıttı olarak, ektopik ve ötopik (rahim içi) endometriumda progesteron reseptör (PR) yolağında derin bir bozukluk olan **Progesteron Direnci** ortaya çıkar (19, 20). PR promotör hipermetilasyonu ve mikroRNA regülasyon bozuklukları (miR-26a, miR-181) nedeniyle ortaya çıkan bu direnç, normal menstrüel döngünün luteal fazında gerçekleşmesi gereken endometrial desidualizasyonu (embriyonun tutunması için rahmin hazırlanması) tamamen sekteye uğratır (14, 21).

2. Epigenetik Modifikasyonlar ve HOXA10 Geninin Susturulması: Endometrial reseptivite (embriyonun kabul edilebilirliği) açısından en hayati genlerden biri olan **HOXA10 homeobox geni**, endometriozisli hastalarda epigenetik mekanizmalarla susturulmuştur (14, 21). Sağlıklı kadınlarda progesteron sinyali ile aktive olan HOXA10, embriyonun rahme tutunmasını sağlayan hücre adezyon molekülü integrin β 3 ve Lösemi İnhibitör Faktör (LIF) ekspresyonunu artırır (21). Ancak endometrioziste HOXA10 promotörünün anormal

hipermetilasyonu, bu kaskadı bloke ederek implantasyon (tutunma) başarısızlıklarına yol açar (21, 22). Ayrıca ARID1A ifadesinin azalması LIF-STAT3-EGR1 yolağını bozarken, EZH2 histon metiltransferazının artışı embriyo tutunma belirteci olan IGFBP1'i baskılar (5).

3. Oksidatif Stres, Demir Yüğü ve Ferroptoz: Ektopik lezyonlardaki periyodik mikro-kanamalar, pelvik peritoneal boşlukta yoğun bir eritrosit yıkımına ve serbest demir birikimine neden olur (14, 20). Bu "demir yüğü", Fenton reaksiyonlarını tetikleyerek aşırı miktarda Reaktif Oksijen Türleri (ROS) ve lipid peroksitleri oluşturur (5). Ortaya çıkan yüksek oksidatif stres, **ferroptoz** adı verilen demir bağımlı programlanmış hücre ölümünü başlatır (14, 19, 20). Burada en çarpıcı patofizyolojik durum şudur: Ektopik endometrial hücreler NCOA4 ferritinofaji adaptasyonlarıyla ferroptozu karşı direnç geliştirip hayatta kalırken, overlerde oositin gelişmesinden sorumlu olan **granüloza hücreleri** bu demir toksisitesine karşı son derece savunmasızdır (5). Granüloza hücrelerinin ferroptotik ölümü; folikülogenezi bozar, folikül atrezisini hızlandırır, oosit yetkinliğini (kalitesini) düşürür ve embriyo DNA'sında hasarlara (embriyotoksosite) yol açarak gebelik şansını azaltır (5).

4. Anatmik Distorsiyon ve Tubal Disfonksiyon: Moleküler hasarlara ek olarak mekanik faktörler fertilitayı fiziksel olarak engeller. Kronik inflamasyon ortamı fibrinozise ve yoğun pelvik adezyonlara (yapışıklıklara) neden olur (5). Cul-de-sac (Pouch of Douglas) obliterasyonu, rektovajinal derin modüller ve overlerin tubo-ovaryan anatomisinin bozulması, sperm taşınmasını ve oosit yakalama (pick-up) mekanizmasını mekanik olarak bloke eder (5). Fallop tüplerinin subserozal tabakasına yerleşen lezyonlar uterotubal disperistaltizme neden olarak gametlerin birleşmesini engeller (5).

Endometriozis Tanısı ve Sınıflandırma Sistemleri

Tanıda Paradigma Değişimi: Geleneksel olarak, kesin endometriozis tanısı için genel anestezi altında diagnostik laparoskopi ve doku biyopsisi histolojisi altın standart olarak kabul edilmiştir (2). Ancak bu invaziv zorunluluk, hastaların doğru tanı alana kadar 4 ila 11 yıl arasında acı çekmesine, yaşam kalitesinin düşmesine ve doğurganlığının kalıcı olarak hasar görmesine neden olmuştur (4, 8, 24). Mart 2026'da yayımlanan Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Koleji (ACOG) Klinik Uygulama Kılavuzu (No. 11) ve ESHRE (Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Derneği) yönergeleri bu yaklaşımı tamamen değiştirmiştir (2, 24). Yeni kılavuzlar, tanı gecikmesini ortadan kaldırmak için "**Klinik Tanı**" (Clinical Diagnosis) ve ampirik tedavi yaklaşımını resmen onaylamıştır (4, 8, 24). Kronik pelvik ağrı, dismenore, derin disparoni, disüri veya diskezi gibi siklik veya non-siklik semptomların varlığı ve fizik muayene bulguları (nodülerite, hassasiyet) ampirik tıbbi tedaviye başlamak için yeterli kabul edilmektedir (8, 24). Asemptomatik bireylerde sadece tesadüfen saptanan lezyonlar için medikal veya cerrahi müdahale önerilmemektedir (8). Kılavuzlar ayrıca CA-125 gibi kan biyobelirteçlerinin tanıdaki doğruluk oranlarının çok düşük olması nedeniyle rutin taramada kullanımına şiddetle karşı çıkmaktadır (24). Son dönemde üzerinde çalışılan tükürük bazlı mikro-RNA testleri (Zivic EndoTest) gibi non-invaziv moleküler tanımlar umut vaat etmektedir (23).

Görüntüleme Algoritmaları: Radyolojik görüntülemede ilk basamak **Transvajinal Ultrasonografi (TVUS)**'dir (6, 24). TVUS, overyan endometriomalar ve mesane/rektum gibi organlarda yer alan bazı Derin İnfiltratif Endometriozis (DIE) modüllerini saptamada yüksek spesifisiteye sahiptir (24). Ancak TVUS'un negatif olması yüzeysel peritoneal endometriozis (SPE) varlığını ekarte etmez (11).

Pelvik **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)** ise rutin birinci basamak tarama aracı olmaktan ziyade; DIE haritalaması, çoklu kompartman tutulumu (üreter, rektosigmoid bağırsak) ve cerrahi öncesi detaylı anatomik planlama gereken karmaşık olgularda yüksek sensitivitesi ile tercih edilen ikinci basamak yöntemidir (24).

Sınıflandırma Sistemleri: Endometriozisin yaygınlığını, anatomik dağılımını ve fertilite prognozunu tek başına kusursuz bir şekilde öngören ideal bir sınıflandırma sistemi henüz geliştirilememiştir (26). Bu nedenle klinik pratikte farklı sistemlerin birbirini tamamlayacak şekilde kombinasyonel olarak kullanılması önerilmektedir (25, 26).

Sınıflandırma Sistemi	Odak Noktası ve Metodolojisi	Avantajları ve Sınırlılıkları
rASRM (Revize Amerikan Üreme Tıbbi Derneği Sistemi)	İntraoperatif cerrahi bulgulara dayanır. Yüzeysel peritoneal lezyonların, ovaryan endometriomaların ve adezyonların (yapışıklıkların) lokalizasyonu, boyutu ve derinliğine göre puanlama yaparak hastalığı Evre I (Minimal) ile Evre IV (Şiddetli) arasında sınıflandırır (25, 27).	Dünya çapında en yaygın kullanılan sistemdir. Ancak en büyük dezavantajı Derin İnfiltratif Endometriozisi (DIE) ve adenomiyozisi değerlendirmemesidir. Ayrıca pelvik ağrı şiddeti veya doğurganlık (fertilite) potansiyeli ile korelasyonu oldukça zayıftır (25).
EFI (Endometriozis Fertilite İndeksi)	Cerrahi operasyon sonrasında hastanın doğal yollarla (non-ART) gebelik elde etme olasılığını tahmin eden, klinik olarak valide edilmiş tek prognostik araçtır (25). Yaş, infertilite süresi, önceki gebelik öyküsü, rASRM skoru ve en önemlisi Fallop tüpleri, fimbriyalar ve overlerin fonksiyonel durumunu (En Düşük Fonksiyon - LF skoru) değerlendirerek 0-10	24'ten fazla çalışma ile doğruluğu kanıtlanmıştır. Tedavi seviyelerini (1 yıl doğal gebelik denemesi vs doğrudan IVF) belirlemede mükemmeldir. Sınırlılığı ise yalnızca cerrahi sonrası bulgularla hesaplanabilmesi ve DIE anatomisini dikkate almamasıdır (25, 26).

	arası bir puan verir (25, 26, 27).	
#Enzian Skoru (Güncellenmiş 2021)	DİE'nin anatomik haritalanmasını ve infiltrasyon derinliğini detaylandırmak için geliştirilmiştir. Pelvisi anatomik kompartmanlara (A: Ön/Vajina-Rektovajinal septum, B: Orta/Uterosakral ligament, C: Arka/Rektum) ayırır ve invazyon boyutunu (1,2,3) milimetrik olarak kodlar. Ayrıca adenomiyozis ve over tutulumunu da içerir (25, 26).	rASRM'nin eksikliklerini kapatır. En devrimsel özelliği sadece cerrahide değil, operasyon öncesi TVUS ve MRG görüntülemelerinde de non-invaziv olarak kullanılabilmesidir (25). Fertilite tahmini için EFI ile birlikte kullanılması önerilmektedir (25).

Endometriozis İlişkili İnfertilite Tedavisi ve Fertilite Korunması

Endometriozise bağlı infertilite saptanan kadınlarda "bekle ve gör" (expectant management) yaklaşımı ile spontan gebelik oranları aylık %2-10 gibi oldukça düşük seviyelerdedir (14). Bu hasta grubunda tedavi; ağrının şiddetine, kadın yaşına, over rezervine (AMH seviyesi), Fallop tüplerinin açıklığına ve erkek faktörü infertilite durumuna göre cerrahi, ampirik medikal veya Yardımcı Üreme Teknikleri (ART - IVF/ICSI) şeklinde kişiselleştirilmelidir (14, 8).

İn Vitro Fertilizasyon (IVF) ve Transfer Protokolleri (Freeze-all vs Fresh Transfer): Bozulmuş pelvik anatomi (Evre III-IV), tubal obstrüksiyon, ciddi erkek faktörü veya ileri anne yaşı (>35) durumlarında cerrahi yerine doğrudan IVF tedavisi altın standarttır (14, 25). Ancak endometriozis hastalarının IVF yönetiminde, ovaryan stimülasyon (yumurtalıkların uyarılması) sırasında ortaya çıkan iatrojenik hiperöstrojenizm çok ciddi bir problemdir. Taze embriyo transferi (Fresh Transfer) yapılması durumunda, artan supra-fizyolojik östrojen seviyeleri endometriozis dokusundaki inflamatuvar yolları (TNF- α , IL-6) daha da aktive

ederek progesteron direncini tetikler ve endometrial reseptiviteyi (kabul edilebilirliği) tamamen bozar (14, 28, 29). Bu embriyotoksik ortamı aşmak için 2025-2026 güncel yönergeleri **Tümünü Dondur (Freeze-all) ve Dondurulmuş Embriyo Transferi (FET)** stratejisini güçlü bir şekilde önermektedir (28, 29). Embriyoların dondurulması, rahmin folikül gelişim aşamasındaki yüksek hormon bombardımanından kurtulmasına, inflamasyonun yatışmasına ve transferin doğal fizyolojik östrojenik ortamda yapılarak embriyonun tutunma şansının maksimize edilmesine olanak tanır (28, 29).

GnRH Agonisti (GnRH-a) Ön Tedavisi: FET hazırlığı öncesinde endometrial reseptiviteyi iyileştirmek için kullanılan en etkili yöntemlerden biri "GnRH-a down-regülasyonudur". Embriyo transferinden 2 ila 3 ay önce uzun etkili Gonadotropin Salgılatıcı Hormon agonisti (GnRH-a) verilerek hipofizer-ovaryan eksen baskılanır. Bu tıbbi menopoz hali, ektopik odaklardaki sitokin salınımını sönmüştür, lokal östrojen dominansını kırar ve HOXA10 metilasyonunu kısmen düzelterek progesteron direncini aşmaya yardımcı olur. Retrospektif kohort analizleri ve meta-analizler, özellikle tek embriyo transferi (SET) planlanan endometriozis hastalarında GnRH-a ön tedavisinin canlı doğum oranlarını standart Hormon Replasman Terapisi (HRT) sikluslarına kıyasla anlamlı derecede (OR = 1.489) artırdığını göstermektedir (28).

Fertilite Korunması: Oosit Kriyoprezervasyonu (Yumurta Dondurma): Endometriozis doğası gereği ilerleyici, nörotoksik ve en önemlisi over rezervini tüketici (ovaryotoksik) bir hastalıktır (32, 30). Ovaryan endometriomaların salgıladığı serbest demir, ROS ve inflamatuvar sitokinler komşu sağlıklı foliküllerde atrezi ve ferroptozu yol açar (14, 30). Buna bir de kistlerin cerrahi olarak çıkarılması (kistektomi) eklendiğinde over rezervi telafisi imkansız şekilde düşer (8, 32). Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Derneği (ESHRE) 2022 Kılavuzu ve 2025

güncellemeleri, şiddetli endometriozisi olan, çocuk planını erteleyen, bekar veya yakın zamanda over cerrahisi planlanan tüm kadınlara **Oosit Kriyoprezervasyonu (Yumurta Dondurma)** danışmanlığı verilmesini tıbbi bir zorunluluk olarak görmektedir (2, 31, 51, 52).

- **Optimum Yaş ve Strateji:** Kriyoprezervasyon işleminden en yüksek canlı doğum başarısı elde etmek için oositlerin genomik olarak en sağlam olduğu **35 yaşından önce** dondurulması şiddetle tavsiye edilir (31, 51).
- **Oosit Sayısı ve Siklus Zorlukları:** Endometriozisli hastalar, yaşa uyumlu onkolojik fertilitte koruma (ASCO kılavuzları) veya sağlıklı kohortlara kıyasla IVF stimülasyonlarına çok daha zayıf yanıt verebilirler (30, 52). Sağlıklı bir canlı doğum ihtimali için gerekli olan minimum 15-20 olgun (MII) oosit havuzuna ulaşabilmek adına bu hastaların sıklıkla ardışık (multiple) ovaryan stimülasyon döngülerine girmesi gerekebilmektedir (30). Özellikle bilateral endometrioması olan veya daha önce kist rüptürü/cerrahisi geçirip kontralateral overde nüks saptanan hastalarda oosit dondurma işlemi kuvvetli ve acil bir endikasyondur (30, 51).

ENDOMETRİOMA (ÇİKOLATA KİSTİ) VE YÖNETİMİ

Tanısı, Klinik Bulgular ve Patofizyoloji

Ovaryan endometrioma, over yüzeyine yerleşen ektopik endometrial dokunun kanamalarla birlikte over korteksinin içine doğru invajinasyonu (çökmesi) ve zamanla üzerinin fibröz doku ile kapanması sonucu oluşan psödokistik yapılardır (8, 10, 38). Kist lümeni, her menstrüel döngüde biriken eski, deoksijene, makrofajlardan zengin ve hemosiderin yüklü koyu kahverengi bir sıvı ile doludur (bu nedenle "çikolata kisti" olarak adlandırılır) (8, 10). Endometriozis tanısı alan kadınların yaklaşık %17 ila %44'ünde

endometrioma saptanır ve rASRM sınıflandırmasına göre her zaman Evre III veya Evre IV gibi şiddetli ve ileri evre bir hastalığın belirticidir (10, 38).

Klinik Bulgular ve Görüntüleme: Hastalar kliniğe sıklıkla kronik, döngüsel pelvik ağrı, sekonder dismenore, tek veya iki taraflı pelvik kitle hissi ve infertilite şikayetleri ile başvururlar (8, 10). Acil servis başvurularının bir kısmı endometrioma rüptürü (patlaması) veya çok büyük kistlerde over torsiyonu (kendi etrafında dönmesi) nedeniyledir (24). Görüntülemede TVUS en güvenilir ilk adımdır. Karakteristik olarak iç ekoları olan "buzlu cam" (ground glass) veya "homojen düşük seviyeli ekojenite" manzarası görülür. O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) yönergelerine göre, Doppler ultrasonografide kist duvarında vaskülarizasyon olmaması tipiktir (24). Pelvik MRG, tanıyı kesinleştirmede altındır. Kist içindeki farklı zamanlara ait kanama ve yüksek protein/methemoglobin içeriği nedeniyle T1 ağırlıklı serilerde hiperintens (parlak) görünüm izlenirken, T2 ağırlıklı serilerde hemosiderin birikimine bağlı olarak "gölgelenme" (shading / stained glass appearance) etkisi saptanması endometrioma için patognomoniktir (24).

Yaş Gruplarına Göre Endometrioma Yönetimi

Tedavi stratejileri; hastanın yaşına, semptomların yaşam kalitesine etkisine, over rezervinin durumuna (AMH, AFC), malignite şüphesine ve gelecekteki fertilitate hedeflerine göre multidisipliner olarak şekillendirilmelidir.

1. Adölesan Dönemde Endometrioma Yönetimi

Adölesan grupta (10-19 yaş) endometriozis ve endometrioma yönetimi klinik bir mayın tarlasıdır. Epidemiyolojik anketler, erişkin dönemde tanı alan hastaların %70'inde semptomların 20 yaşından önce, %40'ında ise 15 yaşından önce başladığını göstermektedir

(11). Ancak NASPAG (Kuzey Amerika Pediatrik ve Adölesan Jinekoloji Derneği) ve ACOG verilerine göre, adolesanlarda semptomların atipik olması (örneğin gastrointestinal şikayetler, bulantı, baş ağrısı, siklik olmayan pelvik ağrı) nedeniyle tanı sıklıkla yıllarca atlanmaktadır (11).

- **Klinik Seyir:** Ergenlerde şiddetli primer dismenore olarak başlayan tablo, NSAID ve oral kontraseptiflere yanıt vermediğinde mutlaka endometriozis/endometrioma şüphesi uyandırmalıdır ("Red Flag" uyarıcısı) (11). Adolesan endometriozisi hızlı ve agresif ilerleyici bir karakter gösterir; erken yaşta (<20 yaş) saptanan ASRM Evre I lezyonlar hızla Evre II ve daha derin formlara ilerleyebilir (11).
- **Tedavi Yaklaşımı:** Tedavide öncelik her zaman ampirik hormonal süpresyon (kombine oral kontraseptifler, sürekli kullanım progestinler) ve ağrı kontrolüdür. Cerrahi müdahale zamanlaması oldukça tartışmalıdır. Yalnızca medikal tedaviye dirençli, okula devamsızlığa yol açan şiddetli ağrı, over dokusunu tamamen tahrip etme potansiyeli taşıyan dev kistler veya torsiyon/rüptür riskinde laparoskopi düşünülmelidir. Cerrahi uygulanacaksa, kistin sadece boşaltılması (drenaj) %100'e yakın nüksle sonuçlanacağından kesinlikle önerilmez; kistektomi yapılmalıdır. Ancak peritoneal stripping (soyulma) gibi radikal doku eksizyonlarından, bu genç yaş grubunda şiddetli adezyon (yapışıklık) sendromu oluşturma riski nedeniyle katıyen kaçınılmalıdır (11).

2. Üreme Çağında ve İnfertilite Sürecinde Endometrioma Yönetimi

Bu yaş grubunda cerrahi heves ile over rezervini (AMH) koruma gereksinimi arasında büyük bir çatışma vardır. İnfertil

hastalarda ve IVF planlanan kadınlarda tedavi algoritması radikal bir değişim geçirmektedir.

- **Endometriotik Kistektomi (Eksizyonel Cerrahi):** Tarihsel altın standart olan kistektomi (kist kapsülünün yumurtalıktan soyularak çıkarılması), dismenoreyi gidermede ve 5 yıllık nüks oranlarını düşürmede oldukça etkilidir. Cochrane 2024 derlemesi kistektominin drenaja göre daha üstün olduğunu doğrulamıştır (8). Ancak, cerrahi sırasında kist duvarıyla birlikte milimetrik kalınlıktaki sağlıklı ve primordiyal foliküllerden zengin over korteksinin de istemeden "soyulup alınması" ve kanamayı durdurmak için kullanılan bipolar koterizasyonun (ısıl hasar) etkisiyle, over rezervi dramatik bir çöküş yaşar (32, 33). Klinik veriler, bilateral kistektomi sonrası hastaların %2.4'ünde ani menopoz geliştiğini, genel popülasyonda ise ameliyattan bir yıl sonra serum Anti-Müllerian Hormon (AMH) seviyelerinde **%38 ila %60 arasında devasa, geri döndürülemez bir düşüş** saptandığını göstermektedir (8, 32, 33). Bu nedenle, infertil kadınlarda, özellikle daha önce yumurtalık cerrahisi geçirmiş veya zaten düşük AMH'ye sahip hastalarda kistektomiden kesinlikle uzak durulmalıdır.
- **Minimal İnvaziv Alternatif: Etanol Skleroterapisi (EST):** Cerrahinin over rezervine olan bu yıkıcı etkisinden kaçınmak ve hastaları gereksiz risklerden korumak amacıyla "Etanol Skleroterapisi" (EST) 2025-2026 yıllarında en cazip doğurganlık koruyucu alternatif olarak kılavuzlarda yerini almıştır (32, 33). Yöntem, TVUS kılavuzluğunda kist içeriğinin kalın bir iğne ile aspire edilmesi, kavitenin serum fizyolojik ile yıkanması ve ardından içeriye %95'lik steril etanol enjekte edilerek kist epitel hücrelerinin kimyasal ablasyonu esasına dayanır (32, 34).

Karşılaştırma Parametresi	Laparoskopik Kistektomi (Cerrahi)	Ultrason Eşliğinde Etanol Skleroterapisi (EST)
Teknik Başarı ve Maliyet	Yüksek (Kesin doku çıkarılması). Hastanede yatış gerektirir, maliyetlidir (32, 33).	%95-98 teknik başarı. Ayakta tedavi bazlıdır (outpatient), hızlı iyileşme, düşük maliyet (32, 33, 34).
Over Rezervi (AMH/AFC)	%40-60 oranında şiddetli ve kalıcı AMH düşüşü. (8, 32, 33).	Rezerv büyük ölçüde korunur. AMH stabil kalır, Antral Folikül Sayısında (AFC) artış bile görülebilir (32, 33, 34).
Komplikasyon Oranları	Anestezi, majör cerrahi riskler, yoğun pelvik adezyon oluşumu, prematür over yetmezliği (33).	Majör komplikasyon (abse vb.) oranı çok düşüktür (%1.7). Minör pelvik ağrı/ateş görülebilir (32, 34).
Nüks (Rekürrens)	5 yılda %20-50 nüks oranı. Tekrarlayan cerrahiler gerekir (8, 32, 33).	%10-60 arası nüks olabilir. Ancak etanolün kist içinde >10 dakika bekletilmesi nüksü kistektomi seviyelerine indirir (32, 33, 34).
İnfertilite ve IVF Sonuçları	Gebelik oranları makul olsa da kistektomi sonrası toplanan olgun oosit sayısı anlamlı derecede düşer (32, 33, 34).	Canlı doğum oranları cerrahiye eşdeğerdir. Oosit verimi (retrieved oocytes) ve kümülatif gebelik oranı cerrahiden çok daha yüksektir (32, 33, 34).
Dezavantajı	Histolojik doku değerlendirmesi yapılır, malignite şüphesi net olarak ekarte edilir (32, 33).	Kesin histolojik doku tanısı alınamaz. Malignite şüphesi olan karmaşık kistlerde uygulanamaz (32, 33).

İnfertil hastalarda, özellikle IVF öncesi kist boyutunu küçültmek folikül aspirasyonunu kolaylaştırmak, pelvik ağrıyı dindirmek (%85.9 pain-relief) ve oosit havuzunu korumak için etanol skleroterapisi mükemmel bir ilk seçenektir (32, 33). Ancak dev semptomatik kistlerde veya solid komponent/papiller çıkıntı barındıran şüpheli vakalarda kistektomi halen zorunludur (33).

3. Postmenopozal Dönemde Endometrioma Yönetimi

Endometriozis menopozla birlikte sönen, kendini sınırlayan bir hastalık olarak bilinse de, postmenopozal dönemde hastaların %2-5'inde hastalık persistansı veya nadiren de novo (yeni) başlangıçlar görülebilmektedir (35). Bu gruptaki en hayati endişe malignitedir. Uzun süredir sessizce var olan ovaryan endometriomalar, kronik oksidatif stres, demir toksisitesi ve PTEN/ARID1A gen mutasyonlarının birikimi sonucu **Endometrioid Karsinom** veya **Berrak Hücreli (Clear Cell) Over Kanseri**ne malign transformasyon gösterebilir (24, 35, 36). Postmenopozal bir kadında yeni beliren, boyut değiştiren, O-RADS ultrasonografisinde veya MRG'de atipik vaskülarize mural nodüller barındıran her türlü endometrioma, aksi kanıtlanana kadar malign kabul edilmeli ve derhal jinekolojik onkoloji multidisipliner tümör konseylerine sevk edilmelidir (24, 35). Bu dönemde medikal tedavilerin yeri yoktur; altın standart yaklaşım, şüpheli dokunun ve overlerin tam cerrahi eksizyonu ve histopatolojik incelenmesidir (35). Cerrahi eksizyon (ooferektomi), over kanseri riskini %20 ila %42 oranında kesin olarak düşürmektedir (36). Eğer hasta sadece ağrı şikayetiyle başvurmuş ve kistler benign karakterde ise, profilaktik bilateral salpingo-ooferektomi (her iki yumurtalığın alınması) rutin olarak önerilmez; zira cerrahi menopozun yaratacağı kardiyovasküler, metabolik (osteoporoz) ve nörokognitif morbiditeler, düşük mutlak kanser riskinden çok daha ölümcül olabilmektedir (8, 35). Operasyon sonrası süreçte menopozal semptom yönetimi için verilecek Hormon Replasman Terapisi (HRT) veya Adjuvan Vajinal Brakiterapi/EBRT kararları onkolojik risk skorlamasına (NSMP/dMMR statüsü, stromal invazyon) göre sıkı bir denetim altında planlanmalıdır (35).

Endometrioma ve Derin İnfiltratif Endometriozis (DIE) İlişkisi

Klinik pratikte yapılan en büyük hatalardan biri, ovaryan endometriomayı izole, basit bir kist olarak değerlendirmektir. Gerçekte, ovaryan endometriomalar son derece agresif sistemik bir hastalığın görünen yüzüdür (buzdağının zirvesi). Kapsamlı cerrahi haritalama çalışmaları, endometrioması olan kadınların **%87.6'sında eşzamanlı Derin İnfiltratif Endometriozis (DIE)** modüllerinin bulunduğunu kanıtlamıştır (38).

- **Anatomik Korelasyon:** Özellikle bilateral (iki taraflı) ovaryan endometriomalar, pelvik yapının sol tarafını (Sol #Enzian B kompartmanı), uterosakral ligamentleri ve rektovajinal septumu (#Enzian A) tutan yaygın, yıkıcı DIE lezyonları ile istatistiksel olarak çok güçlü bir korelasyona sahiptir (38, 39).
- **Boyut Paradoksu:** İlginç bir şekilde, 2025 yılında yapılan bir çok merkezli #ENZIAN sınıflandırma çalışması, kist boyutu ile sistemik yayılım arasında ters bir orantı ("Boyut Paradoksu") bulmuştur. 7 cm'den büyük dev (O3) endometriomalar lokalize, sınırları belli bir fenotipi işaret edebilirken; 7 cm'den küçük ancak persistan (O1/O2) endometriomalar, özellikle rektal bağırsak tutulumu, pelvik duvar yapışıklıkları ve şiddetli adenomiyozis (F-A) ile birleştğinde tüm pelviste sistemik inflamasyonun ve cerrahisi son derece komplike olan yaygın DIE formlarının habercisidir (39). Bu nedenle, ameliyat öncesi bağırsak veya rektovajinal DIE odakları TVUS/MRG ile dikkatlice taranmazsa, gerçekleştirilecek "eksik" bir kistektomi cerrahisi, hastanın hem ağrılarını dindiremeyecek hem de AMH seviyelerinde çok daha sert ve telafisi olmayan düşüşlere (%62.20'ye varan rezerv kaybı) yol açacaktır (38, 39). Endometrioması olan bir gebede fetüs takibi yapılırken ise, SGA (Gebeliğe göre küçük bebek) riskinde genel popülasyona göre

anlamlı bir artış görülmemekte, gebelerin rutin obstetrik popülasyon gibi izlenmesi önerilmektedir (40).

Endometrioma ve Ağrı: Kullanılan Medikal Tedavi Yaklaşımları

Ağrı yönetiminde cerrahi dışı farmakolojik yaklaşım, hastanın doğurganlık beklentilerine göre şekillenen bir basamak tedavisi (step-wise) gerektirir (8):

1. **Birinci Basamak (Analjezikler ve KOK'lar):** NSAID'ler dismenore yönetiminde ilk seçenek olarak sunulsa da etkinlikleri sınırlıdır. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK), asiklik kullanımda menstrüasyonu durdurarak ağrıyı %90'a varan oranda kontrol altına alır (8, 11). Opioid analjezikler bağımlılık riski nedeniyle kılavuzlarca kesinlikle önerilmemektedir (8).
2. **İkinci Basamak (Progestinler):** Dienogest gibi spesifik ve sentetik progestinler, anti-inflamatuar ve anti-anjiyojenik özellikleri ile öne çıkar. İnflamatuar sitokinleri baskılayan dienogest, uzun dönem aralıksız kullanımda (2 yıl ve üzeri) kist boyutlarını stabilize eder, lezyonlarda apoptozu indükler ve kronik pelvik ağrıyı cerrahiye yakın oranlarda azaltır (6, 41).
3. **Üçüncü Basamak / Yeni Nesil Hedefe Yönelik Tedaviler (Oral GnRH Antagonistleri):** Geçmişte kullanılan enjektabl GnRH agonistlerinin "flare-up" (alevlenme) etkisi, aşırı sıcak basmaları, geri dönüşümsüz kemik erimesi ve estradiol seviyelerinin ayarlanamaması gibi çok ciddi yan etkileri bulunmaktaydı (41). 2025 itibarıyla oyun değiştirici ajanlar olan **Elagolix, Relugolix ve Linzagolix** gibi non-peptid oral GnRH antagonistleri devreye girmiştir. Bu ajanlar, hipofizer reseptörleri derhal bloke ederek doza bağımlı, öngörülebilir bir hipoöstrojenizm sağlar (flare-up etkisi yoktur). En büyük avantajları, estradiol seviyesinin "terapötik pencerede" titre

edilebilmesidir. "Add-back" (düşük doz östrojen/progestin geri ekleme) tedavileriyle kombine edildiklerinde; vazomotor semptomları ve kemik mineral yoğunluğu (BMD) kaybını engellerken, endometriozis ağrısını ve dismenoreyi mükemmel bir şekilde keser, hasta uyumunu maksimuma çıkarır ve over rezervine zarar vermeden güvenli bir medikal süpresyon sunarlar (41).

ADENOMİYOZİS

Tanımı ve Patogenezi

Adenomiyozis, anatomik olarak uterusu döşeyen fonksiyonel endometrial bez ve stroma tabakasının (basalis endometrium), sınırlarını aşarak kas dokusu olan miyometriyumun derinliklerine (%25'inden fazlasına) invajinasyonu (ilerlemesi) ve burada ektopik olarak yuvalanması sonucu gelişen yaygın ve benign bir jinekolojik hastalıktır (5, 6, 47). İnvaze olan bu ektopik endometrial dokuya, çevresindeki düz kas hücrelerinin şiddetli hiperplastik ve hipertrofik bir yanıtı eşlik eder; bu durum uterusu globüler (küresel), asimetrik ve aşırı derecede büyümüş dev bir organ haline dönüştürür (5, 6, 42).

Patogenez tam olarak aydınlatılamamış olsa da, ana mekanizmanın endometrium ile miyometrium arasındaki sınırı (bariyeri) oluşturan **Fonksiyonel/Bileşke Zon'un (Junctional Zone - JZ)** yapısal bütünlüğünün bozulması olduğuna inanılmaktadır (5, 6). "Doku Hasarı ve Onarımı" (Tissue Injury and Repair - TIAR) teorisine göre; kürtaj, çoklu doğumlar (multiparite), sezaryen operasyonları, uterin cerrahiler veya kronik disperistaltik şiddetli uterin kasılmalar, JZ bariyerinde mikro-hasarlar (travmalar) yaratır. Hasarlanan bu mikroskobik yarıklardan bazal endometrial kök hücreler, hormonların ve makrofajların yardımıyla kas tabakası içine sızar (6). Moleküler ve endokrinolojik düzeyde adenomiyozis de lokal hiperöstrojenizm ile karakterizedir. Prostaglandin-E2 (PGE2)

makrofajlar tarafından üretilerek Steroidojenik Faktör-1'i (SF-1) aktive eder, bu da CYP19A1 (aromataz) seviyelerini artırarak lezyon içinde aşırı lokal östradiol (E2) üretimine neden olur (20). Endometriozise çok benzer şekilde, genetik otonomi kazanan hücrelerde gelişen epigenetik değişimler (DNA metilasyonu) hücrel adezyonda ve embriyo implantasyonunda kritik rol oynayan **HoxA10** geninin ifadesini dramatik şekilde baskılar ve hücrelerde şiddetli bir **progesteron direnci** yaratır (20, 21, 44). Bu direnç, medikal tedavilerin (örneğin progestin hapları) başarısız olmasının en büyük nedenidir (44).

Semptomları

Klinik olarak adenomiyozis hastaları, geçmişte sadece "doğurganlığını tamamlamış ileri yaş (40-50 yaş) kadın hastalığı" olarak bilinse de günümüzde ileri görüntüleme teknikleri sayesinde üreme çağındaki (20-30 yaş) infertil popülasyonda da sıkça saptanmaktadır (6, 49). Hastaların en karakteristik üç majör bulgusu şunlardır:

1. **Anormal ve Ağır Menstrüel Kanama (Menoraji):** Genişleyen ve küreselleşen uterusun iç yüzey alanının artması, artmış anormal vaskülarizasyon (damarlanma) ve miyometriyum kasılıp gevşeme (kontraktilite) kabiliyetinin kas içine sızan ektopik odaklar nedeniyle mekanik olarak bozulması sonucu adet kanamaları durdurulamaz hale gelir (5, 6). Demir eksikliği anemisi çok sıktır.
2. **Sekonder Dismenore (Kronik Pelvik Ağrı):** Normal adet sancısından (primer dismenore) farklı olarak, kas dokusu içinde kapalı kalan endometrial odakların her adet döngüsünde kanaması, miyometriyum içinde aşırı basınç artışına, hipoksiye ve ağrı liflerinin gerilmesine neden olarak "bıçak saplanır tarzda" dayanılmaz kramp ağrıları yaratır (5, 6).

3. **Baskı Semptomları ve Disparoni:** Büyüyen ve ağırlığı artan uterus, çevre pelvik organlara (mesane ve rektuma) fiziksel bası yaparak sık idrara çıkma, bağırsak hareketlerinde zorlanma, pelvik ağırlık hissi ve derin disparoniye yol açar (5, 6).

Tanısı ve Sınıflandırılması

Geçmişte adenomiyozis tanısı yalnızca histerektomi (rahmin alınması) sonrasında patoloğların histolojik incelemesiyle kesin olarak konulabiliyordu. Günümüzde ise non-invaziv radyolojik görüntüleme yöntemleri erken tanıda altın standart haline gelmiştir. Uluslararası "Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA)" çalışma grubunun 2022 konsensüs kriterleri doğrultusunda **Transvajinal Ultrasonografi (TVUS)**'de saptanan anahtar diagnostik bulgular şunlardır (6, 42):

- **Doğrudan Bulgular:** Miyometriyal anekoik veya ekojenik kistler (kas içindeki kanama odakları), endometrium ile bağlantısı olmayan hiperekojenik adacıklar, endometriumdan miyometriyuma dik uzanan ekojenik subendometriyal çizgiler ve tomurcuklar (6, 42).
- **Dolaylı Bulgular:** Asimetrik kalınlaşmış globüler uterus yapısı, lezyon etrafında fan-shaped (yelpaze veya gölge benzeri) sonografik akustik artefaktlar ve bozulmuş, belirsizleşmiş Junctional Zone (JZ) yapısı (6, 42).

Pelvik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ise %77-78 sensitivite ve %88-93 gibi çok yüksek spesifisite ile tanının kesinleştirilmesinde ve hastalığın sınıflandırılmasında en değerli araçtır (6, 42). T2 ağırlıklı serilerde Junctional Zone'un (JZ) 12 mm'den kalın olarak ölçülmesi (JZ hipertrofisi) difüz adenomiyozis tanısını kuvvetle destekler (6, 49). MRG sınıflandırma sistemi hastalığı uterin katmanlardaki yayılımına göre kategorize eder: İç miyometriyum (fokal veya difüz JZ hipertrofisi), Dış miyometriyum

(posterior veya anterior infiltrasyon) ve solid sınırlı kitleler olan Adenomyomlar (submukozal veya intramural) (6, 49).

Adenomyozis ve İnfertilite İlişkisi

Adenomyozisin üreme sistemi ve embriyo üzerine doğrudan toksik, endokrin ve mekanik yıkıcı etkileri vardır. İnfertilite kliniğine başvuran, özellikle tekrarlayan IVF başarısızlığı veya açıklanamayan infertilite teşhisi alan kadınların yaklaşık %24.4'ünde adenomyozis saptanmaktadır (6).

- **İmplantasyon Başarısızlığı Mekanizması:** En yıkıcı etki **disfonksiyonel uterin peristaltizmdir**. Anormal ve aritmetik olmayan şiddetli rahim kasılmaları (hiperperistaltizm), transfer edilen embriyonun uterin kavitede mekanik olarak tutunmasını (implantasyonunu) engeller ve embriyoyu adeta "dışarı atar" (6, 45, 46). Lokal makrofaj aktivasyonu, sitokin fırtınası, artmış oksidatif stres ve HOXA10 gen susturulması embriyo-endometrium diyalogunu moleküler düzeyde imkansız kılar (5, 20, 21).
- **Obstetrik ve Perinatal Komplikasyonlar:** Adenomyoziste zorluk sadece gebe kalmak değil, gebeliği sağlıklı bir şekilde miada (doğuma) kadar sürdürebilmektir. JZ bölgesindeki inflamasyon, plasentanın rahme tutunmasını sağlayan trofoblastik invazyonu ve "spiral arter remodeling" işlemini sekteye uğratır. Bunun sonucunda uteroplental kan akımı yetersiz kalır (5). Japonya Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (JSOG) kohort verileri ve geniş epidemiyolojik çalışmalar adenomyozis hastalarında; **Preeklampsi (gebelik zehirlenmesi)**, Erken Doğum (Preterm birth), Gebeliğe Göre Küçük Bebek (SGA), Fetal Gelişim Geriliği (FGR) ve Spontan Düşük (Miscarriage / Recurrent Pregnancy Loss) oranlarının sağlıklı gebe popülasyonuna göre istatistiksel olarak dramatik

ölçüde yüksek olduğunu doğrulamaktadır (5, 6, 47, 49, 50). Özellikle IVF sonrası nadir görülen ve oldukça travmatik olan **ikinci trimester gebelik kayıplarının** altında yatan en güçlü uterin risk faktörünün adenomiyozis olduğu saptanmıştır (Kayıp grubunda %35.7 oranında bulunmuştur) (50).

Adenomiyozis Hastalarında İnfertilite Tedavisi ve IVF Yönetimi

Hastalarda gebelik eldesi için uygulanan standart Yardımcı Üreme Teknikleri (ART) genellikle hayal kırıklığı yaratmaktadır. İleri yaş ve düşük over rezervi gibi faktörler (yaş eşleştirilmiş kohortlarda dahi) kontrol edilse bile, standart IVF protokollerinde adenomiyozisi olan kadınlar, sadece endometriozisi olanlara veya kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha düşük implantasyon oranları (%31.9'a karşılık %46.7), düşük klinik gebelik oranları (%47'ye karşılık %64.4) ve canlı doğum oranları (%31.3'e karşılık %54.8) sergilerler (46). Üç ardışık IVF siklusu sonunda elde edilen "Intention-to-Treat" kümülatif canlı doğum oranları adenomiyozis grubunda %53 iken, kontrol grubunda %69 bulunmuştur (Odds Oranı: 0.80, $p < 0.001$) (46). Taze transferlerdeki bu başarısızlık tablosunu aşmak ve embriyo için barışçıl bir rahim içi ortam yaratmak amacıyla günümüzde iki kritik modifikasyon uygulanmaktadır:

1. **Uzun GnRH Agonist (GnRH-a) Protokolleri ile FET:** Embriyo transferinden önce en az 2-3 ay süreyle uygulanan GnRH analogu ön tedavisi, uterin (miyometrial) boyutu küçültür, proinflamatuar sitokinleri baskılar, aromataz aktivitesini azaltarak lokal östrojen dominansını kırar ve bozulmuş JZ kalınlığını incelterek Dondurulmuş Embriyo Transferi (FET) siklusları için başarılı bir zemin hazırlar (6, 28, 49, 46).
2. **Oksitosin Reseptör Antagonistlerinin Kullanımı:** Adenomiyozisteki en büyük fiziksel engel olan "disfonksiyonel hiperperistaltizmi" durdurmak için FET HRT siklusları sırasında

embriyo transfer günü **oksitosin reseptör antagonistlerinin (örneğin atosiban)** sistemik olarak infüzyonu yenilikçi bir yaklaşımdır. Geniş çaplı (Propensity score matched) araştırmalar, oksitosin antagonisti alan adenomiyozisli hastaların (özellikle ≥ 37 yaş ve sekonder infertilite grubunda), almayan kontrol grubuna kıyasla "erken düşük (early miscarriage)" oranlarında son derece belirgin (istatistiksel olarak anlamlı) bir düşüş sağladığını ve canlı doğum oranlarına giden yolu açtığını kanıtlamıştır (45).

Adenomiyozis Cerrahisi, Alternatif Tedaviler ve Postoperatif Takip

Adenomiyozisin kesin ve yegane küratif (kökten çözücü) tedavisi histerektomidir (rahmin alınması). Ancak doğurganlığını tamamlamamış, fertilite arzusunu koruyan veya rahmini aldırarak istemeyen genç üreme çağındaki kadınlar için "uterus koruyucu" (uterine-sparing / conservative) cerrahiler ve ablatif tedaviler giderek yaygınlaşan, umut verici çözümler sunmaktadır (6, 47, 49).

Tedavi Yöntemi / Cerrahi Modalite	Mekanizması ve Hedef Popülasyon	Fertilite Başarısı, Riskler ve Takip Sonuçları
Adenomiyomektomi (Radikal Eksizyonel Cerrahi)	Sınırları belirli fokal adenomiyozis (adenomiyom) veya uterusu asimetrik büyüten modüllerin kama şeklinde lokal eksizyonudur (V-shaped excision). Duvar bütünlüğünü sağlamak için Osada prosedürü (üçlü flep laparoskopik/laparotomik onarım) gibi karmaşık rekonstrüktif teknikler kullanılır (6, 47, 49).	Fokal hastalıkta mükemmel sonuç verir (gebelik oranları $>50\%$, canlı doğum $\%70$ civarı). Ancak çok risklidir; difüz hastalıkta sağlam miyometriyal dokuyu zedeleyebilir. Gebelikte Uterin Rüptür (rahim yırtılması) riski $\%6$ 'lara ulaşır. Plasenta Akreata Spektrumu (PAS) riski yüksektir (49).

HIFU (Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason)	Tamamen non-invaziv (ameliyatsız) bir ablasyon tekniğidir. Karın dışından gönderilen ultrasonik ısı enerjisi dalgaları ile miyometrium içindeki patolojik kanama/stroma odaklarını termal nekroza uğratar (49, 48). Kesi veya cerrahi kanama yoktur.	HIFU sonrası ortalama gebelik şansı %48.9 olarak bildirilmiştir. Fokal ve difüz hastalıkta kullanılabilir. Obezite (yüksek VKİ) ve aşırı ablasyon hacimleri post-op gebelik başarısını negatif etkiler (48).
RFA (Radyofrekans Ablasyon)	Minimal invazivdir (TVUS veya laparoskopi eşliğinde). Doğrudan miyometriyal lezyonun içine ince bir radyofrekans iğnesi sokularak tümöral doku termal ablasyonla eritilir. Özellikle post-operatif GnRH-a medikal tedavisiyle (kombine) birleştirildiğinde etkinlik maksimumdur (49).	RFA + GnRH-a kombinasyon adjuvan tedavisi; hastanın semptomlarında (menoraji, dismenore) %100'e yakın klinik iyileşme, CA125 düşüşü ve %74.3'e varan oldukça yüksek bir canlı doğum oranı sağlamaktadır (49). Cerrahi rüptür riski eksizyona göre çok daha düşüktür (49).
Histeroskopik Adenomyom Rezeksiyonu	Submukozal yerleşimli, sadece endometrial kaviteye doğru büyüme yapan ve implantasyonu doğrudan bozan sığ tip adenomyomik nodüllerin histeroskopik (vajinal yoldan, kesiksiz) tıraşlanmasıdır (6, 47).	Rahim duvarı bütünlüğünü korur, JZ hasarını sınırlandırır. Sadece kaviteye çıkıntı yapan olgularda etkilidir, derin intramural adenomyozise müdahale edilemez (6, 47).
LNG-IUS (Levonorgestrel Salan Rahim İçi Sistem)	Hormonlu spiraldir (Mirena vb.). Adenomyozise bağlı dayanılmaz dismenore ve ağır kanamalarda (menoraji) ameliyatsız, birinci basamak	İntrinsik adenomyoziste semptom kontrolünde son derece başarılıdır ancak uterin duvar

	medikal tedavi altın standardıdır (6, 41, 49).	kalınlığı veya boşluğu çok büyük (dev globüler rahim) olan ileri evre (ekstrinsik) hastalarda spiralin progesteron direncine uğraması veya şiddetli kanamayla dışarı atılma (expulsion) riski yüksektir (44).
--	--	---

Cerrahi Sonrası Post-Operatif Takip ve Obstetrik Risk

Yönetimi: Adenomyozisin konservatif veya ablatif cerrahisinden (Adenomyomektomi, HIFU, RFA) sonra "tedaviyi bitmiş" saymak tıbbi bir hatadır. Cerrahi sınırların gerisinde mikroskobik düzeyde bırakılan rezidüel hastalığın baskılanması, ödemin çözülmesi, Junctional Zone'un (JZ) iyileşerek bütünlüğünü kazanması ve embriyo transferi öncesi rahim içi ortamın stabilize edilmesi için post-operatif **3 ila 6 aylık GnRH agonisti (veya dienogest gibi uzun süreli progestinler)** kullanımı tedavinin tamamlayıcı altın kuralıdır (49). Takip sürecinde JZmax-A (maksimum bileşke zon kalınlığı) ölçümü gebelik başarısını öngören en güçlü belirteçtir (49).

Cerrahi geçirip başarılı bir şekilde gebe kalan adenomyozis hastaları, standart bir gebe gibi değil, "**Yüksek Riskli Gebelik**" statüsünde değerlendirilmelidir. Bu hastalar derhal Perinatoloji (Maternal-Fetal Tıp) multidisipliner takibine alınmalıdır. Rahim duvarından miyometrial doku çıkarıldığı için gebeliğin ilerleyen haftalarında (özellikle 3. trimesterde) %6'lara ulaşan **Uterin Rüptür** (rahim yırtılması), JZ dokusundaki bozukluk nedeniyle plasentanın kas tabakasına anormal yapışması sendromu olan **Placenta Accreta Spectrum (PAS)** (vakaların %50'sine varan oranlarda saptanabilmektedir), şiddetli postpartum kanama ve %31.8'e varan preterm (erken) doğum risklerine karşı yoğun bir ultrasonografik

(MRI destekli) obstetrik sürveyans (izlem) protokolü zorunludur (47, 49).

GELECEK PERSPEKTİFLERİ VE SONUÇ

Endometriozis ve adenomyozis, kadın üreme sistemini yapısal, moleküler ve immünolojik açılardan eşzamanlı olarak tahrip eden, kronik ve yıkıcı sendromlardır. Tarihsel olarak yalnızca "tersine akan adet kanı" mekanizmasıyla basitleştirilen bu hastalıkların, günümüz multi-omik bilimiyle EZH2/ARID1A genetik mutasyonlarına, şiddetli progesteron direncine, spesifik Th2/M2 immün sistem sapmasına, granüloza hücrelerini yok eden demir bağımlı oksidatif ferroptoz mekanizmasına ve CGRP/RAMP1 ekseni gibi nöro-immün disfonksiyonlara dayanan çok sistemli hastalıklar olduğu kanıtlanmıştır.

Bu derin moleküler aydınlanma, hastalığın yönetim paradigmasını radikal ve tahrip edici cerrahilerden uzaklaştırıp, "Hassas Tıp" (Precision Medicine), non-invaziv moleküler tanılar (tükürük bazlı miRNA testleri) ve over rezervini koruyucu modern stratejilere doğru kaydırmaktadır. Kistektomi gibi over rezervini (%60 oranında) dramatik şekilde düşüren agresif over cerrahilerinin yerini; rezervi koruyan, AMH'yi stabil tutan, etanol skleroterapisi gibi minimal müdahaleler, oral GnRH antagonistleri (Elagolix, Relugolix) gibi kemik yıkımı yapmadan semptomları kontrol eden akıllı moleküller almaktadır. İnfertilite tedavisinde ESHRE ve ACOG kılavuzlarının altını çizdiği üzere, endometrioma tespit edilen veya cerrahi planlanan hastalarda, 35 yaşından önce oosit kriyoprezervasyonu (yumurta dondurma) ile fertilite koruma programlarına acilen yönlendirilmesi etik bir gerekliliktir. Gerek endometriozis gerekse adenomyozis hastalarının IVF süreçlerinde, uterin ortamın embriyotoksik ve inflamatuvar fırtınadan (suprafizyolojik hormon yükünden) arındırılmasını sağlayan Dondurulmuş Embriyo Transferi (FET), uzun süreli GnRH-a down-regülasyonu ve hiperperistaltizmi durduran oksitosin antagonistleri gibi

kişiselleştirilmiş protokollerin entegrasyonu canlı doğum oranlarını artıran yegane ve en güçlü yoldur.

REFERANSLAR

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;98(3):591-598. <https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/endometriosis-and-infertility-a-committee-opinion-2012/>

Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod Open. 2022;2022(2):hoac009. <https://www.eshre.eu/guideline/endometriosis>

World Health Organization (WHO). Endometriosis Fact Sheet. 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Clinical Practice Guideline No. 11: Diagnosis of Endometriosis. Obstet Gynecol. 2026. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41712950/>

Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. N Engl J Med. 2020;382(13):1244-1256. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12110143/>

Kalaitzopoulos DR, Daniilidis A. Adenomyosis Diagnosis and Treatment Updates. J Clin Med. 2024;13(17):5224. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11396652/>

Kalaitzopoulos DR, Daniilidis A. Role of adenomyosis in infertility. J Clin Med. 2024. https://www.mdpi.com/journal/jcm/special_issues/2QO38YW785

As-Sanie S, Mackenzie SC, Morrison L, Schrepf A, Zondervan KT, Horne AW, Missmer SA. Endometriosis: A Review. JAMA. 2025. <https://waltersport.com/wp-content/uploads/2025/11/JAMA-Endometriosis-As-Sanie-et-al.-2025.pdf>

Turkish Endometriosis and Adenomyosis Society. Consensus Guidelines. 2025. <https://endometriozisdernegi.org/en>

Lee D, et al. Endometriomas: Evaluation and Treatment. StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559230/>

Mathias CR, Condous G, Espada Vaquero M. Endometriosis During Adolescence: A Narrative Review. J Clin Med. 2025;14(21):7755.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12731092/>

Moradi Y, Shams-Beyranvand M, Khateri S, et al. A systematic review on the prevalence of endometriosis in women. Indian J Med Res. 2021;154(3):446-454. https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/110361

GBD 2021 Endometriosis Collaborators. Global burden of endometriosis: GBD 2021 Analysis. Lancet Glob Health. 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12570807/>

Han Y, Liu C, Liu D, Wu L, Huang W. Pathogenesis of Endometriosis: Multi-omics and precision therapeutics. Front Endocrinol. 2025;16:1613334. <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1613334/full>

Taylor HS, et al. Stem Cell Theories in Endometriosis. Reprod Sci. 2022. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8875896/>

Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. Immunopathogenesis of Endometriosis: 2025 Update. Front Immunol. 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12756115/>

Guo SW. Immune cell abnormalities in endometriosis. Hum Reprod Update. 2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12274256/>

Li W, Lin A, Qi L, Lv X, Yan S, Xue J, et al. Immunotherapy: a promising novel endometriosis therapy. *Front Immunol.* 2023;14:1128301.

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1128301/full>

Elizur SE, Mostafa J, Berkowitz E, Orvieto R. Endometriosis and infertility: pathophysiology, treatment strategies, and reproductive outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2025;312(4):1037-1048.

https://www.researchgate.net/publication/393882943_Endometriosis_and_infertility_pathophysiology_treatment_strategies_and_reproductive_outcomes

Bulun SE, et al. Estrogen synthesis and Hox Genes in Endometriosis. *MDPI.* 2024. <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/16/7706>

Joshi et al. Epigenetic changes, HoxA10 and integrin $\beta 3$ in endometriosis. *Reproduction.* 2024;167(5). <https://rep.bioscientifica.com/view/journals/rep/167/5/REP-24-0019.xml>

Elizur SE, Mostafa J, Berkowitz E, Orvieto R. Endometriosis and infertility: pathophysiology, treatment strategies. *Arch Gynecol Obstet.* 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12654899/>

Aksoy S. Zivic EndoTest Video and Clinical Implementations. 2025. <https://www.youtube.com/watch?v=-FxlWmlO9g>

Burla L, Sartoretti E, Mannil M, Seidel S, Sartoretti T, Krentel H, De Wilde RL, Imesch P. MRI-Based Radiomics as a Promising Noninvasive Diagnostic Technique for Adenomyosis. *J Clin Med.* 2024;13(8):2344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/41507077/>

Di Giovanni A, Montanari E, Hudelist G, Malzoni M, Keckstein J. Comparison Between Sonography-Based and Surgical

Evaluation of Endometriotic Lesions Using the #Enzian Classification. *Ultraschall Med.* 2024.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12893803/>

AME Groups. Alternative diagnostic and classification frameworks in Endometriosis. 2024.
<https://gpm.amegroups.org/article/view/10641/html>

Tomassetti C, Johnson NP, Petrozza J, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, et al. An international terminology for endometriosis, 2021. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(11):1849-1859.
<https://academic.oup.com/hropen/article/2020/4/hoaa053/6055181>

Han Y, Liu C, Liu D, Wu L, Huang W. Pregnancy outcomes in freeze-all versus fresh embryo transfer cycles of women with adenomyosis and endometriosis: a systemic review and meta-analysis. *Front Endocrinol.* 2025;16:1507252.
<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1507252/full>

Fresh versus frozen embryo transfer in endometriosis protocols. *Protocols.io.* 2024. <https://www.protocols.io/view/fresh-versus-frozen-embryo-transfer-in-endometriosis-hrgwb53xf.pdf>

Cobo A, et al. Oocyte cryopreservation in patients with endometriosis. *Hum Reprod.* 2024.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11930344/>

MDPI Review. Oocyte preservation techniques before age 35 in endometriosis. *J Clin Med.* 2023. <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/21/6767>

Şükür YE, Aslan B, Varlı B, Özcan P, Daniilidis A, Kalaitzopoulos DR. Ethanol Sclerotherapy for Endometriomas in Infertile Women: A Narrative Review. *J Clin Med.* 2024;13(24):7548.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12711720/>

Frontiers in Reproductive Health. Ethanol Sclerotherapy for Endometriomas. 2025.

<https://www.frontiersin.org/journals/reproductive-health/articles/10.3389/frph.2025.1716957/full>

JCM. IVF cycle outcome after ethanol sclerotherapy. J Clin Med. 2023. <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/24/7548>

Endo Excellence Center. Postmenopausal endometrioma malignant risk assessment. 2024. <https://endoexcellencecenter.com/navigating-endometriosis-management-after-menopause-a-guide/>

OCRA Hope. Endometriosis treatments lower ovarian cancer risk. 2024. <https://ocrahope.org/news/endometriosis-treatments-lower-ovarian-cancer-risk/>

Seraji S, Ali A, Demirel E, Akerman M, Nezhat C, Nezhat FR. Association between Ovarian Endometriomas and Stage of Endometriosis. J Clin Med. 2024;13(15):4530. <https://www.mdpi.com/2077-0383/13/15/4530>

PMC. Correlation between endometrioma and DIE. 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12530194/>

PubMed Central. #ENZIAN classification and endometrioma size. 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12904876/>

MDPI. Maternal outcomes in pregnant women with OE vs DE. Medicina. 2023. <https://www.mdpi.com/1648-9144/55/9/550>

PMC. Oral GnRH antagonists in the management of endometriosis. 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12239828/>

PMC. Adenomyosis pathogenesis, diagnosis (MUSA). 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11396652/>

Fertility Science Research. Ultrasound Diagnosis of Adenomyosis (MUSA Criteria). 2024. <https://fertilityscienceresearch.org/infertility-and-adenomyosis/>

PMC. Adenomyosis and progesterone resistance. 2024. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12164102/>

PMC. Oxytocin receptor antagonist during FET in adenomyosis. 2024.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11241821/>

Remembryo. Lower success rates with endometriosis or adenomyosis after 3 IVF cycles. 2024.

<https://www.remembryo.com/lower-success-rates-with-endometriosis-or-adenomyosis-after-3-ivf-cycles/>

Ovid. Uterine-sparing approaches in adenomyosis. 2025.

<https://www.ovid.com/00001703-202508000-00008>

Tandfonline. HIFU treatment in adenomyosis. 2025.

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02656736.2025.2567477>

PMC. Postoperative management of adenomyosis after conservative surgery. 2024.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12525121/>

International Endo. Adenomyosis as a risk factor for second-trimester loss in IVF. 2025.

<https://internationalendo.com/adenomyosis-second-trimester-pregnancy-loss-ivf-2025-study/>

ASRM. Fertility preservation in patients with medical indications: a committee opinion 2026. 2026.

<https://www.asrm.org/practice-guidance/practice-committee-documents/fertility-preservation-in-patients-with-medical-indications-a-committee-opinion-2026/>

Su HI, Lacchetti C, Letourneau J, et al. Fertility preservation in people with cancer: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2025;43:1488-1515.

<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO-24-02782>

