

BÖLÜM 30

ENDOMETRİOZİS VE BESLENME ALİŞKANLIKLARI: DİYET FARK YARATABİLİR Mİ?

Şeyma OSMANLIOĞLU¹

ENDOMETRİOZİS NEDİR NASIL TEDAVİ EDİLİR?

Endometriozis, ektopik endometriyal implantlar ile karakterize, östrojene bağlı, iyi huylu, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Dismenore, disparoni, diskezya, dizüri ve infertilite gibi semptomların yanında pelvik ağrı, yorgunluk, şişkinlik ve sırt ağrısı gibi spesifik olmayan birçok şikayetle de kendini gösterebilir (2). Endometriozisin potansiyel bir preinvazif lezyon olduğu düşünülmekte ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) over tümörlerinin histolojik sınıflandırması altında tümör benzeri bir lezyon olarak sınıflandırmaktadır (3). Epidemiyolojik analizler endometriozisin over kanseri riskini artırdığını göstermiştir (4,5). Endometriozis tanısı standart olarak laparoskopi ile alınan şüpheli lezyon biyopsilerinin histolojik olarak incelenmesi sonucunda konulmaktadır (6). Biyopsi her ne kadar altın standart olsa da özellikle endometrioma ve invazif endometriozisin çeşitli formlarını görüntüleme manyetik rezonans (MR) görüntüleme, trans-vajinal veya trans-rektal ultrason kullanılabilir (7). Tanıdaki gecikme (8-11) ve semptomların şiddeti sonucu (kısmi) çalışmamanın yanında, ağrı ve kısırlıktan dolayı psikolojik desteğe ihtiyaç duyulması nedeniyle topluma maliyeti yüksek bir hastalıktır (8).

Cerrahinin invazif olması nedeniyle bugün endometriozis prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Nüfusa dayalı çalışmalarda endometriozisin tahmini genel prevalansı %0,8 ile %6 arasında değişmektedir (9-11). Öte yandan infertil kadınların alt kümesinde, özellikle kronik pelvik ağrı veya infertilitesi olan kadınlarda prevalans %50-60'a kadar yükselmektedir (12). Üreme çağındaki kadınlarda endometriozis prevalansı ise yaklaşık %10'dur (12).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Ankara Medipol Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., s.osmanlioglu@gmail.com

Endometriozis, pelvik periton üzerindeki birkaç implanttan, geniş adezyonlara, organ infiltrasyonuna ve hatta pelvis dışındaki lezyonlara kadar çeşitli formlarda bulunabilir. Semptomların şiddeti her zaman lezyonların makroskopik görünümü ile korele değildir (13).

Endometriozis patogenezi kesin olarak bilinmemekle beraber birkaç farklı teori vardır. En yaygın olarak kabul edilen teori, retrograd menstrüasyon teorisidir (14). Fallop tüplerinden batin içerisine doğru oluşan retrograd kanama ile endometrial hücreler peritoneal mezotel hücrelerine bağlanarak çoğalır ve kanama kaynağı oluşturur. Endometriozis hastalarında, sağlıklı kadınlara oranla daha yoğun miktarda retrograd kanama olması (15), buna ek olarak obstrüktif genital trakt anomalisi olan genç kızlarda endometriozisin daha sık gözlenmesi de bu teoriyi desteklemektedir (16). Bununla birlikte, açık tüplü kadınların %90'ında retrograd menstrüasyon görülürken, semptomatik endometriozis kadınların sadece yaklaşık %10'unda mevcuttur (15). Endometriozisin gelişiminde genetik, immünolojik, çevresel ve hormonal faktörler rol oynayabilir ve retrograd menstrüasyon oluşumu ile endometriozis varlığı arasındaki farkı açıklayabilir (17). Bununla birlikte, bu faktörlerin kesin katkısı hala bilinmemektedir.

Endometriozis günümüzde farmakolojik ve/veya cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir. Tedavi kişiye özeldir ve semptomların ciddiyetine, karakterine, konumuna ve gebe kalma isteğinin olup olmamasına bağlıdır. Analjezikler, hamile kalma arzusu olduğunda ağrı semptomlarını bastırmak için kullanılabilir. Prostaglandin aktivitesini baskılamak için antiinflamatuvar ajanlar reçete edilebilir. Prostaglandin aktivitesi, aktif endometrioziste ağrıya neden olan inflamatuvar reaksiyonda rol oynar (18). Gebe kalma isteği olmadığında östrojen aktivitesini baskılayarak endometriozisin baskılanması amaçlanabilir (2). Bu amaçla oral kontraseptifler (OK), progestinler, danazol ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonist veya antagonistleri (GnRH-analogları) kullanılabilir. Mevcut terapötik ilaçların hepsi neredeyse aynı ölçüde analjezik etki göstermektedir (19) ve cerrahi sonrası nüksü önlemede yine neredeyse aynı etkiye sahiptir (20). İlaçların yan etkileri arasında büyük farklar görülse de OK'ler hastalar tarafından en iyi tolere edilen tedavi ajanıdır. Adet döngüsü baskılanarak dismenore etkili bir şekilde azaltılabilir (2), ayrıca, östrojen aktivitesini baskılayarak hastalığın ilerlemesi önlenir böylece kadınlar, adezyonlar ve kısırlık dahil olmak üzere endometriozisin neden olduğu gelecekteki

hasarlara karşı korunur (21). Öte yandan, 2010 yılında 25 çalışmanın karşılaştırıldığı bir Cochrane incelemesinde, ovulasyonun baskılanması ile infertilite açısından bir fayda elde edilemediği gibi, baskıcı ajanları alırken hastanın canlı doğum yapmasını da geciktirdiği gözlenmiştir (22).

Endometriozis lezyonlarının cerrahi eksizyonu da ağrı semptomlarının tedavisinde etkili olabilir, bununla birlikte, cerrahi prosedürler genellikle karmaşıktır ve cerrahi tedavinin komplikasyon riski vardır. Beş yıl sonra semptomların tekrarlama riski %40-50'dir (23). İnfertilite şikayetinde de cerrahi tedaviye baş vurulmaktadır. Cerrahinin, hastalığın her aşamasında doğal doğurganlığı arttırdığı iddia edilmiş ve yapılan bir meta-analizde ameliyattan 12-18 ay sonra %50 oranında gebelik şansı olduğu gösterilmiştir (23). Cerrahinin spontan gebelik olasılığını arttırdığı iddiası, cerrahi sonrası pelvik inflamasyonun azalmasına dayandırılmaktadır (24). Endometrioma cerrahisinin ise, yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonucunu iyileştirip iyileştirmediği hala tartışmalı bir konudur. Endometrioma cerrahisi sonrası over rezervinin azalma olasılığı mutlaka gözden geçirilmelidir. Prospektif bir analizde, endometriozis ameliyatı sonrasında AMH seviyeleri kontrol grubu ile kıyaslanmış ve endometrioma ameliyatı geçirmiş kadınlarda AMH seviyeleri arasında anlamlı fark gözlenmiştir (25). Endometriozis cerrahisinin over rezervini değiştirme riski özellikle büyük (>7 cm) ve bilateral endometriyoma varlığında, bunun yanı sıra çok sayıda endometrioma kistinin cerrahi olarak çıkarılması ile oluşmaktadır (24-28). Kısacası, günümüze endometriozisin kesin bir tedavisi yoktur.

Endometriozisin kadınların günlük yaşamını önemli ölçüde etkileyen kronik bir hastalık olması ve hastalık patolojisinin tam olarak bilinmemesinin beraberinde getirdiği kısıtlı tedaviler, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemekte ve uzun süren tedaviler yüksek maliyetle sonuçlanmaktadır. Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda yeni tedavi seçeneklerinin yanı sıra diyetin endometriozis üzerindeki önleyici ve tedavi edici etkilerini araştırmak önem kazanmaktadır. Günümüz bilimsel verileri endometriozis gelişme riskinin, inflamatuvar faktörler, östrojenik aktivite ve adet döngüsünü etkileyebilecek diyet ve yaşam tarzından etkilenebileceğini düşündürmektedir (29,30). Ne yazık ki, beslenmenin endometriozis üzerindeki etkilerine dair çok az bilimsel kanıt vardır. Beslenme ve endometriozis arasındaki ilişki hakkındaki çoğu çalışma, tedavideki rolü yerine diyet alımını ve endometriozis riskini araştıran vaka-kontrol çalışmalarıdır.

SEBZELER VE MEYVELER

1984 ve 1999 yılları arasında Kuzey İtalya'da yürütülen iki vaka kontrol çalışmasından elde edilen verilerin birleştirilmesiyle oluşturulan, 504 vaka ve 504 kontrolün dahil edildiği bir çalışmada, yeşil sebze ve taze meyve alımının artırılmasının endometriozis riskini anlamlı ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir (31). Öte yandan Trabert ve ark. (32) benzer bir çalışma tasarımıyla, artan endometriozis riski ile artan meyve tüketimi arasında anlamlı bir ilişki gösterirken, artan sebze tüketimi ve endometriozis arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir. Trabert ve ark. (32), bulgularının meyveler yoluyla artan pestisit alımıyla birlikte östrojen benzeri bir aktivite oluşmasıyla ilgili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Çelişkili sonuçlara rağmen, dioksinler ve dioksin benzeri kimyasallar arasında bir bağlantının makul olabileceği iddia edilmiştir (33). Harris ve ark. (34), laparoskopik olarak doğrulanmış endometriozisli 2609 kadının dahil edildiği bir çalışmada, başta narenciye olmak üzere, fazla meyve tüketimi ile hastalık arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir. Turpgiller, mısır ve bezelye/lima fasulyesi dışında toplam sebze tüketimi ile endometriozis arasında bir ilişki görülmemiştir. Turpgillerden günde bir porsiyon tüketen kadınların endometriozis riski, haftada bir porsiyondan az tüketen kadınlara göre %13 daha yüksek izlenmiştir. Yüksek katımlı bu prospektif çalışma bulguları, yukarıda bahsedilen diyet verilerinin retrospektif olarak toplandığı ve endometriozis teşhisinden önceki yılda diyetin incelenmesiyle sınırlanan her iki retrospektif çalışmaya kıyasla daha güçlüdür. Trabert ve ark. (32) yaptığı çalışmada gösterdiği endometriozis ve meyve alımı arasındaki korelasyon, çalışma popülasyonundaki infertil kadınların (endometriozis vakalarının %23'ü) doğurganlık şansını artırmak için meyve alımını da olası bir şekilde artırmasıyla açıklanabilir. Harris ve ark. (34), endometriozis ile pozitif ilişkili olduğu gözlenen sebzelerin düşük pestisit kalıntısı yüküne sahip olduğunu iddia ederek Trabert ve arkadaşlarının pestisit hipotezine karşı çıkmışlardır (32). Turunçgillerde bulunan A vitamininin öncüsü olarak β -kriptoksantin antioksidan etkisinin, endometriozis ile narenciye tüketimi arasındaki ters ilişkiyi açıklayabileceğini düşünmüşlerdir. Öte yandan, turpgillerden bazı sebzelerin sindirimi ve emilmesi zor olabilir yine bazıları fermente olabilen oligo-, di-, monosakkaritler ve polioller (FODMAP'ler) bakımından zengindir (34). FODMAP, ince bağırsakta zayıf bir şekilde emilen ve bağırsak bakterileri tarafından yüksek oranda fermente olabilen kısa zincirli karbonhidratlar-

dır. Endometriozis hastalarının %90'a kadarı gastrointestinal semptomlardan muzdariptir (35) ve prospektif olarak toplanan verilerin retrospektif analizi ile yakın zamanda yapılan bir çalışma, endometriozis hastalarının düşük FODMAP diyetinden fayda görebileceğini göstermiştir (36). İrritabl bağırsak sendromu (İBS) olan hastalarda tedavi olarak kullanılan FODMAP diyeti, endometriozis ve İBS'li kadınlarda, sadece İBS'li kadınlara kıyasla daha olumlu yanıt vermiştir. Luminal distansiyon, ozmotik etkilerden ve gaz üretiminden kaynaklanır. Bu sadece İBS'de değil endometriozisli kadınlarda da bulunan visceral aşırı duyarlılığı olan hastalarda ağrı ve şişkinliğe neden olur. Çalışmada FODMAP'tan kaçınmanın, İBS'li ve endometriozisli kadınlarda ağrıyı azalttığı görülmüştür, ancak ağrıdaki bu azalmanın endometriozis ile ilişkili semptomlara özgü olup olmadığı belirsizdir.

KIRMIZI ET

Kırmızı et ve endometriozis arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. Parazini ve ark. (31), artan kırmızı et tüketiminin, özellikle kırmızı et tüketiminin en yüksek üçte birlik diliminde, artan endometriozis riski ile ilişkili olduğunu bulmuştur. Buna karşılık, Trabert ve ark. (32), kırmızı et tüketimi ile endometriozis arasında anlamlı bir ilişki olmadığını, ancak bu çalışmada kırmızı et alımının yukarıda bahsi geçen çalışmaya göre nispeten daha düşük olduğunu bildirmiştir. Laparoskopik olarak endometriozis tanısı konmuş 3800 kadından oluşan geniş bir kohortta yapılan prospektif bir çalışma, günde >2 porsiyon kırmızı et tüketen kadınların haftada 1 porsiyona kıyasla endometriozis riskinin %56 daha yüksek olduğunu göstermiştir (37). Bu ilişki, özellikle infertilite şikayeti olmayan kadınlar arasında, işlenmemiş kırmızı etler için en belirgin olarak gözlenmiştir. Diğer analizler ilginç bir şekilde kırmızı etin etkisinin hayvansal yağ veya palmitik asitten bağımsız olduğunu göstermiştir (37). Yazarlar, hem demirin oksidatif stres mekanizmasıyla ilişkili olan endometriozis riski ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, seks steroid hormonları ile tedavi edilen hayvanlardan eksojen hormon maruziyetinin bir sonucu olarak östrojen etkisinin olabileceği veya azalan seks hormonu bağlayıcı globulinin (SHBG) bir sonucu olarak endojen östrojen seviyelerinin arttığı çıkarımını yapmışlardır (37,38). Geniş çaplı bir başka prospektif çalışma, hayvansal yağ alımı ve endometriozis ile, özellikle palmitik asit alımı ile artan bir korelasyon olduğunu ve riski %80'e kadar artırdığını öne sürmüştür (39).

BALIK VE ÇOKLU DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİ (PUFA'LAR)

Balık tüketimi ile endometriozis arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Parazzini ve ark. (31), Heilier ve ark. (40) ve Yamamoto ve ark. (37), yaptıkları çalışmalarda endometriozis riski ile balık tüketimi arasında bir ilişki gözlemlememiştir. Bu bulguların aksine, Trabert ve ark. (32) toplam yağ tüketimi ile endometriozis arasında ters bir ilişki bulmuştur. Ancak bu çalışmada kontrol grubunda daha az kalori, daha az toplam yağ ve daha az kolesterol tüketimi gibi çeşitli açılardan, vaka grubuna kıyasla farklılık göstermiştir.

Missmer ve ark. (39), 1991 ile 1999 yılları arasında kadınların üç kez takip edildiği, yaklaşık 70.000 kadının dahil edildiği prospektif bir çalışmada toplam yağ alımı ile endometriozis riski arasında bir ilişki gözlemlememiştir. Omega-3 yağ asidi tüketiminin endometriozis riskini azaltmasına rağmen, trans-doymamış yağ alımı, endometriozis teşhisi ile ilişkilendirilmiştir (39). Bu gözlemler uyumlu olarak, küçük bir vaka-kontrol çalışmasında, Savaris ve do Amaral (41), endometriozisi olmayan kadınlarda endometriozise göre daha yüksek ω -3 ve ω -6 yağ asitleri alımı bildirmiştir.

Bir vaka kontrol çalışmasında Schink ve ark. (42), ω -3 yağ asidi alımı ile endometriozis arasında anlamlı bir ilişki gözlemlememiş, ancak ω -6 ve ω -3 yağ asidi oranının endometriozis ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu son hipotezi destekleyen Khanaki ve ark. (43) bir vaka kontrol çalışmasında endometriozis grubunda sadece stearik asidin anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve eikosapentaenoik asidin (EPA) araşidonik aside (AA) oranının hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu gözlemlemiş, ancak serumdaki yağ asitleri bireysel olarak herhangi bir korelasyon göstermemiştir. Netsu ve ark. (44) dişi sıçanlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ω -3: ω -6 yağ asidi oranının artmasıyla hastalığın şiddetinde azalma olduğunu göstermiştir.

Hayvan modellerinde, endometriozis operasyonundan sonra verilen balık yağı takviyesiyle düşük postoperatif yapışma/tekrar oranı gözlemlenmiştir (45), ancak bu sonuç insanlarda izlenmemiştir (46). Öte yandan balık yağının ağrıyı azaltıcı etkisi birçok çalışmada rapor edilmiştir (47-50). Buna karşılık, yakın tarihli bir çalışmada Nodler ve ark. (51), ergenlerde plasebo grubuna kıyasla altı aylık süreçte, 1000 mg balık yağı takviyesi alan grubun görsel analog skalasının (VAS) ağrı skorunda daha iyi bir iyileşme gösterememiştir.

SÜT ÜRÜNLERİ, KALSİYUM VE D VİTAMİNİ

Süt ürünleri alımı ve endometriozis arasındaki bağlantıyı açıklamaya çalışan çeşitli çalışmalar vardır. Eski tarihli çalışmalarda süt ve peynir alımı ile endometriozis riski arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (31,40).

Trabert ve ark. (32), süt ürünleri ile kalsiyum alımı ve endometriozis arasında önemsiz derecede ters ilişki olduğunu bildirmiştir. Yakın tarihli büyük çaplı bir prospektif kohort çalışması, endometriozis ile süt ürünleri alımı arasında ters bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (52). Günde üç porsiyon süt ürünü tüketen kadınların endometriozis teşhisi konma olasılığı %18 daha az olarak gözlenmiştir. Endometriozis tanısı, hastalığın başlangıcından yaklaşık yedi yıl sonra konulduğundan, aynı çalışma grubu yakın zamanda erken çocukluk ve ergenlik döneminde süt tüketiminin etkilerini araştırmaya çalışmıştır (51). Bu geniş prospektif kohort çalışmada, özellikle yoğurt ve dondurma olmak üzere, ergenlik döneminde süt tüketiminin endometriozis riskini azaltabileceğini öne sürülmüştür. Analizler, ergenlik döneminde dört porsiyon/gün ve üzeri süt ürünü tüketen kadınlarda, bir porsiyon/gün tüketen kadınların aksine, laparoskopik olarak teşhis edilen endometriozis riskinin %32 daha düşük olduğunu göstermiştir.

Kalsiyum ve süt ürünlerinin oksidatif stres ve inflamasyonla ters orantılı olduğu ve süt ürünlerinin vasküler inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (53). Süt ürünlerinde bol miktarda bulunan magnezyumun düz kasları gevşeterek retrograd menstrüasyonu etkileyebileceği öne sürülmüştür (52). Bu son çalışma aynı zamanda magnezyum alımı ile endometriozis arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir.

D vitamini, yağlı balıklarda (somon, ton balığı ve uskumru), karaciğerde, yumurta sarısında ve peynirde doğal olarak bulunan yağda çözünen bir vitamindir. Bir vaka kontrol çalışmasında (54), endometriozisli kadınlarda pelvik ağrı ve yetersiz D vitamini seviyeleri arasındaki ilişkiye ek olarak, 25-OH D vitamini serum seviyelerinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirilmiştir. D vitamini etkisinin prostaglandin sentezindeki azalma, siklooksijenaz II'nin baskılanması ve 15-OH prostaglandin dehidrojenazın yukarı regülasyonu ile ilişkili olabileceğini öne sürülmüştür. Ayrıca, Harris ve ark. (55) büyük prospektif kohort çalışmalarından birinde endometriozis ile yüksek plazma 25-OH D seviyeleri arasında ters bir korelasyon sunmuştur. Öngörülen D vitamini

düzeyinin en yüksek beşte birlik diliminde yer alan kadınların, en düşük beşte birlik dilimdeki kadınlara göre %24 daha düşük endometriozis riskine sahip olduğu görülmüştür. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, endometriozisli kadınların kontrollere göre daha düşük D vitamini seviyelerine sahip olduğunu göstermiş ve D vitamini seviyeleri ile endometriozis şiddeti arasında negatif bir ilişki gözlenmiştir (56). Öte yandan, Nodler ve ark. (51), ergenlerde altı ay boyunca 2000 IU D3 vitamini takviyesi yapıldıktan sonra VAS ağrı skorunda önemli bir iyileşme göstermiş, ancak plasebo grubunda da hemen hemen aynı iyileşme gözlemlenmiştir. Yazarlar, çalışmanın potansiyel bir zayıflığı olarak, nispeten küçük örneklem büyüklüğüne dikkat çekmiştir. Ayrıca katılımcıların çalışma öncesinde D vitamini eksikliğinin olmaması, D vitamini eksikliği olan bir popülasyonda D vitamini takviyesinin daha etkili gözlemlenebileceğini akla getirmektedir. Bunun dışında, randomize çift kör klinik bir çalışma oral D vitamini (kolekalsiferol veya 1, 25- dihidroksivitamin D3) ve plasebo alan endometriozis hastalarında, D vitaminin cerrahi tedavi sonrası dismenore ve/veya pelvik ağrı üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (57).

Literatürde bildirilen çelişkili gözlemlere rağmen, endometriozis ile süt ürünleri ve D vitamini arasında ters bir ilişki olduğu öne sürülebilir.

VİTAMİNLER

Trabert ve ark. (32), β -karoten ile yüksek endometriozis riski dışında, hiçbir ilişki gözlemlenmemiştir. Darling ve ark. (55) büyük ölçekli bir prospektif kohort çalışmasında gıda kaynaklarından alınan folat, C vitamini, tiamin ve E vitamini ve endometriozis arasında ters ilişki göstermiştir. İlginç bir şekilde, aynı çalışmada bahsi geçen vitaminlerin gıda takviyesi olarak alınımında, endometriozis arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir. Yakın tarihli bir prospektif kohort çalışmada, A ve C vitaminleri açısından zengin olan turunçgil meyveleri, endometriozis riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (34). Schink ve ark. (42), endometriozis grubunda B12 vitamini, C vitamini ve magnezyum alımının azaldığını göstermiştir. Mier-Cabrera ve ark. (58), C ve E vitamini takviyesi sonrasında endometriozisli kadınlarda periferik oksidatif stres belirteçlerinde azalma olduğunu göstermiştir (59). Dismenore tedavisinde E vitamininin etkisinin olmadığı gözlenirken B1 vitamininin çok sınırlı etki gösterdiği görülmüştür (60). Sesti ve ark. B6, A, C ve E vitaminleri, kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), selenyum (Se), çinko (Zn) ve demir (Fe), ω -3 ve ω -6 yağ

asitleri ve laktobasillerden oluşan bir diyetin etkilerini araştırmıştır (46,49). Besinlerin dozajları, vücut kitle indeksi ve fiziksel aktivite dahil olmak üzere hastanın bireysel parametrelerine göre ayarlanmıştır. Bu diyetin ardından, endometriozis ameliyatı sonrası ağrı, plasebo grubundaki kadınlara kıyasla daha az ve yaşam kalitesi, daha yüksek gözlenmiştir. Diyetin etkileri, ameliyat sonrası hormonal tedavinin etkilerine denk görülmüştür (49).

FİTOÖSTROJENLER

Fitoöstrojenler, bağırsak mikrobiyotası tarafından östrojen reseptörlerine bağlanabilen östrojen benzeri maddelere dönüştürülen bileşenlerdir. En iyi bilinen fitoöstrojenler, ıspanak, Brüksel lahanası, fasulye, lahana, soya fasulyesi, tahıllar ve yağlı tohumlar (keten tohumu gibi) gibi gıdalarda bulunan izoflavonlar, kumestanlar, lignanlar ve flavonoidlerdir (61). Fitoöstrojenler, östradiolden daha zayıf olduklarından, menopoz veya prepubertal dönemlerde olduğu gibi, düşük östrojen seviyelerinde belirli bir östrojenik etki gösterebilir. Ayrıca östrojen seviyeleri yüksek olduğunda antiöstrojenik etkiye sahip olması daha olasıdır (62). Yüksek miktarda fitoöstrojen alımının, C-reaktif protein (CRP) ile ters bir korelasyon gösterdiği (63) ve karaciğerde SHBG üretimini uyardığı (64) öne sürülmüştür. Bir vaka kontrol çalışmasında Youseflu ve ark. (62), fitoöstrojen alımı ile endometriozis riskinin azaldığını göstermiştir. Benzer bir çalışma tasarımı ile Tsuchiya ve ark. (65), fitoöstrojen alımı ile ileri endometriozis (evre III-IV) riskinin azaldığını göstermiştir. Buna karşılık fitoöstrojenler, özellikle bebeklik döneminde kullanıldıklarında endometriozis riskini artırıyor gibi görünmektedir (61,66), bu da Asyalı kadınlarda endometriozis prevalansının daha yüksek olmasının nedeni olabilir (67).

KAHVE

Kahve ve endometriozis arasındaki ilişki, kafeinin steroid hormonları üzerindeki etkisine dayanmaktadır. SHBG'nin hepatik üretiminin kafein alımı ile arttığı öne sürülmüştür (68,69). SHBG, testosteronu 17b-östradiolden daha yüksek bir afinite ile bağlar (70), böylece aynı anda serbest testosteronun azalması ve daha yüksek bir serbest östradiol konsantrasyonu gözlemlenebilir. Ayrıca kafeinin androjenleri östrojenlere dönüştüren aromataz enzimini inhibe ettiği iddia edilmiştir (71). Bazı çalışmalar, kafein alımı ile biyolojik olarak kullanılabilir testosteron seviyeleri arasında ters bir ilişki olduğunu, ancak yüksek

doz kafein tüketiminde plazma östrojeni ile pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir (68,72). Öte yandan, perimenopozal ve premenopozal kadınlarda kafein alımı ile östrojen seviyeleri arasında da önemli bir ters korelasyon bildirilmiştir (69,73). Sadece örneklem büyüklüğünün küçük olması nedeniyle değil, aynı zamanda incelemenin zamanlaması nedeniyle de çalışmalar arasında farklılıklar gözlemek mümkündür. Chiaffarino ve ark. (74), altısı vaka kontrol ve geri kalan ikisi kohort çalışmaları olan sekiz çalışma üzerinden kahve ve endometriozis arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir meta-analiz gerçekleştirmiş ve kahve tüketimi ile endometriozis arasında bir ilişki bulamamıştır. İsveçli ikizlerden oluşan büyük bir örneklemde yaşam tarzı faktörleri ile endometriozis arasındaki ilişkileri araştıran yakın tarihli bir kohort çalışması, kahve alımı ile endometriozis arasında hiçbir ilişki göstermemiştir (75).

ALKOL

Alkol ve endometriozis arasındaki ilişki ile ilgili çalışmalar tartışmalıdır. Alkol ve endometriozis arasındaki ilişkinin arkasındaki teori, alkolün artan biyoyararlı östrojen seviyeleri ile ilişkisinden kaynaklanmaktadır (76). Alkolün, çeşitli çalışmalarda bildirilen endometriozis için potansiyel bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (32,40,77). Öte yandan, alkol ile endometriozis arasında bir ilişki olmadığını gösteren çok sayıda çalışma da bulunmaktadır (31,41,75,78). Missmer ve ark. (79), infertil kadınlarda endometriozis ile mevcut alkol alımı ve sigara kullanımı arasında ters bir ilişki bulmuştur. Buna karşılık, sigara içmek, infertilitesi olmayan kadınlarda artmış endometriozis riski ile ilişkili olarak gözlenmiştir. Yazarlar, kohorttaki düşük alkol kullanımının, alkol ve endometriozis arasında gözlenen ilişkiye neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca, sigara içenlerin göreceli östrojen eksikliğinin, ters ilişkinin açıklaması olabileceği öne sürülmüştür.

TARTIŞMA

Endometriozis gelişimi için çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. BMI, adet döngüsünün uzunluğu, menarş veya menopoz yaşı ve yaşam tarzı faktörleri gibi birçok parametre sayılabilir (75,80–82). Ayrıca, çeşitli çalışmalar ve kitaplar son zamanlarda diyet faktörlerinin endometriozis riski üzerindeki koruyucu veya zararlı etkisine odaklanmıştır (29,30,60,74,83,84). Diyetin endometriozis üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi, çeşitli nedenlerle zorlu bir iştir.

Endometriozisin farklı klinik görünümü, etiyolojinin belirsizliği ve hastalığın başlangıcı ile tanı arasındaki zaman aralığı, diyet ile ilişkisini doğru yorumlamadaki zorluklar arasındadır. Ayrıca, yapılan diyeti uzun süre takip etmek de yine oldukça zordur.

İnflamasyonun endometrioziste ana faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir. Bağışıklık sistemi, endometriozis patofizyolojisinde olduğu kadar ağrı ve bununla ilişkili infertilitede de önemli bir rol oynar. Sitokinler, nötrofiller, granülositler (mast hücreleri ve makrofajlar dahil), kemokinler ve T hücrelerinin farklı alt kümeleri dahil olmak üzere inflamatuvar yanıtta farklı bağışıklık hücreleri yer alır (85). Antioksidanlar, kronik inflamatuvar süreçlerde mevcut olan oksidatif stresi dengeler. Endometriozis ile ilişkili ağrıyı baskılamada etkili olduğu ortaya çıkan besinler, anti-inflamatuvar veya antioksidatif etkilere sahiptir ve böylece inflamatuvar yanıtı doğrudan veya dolaylı olarak baskılar. Hayvan deneyleri, anti-oksidatif ve anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu bilinen C vitamininin (86), endometriyal lezyonlar ve endometriyal kistlerin büyümesi üzerinde geriletilici bir etkiye sahip olduğunu göstermiştir (87,88). A, C, D, E ve B vitaminlerinden zengin besinlerin endometriozis riski ile ters orantılı olduğu görülmektedir (34,42,52,55,59). Ayrıca Harris ve arkadaşlarının çalışmasında sigara içenlerde meyve ve endometriozis riski arasında daha güçlü bir ters ilişki gözlemlenmiş, bu ilişki sigara içenlerde daha güçlü koruyucu antioksidan etki ile açıklanmıştır (34). 2016 yılında, Cochrane Kütüphanesi dismenore şikayetinde diyet takviyelerinin etkisi hakkında yapılan bir incelemede, E vitamininin hiçbir etkisi olmadığı, balık yağı ve B1 vitamininin ise çok sınırlı etkili olduğu ve B1 vitamininin balık yağından daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (60). Ayrıca, hayvan çalışmaları, endometrioziste artan yağ alımının, proinflamatuvar sitokinlerde ve oksidatif streste bir artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (80).

Antioksidan ve anti-östrojen aktivitelerinin kombinasyonu endometriozis tedavisi için umut verici olabilir. Prostaglandinlerin aktivitesi ağrı oluşumunda rol oynar. Omega-3 yağ asitleri spesifik prostaglandinleri seçici olarak modüle ederken, B6 vitamini östradiol prostaglandin üretiminde rol oynar (89). Farklı diyet bileşenleri kullanılarak antioksidanların ve prostaglandinlerin seviyesini etkilemek suretiyle, enflamasyonun baskılandığı bir ortam yaratılabilir. Farklı anti-inflamatuvar ajanların kombinasyonu, endometriozis semptomlarını etkili bir şekilde tedavi etmek için yeterince güçlü bir sinerji oluşturabilir. Öte yan-

dan, diyetle antioksidan eklemenin olumlu etkisinin tanımlandığı sekiz kadından oluşan vaka serisinin (90), endometriozisli kadınların diyetine antioksidan eklemenin etkinliği hakkında sonuç çıkarmak için çok küçük olduğunu vurgulamak önemlidir.

Kadının yaşam evrelerinde östrojen seviyelerinde görülen değişiklik, diyetin de yaşamın farklı evrelerinde endometriozis üzerinde farklı etkileri olabileceğini akla getirmektedir. Fitoöstrojen alımı bu hipoteze bir örnek olarak gösterilebilir. Fitoöstrojenlerin yetişkinlikteki tüketiminin daha düşük endometriozis riski ile korele olduğu gösterilmişken (62,65), bebeklerde kullanımında artan endometriozis riski gösterilmiştir (61,66).

Toplam yağ alımı ile ilgili çalışmalar belirsiz olsa da (32,39,41), trans-doyunmamış yağ alımı endometriozis teşhisi ile ilişkilendirilmiş (39) ve mevcut araştırmalar, ω -3 yağ asidi tüketiminin endometriozis riskini azaltabileceğini göstermiştir (39,41). Daha da önemlisi, daha yüksek ω -3: ω -6 yağ asidi oranının, endometriozis üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabileceği öne sürülmüş (42-44) klinik çalışmalarda (47-50) ve hayvan deneylerinde (91,92) ağrıyı hafiflettiği gösterilmiştir. Signorile ve ark. (50), kersetin, kurkumin, parteniyum, nikotinamid, 5-metiltetrahidrofolat ve ω -3/6 içeren bir bileşimin takviyesi ile endometriozis semptomlarında önemli ölçüde azalmanın yanında, PGE2 ve CA-125 serum düzeylerinde de önemli bir azalma gösterilmiştir. Missmer ve ark. (39), infertilite şikayeti olmayan kadınlarda yağ tüketimi ve endometriozis arasında daha güçlü bir ilişki göstermiştir. Daha yüksek yağ alımının infertiliteden çok ağrı ile ilişkili olabileceği varsayılabilir.

Endometriozis hastasının diyetine sadece D vitamini eklemek endometriozis ile ilişkili semptomların baskılanmasını sağlamazken (57), D vitamini ile letrozolün birlikte kullanımı daha düşük ASRM skorları ve daha düşük ağrı skorları ile sonuçlanmıştır (93). Bununla birlikte, diyetle D vitamini alımı ve plazma 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] konsantrasyonu, endometriozis ve endometriozis ile ilgili semptomları etkileyebilir, çünkü D vitamini kalsiyum ve kemik homeostazındaki rolünün ötesinde, bağışıklık fonksiyonunu ve anti-inflamatuar süreçleri etkiler (94). D vitamini eksikliğinin endometriozis patogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (95). Prospektif bir çalışmada, Harris ve ark. (2013) artan plazma 25(OH)D ve daha yüksek süt alımının endometriozis gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bunun yanında, çalışmalar endometriozis ve magnezyum alımı ile ters bir ilişki olduğunu

göstermiştir (42,52). Magnezyumun düz kaslar üzerindeki rahatlatıcı etkileri (96), retrograd menstrüasyonu etkileyerek endometriozisle ilişkilendirilebilir. Ek olarak, artan magnezyum alımı, postmenopozal kadınlarda düşük sistemik inflamatuvar belirteçler ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (97).

Kaçınıldığında semptomlar üzerinde olumlu etkiyi FODMAP diyeti göstermiştir. Ancak yukarıda bahsi geçen çalışmada endometriozis hastaları aynı zamanda İBS'den yakınması FODMAP diyetinin tek başına endometriozisi baskılamaya özgü etkilerini açıklamayı zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, endometriozis hastalarına FODMAP diyetine uymalarını önermek için kanıtlar yetersizdir. Öte yandan, endometriozisli birçok kadın gastrointestinal semptomlar bildirir ve birçok kadına İBS ile endometriozis teşhisi birlikte konur (98). Dolayısıyla bu diyet İBS veya gastrointestinal semptomlarla şiddetlenebilecek pelvik ağrı semptomlarını azaltabilir.

Kırmızı et tüketimi de endometriozis riski ile ilişkilendirilmiş, hem demirin kendisinin oksidatif stres mekanizması ile ilişkili olan endometriozis riski ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Ayrıca, seks steroid hormonları ile tedavi edilen hayvanlardan eksojen hormon maruziyetinin bir sonucu olarak östrojen etkisinin olası olduğu veya azalan seks hormonu bağlayıcı globulinin (SHBG) bir sonucu olarak endojen östrojen seviyelerinin arttığı çıkarımı yapılmıştır (37,38).

Endometriozis ile kahve veya alkol tüketimi arasında doğrulanmış bir ilişki gösterilememiştir.

SONUÇ VE TAVSİYELER

Sonuç olarak, doğrudan veya dolaylı anti-inflamatuvar özelliklere sahip besinler, endometriozis ile ilişkili ağrının baskılanmasında etkili olabilir. Bu nedenle, çoklu doymamış yağ asitleri, süt ürünleri, bazı vitamin ve mineraller, antioksidanlar ve laktobasiller açısından zengin gıdaların tüketilmesi endometriozis semptomlarını baskılamada uygun bir diyet yaklaşımı olarak düşünülebilir. Öte yandan doymuş yağ asitleri ve trans yağ asitleri alımının yanı sıra kırmızı et ve FODMAP tüketiminin azaltılması önerilebilir. Endometriozis hastaları, yağ asitlerini (balık, tohum, kabuklu yemişler ve tahıllardan) antioksidanlarla (sebze ve meyvelerden) birleştirip sinerjik bir etki oluşturabilirler. Yüksek ω -6: ω -3 yağ asidi oranı ve yüksek miktarda basit şeker alımı, inflamatuvar fenotip geliştirme faktörlerinden biri olarak gösterilmiştir (99), bu da endometriozis

semptomlarını artırabilir. Ayrıca pestisit kalıntısı içeren ürünlerden kaçınılmalıdır.

Çelişkili sonuçlara rağmen, endometriozis ile ilgili bazı besinlerin yararına dair ipuçları görülmektedir, ancak bu derlemenin sonuçlarına göre endometriozis diyeti geliştirmek henüz mümkün görünmemektedir. Yetersiz ve çelişkili bulgular, daha fazla araştırmaya duyulan ihtiyacı vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obs Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 10];39(4):535–49. Available from: [https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545\(12\)00083-6/abstract](https://www.obgyn.theclinics.com/article/S0889-8545(12)00083-6/abstract)
2. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D’Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2022 Jan 2];29(3):400–12. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/29/3/400/707776>
3. Herreros-Villanueva M, Chen CC, Tsai EM, Er TK. Endometriosis-associated ovarian cancer: What have we learned so far? [Internet]. Vol. 493, *Clinica Chimica Acta*. 2019 [cited 2022 Jul 10], p. 63–72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.02.016>
4. Kawaguchi R, Tsuji Y, Haruta S, Kanayama S, Sakata M, Yamada Y, et al. Clinicopathologic features of ovarian cancer in patients with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Oct;34(5):872–7.
5. Kobayashi H, Sumimoto K, Kitanaka T, Yamada Y, Sado T, Sakata M, et al. Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2008 [cited 2022 Jul 10];138(2):187–93. Available from: www.elsevier.com/locate/ejogrb
6. Adamson GD. Diagnosis and clinical presentation of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1990 Feb 1 [cited 2022 Jul 10];162(2):568–9. Available from: <http://www.ajog.org/article/0002937890904316/fulltext>
7. Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Jul 10];35(1):005–24. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0036-1597127>
8. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres-of-illness / quality of life / international / multi-centre. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 10];27(5):1292–9. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/27/5/1292/700268>
9. Abbas S, Ihle P, Kö I, Schubert I. Prevalence and incidence of diagnosed endometriosis and risk of endometriosis in patients with endometriosis-related symptoms: findings from a statutory health insurance-based cohort in Germany. *Eur J Obs Gynecol Reprod Biol*. 2012;160(1):79–83.
10. Fuldeore MJ, Soliman AM. Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. 2016 [cited 2022 Jul 10]; Available from: www.karger.com/

11. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76(6):559–62.
12. Taylor, H. S., Pal, L., & Sell E. *Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility.* Lippincott Williams & Wilkins.; 2019.
13. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* 1996 Feb 1;65(2):299–304.
14. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol* [Internet]. 1927 [cited 2022 Jul 10];3(2):93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1931779/>
15. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1984 Aug 1 [cited 2022 Jul 10];64(2):151–4. Available from: <https://europepmc.org/article/med/6234483>
16. Nunley WC, Kitchin JD. Congenital Atresia of the Uterine Cervix With Pelvic Endometriosis. *Arch Surg* [Internet]. 1980 Jun 1 [cited 2022 Jul 10];115(6):757–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/586429>
17. Giudice LC. Endometriosis. *Clinical Practice.* *N Engl J Med.* 2010;362(25):2389–98.
18. Wu M, Shoji Y, Chuang P. Molecular ST-E reviews in, 2007 U. Endometriosis: disease pathophysiology and the role of prostaglandins. *cambridge.org* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 10];16:1–20. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/expert-reviews-in-molecular-medicine/article/endometriosis-disease-pathophysiology-and-the-role-of-prostaglandins/2D33DE8E71AFD6B940EEC5E8AF4ED20B>
19. Vercellini P, Buggio L, Frattaruolo MP, Borghi A, Dridi D, Somigliana E. Medical treatment of endometriosis-related pain. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 10];51:68–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.01.015>
20. Vercellini P, Buggio L, Somigliana E. Role of medical therapy in the management of deep rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 10];108(6):913–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.08.038>
21. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 10];104:793–801. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.08.026>
22. Benschop L, Farquhar C, van der Poel N, Heineman MJ. Interventions for women with endometrioma prior to assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;
23. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Barbara G, Crosignani PG. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Hum Reprod* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 10];24(2):254–69. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/24/2/254/809257>
24. Sönmezer M, Taşkın S. Fertility preservation in women with ovarian endometriosis. *Women's Heal.* 2015 Aug 1;11(5):625–31.
25. Streuli I, De Ziegler D, Gayet V, Santulli P, Rard Bijaoui G, De Mouzon J, et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 10];27(11):3294–303. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/27/11/3294/807256>
26. Hamdan M, Dunselman G, Li TC, Cheong Y. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 10];21(6):809–25. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/21/6/809/628247>

27. Cranney R, Condous G, Reid S. An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Jun 1;96(6):633–43.
28. Chen Y, Pei H, Chang Y, Chen M, Wang H, Xie H, et al. The impact of endometrioma and laparoscopic cystectomy on ovarian reserve and the exploration of related factors assessed by serum anti-Müllerian hormone: A prospective cohort study. *J Ovarian Res*. 2014;7(1).
29. Hansen SO, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 10];169(2):162–171. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.028>
30. Saguyod SJU, Kelley AS, Velarde MC, Simmen RCM. Diet and endometriosis-revisiting the linkages to inflammation. *J Endometr Pelvic Pain Disord* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Jul 10];10(2):51–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/2284026518769022>
31. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 10];19(8):1755–1759. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/19/8/1755/2356458>
32. Trabert B, Peters U, De Roos AJ, Scholes D, Holt VL. Diet and risk of endometriosis in a population-based case-control study. *Br J Nutr* [Internet]. 2011 Feb 14 [cited 2022 Jul 10];105(3):459–67. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/diet-and-risk-of-endometriosis-in-a-populationbased-casecontrol-study/107C8F60D3405C60138ED0F3A1AC2167>
33. Soave I, Caserta D, Wenger J-M, Dessole S, Perino, A. & Marci R. Environment and Endometriosis: a toxic relationship. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 10];19(11):1964–1972. Available from: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:89552>
34. Harris HR, Eke AC, Chavarro JE, Missmer SA. Fruit and vegetable consumption and risk of endometriosis. *Hum Reprod* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 10];33(4):715–27. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/33/4/715/4833874>
35. Ek M, Roth B, Ekström P, Valentin L, Bengtsson M, Ohlsson B. Gastrointestinal symptoms among endometriosis patients-A case-cohort study. *BMC Womens Health*. 2015 Aug 13;15(1).
36. Moore JS, Gibson PR, Perry RE, Burgell RE. Endometriosis in patients with irritable bowel syndrome: Specific symptomatic and demographic profile, and response to the low FOD-MAP diet. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2017 Apr 1;57(2):201–5.
37. Yamamoto A, Harris HR, Vitonis AF, Chavarro JE, Missmer SA. A prospective cohort study of meat and fish consumption and endometriosis risk. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 10];219(2):178.e1-178.e10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.034>
38. Brinkman MT, Baglietto L, Krishnan K, English DR, Severi G, Morris HA, et al. Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 10];64:176–83. Available from: www.nature.com/ejcn
39. Missmer SA, Chavarro JE, Malspeis S, Bertone-Johnson ER, Hornstein MD, Spiegelman D, et al. A prospective study of dietary fat consumption and endometriosis risk. *Hum Reprod* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 10];25(6):1528–1535. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/25/6/1528/2915756>
40. Heilier J-F-O, Donnez J, Nackers F, Rousseau RR, Verougstraete V, Rosenkranz K, et al. Environmental and host-associated risk factors in endometriosis and deep endometriotic nodules: A matched case-control study. *Environ Res* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 10];103:121–9. Available from: www.elsevier.com/locate/envres

41. Savaris AL, Do Amaral VF. Nutrient intake, anthropometric data and correlations with the systemic antioxidant capacity of women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2):314–318.
42. Schink M, Konturek P, Herbert S, Renner S, Burghaus S, Blum S, et al. Different nutrient intake and prevalence of gastrointestinal comorbidities in women with endometriosis. *J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 10];70(2):255–268. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Yurdaguel-Zopf/publication/338802644_Different_nutrient_intake_and_prevalence_of_gastrointestinal_comorbidities_in_women_with_endometriosis/links/5ec85f5092851c11a8815b4a/Different-nutrient-intake-and-prevalence-of-gas
43. Khanaki K, Nouri M, Ardekani AM, Ghassemzadeh A, Shahnavi V, Sadeghi MR, et al. Evaluation of the Relationship between Endometriosis and Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids. *Iran Biomed J* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 10];16(1):38–43. Available from: <http://ibj.pasteur.ac.ir>
44. Netsu S, Konno R, Odagiri K, Soma M, Fujiwara H, Suzuki M. Oral eicosapentaenoic acid supplementation as possible therapy for endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;90(4 Suppl):1496–1502.
45. Herington JL, Glone DR, Lucas JA, Osteen KG, Bruner-Tran KL. Dietary fish oil supplementation inhibits formation of endometriosis-associated adhesions in a chimeric mouse model. *Fertil Steril* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 10];99(2):543–550. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.10.007>
46. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Rosa Bollea M, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: A comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):72–77.
47. Deutch B. Menstrual pain in Danish women correlated with low n-3 polyunsaturated fatty acid intake. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 1995 [cited 2022 Jul 10];49(7):508–516. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7588501>
48. Hosseinlou A, Alinejad V, Alinejad M, Aghakhani N. Effects of Fish Oil Capsules and Vitamin B1 Tablets on Duration and Severity of Dysmenorrhea in Students of High School in Urmia-Iran. *Glob J Health Sci* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 11];6(7):124. Available from: </pmc/articles/PMC4796395/>
49. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril.* 2007;88(6):1541–1547.
50. Signorile PG, Viceconte R, Baldi | Alfonso, Baldi A. Novel dietary supplement association reduces symptoms in endometriosis patients. *Wiley Online Libr* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jul 11];233(8):5920–5. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcp.26401?casa_token=UZ8TZVX4OBUAAAAA:7nHG5L0K9za0qsYSckFi-01yulWbGyyyMoGmnRaCPPsZgz0Q2AaDG32ABEIGJGNerHi4ml93pKQ6w1Ovq
51. Nodler JL, Divasta AD, Vitonis AF, Karevicius S, Malsch M, Sarda V, et al. Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 11];112(1):229–236. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/>.
52. Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Original Contribution Dairy-Food, Calcium, Magnesium, and Vitamin D Intake and Endometriosis: A Prospective Cohort Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 11];177(5):420–430. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/177/5/420/141932>

53. Zemel MB, Sun X. Dietary calcium and dairy products modulate oxidative and inflammatory stress in mice and humans. *J Nutr.* 2008;138(6):1047–52.
54. Anastasi E, Fuggetta E, De Vito C, Migliara G, Viggiani V, Manganaro L, et al. Low levels of 25-OH Vitamin D in women with endometriosis and associated pelvic pain. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Oct 26;55(12):e282–4.
55. Darling AM, Chavarro JE, Malspeis S, Harris HR, Missmer SA. A prospective cohort study of vitamins B, C, E, and multivitamin intake and endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord.* 2013;5(1):17–26.
56. Qiu Y, Yuan S, Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 11];302:141–52. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05576-5>
57. Almassinokiani F, Khodaverdi S, Solaymani-dodaran M, Akbari P, Pazouki Corresponding Author A, Khodaverdi S. Effects of Vitamin D on Endometriosis-Related Pain: A Double-Blind Clinical Trial. *Med Sci Monit* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 11];22:4960–6. Available from: <http://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/901838>
58. Mier-Cabrera J, Aburto-Soto T, Burrola-Méndez S, Jiménez-Zamudio L, Tolentino MC, Casanueva E, et al. Women with endometriosis improved their peripheral antioxidant markers after the application of a high antioxidant diet. 2009 [cited 2022 Jul 11]; Available from: <http://www.rbej.com/content/7/1/54>
59. Mier-Cabrera J, Genera-García M, De la Jara-Díaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernández-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynecol Obstet.* 2008;100(3):252–6.
60. Pattanittum P, Kunyanone N, Brown J, Sangkomkhamhang US, Barnes J, Seyfoddin V, et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 22;2016(3).
61. Mvondo MA, Ekenfack JD, Minko Essono S, Saah Namekong H, Awounfack CF, Laschke MW, et al. Soy Intake Since the Prepubertal Age May Contribute to the Pathogenesis of Endometriosis in Adulthood. *J Med Food.* 2019 Jun 1;22(6):631–8.
62. Youseflu S, Sadatmahalleh SJ, Mottaghi A, Kazemnejad A. Dietary Phytoestrogen Intake and The Risk of Endometriosis in Iranian Women: A Case-Control Study. *Int J Fertil Steril.* 2020;13(4):296–300.
63. Reger MK, Zollinger TW, Liu Z, Jones J, Zhang J. Association between Urinary Phytoestrogens and C-reactive Protein in the Continuous National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Coll Nutr* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 11];36(6):434–441. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=uacn21>
64. Pugeat M, Nader N, Hogeveen K, Raverot G, Déchaud H, Grenot C. Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: Drugs and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:53–9.
65. Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Epidemiology HS-, 2007 U. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology* [Internet]. 2007 [cited 2022 Jul 11];18(3):402–408. Available from: [https://www.jstor.org/stable/20486384?casa_token=p3mM0rSWthQAAAAA:kJON-ejfG046o3Q-cIIf-Ez-X5wPIB9qWCyVPfWt4xw9JiFPWX\]hufS0-aH_4MXQX_3GNH2w5c0\]PsUpqVo-HkL6jT5475cMci3LK4kkaM06hRUMXrV2A](https://www.jstor.org/stable/20486384?casa_token=p3mM0rSWthQAAAAA:kJON-ejfG046o3Q-cIIf-Ez-X5wPIB9qWCyVPfWt4xw9JiFPWX]hufS0-aH_4MXQX_3GNH2w5c0]PsUpqVo-HkL6jT5475cMci3LK4kkaM06hRUMXrV2A)
66. Upton K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. Early-life factors and endometriosis risk. *Fertil Steril* [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 11];104(4):964–971.e965. Available from: <http://fertstertforum.com/upsonk-early-life-endometriosis/>
67. Yamamoto A, Johnstone EB, Bloom MS, Huddleston HG, Fujimoto VY. A higher prevalence of endometriosis among Asian women does not contribute to poorer IVF outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(6):765–774.

68. Ferrini R, Barrett-Connor E. Caffeine intake and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women The Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1996 [cited 2022 Jul 11];144(7). Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/144/7/642/258244>
69. Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, Hankinson SE, Tworoger SS. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer*. 2009 Jun 15;115(12):2765–74.
70. Laurent MR, Hammond GL, Blokland M, Jardí F, Antonio L, Dubois V, et al. Sex hormone-binding globulin regulation of androgen bioactivity in vivo: Validation of the free hormone hypothesis. *Sci Rep*. 2016 Oct 17;6.
71. Wedick NM, Mantzoros CS, Ding EL, Brennan AM, Rosner B, Rimm EB, et al. The effects of caffeinated and decaffeinated coffee on sex hormone-binding globulin and endogenous sex hormone levels: a randomized controlled trial. *Nutr J* [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 11];11:86. Available from: <http://www.nutritionj.com/content/11/1/86>
72. Lucero J, Harlow BL, Barbieri RL, Sluss P, Cramer DW. Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco, and coffee use. *Fertil Steril*. 2001;76(4):723–729.
73. London S, Willett W, Longcope C, McKinlay S. Alcohol and other dietary factors in relation to serum hormone concentrations in women at climacteric. *Am J Clin Nutr*. 1991;53(1):166–71.
74. Chiaffarino F, Bravi F, Cipriani S, Parazzini F, Ricci E, Viganò P, et al. Coffee and caffeine intake and risk of endometriosis: a meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2014 Sep 25;53(7):1573–9.
75. Saha R, Kuja-Halkola R, Tornvall P, Marions L. Reproductive and Lifestyle Factors Associated with Endometriosis in a Large Cross-Sectional Population Sample. *J Women's Heal* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Jul 11];26(2):152–8. Available from: <https://www.liebert-pub.com/doi/10.1089/jwh.2016.5795>
76. Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP, et al. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1993 [cited 2022 Jul 11];85(9):722–727. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/85/9/722/908794>
77. Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2008 May 9 [cited 2022 Jul 11];277(5):389–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-007-0479-1>
78. Hemmings R, le Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, le Gagné D, Hugo P, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1513–21.
79. Missmer S, ... SH-A journal of, 2004 U. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2004 [cited 2022 Jul 11];160(8):784–796. Available from: <https://academic.oup.com/aje/article-abstract/160/8/784/157582>
80. Heard ME, Melnyk SB, Simmen FA, Yang Y, Mark J, Pabona P, et al. High-Fat Diet Promotion of Endometriosis in an Immunocompetent Mouse Model is Associated With Altered Peripheral and Ectopic Lesion Redox and Inflammatory Status. *Endocrinology* [Internet]. 2016 [cited 2022 Jul 11];157(7):2870–2882. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article/157/7/2870/2422946>
81. Shah DK, Correia KF, Vitonis AF, Missmer SA. Body size and endometriosis: results from 20 years of follow-up within the Nurses' Health Study II prospective cohort. *Hum Reprod* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2022 Jul 11];28(7):1783–92. Available from: <https://academic.oup.com/humrep/article/28/7/1783/613746>

82. Simmen RCM, Kelley AS. Seeing red: diet and endometriosis risk. *Ann Transl Med.* 2018 Dec;6(S2):S119–S119.
83. Alderman MH, Yoder N, Taylor HS. The Systemic Effects of Endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2017 May 1;35(3):263–70.
84. Parazzini F, Viganò P, Candiani M, Fedele L. Diet and endometriosis risk: A literature review. *Reprod Biomed Online.* 2013 Apr;26(4):323–36.
85. Jiang L, Yan Y, Liu Z, Wang Y. Inflammation and endometriosis. *Front Biosci - Landmark.* 2016;21(5):941–8.
86. Mikirova NA, Ichim TE, Riordan NH. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. *J Transl Med.* 2008 Sep 12;6.
87. Durak Y, Kokcu A, Kefeli M, Bildircin D, Çelik H, Alper T. Effect of vitamin C on the growth of experimentally induced endometriotic cysts. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Jul;39(7):1253–8.
88. Erten OU, Ensari TA, Dilbaz B, Cakiroglu H, Altinbas SK, Çaydere M, et al. Vitamin C is effective for the prevention and regression of endometriotic implants in an experimentally induced rat model of endometriosis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Apr 1;55(2):251–7.
89. Proctor ML, Murphy PA. Herbal and dietary therapies for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;97(36):44.
90. Morales-Prieto DM, Herrmann J, Osterwald H, Kochhar PS, Schleussner E, Markert UR, et al. Comparison of dienogest effects upon 3,3'-diindolylmethane supplementation in models of endometriosis and clinical cases. *Reprod Biol [Internet].* 2018 [cited 2022 Jul 12];18:252–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2018.07.002>
91. Attaman JA, Stanic AK, Kim M, Lynch MP, Rueda BR, Styer AK. The anti-inflammatory impact of omega-3 polyunsaturated fatty acids during the establishment of endometriosis-like lesions. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(4):392–402.
92. Fjerbæk A, Knudsen UB. Endometriosis, dysmenorrhoea and diet-What is the evidence? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;132(2):140–7.
93. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril.* 2004;81(2):290–6.
94. Sayegh L, El-Hajj Fuleihan G, Nassar AH. Vitamin D in endometriosis: A causative or confounding factor? *Metabolism [Internet].* 2014 [cited 2022 Jul 12];63:32–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2013.09.012>
95. Muscogiuri G, Altieri B, De Angelis C, Palomba S, Pivonello R, Colao A, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18:273–283.
96. D'Angelo EKG, Singer HA, Rembold CM. Magnesium relaxes arterial smooth muscle by decreasing intracellular Ca²⁺ without changing intracellular Mg²⁺. *J Clin Invest.* 1992;89(6):1988–94.
97. Chacko SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, De Boer IH, Tyllavsky F, et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2010 Feb;33(2):304–10.
98. Seaman H, Ballard K, ... JW-BAI, 2008 undefined. Endometriosis and its coexistence with irritable bowel syndrome and pelvic inflammatory disease: findings from a national case-control study—Part 2. *Wiley Online Libr [Internet].* 2008 Oct [cited 2022 Jul 12];115(11):1392–6. Available from: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.2008.01879.x?casa_token=h64dKG6Jd4AAAAA:bm0DixAEdFjh9Upor9peMGhzR2CLcFuC-wQSO1vis-Os8P9hdwZUFLXxRFO48DbM9WbTMESVogZFyzix
99. Shelton RC, Miller AH. Eating ourselves to death (and despair): The contribution of adiposity and inflammation to depression. *Prog Neurobiol.* 2010;91:275–99.