

T. C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOZİS OLUŞTURULMUŞ RAT MODELİNDE GnRH
ANALOĞU, KOLŞİSİN ve PENTOKSİFİLİNİN KONTROL GRUBU ile
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MURAT BULUT

Danışman

Doç. Dr. Mehmet Okan Özkaya

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi araştırma projeleri yönetim birimi tarafından 1702-TU-08 proje no.su ile desteklenmiştir.

ISPARTA

2010

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimimin ve tezimin tamamlanma sürecinde akademik tecrübesinden yararlandığım başta danışmanım Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr.Mehmet Okan Özkaya olmak üzere tüm hocalarıma, tezimin başlangıcından tamamlanma sürecine kadar içerikle ilgili konularda yapılan değerlendirmelerde ve laboratuvar analizlerinde kendisine rahatlıkla ulaşabildiğim, bilgi birikimi ve deneyimlerinden faydalandığım Biyokimya, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve asistanlarına teşekkürlerimi sunarım. Asistanlığım süresince beraber yol aldığımız tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İlköğretimden başlayıp uzmanlık eğitimimi sonuçlandırıncaya kadar geçen uzun eğitim yolculuğunda emeği geçen bütün hocalarıma ve hayatımın her safhasında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen anneme, babama, eşime, kardeşime ve kızıma sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ

ŞEKİL DİZİNİ

RESİMLER DİZİNİ

TABLO DİZİNİ

GRAFİKLER DİZİNİ

1.GİRİŞ

1.1.Tarihçe.....	1
1.2.Tanımı.....	1
1.3.İnsidans.....	2

2.ENDOMETRİOSİS PATOGENEZİ

2.1.Transplantasyon Teorisi.....	3
2.2.Çöломik Metaplazi Teorisi.....	4
2.3.Genetik Faktörler.....	5
2.4.Hormanal faktörler.....	7
2.5.İmmünolojik faktörler.....	8

3.1.ENDOMETRİOZİSTE PERİTONEAL SIVI

3.2.Peritoneal Sıvı Volüm.....	9
3.3.Peritoneal Sıvıdaki Hücresel Yapılar.....	9
3.3.1.Makrofajlar	10
3.3.2.Natural Killer (NK) Hücreleri.....	10
3.3.3.Lenfosit.....	10
3.4.Prostoglandinler.....	10
3.5.İnterlökin 1.....	12
3.6.İnterlökin 2.....	12

3.7.İnterlökin 6.....	14
3.8.İnterlökin-8.....	13
3.9.İnterlökin-10.....	15
3.10.Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α).....	14
3.11.Intersellüler Adhesion Molekülü 1 (ICAM-1).....	16
3.12.Monosit Kemotaktik Protein 1(MCP-1).....	16
3.13.VEGF(Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü).....	16
3.14.RANTES.....	17
3.15.İnsulin Benzeri Büyüme Faktör (IGF).....	17
3.16.Epidermal Büyüme Faktörü (EGF).....	19
3.17.Fibroblast Büyüme Faktörü (β FGF).....	19
3.18.Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör(M-CSF).....	20
3.19.Büyüme Faktörü Beta (TGF- β).....	20
3.20.Sonuç.....	20

4.TEDAVİ:

4.1.Gözlem Tedavisi.....	21
4.2.Medikal Tedavi.....	21
4.2.1.Danazol.....	22
4.2.2.GnRH Agonistleri.....	23
4.2.3.GnRH Antagonistleri.....	25
4.2.4.Progestinler.....	24
4.2.5.Gestrinone.....	26
4.2.6.Oral kontraseptifler.....	26
4.2.7. Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAID).....	26
4.3.Cerrahi Tedavi.....	27
4.3.1.Konservatif Cerrahi.....	27
4.3.2.Radikal Cerrahi.....	28
4.3.3.İnfertilitede Cerrahi Yaklaşım.....	28
4.3.4.Kombine Tedavi.....	29

5.TEDAVİDE YENİ GELİŞMELER:

5.1.Aromataz İnhibitörleri:.....	30
5.2.Progesteron Antagonistleri.....	31
5.2.1.Mifepristone (RU 486).....	31
5.2.2.Onapristone ve ZK 136799.....	32
5.3.Selektif Progesteron Reseptör Modulatörleri (SPRMs).....	32
5.4.İmmünmodülatör Ajanlar.....	33
5.4.2.Pentoksifilin	33
5.4.1. Loxoribine.....	34
5.4.3.Interferon alfa 2b.....	34
5.4.4.TNF- α İnhibitörleri.....	34
5.4.5.İnterlökin-12:.....	35
5.5.Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAIDS).....	35
5.6.Angiogenesis İnhibitörleri.....	36
5.7.Matriks Metalloproteinase İnhibitörleri.....	37
5.8.Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri.....	38

6.KOLŞİSİN.....38

7.SONUÇ.....39

MATERYAL VE METOT

1. CERRAHİ İŞLEMLER.....42

1.1. BİRİNCİ LAPAROTOMİ.....	42
1.2. İKİNCİ LAPAROTOMİ.....	45
1.3. ÜÇÜNCÜ LAPAROTOMİ.....	48

2.PATOLOJİ.....53

3. ELİZA.....	54
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	55
BULGULAR.....	56
TARTIŞMA.....	74
SONUÇ.....	79
ÖZET.....	80
SUMMARY.....	81
KAYNAKLAR.....	80

KISALTMALAR DİZİNİ:

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

MDGF: Makrofaj kaynaklı büyüme hormonu

MCP-1: Monosit kemotaktik protein 1

VEGF: Vasküler endothelial büyüme faktörü

NK: Natural Killer

TH-1: T lenfosit 1

Th-2: T lenfosit 2

IL-1: İnterlökin 1

IL-2: İnterlökin 2

IL-4: İnterlökin 4

IL-5: İnterlökin 5

IL-6: İnterlökin 6

IL-8: İnterlökin 8

IL-10: İnterlökin 10

IL-12: İnterlökin 12

IL-13: İnterlökin 13

INF- γ : İnterferon gama

TNF- α : Tümör nekrosiz faktör alfa

TNF- β : Tümör nekrozis faktör beta

rhtbp-1: Binding protein 1

ICAM1: Intersellüler adhesion molekülü 1

MCP-1: Monosit kemotaktik protein 1

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme hormonu

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü

Anti-FIc1 antibody: İmmünopurified antibody

IGF: İnsulin benzeri büyüme faktör

EGF: Epidermal büyüme faktörü

β -fgf: Fibroblast büyüme faktörü

M-CSF: Makrofaj koloni stimüle edici faktör

TGF- β : Büyüme faktörü beta

HGF: Hepatosit büyüme faktör

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin

GnRH: Gonodotropin düzenleyici hormon

FSH: Follikül stimülan hormon

LH: Luteinize edici hormon

RU 486: Mifepristone

SPRMs: Selektif progesteron reseptör modülatörü

INF- α 2b: Interferon alfa 2b

NSAIDS: Non-steroidal anti-inflamatuar İlaçlar

ŞEKİLLER DİZİNİ:

Şekil 1. Prostoglandin ve sitokinlerin aromataz enzimi üzerine etkileri

Şekil 2. Aromataz inhibitörlerinin östrojen sentezi üzerine etkileri

RESİMLER DİZİNİ:

Resim 1. Ratların steril olarak operasyona hazırlanışı

Resim 2. Birinci laparotomi endometrial implantların oluşturulması

Resim 3. İkinci laparotomide görüntülenen implantlar

Resim 4. İkinci laparotomide görüntülenen implantlar

Resim 5. İkinci laparotomide görüntülenen implantlar

Resim 6. İkinci laparotomide görüntülenen implantlar

Resim 7. Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubunda bulunan ratın implantının görünümü

Resim 8. Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubunda bulunan ratın implantının görünümü

Resim 9. Üçüncü laparotomi sonrası GnRH uygulanan grupta bulunan ratın implantının görünümü

Resim 10. Üçüncü laparotomi sonrası GnRH uygulanan grupta bulunan ratın implantının görünümü

Resim 11. Üçüncü laparotomi sonrası GnRH uygulanan grupta bulunan ratın implantının görünümü

Resim 12. Üçüncü laparotomi sonrası pentoksifilin uygulanan ratın implantının görünümü

Resim 13. Üçüncü laparotomi sonrası pentoksifilin uygulanan ratın implantının görünümü

Resim 14. Üçüncü laparotomi sonrası kolşisin uygulanan ratın implantının görünümü

Resim 15: Patolojik evrelendirme A: Skor 0 ,B: Skor 1 ,C: Skor 2, D:Skor 3

TABLolar DİZİNİ:

Tablo1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) endometriozis sınıflandırması

Tablo 2. Ratların gruplara göre kilo dağılımı

Tablo 3. İkinci ve üçüncü laparotomi sonrasında ratlarda oluşturulan endometriozis odaklarının hacimleri

Tablo 4. Çalışma sonunda gruplara göre endometriozis evrelerinin dağılımı

Tablo 5. Endometriozis oluşturulan ratlarda peritoneal sıvıda TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8 ölçümleri

Tablo 6. TNF- α düzeyinin 8 haftalık tedavi sonrasında değişimi

Tablo 7. IL-2 düzeyinin 8 haftalık tedavi sonrasında değişimi

Tablo 8. IL-8 düzeyinin 8 haftalık tedavi sonrasında değişimi

Tablo 9. IL-6 düzeyinin 8 haftalık tedavi sonrasında değişimi

Tablo 10. Tedavi sonrası rat kilolarının değişimi

Tablo 11. Ratların gruplara göre kemik dansitometrilerinin karşılaştırılması

GRAFİKLER DİZİNİ:

- Grafik 1. Kontrol grubunda TNF- α değişimi
- Grafik 2. GnRH grubunda TNF- α değişimi
- Grafik 3. Kolşisin grubunda TNF- α değişimi
- Grafik 4. Pentoksifilin grubunda TNF- α değişimi
- Grafik 5. Kontrol grubunda IL-2 değişimi
- Grafik 6. GnRH grubunda IL-2 değişimi
- Grafik 7. Kolşisin grubunda IL-2 değişimi
- Grafik 8. Pentoksifilin grubunda IL-2 değişimi
- Grafik 9. Kontrol grubunda IL-8 değişimi
- Grafik 10. GnRH grubunda IL-8 değişimi
- Grafik 11. Kolşisin grubunda IL-8 değişimi
- Grafik 12. Pentoksifilin grubunda IL-8 değişimi
- Grafik 13. Kontrol grubunda IL-6 değişimi
- Grafik 14. GnRH grubunda IL-6 değişimi
- Grafik 15. Kolşisin grubunda IL-6 değişimi
- Grafik 16. Pentoksifilin grubunda IL-6 değişimi

GİRİŞ VE AMAÇ

1. GENEL BİLGİLER

1.1.Tarihçe:

Endometriozis, ilk kez 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanan, endometrial bez ve stromanın uterin kavite dışında fonksiyon gördüğü, klinik ve patolojik bir olaydır. John Samson 1921 yılında “çikolata kisti” olarak tanımlanan bir seri perfore hemorajik ovaryan kist ve over üzerindeki lezyonları endometriozis olarak isimlendirmiştir (1). Samson ilk defa etyoloji hakkında klasik görüş olan implantasyon teorisini öne sürmüştür (1).

1.2.Tanımı:

Endometriozis, endometrial dokunun glandüler ve stromal kısımlarının endometrial kavite dışında başka bir lokalizasyonda bulunmasına verilen isimdir (2).

Endometriozisin şiddetini belirlemede ve çeşitli tedavi yöntemlerini karşılaştırmak için bir sınıflama sistemine ihtiyaç vardır. Hem verilecek tedavi hem de hastalığın prognozu hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Bugün yaygın olarak ASRM (Americ Society for Reproctive Medicinean) 1996'da yeniden düzenlediği sınıflama kullanılmaktadır (Tablo 1).

Tablo1. ASRM (American Society for Reproductive Medicine) endometriozis sınıflandırması

	Endometriozis	<1 cm	1-3 cm	>3 cm
Periton	Yüzeyel	1	2	4
	Derin	2	4	6
Over	Sağ yüzeyel	1	2	4
	Sağ derin	4	16	20
	Sol yüzeyel	1	2	4
	Sol derin	4	16	20
	Cul-de-sak	parsiyal	Komplet	
		4	40	
	Adezyon	<1/3'ü örtülü	1/3-2/3'ü örtülü	>2/3'ü örtülü
Over	Sağ -ince	1	2	4
	Sağ -kalın	4	8	16
	Sol -ince	1	2	4
	Sol -kalın	4	8	16
Tuba	Sağ -ince	1	2	4
	Sağ -kalın	4*	8*	16
	Sol -ince	1	2	4
	Sol -kalın	4*	8*	16

*Fallop tüpünün fimbrial ucu tamamen örtülü ise 16 puan verilmelidir.

Toplam skor: Evre I (minimal) : 1-5 Evre III (orta) : 16-40
Evre II (hafif) : 6-15 Evre IV (şiddetli) : >40

1.3.İnsidans:

Endometriozis genel olarak retrodüktif yaştaki kadınların hastalığıdır. Adelosan ve hormon replasman tedavisi alan postmenapozal kadınlarda da rapor edilmiştir (3). Tüm etnik gruplarda ki kadınlarda görülebilir (3). Endometriozis tanısının cerrahi olarak konulması sebebiyle tam bir insidans belirlenememiştir. İnsidansın üreme çağıında kadınlarda %5-10 (4), infertil olgularda %25-35 olduğu tahmin edilmektedir. Endometriozis üreme çağıındaki kadınların %35'inden fazlasında pelvik ağrı ve infertilite sebebidir (4).

Amsterdam ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada endometriozis insidans %7-10 olarak hesaplanmıştır. Endometriozise %71-87 oranında kronik pelvik ağrı eşlik ederken, infertilite ise kadınların %38'inde tespit edilmiştir.

2.ENDOMETRİOZİS PATOGENEZİ

Endometriozisin etyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklık kazanmış değildir (5). Etiyolojiye yönelik birçok teori öne sürülmektedir.

2.1.Transplantasyon Teorisi:

Sampson'un ileri sürdüğü teori bugün en çok kabul gören teoridir. Menstrasyon sırasında fallop tüplerinden batin içine retrograd akımla ilerleyen canlı endometrial hücrelerin peritoneal yapılara implante olması ile endometriozisin oluştuğunu savunur. Bu teoriyi destekleyen veriler:

1) Menstrasyon süresinde L/S yapıldığında, patent fallop tüpleri olan kadınların %75-90'ında peritoneal sıvıda kan saptanabilmiştir (1).

2) Menstrasyon süresinde peritoneal sıvıdan elde edilen canlı endometrial hücreler, hücre kültüründe yaşayabilmektedir (1). Aynı zamanda peritonun mezotelyal yüzeyine yapışmakta ve penetre olabilmektedir (1).

3) Endometriozis prevalansı, obstrüktif mülleryan anomalisi olan kadınlarda menstrual akımı engellemeyen malformasyonu olan kadınlardan daha fazladır (1).

4) Erken menarş, kısa menstrual siklus ve menorajisi olan kadınlarda endometriozis insidansı artmıştır (1).

5) Endometriozis, en sık overlerde takiben ön ve arka cul-de-sac, uterosakral ligamentler, uterus arkası ve arka round ligamentte olmak üzere sıklıkla pelvisin askı kısımlarında gözlenmektedir (1).

6) İnsan dışındaki primatlarda cerrahi olarak indüklenmiş peritoneal endometriozis veya retroperitoneal menstrual endometrium enjeksiyonu ile deneysel endometriozis oluşturulmuştur (1).

Burada tartışma konusu ise kadınların %75-90'ında retrograd akım olmasına rağmen neden bunların sadece bir kısmında endometriozis oluşmasıdır. Bu nedenle hastalığın sadece transplantasyon teorisiyle

açıklanamayacağı, başka etkenlerinde patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir.

Transplantasyon teorisi, retrograd olarak tubalardan peritona yayılımı dışında lenfatik, hematojen ve cerrahi girişim sırasında iatrojenik olarak oluşturulan endometriozisi de açıklar (6). Lenfatik ve hematojen yolla transplantasyonu 1925'de ilk Halban tanımlamıştır. Akciğer, perikart ve böbreklerde olduğu gibi ekstra pelvik endometriozis vakaları da bu teoriyi destekler (7)

2.2.Çöломik Metaplazi Teorisi:

Çöломik Metaplazi Teorisi Mayer tarafından ilk kez 1919'da açıklanmıştır. Bu teoriye göre endometriozis çöломik epitelden kaynaklanan (periton ve plevrada lokalize mezotelyal hücrelerde spontan metaplazi sonucu oluşmaktadır (1). 1955'te Levander ve Normann tarafından çöломik metaplazi teorisinin bir uzantısı olarak indüksiyon teorisi tariflenmiştir. İndüksiyon teorisine göre endometriozis, menstruel akım sonucu peritonda açığa çıkan maddelerin veya diğer stimölanların indüklemesi ile oluşan çöломik metaplazi sonucu oluşur. Sampson orijinal yazısında peritoneal endometriozisin kist içindeki bazı spesifik iritanların peritoneal endotelde hem yapısal hem de fonksiyone olarak tipik endometrial dokuya gelişimine yol açan metaplaziye neden olması sonucu gelişebileceği belirtilmektedir (1).

Bu teoriyi destekleyen veriler:

- 1) Endometriozis premenarş bir kızda ve hiç menstruasyon kanaması olmayan kadınlarda da görölmüştür (1).
- 2) Ekstremitelerde gibi alışılmadık periferal alanlarda görölen endometriozis.
- 3) Yüksek doz östrojen ile tedavi edilen erkeklerde de nadiren mesane, karın duvarında endometriozis görölmüştür (1).

4) Ovaryan yüzey epiteli ve stroma hücreleri, yüksek doz östrojen ile birlikte üç boyutlu kollajen kafeste kültüre edildiğinde endometrial gland ve stromaya dönüşmüştür (1).

5) Konjenital uterus yokluğunda da endometriozis görülebilir.

Endometriozisi açıklamaya yardımcı olacak bir diğer teori de embriyonik hücre artıkları teorisi. Mülleryen kanal gelişimi sırasında oluşan bir mülleryen kanal artığının uyarılması ile buradan endometriozisin oluştuğunu ileri sürer. Bu teori çok nadir olan erkeklerde görülen endometriozisi açıklamaya yardımcı olabilir.

Endometrioziste derin ve süperfisial lezyonlar bulunur. Derin lezyonların oluşmasında 3 hipotez mevcut

1) İnfiltrasyon sonucunda oluşan koni şeklindeki lezyonlar.

2) Derin nodüller oluşan endometriozis odaklarının adezyonlar veya retraksiyonlar sonrasında gömülmesi: (Utero sakral ligament, rektovaginal septumda bulunan endometriozis)

3) Mülleryan kalıntılardan geliştiği yönündeki teori (8), halen neden kadınların bazılarında süperfisial bazılarında ise derin olduğu net olarak aydınlatılamamıştır.

Derin lezyonlarda genelde antigen-125 (CA-125) ve plasental protein 14 (PP14) gibi proteinler genellikle kana salınır bu sebeple kan ölçümleri daha yüksek bulunurken, süperfisial lezyonlarda bu proteinler genelde peritoneal sıvıya salınır (9) bu da kan değerlerinin daha düşük bulunmasına sebep olur.

2.3.Genetik Faktörler:

Bireyin endometriozise duyarlılığını, genetik faktörlerin etkilediği öne sürülmektedir. Somatik kromozomlardaki genetik alterasyonlar ve tümör süpresör genlerini inaktive eden DNA delesyonları, endometriozisin başlangıcı, devamı ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (10). Bu çalışma, ovarian endometrioma ve ovarian kanser arasında ortak bir bağ olduğuna

kanıt olarak gösterilmektedir (1). Endometriozisli hastaların değişmiş gen ekspresyon profili için 2003'te yapılan bir çalışmada, endometriozisli kadınlarda 97 upregüle edilmiş ve 337 down regüle edilmiş genler bulunmuştur. Apoptozis ilgili genler (GADD34, GADD45A, GADD45B, PIG11) ve tümör süpressör geni p53'ün endometriotik dokularda down regüle olduğu görülmüştür (1). Bu bulgular endometrioziste apoptotik mekanizmayı düzenleyen gen ürünlerini bulmak, endometriozisin tedavisi ve teşhisini koymak için moleküler hedef açısından önemli bilgiler sağlayabilir. Endometriozisli kadınların apoptozis ile ilişkili gen ekspresyonundaki değişiklikler, bu hastalığa olan bireysel hassasiyeti açıklamakta bize yardımcı olmaktadır.

Bcl-2 insan endometriumunda önemli anti-apoptotik faktördür. Sekretuar fazda endometrial hücre turn over'i sırasında indüklenen Bax ise menstruasyon ile ilişkilidir (1). Bax, bcl-2 ailesinin bir başka pro-apoptotik üyesidir ve kısmen bcl-2 ile etkileşerek, memeli hücrelerinde apoptozu hızlandırmaktadır (1).

Ovarian steroidler bcl-2 ve bax aktivitesinin up ve down regülasyonu aracılığı ile endometrial apoptozisi kontrol ederler. Endometrial bez hücrelerindeki bcl-2'nin siklik bir şekilde aktive edilmesi, siklus sırasında östrojen ve progesteron reseptör paternindeki değişikliklerle ilişkilidir. Bu konuda yapılan çalışmalarda bcl-2 proteininde artış gözlenmiştir. Yine bu çalışmalar, bcl-2 protein aktivitesinin östrojen ile artışı, progesteron ile baskılandığını göstermektedir (1).

Endometriozisli olguların ötopik endometrial bez hücrelerinde bcl-2 siklik bir şekilde eksprese olur, bu siklik değişiklikler peritoneal ve ovarian endometriotik dokularda görülmez (1). Peritoneal endometriotik dokudaki stromal hücrelerde apoptozis gözlenmez. Bunun nedeni ektopik dokulardaki stromal hücrelerde bcl-2'nin fazla ekspresyonudur. Bu aşırı ekspresyon, ektopik stroma tarafından üretilen artmış sayıdaki östrojen reseptörleri ile direkt bir ilişki içindedir (1). Östrojen reseptör alfa genindeki genetik polimorfizmde endometriozis riskini artırmaktadır (11-12), bu konuda aksi

görüŖe sahip yayınlar da mevcuttur (13,14). Endometriozisli kadınların proliferatif ötopik endometriumunda sağlıklı kadınların proliferatif ötopik endometriumuna göre daha fazla bcl-2 protein ekspresyonu vardır. Aynı fazda bax ekspresyonu görülmez. Sekretuar fazda ise her iki taraftan Bax ekspresyonu artmış oranda görülür. Endometriozisli ötopik endometriumda bcl-2'nin değişen ekspresyonu, apoptotik hücre sayısının düşmesine neden olur ve sonuç olarak ektopik lokalizasyonlarda bu hücrelerin yaşama kapasitesi artar (15).

2.4.Hormanal Faktörler:

Hastalığın reproduktif çağda sık görülmesi başka dokularda proliferere olması yüksek östrojen seviyesine bağlanmıştır. Endometriotik dokuda, endometriozisli kadınların endometriumunda, adenomyotik dokuda östrojen seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir (16-19). Yüksek doz östrojene maruz bırakılan mezotelyal hücrelerde endometriozis oluşabileceği gösterilmiştir. Bu metaplastik değişiklik için gereken 17 beta estradiol seviyesi endometriozisli kadınlardakinin 10 katı olmalıdır. Normal de endometriumda P450 aromataze enzimi üretilmez. Bu enzim östrojen sentezi için şarttır. Bu enzim endometriotik dokuda, endometriozisli kadınların endometriumunda ve adenomyotik dokuda bulunur (18). PGE2, P450 aromatazin stimülatörüdür (17). Endometrium dokusundan oksitosin salınımı tespit edilmiştir (20). Oksitosin yine p450 aromataz stimülatörüdür ve aynı zamanda endometrial hücrelerden PGE2 ve PGF2- α salınımına sebep olur (21). Östrojen ve prostaglandinler oksitosin reseptör ilişkisini upregüle ederler ve artan oksitosin aktivitesi ile uterusu oluŖan disperisdaltizim ile tubalardan endometrial içeriğin abdomene geçişinde artış olur.

Östrojen endometrium dokusunda büyüme hormonu salınımına neden olmaktadır. Bu da endometriumda proliferasyon oluşmasına sebep olmaktadır. Büyüme hormonu endometrio-myometrial bileşkede stratum vaskulareda inflamasyonu artırmakta ve bu inflamasyon ile oksitosin

mekanizması tetiklenip hiperperisdaltizim geliştirerek retrograd akımın artmasına sebep olmaktadır.

Yapılan çalışmalarda halen östrojen reseptörleri konusu tartışmalıdır. Östrojen reseptörleri konusunda endometriozisli ve normal kadınlar arasında fark yokken endometriotik glandlarda progesteron reseptörleri az olarak tespit edilmiştir (22). Bazı yazarlar reseptörlerde klinik varyasyonlar olduğunu belirtmişlerdir. Reseptörler kişiye ve salgılandıkları yere göre değişim göstermektedir (23). Başka bir çalışmaya göre ise progesteron reseptörleri hem endometriozisli hastalarda hem de sağlıklı kadınlarda aynı iken, östrojen reseptörleri endometriotik lezyonda fazla olarak tespit edilmiştir.

2.5.İmmünolojik Faktörler:

Endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıda inflamasyon artışı, peritoneal sıvı miktarı değişiklikleri, beyaz küre ve makrofaj konsantrasyonunda değişiklikler ve bu makrofajlarda aktivasyon değişiklikleri olmaktadır. Bu aktive mononükleer hücrelerin biyolojik aktiviteye sahip değişik sitokinler salgıladığı öne sürülmektedir. Sitokinler peritoneal makrofajlar, lenfositler, ektopik endometrial implantlar ve peritonun mezotelyal hücreleri tarafından sentezlenen düşük molekül ağırlıklı proteinler veya glikoproteinlerdir. İmmünojik faktörlerin endometrial dokuların büyümesinde ve semptomların oluşmasında rolü olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (24,25). Endometrioziste hem peritoneal kavitede, hem de endometrial lezyonlarda infalmatuar bir reaksiyon vardır (26). Endometriozisli insanlarda peritoneal inflamasyonun major kaynağı ektopik implantlar olabilir. Mensturasyon sırasında oluşan ve retrograd akımla peritona dökülen sitokinler olabilir (27). Salgılanan prostaglandinler, pro-inflamatuar sitokinler (28) ve aktive komplementlerin endometriozis oluşumu ve devamlılığının sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

3.1.Endometrioziste Peritoneal Sıvı:

Batında peritonu kaplayan onu nemli tutan ince tabaka haricinde sıvı bulunmaz.

Peritoneal sıvıyı ovaryan eksuda, rüptüre olan follikül sıvısı ve plazma eksudası oluşturur. Diğerleri önemsiz denecek kadar az olmakla birlikte tubal sıvı, retrograt akım ve makrofaj sekresyondan oluşur (29).

Peritoneal sıvıda endometriozisli hastalarda makrofajlar, natural killer (NK) hücreleri, sitotoksik T lenfositler, B hücreler, inflamatuvar mediatörlerden olan komplemanlar, sitokinler, prostaglandinlerin miktarında peritoneal sıvıda endometriozisli hastalarda değişiklikler olmaktadır (30).

3.2.Peritoneal Sıvı Volüm:

Genellikle peritoneal sıvı 5-10 ml'dir. Fizyolojik durumlara göre değişiklik olabilir (29). Örneğin peritoneal sıvı miktarı erken proliferatif fazda artarken, ovulasyonla pik yapar, geç sekretuar fazda ise azalır. Menstrüel siklüste erken proliferatif fazda yapılan bir çalışmaya göre ortalama peritoneal sıvı miktarı 0,8 ml, ovulasyonun hemen ardından yapılan ölçümde ise ortalama peritoneal sıvı miktarı 18,7 ml bulunmuştur. Geç sekretuar fazda ise yapılan ölçümde ortalama peritoneal sıvı volümü 5,4 ml'ye gerilemiştir. Bu değişiklik östrojenin permabilite üzerine etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Aynı zamanda ovulasyonun hemen ardından oluşan volüm artışının ana nedeni de batın içine dökülen follikül içi sıvıdır.

Endometrioziste peritoneal sıvının miktarını etkilediği konusunda tutarsız sonuçlar mevcuttur. Endometrioziste mezotelial permabilite değişikliği veya osmatik basınç değişiklikleri nedeniyle sıvı artışı olabilir (29). Endometrioziste peritoneal sıvı volümünde bir artış olmaktadır, ama bu artış klinik olarak gözardı edilebilecek düzeydedir.

3.3.Peritoneal Sıvıdaki Hücresel Yapılar:

Peritoneal sıvı içinde makrofajlar, natural killer (NK) hücreleri, sitotoksik T lenfositler, B hücreler, mezotelial hücreler bulunur. Bu hücrelerden en fazla olanı makrofajlardır.

3.3.1.Makrofajlar:

Peritoneal sıvıda bol miktarda bulunurlar. Endometriozisin patogeneze de rolü olduğu düşünülmektedir (30). Normalde peritoneal sıvı içinde 0,5-2x10.000.000 düzeltilmiş ml'de lökosit bulunur. Bunların %85'i makrofajlardır. Mevcut olan makrofaj konsantrasyonu menstrual siklusla dalgalanmalar yapar. En yüksek konsantrasyonu menstruasyon döneminde görülür (29). Sayısal artışa ek olarak makrofajların aktivitesinde artış gözlenmektedir (29). Bu aktive makrofajlar peritoneal kaviteye sitokinler, prostaglandinler, komplemanlar ve hidrolitik enzimlerin salgılanmasına sebep olmaktadır. Makrofajlar peritoneal kavitedeki eritrositleri, doku fragmanlarını, endometrial doku parçacıklarını temizlemektedir. ***Endometriozis gelişim mekanizması için temizleyici sistemin gelen retrogart kanı karşılamakta yetersiz kalması ve sistemin immünolojik olarak yetersizliğinin neden olabileceği düşünülmektedir*** (31).

Artan makrofajların salgıladığı sitokinler T hücreleri uyarır, bunlarda B hücreleri aktive edebilir (31). Bununla birlikte sitokinler ektopik endometrial hücrelerde direkt etki de gösterebilirler. Makrofajlar, endometrial hücreler, fibroblast gibi hücrelerin proliferasyonunda da rol alırlar.

Makrofajlar interlökinler, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), makrofaj kaynaklı büyüme hormonu (MDGF), monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) (29) ve vasküler endothelial büyüme faktörü (VEGF)(32) gibi birçok sitokin salgırlar.

3.3.2.Natural Killer (NK) Hücreleri:

Endometrioziste NK hücrelerinin sitotoksitesinde azalma tespit edilmiştir (33). Peritoneal sıvıda ve periferal kanda aktivitesi azalır. NK'ların azalışı evre ile doğru orantılıdır (33,34).

Endometrial hücreleri temizleyemeyen NK hücreleri endometriozis patogeneğinde rol alıyor olabilir. Bu konuda farklı olarak NK'ların farklılaşmasındaki değişikliklerin endometriozis implantasyonuna sebep olabileceği yönünde görüşler de mevcuttur.

3.3.3.Lenfositler:

Peritoneal sıvıdaki hücrelerin %30-50'sini oluştur (35). Endometrioziste lenfosit sayısı artmaktadır. T hücrelerin düzenlediği immünsistem homolog transplantasyonun reddinde görev alır.

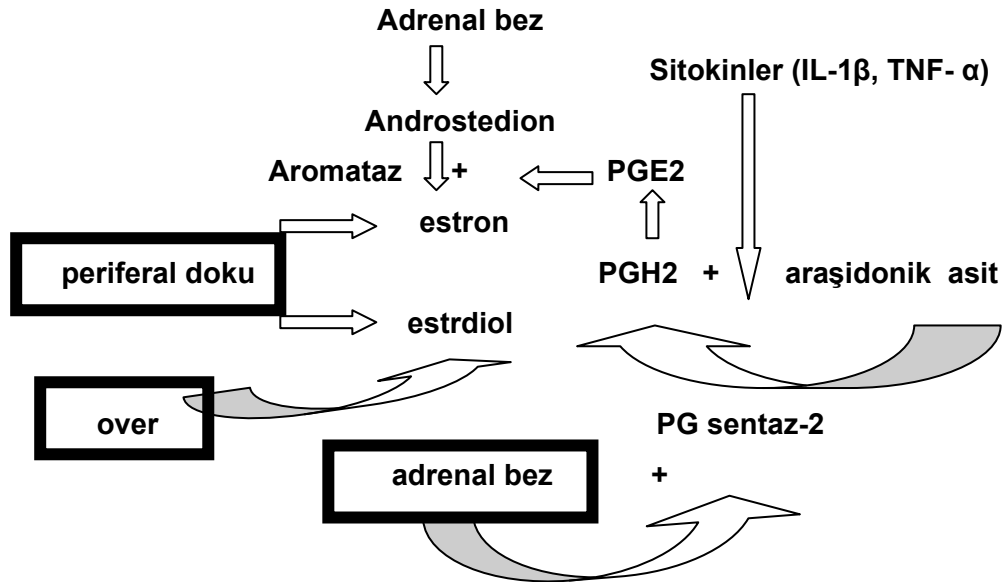
Ektopik endometrial hücreler aktive makrofajlarca T hücrelere sunulur. Aktive olan TH-1'ler IL-2, IL-12, interferon gama, TNF-a, TNF-b, Th-2'ler ise IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 salgılar. Aktive T hücreler B hücreleri aktive eder. Diferansiye ve proliferasyon olmalarına sebep olur.

Endometriozisde, peritoneal sıvıda CD4/CD8 oranı artmaktadır (36). Buna rağmen başka çalışmalarda bu oran hem peritoneal sıvıda hem de periferal kanda değişmemektedir (34). Yine başka bir çalışmada ise endometriozisli kadınlarda olmayanlara oranla daha fazla T hücresi ve NK varken B lenfosit ve plazma hücrelerinde azalma görülmektedir (37).

3.4.Prostaglandinler:

Yağ asitlerinden sentezlenirler. Özellikle kullanılan yağ asiti araşidonik asittir. Peritoneal makrofajlar, peritoneal yüzey hücreleri, over follikülleri ve endometriotik implantlar peritoneal sıvıdaki prostaglandinlerin kaynağıdır. Difüzyonla da diğer organlardan peritoneal sıvı içine prostoglandin geçişi mümkündür.

Prostaglandinler endometriozisin patogenez de rol alıyor olabilir (37). Yapılan çalışmalarda endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarındaki makrofajların PGE2, PGF2- α salınımı, endometriozis olmayanlara göre daha fazla olarak bulunmuştur (37). Endometriozisin fizyolojisinde önemli görevler alırlar ve aynı zamanda sitokinlerin üretim ve fonksiyonlarının regülasyonunda da görevleri vardır (37). PGE2 endometrial hücrelerde aromataz aktivitesini tetikler (17) tetiklenen aromataz aktivitesi de estrogen salınımını arttırarak bir pozitif feed back oluşturmaktadır (37).



Şekil 1: Prostaglandin ve sitokinlerin aromataz enzimi üzerine etkileri

Prostaglandin reseptörlerinin dokulardaki lokalizasyonları tam belli olmamakla beraber endometrioziste peritoneal sıvıda prostaglandin miktarı artmaktadır.

3.5.İnterlökün 1:

İmmünolojik faktörlerin endometrial dokuların büyümesinde ve semptomların oluşmasında rolü olduğuna dair dökümanlar bulunmaktadır (24,25). Endometrial lezyonlarda peritoneal kavite ve kendi içlerinde bir inflamatuvar reaksiyon ile beraberlik söz konusudur (26). Endometriozisli

kadınlarda peritoneal inflamasyonun major kaynağı ektopik implantlar olabilir. Menstruasyon sırasında oluşan kanama, prostaglandinler, pre inflamatuvar sitokinler ve aktive komplementler endometriozise ve inflamasyona katkıda bulunuyor olabilir.

Makrofajlar primer monosellüler fagositik hücrelerdir. Ektopik implantlara infiltre olurlar. Endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıda en baskın lenfositler aktive makrofajlardır. Salgıladıkları sıvılar endometrial implantlarda ve peritoneal kavitede artar. Makrofajların salgıladığı IL-1'in ektopik implantların oluşumunda yardımcı etkisi vardır (38). Ektopik implantlarda ve peritoneal sıvıda IL-1 miktarları artar (39). IL-1 β endometriotik stromada anjigenetik etki göstermektedir (40).

IL-1'in endometriozisle ilgili birçok fizyolojik ve patolojik etkisi mevcuttur. Prostaglandinlerin etkisini ve fibroblastların proliferasyonunu artırır, B hücrelerini uyararak hastalıkla ilgili olan antikorların üretimini ve B hücrelerin proliferasyonunu uyarır (41).

3.6.İnterlökin 2:

IL-2 özellikle makrofaj ve lenfositlerden salınan bir sitokindir. Sitotoksik T lenfositlerin ve NK hücrelerinin aktivitesinde rol alır.

Yapılan çalışmalarda endometriozisde aktive T lenfositlerin ve NK hücrelerinin periferik kanda ve peritoneal sıvıda aktivite ve sayı olarak azaldığı tespit edilmiştir(33,42,43).

Endometrioziste lenfositlerin dağılımı da değişmektedir. Th 1/ Th 2 oranının Th 2 yönünde değiştiği bildirilmiştir (44). Yine aynı çalışmada endometriozisli kadınlarda, normal kadınlara göre IL-2 ve INF- γ seviyesi peritoneal sıvıda düşük olarak bulunmuştur (44).

Yapılan birçok çalışmada rekombinant IL-2 tedavisi ile endometriozisin geriletildiği gösterilmiştir (44).

3.7.İnterlökin 6:

Ektopik endometrial doku kültüründe, periferal kanda ve peritoneal sıvıda endometriozisli hastalarda IL-6 seviyesinde artış saptanmıştır (45-47).

IL-6 doku onarımında, angiogenezin uyarılmasında görev alır. IL-1 salınımını artırır. Makrofajları aktive eder. Endometriumun proliferasyonuna sebep olur (48).

Endometriotik stromal hücrelerde IL-6 mRNA'sı ve IL-6 sentezlendiği tespit edilmiştir (37).

Yapılan çalışmalarda yüzeysel ve derin yerleşimli endometriozisin sitokin düzeyleri arasında hem kanda hemde peritoneal sıvıda anlamlı fark izlenmemiştir (49).

3.8.İnterlökin-8

Aktif endometriozis implantında ve çevresinde hipervaskülerizasyon mevcuttur (50). Endometriozisin etyolojisinde angiogenezis önemli yere sahiptir. Yine üreme çağındaki kadınlarda fizyolojik sikluslerinde de anjiogenez ve permabilite büyük öneme sahiptir. IL-8 potent bir anjiogenik sitokindir. Proinflamatuvar etkisi mevcuttur. Kemoatardan bir maddedir ve bir çok adezyon molekülünün salınmasına sebep olur (45).

Disfonksiyonel uterin kanamalar, uterin kanserler, endometriozis vasküler abnormalite ile ilişkili hastalıkların etyolojisinde görev aldığı düşünülmektedir. Endometriozisli kadınlara anjiogenetik aktivite artışı hem ötopik hem de ektopik endometriumda olmaktadır. Anjiogenezin fazla olduğu lezyonlar kırmızı görünürken, anjiogenezin az olduğu lezyonlar siyah görünür (50).

Endometriozis lezyonu etrafında inflamatuvar bir reaksiyon ve neoangiogenez vardır, bu reaksiyona IL-8'in katkısının olduğu düşünülmektedir (37). Endometriumun ektopik hem de ötopik hücrelerin büyümesine katkıda bulunur (51). IL-8 endometriumun proliferasyonuna

sebepe olur. IL-8 invitro ve invivo olarak endometrium tarafından üretilmektedir (50).

IL-8 seviyesi endometriozisi olmayan sağlıklı kadınlarda menstrual sıklüse göre kandaki seviyesinde değişim göstermekte ve endometrial implantların büyümesinde görev almaktadır (45).

IL-8'in endometriozis hastalarının peritoneal sıvılarında artığı tespit edilmiştir (45). Yine yapılan çalışmalarda ötopik endometriumdan IL-8 salgılandığı tespit edilmiştir (52). IL-8 anjiogenezis ile korelasyon göstermektedir (50). Erken dönemde anjiogenez daha fazla görülmektedir ve IL-8 endometrial hücrelerin adezyonuna da yardımcı olmaktadır (50).

Yapılan başka bir çalışmada da endometriozis ile anjiogenetik aktivite arasında korelasyon bulunamamıştır (50).

3.9.İnterlökin-10:

Endometriozisin erken evresinde yüksek olarak tespit edilmiştir (45).

IL-10 makrofaj aktivitesini artırır (47). IL-6 ve IL-10'un endometriozisli kadınlarda immün sistem regülasyonunu bozduğu iddia edilmektedir. IL-10 artışı ile supreser T hücreler azalmakta, bu da immün sistemin zayıflamasına yol açmaktadır (47). Oluşan immün sistemdeki defekt ile retrogard akım ile gelen endometrial hücrelerin batın içinde sağkalım şansı artmakta, bunun da endometriozisin patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir.

IL-10'un endometrioziste yükselmesi halen tartışmalıdır. McLaren ve arkadaşlarının çalışmasında endometriozisli hastalarda peritoneal sıvıda IL-10 seviyesinde bir fark izlenmemiştir (45). Yine babunlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada da IL-10 seviyesinde değişiklik saptanmamıştır (36). Wu ve arkadaşlarının raporlarında da IL-6 ve IL-10 seviyelerinde endometriozisli hastalarda bir değişiklik saptanmamıştır (45).

Yapılan başka bir çalışmada ise endometriozisli hastalarda IL-10 gen polimorfizimi ile endometriozisin ilişkili olduğu belirtilmektedir (11).

Yüzeyel ve derin yerleşimli endometriozisin sitokin düzeyleri arasında hem kanda hemde PF'de anlamlı fark yoktur (47).

3.10.Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α):

TNF- α invitro olarak fibroblast T hücreler, B hücreler, endometrial adeno kalsinom hücrelerinden salgılanır (37). TNF- α 'nın endometriozisin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. TNF- α makrofajların aktivitesini ve migrasyonunu artırır (45). Endometriozisin patogenezinde yer aldığı düşünülen anjiogenezisi direkt yoldan ve VEGF salınımını artırarak indirek yoldan arttırdığı gösterilmiştir (45). Endometriozisli kadınlarda VEGF'nin serum düzeyinin TNF- α düzeyi ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (53). Kültür ortamında TNF- α 'nın endometrial hücrelerin mezoletyal hücrelere yapışmasını arttırdığı gözlenmiştir (37).

TNF- α 'nın yapılan çalışmalarda endometriozisli hastalarda peritoneal sıvıda arttığı bulunmuştur (36,53). Endometriozisli hastalarda peritoneal sıvıdaki TNF- α artışının, endometriozisin evresi ile koreleasyon gösterdiği bulunmuştur (37).

Endometriozis oluşturulmuş rat modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın patogenezinde yer alabileceği ve binding protein 1 (rhTBP-1) ile endometriozisin tedavi edilebileceğine yönelik kanıtlar elde edilmiştir (37). Aynı zamanda TNF- α , IL-8 salınımını arttırmakta bu da endometrial stromada proliferasyona sebep olmaktadır (37).

3.11.Intersellüler Adhesion Molekülü 1 (ICAM1):

İmmünolojik reaksiyonlarda hücre-hücre adezyonunu düzenler. Endometriozis patogenezinde NK ile endometrium hücreleri arasındaki adezyonu engeller, böylece endometriozisin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir. Lezyonların başlamasında ve devamlılığında görev alır. Endometriozisli hastalarda ICAM-1 miktarının arttığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda ICAM-1'in hastalığın progresyonunu artırdığı tespit edilmiştir

(37). Özellikle ilerlemiş endometriozis hastalarının serumlarında ICAM-1 seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (37).

3.12.Monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1):

Makrofajların kemotaktik aktivitesini artırır (37). MCP-1 hem kemotaktik hemde monositleri aktive edici bir faktördür (29). Endometriotik hücreler, fibroblastlar ve lenfositler tarafından salgılanır (37). Endometriozisli hastalarda peritoneal sıvıda ve periferik kanda konsantrasyonu yüksek olarak bulunmuştur (27,37,54). Gonadotropin tedavisi alan endometriozis hastalarında MCP-1 düzeyi düşük bulunmuştur (37).

İnsan endometriumu MCP-1 salgılar ve salınımın IL-1, TNF- α , trombosit kaynaklı büyüme hormonu (PDGF) ve interferon- γ tarafından hücre kültüründe regülasyonunun sağlandığı gösterilmiştir (37). MCP-1 salınımı endometrial hücrelerden sitokinler ile aktive olur, ama sadece endometriozislilerde bu böyledir, endometriozis olmayanlarda bu durum olmamaktadır (37).

MCP-1 sadece makrofajarı ve onların sekresyonlarını artırarak değil, direk endometrial proliferasyonu artırarak da etki gösterir (37).

3.13.VEGF(Vasküler endotelial büyüme faktörü):

VEGF potent bir anjiogenetik faktördür. Ötopik endometrium, ektopik endometriotik dokular ve peritoneal sıvı içindeki makrofajlar tarafından üretilir.

Endometriozis lezyonunda ve çevresinde anjiogenezde bir artma gözlenmektedir. Bu artıştan sorumlu tutulan major etkenlerden biride VEGF'dir. İmplantasyon ve sonrasında angiogenetik faktörlerin endometriozis üzerine etkili oldukları gösterilmiştir (55). VEGF'nin endometriozisin etyolojisi ve devamlılığının sağlanmasında görev aldığına dair kanıtlar mevcuttur (35). Endometriozis lezyonları oluşturulduktan sonra da anti-anjiogenetik tedavi ile lezyon sayısında azalma izlenmiştir (56,57).

Bu çalışmalar bize anjiogenetik ajanların endometriotik dokunun oluşmasında ve devamlılığının sağlanmasında görev aldığını göstermiştir. VEGF endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvılarında artmakta ve evre ile koreleasyon göstermektedir (37). Endometrioziste inflamasyonla ilişkili olarak artan VEGF konsantrasyonu patogeneizde rol alıyor olabilir (35).

GNRH agonistleri ile tedavi sonrasında VEGF konstantarasyonunda beligin bir düşüş olmaktadır (45). VEGF reseptörlerinin immünpurified antibody (anti-Flk1 antibody) ile bloke edilmesi ile endometriozisli rhesus maymunlarında endometriozis oluşumunda azalma izlenmiştir (49).

Yapılan çalışmalarda VEGF salınımını TNF- α , İnterlökin 1 α gibi sitokinlerin arttırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da TNF- α 'nın VEGF'nin mRNA'sının oluşumunu arttırdığı gösterilmiştir.

3.14. RANTES:

1990 yılının başında Schallet ve arkadaşları tarafından bulunmuştur. Monosit, makrofaj, T-lenfosit, eozinofillerin aktivasyonunda görev alır. Endometriozisli hastalarda rolü tam belli olmamakla beraber, endometriozisli hastalarda yapılan çalışmada peritoneal sıvı konsantrasyonun da artış tespit edilmiştir (58).

3.15.İnsulin Benzeri Büyüme Faktör (IGF):

IGF mitogenik etkiye sahiptir. Birçok dokunun büyümesinde görev alır (37). Endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında yapılan çalışmada IGF-1'in düzeyinin anlamlı oranda arttığı tespit edilmiştir (37).

IGF binding protein 2 ve 3'ün yapılan çalışmalarda endometrioziste azaldığı tespit edilmiştir. Ektopik endometrium dokusunda yapılan immünohistokimyasal çalışmada IGF reseptör ve peptitleri tespit edilmiştir (37). Endometrium hücre kültüründe IGF'nin mitogenetik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (48).

3.16.Epidermal Büyüme Faktörü (EGF):

EGF'nin endometrium için mitogenik etkisi vardır (37). Yapılan araştırmalarda endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında EGF düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir (37). Peritoneal sıvıda epidermal büyüme faktörü (EGF) konsantrasyonu menstrual siklus dönemi ile ilişkili olarak bulunmuştur. En yüksek düzeyine luteal fazda ulaşmaktadır (37). Bazı raporlar ise endometizisli hastalarda EGF seviyesinin değişmediğini ileri sürmektedir (37).

EGF'nin patogenezdaki rolü tam belli olmamakla beraber, östrojenin endometrium üzerine proliferatif etkisinin özellikle EGF gibi büyüme hormonlarınca ayarlandığı düşünülmektedir. EGF endometriozisli kadınların ektopik endometriyumlarının gland ve stromalarındaki reseptörlerinin yapımında görev almaktadır (37).

3.3.17.Fibroblast Büyüme Faktörü (β FGF):

β FGF angiogenetik bir proteindir. Endotelial kapillerlerde mitogenik etkisi vardır. İnvitro ve invivo yapılan çalışmalarda anjiogenetik etkisi bulunmuştur. Östrojen etkisi ile endometrial hücrelerden β FGF salınımı artarken progesteron etkisi ile azalır (37).

β FGF endometrial glandlarda bulunur ve stroma hücre kültürü için mitogeniktir (37).

3.3.18.Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör(M-CSF):

M-CSF endometriozisli hastalar da peritoneal sıvıda yüksek olarak bulunmuştur. Endometriozisli hastalarda peritoneal sıvıda konsantrasyonu makrofaj konsantrasyonu ile korelesyon gösterir (37).

M-CSF endometrium dokusunun proliferasyonunu regüle ediyor olabilir (37).

3.3.19.Büyüme faktörü beta (TGF- β):

TGF- β bilinen en potent kemotaksise neden olan maddedir. Fibrozis ve angiogenezi de artırır (29). İmmünolojik olarak T-lenfosit, B-lenfosit ve NK hücrelerinin fonksiyonlarını baskılar (37).

TGF- β 'nın endometrioziste konsantrasyonu ve aktivitesi artar (37). TGF- β konsantrasyonu evre ile ilişkilidir. Evre 3-4'te en yüksek konsantrasyona sahipken, evre azaldıkça konsantrasyon düşer.

Endometriozisli hastalarda GnRH tedavisinin ardında peritoneal sıvıda da konsantrasyonun azaldığı tespit edilmiştir (45).

3.3.20.PATOGENEZ ÖZET:

Endometriozisin etyolojisi tam açıklık kazanmamıştır. Etiyolojiyi bir tek teori ile açıklamak imkansızdır. Endometriozisin etyolojisinde birçok faktörün yer aldığı, endometriozisin yukarıda anlatılan teorilerin bir kombinasyonu ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

4.TEDAVİ:

Endometriozisli bir hastada çok çeşitli semptomlar görülebilir. Bunlar içerisinde özellikle ağrı ve infertilite tedavi gerektirir. Tedaviye başlamadan önce hastalık sınıflandırılmalı ve tedavi planlanmalıdır. Tedavi planı yapılırken hastanın yaşı, fertilitate arzusu, hastalığın şiddeti, primer veya rekürren endometriozis olup olmadığı ve semptomları göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavide aşağıdakilere önem verilmelidir:

- 1.Ağrıyı azaltmak
- 2.Gebelik şansını artırmak
- 3.Maligniteyi ekarte etmek
- 4.Nüksü mümkün olduğu kadar geciktirmek (61)

Buna göre endometrioziste tedavi yöntemleri 4 ana grupta toplanabilir:

*Gözlem tedavisi

- *Medikal tedavi
- *Cerrahi tedavi
- *Kombine tedavi (cerrahi+medikal)

4.1.Gözlem Tedavisi:

Bu tedavi yalnızca minimal ve hafif endometriozisi olan, kısa infertilite süresine sahip (<4 yıl) ve çocuk arzusu olan kadınlarda kullanılmalıdır (6). Minimal ve hafif endometrioziste, hiçbir tedavi verilmeden elde edilen gebelik sonuçları, medikal tedavi sonrası elde edilen gebelik oranlarıyla aynıdır . Minimal ve hafif endometriozisin laparoskopik tanısını takiben %37,4'e varan gebelik oranları bildirilmiştir (61). Minimal ve hafif endometrioziste, infertil kadınlarda medikal tedaviye geçmeden önce 6-9 ay beklemek uygun olacaktır. Tanısal amaçla yapılan laparoskopi sırasında kromopertübasyonla tüplerin yıkanması, gebelik oranını arttırıyor gibi görünmektedir.

4.2. Medikal Tedavi:

Endometriotik implantların çoğunda östrojen, androjen ve progesteron reseptörleri bulunur. Bu reseptörlerin uyanması ile endometrioziste hormonal tedavi mümkün olmaktadır. Endometriotik implantlar hormon tedavisine endometrium gibi yanıt verirler. Bununla birlikte implantların %5 kadarı hiçbir steroid reseptörü içermez ve hormonal tedaviye dirençlidir (61). Östrojen implantların büyümesini uyarır, androjen ise baskılar. Androjenik özellikleri olan progesteronlar endometrioziste gerilemeye yol açarlar. Sadece medikal tedavi ile hastalığın şiddetine bağlı olarak %29,2'den %47'ye varan gebelik oranları bildirilmiştir (61).

Hormonal tedavi uzunca süredir endometriozisin ana medikal tedavisini üstlenmiştir. 1940 ve 1950'li yıllarda di-etilstilbestrol ve metil-testosteron tedavide kullanılmıştır. Yan etkilerinin fazlalığı bu ilaçların kullanımını engellemiştir. 1960'da progesteron ya da kombine östrojen-progesteron tedavileri ile yalancı gebelik durumu oluşturulmuş, 1970'de

danazol kullanıma girmiş ve sonraki yıllarda da GnRH agonistleri tedavi alternatifi olarak sunulmuştur. Son dönemlerde de GnRH antagonistleri ve anti-progesteronlarla iyi sonuçlar bildirilmiştir.

Medikal tedavi sonucunda üreme hormonları baskılanır, endometriotik lezyonlar geçici olarak inaktive olur. Tedavi kesilince lezyonlar ve semptomlar hızla geri döner (61)

Hormonal süpresyon amacıyla kullanılan ilaçlar şöyle sıralanabilir.

4.2.1.Danazol:

İlk defa 1971'de Greenblatt tarafından klinikte kullanılmıştır (61). Ama artık çok sık kullanılan bir ilaç değildir. Bunun nedeni diğer ilaçlardan üstünlüğünün olmaması ve yan etkilerinin %85 hastada görülmesidir.

Danazol zayıf bir androjeniktir. 17- α ethinil testesteronun izoksazol derivesidir.

Etki mekanizması:

- 1.Hipotalamustan gonadotropin salınımını engeller.
- 2.Over seviyesinde steroidogenik enzimleri inhibe eder. Hipoöstrojenik bir ortama sebep olur.
- 3.Androjenik etkisiyle endometriotik dokuların gelişimini engeller.
- 4.Seks hormon bağlayıcı globulin'e (SHBG) bağlanarak testesteron ve kortizolün serbest formunun artışına sebep olur.

Danazolün dozu günde 200-800 mg'dır. Tercih edilen doz yan etkiler nedeniyle genellikle 400 mg'dır (61). Terapotik etkisi amenorenin ortaya çıkması ile belirlenir. Ancak bu rezolüsyon olduğunu göstermez. Serum östradiol seviyesi takip edilir. Östradiol seviyesi 20-40 pg/ml'nin altında tutulmalıdır. 400 mg/gün'ün altındaki dozlarda siklik menstrüel kanamalar hatta gebelik meydana gelebilir. Ortalama kullanım süresi 6 aydır (61).

Danazol endometriozisi durdurur, fakat ortadan kaldırmaz. Hafif endometriozis tedavisinde yetersizdir. İlaç kesildikten 6-12 ay sonra %51 vakada rekürrens görülebilir. Tedavi sonucunda klinik semptomlarda %90

gerileme saptanır. Danazol tedavisinden sonra %28-72 oranında gebelik bildirilmiştir. Tedaviyi kısıtlayan en önemli etken tedavi sırasında görülen yan etkileridir. Yan etkileri akne, ciltte yağlanma, seste kalınlaşma, iştah, kilo artışı, ödem, göğüslerde küçülme, kas kramplarıdır. Yan etkilerin birçoğu geri dönüşümlüdür, ancak ses kalınlaşması tedavi sonrasında düzelmeyebilir.

4.2.2. GnRH Agonistleri:

Endometrioziste tamamen kür sağlamamakla birlikte etkisi kanıtlanmış en etkili medikal ajandır.

Hipogonadotropik, hipoöstrojenik bir tabloya yol açarlar, bu medikal kastrasyon olarak isimlendirilir (61). Gonadotropinlerin hipofizden salınması için pulsatil GnRH uyarısı gereklidir. Buna karşıt olarak GnRH'un sürekli olarak verilmesi, hipofizdeki GnRH reseptörlerinin uyarılmasını azaltır. Bu etkiye Down Regülasyon denilmektedir. Bu etki sayesinde gonadotropin salınımı ve dolayısıyla ovaryan steroid yapımı baskılanmış olur. Östrojen desteğinden yoksun kalan endometrium ve endometriotik odaklar atrofiye gider.

Doğal GnRH bir dekapeptittir ve endopeptidazlarla parçalanır. Yarı ömrü 2-8 dakikadır. Sentetik analoglar ise bu enzime dayanıklıdır ve aktiviteleri daha fazladır. Oral olarak kullanıldıklarında parçalandıkları için uygulamada subkutan veya intranazal yol tercih edilir.

Tedavinin başlangıcında agonistik etki nedeniyle gonadotropin salınımı artar. Buna flare-up etki denir. Birkaç hafta içinde down regülasyon gelişir. Tedavinin başarısı oluşan hipoöstrojenizmin derecesine bağlıdır. En iyi etki estradiolün 20-40 pg/ml düzeyinde tutulması ile elde edilir. Geç luteal fazda başlamak östrojen seviyesini daha hızlı düşürür. Ancak bu dönemde başlanırsa, erken bir gebelik riskiyle karşılaşılabilir. Siklusun başlangıcında tedaviye başlanırsa, başlangıctaki agonistik etki nedeniyle istenmeden

ovulasyon indüksiyonu yapılmış olur. Bu nedenle tedavinin ilk ayında mutlaka barrier yöntemleriyle kontrasepsiyon uygulanmalıdır.

GnRH agonistlerine bağlı yan etkiler; vazomotor instabilite, sıcak basmaları, anovulasyon, amenore, lekelenme tarzı kanamalar, libido azalması, vajinal kuruluk, baş ağrısı, akne, depresyon, myalji, emosyonel labilite olarak sayılabilir. Altı ayı geçen tedavilerde osteoporoz riski artarken, lipid profili hafifçe değişebilir (61).

Endometrozis tedavisinde agonist ilaçlara östrojen, östrojen ve gestagen yada sadece gestagen eklenerek kemik minarel dansitesi kaybını engellemek mümkündür.

Osteoporoz, GnRH agonistlerinin kullanımı için kontrendikasyonları teşkil eder.

Bu tedavi ile oluşan hipoöstrojenizm diğer medikal tedavilerden fazladır. Tedavi süresi 3-9 ay olmakla beraber genellikle 6 ay önerilmektedir. Buna karşılık danazol ile yapılan karşılaştırmalarda her iki ilacın etkinliklerinin benzer olduğu ancak danazolün yan etkisinin fazla olduğu saptanmıştır (61).

GnRH agonistleri ile tedavi edilen hastalarda, tedaviden beş yıl sonra minimal hastalık için %37, şiddetli hastalık için %74 rekürrens bildirilmiştir. Tedavi sonrası, dismenore 6 ay içinde süratle geri döner, pelvik ağrı ve disparoni ise 12 aya kadar geri dönmeyebilir. GnRH agonistleri, 1cm'den büyük endometriomaların komplet rezolüsyonunu sağlayamamakta, yapışıklıkları azaltmadığı yayınlarda bildirilmiştir (61)

4.2.3. GnRH Antagonistleri:

Bunlar GnRH'un reseptöre bağlanmasını engellerler, etkileri hemen başlar ve FSH, LH seviyeleri hemen düşer. Yüksek doz GnRH verilmesi ile etkileri geri döndürülebilir. Yüksek maliyet, lokal reaksiyon ve histamin deşarji kullanımı kısıtlamaktadır.

4.2.4. Progestinler:

Gonadotropinleri baskılayarak anovulasyon ve hipoöstrojenik duruma yol açarlar. Endometrial implantları önce desidualize edip sonra atrofiye olmasına sebep olurlar. Diğer ilaçlar da olduğu gibi lezyonların komplet rezolüsyonu %50 civarındadır ve yapışıklıklara etki etmemektedir (61)

Endometriozis tedavisinde kullanılan progesteronlar (61)

*Medroksiprogesteron asetat (30 mg/gün oral, 100-200 mg/ay IM)

*Noretisteron / Noretindron

*Megestrol asetat

*Didrogestron

*Levonorgestrel olarak sayılabilir.

Depo medroksiprogesteron asetat ile yapılan çalışmada, üç ayda 1 kez 150 mg, 1 yıl süresince orta ve şiddetli endometriozisli kadınlara ilaç uygulanmış, 1 yıl sonunda %72 oranında ağrı şikayetlerinin gerilediği tespit edilmiş. Tedavi kesildikten sonra %18 vakada 11 ay sonra, %42 vakada da 2 yıl sonra rekürrens izlenmiştir (61)

Progestasyonel ilaçlarla tedavi ile endometriozis şikayetleri geriler ancak infertilite tedavisinde etkili değildir. Gebelik oranlarını artırmaz.

4.2.5. Gestrinone:

Bir 19-nortestosteron türevi ve uzun etkili anti-progesteron ajandır. Anti-progestajenik, anti-östrojenik, anabolik ve androjenik etkileri vardır. Androjenik yan etkileri danazol kadar sık görülmez. FSH ve LH'yı baskılar. 6-8 ay boyunca, haftada 2 kez 2.5-5 mg kullanılabilir. Oral yoldan kullanılır. Semptomatik yakınmalarda tama yakın iyileşme sağlanmaktadır. Ovülasyonu inhibe etmemektedir. İnfertilite tedavisinde başarısız bulunmuştur (61,73)

Bu ilaç avrupada onaylanmış ancak USA'da FDA onayı alamamıştır.

4.2.6.Oral kontraseptifler:

Gebelik sırasında endometriozis lezyonlarında gerileme, semptomlarda azalma veya iyileşme görülmüştür. Bu noktadan hareketle ilk defa 1956'da Wistner oral kontraseptifleri kullanarak yalancı gebelik ortamı oluşturmuştur. Daha sonradan yaygınlaşan bu yöntem, yalancı gebelik rejimi adı verilmiştir. Bu rejimde, oral kontraseptiflerin gonadotropinler üzerine olan baskılayıcı etkileri ile oluşan anovulasyon sonucu, endometriotik dokularda desidualizasyon ve atrofi amaçlanmaktadır. Siklik yerine, devamlı kullanım tedavide daha etkili olmaktadır. Tedavi sonrası gebelik oranları %40-50 arasındadır (61). Tedavide önerilen süre 6-12 aydır. Oral kontraseptiflerin kontrendike olduğu bilinen durumlarda, diğer tedavi alternatiflerine yönelmek gerekir (6).

4.2.7. Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAID):

NSAID'nin anti-inflamatuar, antipiretik ve analjezik etkileri vardır. Endometrioziste öncelikli olarak pelvik ağrının giderilmesinde görev alırlar.

4.3.Cerrahi Tedavi:

Medikal tedavinin endikasyonları, minimal ve hafif endometriozisli hastalarla ve kombine tedavi uygulanan hastalarla sınırlı kalırken, cerrahi yöntemler daha sık evre III-IV hastalarda kullanılmaktadır.

Cerrahi, endometriozisin hem tanı hem de tedavisinde uygulanır. Girişim endometriozisin evresine, hastalığın yerleşimine ve hastanın çocuk isteğine göre seçilir. Cerrahinin amaçları şöyle sıralanabilir (56).

- *Semptomları gidermek
- *Fertilite sağlamak
- *Endometriotik implantları yok etmek
- *Maligniteyi ekarte etmek
- *Hastalığın rekürrensini engellemek veya geciktirmek.

Buna göre uygulanacak cerrahi tedaviler sınıflandırılabilir.

4.3.1. Konservatif Cerrahi:

Burada temel amaç endometriotik odakların hepsinin destrüksiyonu veyaj ortadan kaldırılması, adezyonların giderilmesi ve normal anatomik yapının oluşturulmasıdır. Bir diğer hedef ise bu adezyonların tekrar oluşmasını ve endometriozisin rekürrensini önlemektir (6).

Konservatif cerrahide sıklıkla seçilen yöntem laparoskopidir. Laparoskopi:

*3-6 ay medikal tedaviye rağmen ağrı şikayeti gerilemeyen

*Endometrioma olabilecek adneksiyal kitlesi olan hastalarda endikedir.

Özellikle rekto-vajinal endometriozislerde medikal tedavi başarı oranı yok denecek kadar azdır.

4.3.2.Radikal Cerrahi:

Hastanın uterusu, overleri ve endometriozis implantlarının alınmasıdır (6,61). Bugün için fertilitisini tamamlamış, tedaviye yanıtız ağırları olan ve konservatif cerrahinin başansız olduğu hastalarda uygulanır. Definitif cerrahi, medikal tedaviye kıyasla ağrının hızlı ve uzun vadeli tedavisini sağlar.

Bilateral ooferektomi sonrası östrojen ile hormon replasmanı gereklidir. Bu hastalarda rezidüel endometriozisin yenilenerek büyüme riski ihmal edilebilir düzeydedir. Bu riski daha da düşürmek için, cerrahi sonrası 3 ay kadar hormon replasman tedavisi ve tedaviye progesteron eklemek gerekir.

Eğer tek bir over bırakılırsa, semptomların rekürrensi tedaviden 3 yıl sonra %13, beş yıl sonra %40 civarındadır. Bu durum %25 civarında tekrar cerrahi girişim gerektirir (6).

4.3.3.İnfertilitede Cerrahi Yaklaşım:

Bu konuda yapılan birçok çalışmaya rağmen halen endometrioziste cerrahi tedavinin infertilite üzerine etkisi tam olarak belirlenememiştir.

Özellikle eski yayınlar endometriozisli hastalara uygulanan cerrahi tedavi sonrasında fertilitenin arttığı görüşlündeyken, yeni yayınlarda cerrahinin fertilitayı artırmadığı görüşü hakimdir (62). Evre 1-2 endometrioziste rezeksiyon ve ablasyonun gebelik şansını artırdığı yayınların (63) aksine rezeksiyon ve ablasyonun fertilitayı artırmadığı bildiren yayınlarda mevcuttur (62).

Yapılan bir çalışmada evre 3-4 olan 309 infertil hastaya yapılan laporoskopik CO2 lazerle ablasyon, operatif laparoskopik koterizasyon, laparotomi ve etkin adezyolizis sonrası 36 aylık süreçte gebelik oranları %32–41 olarak bulunmuştur (63). Bu çalışmanın aksine evre 3-4 endometrioziside cerrahinin fertilitayı artırmadığı ancak kitle lezyonların malignite olasılığını ekarte etmek ve hastanın ağrı şikayetini geriletmek için cerrahi uygulanabileceği görüşünde olan yayınlarda mevcuttur (62). Özellikle rekto-vajinal endometriozisin cerrahi tedavisinin fertilita üzerinde etkili olmadığı ancak tedavi sonrası ağrı şikayetinin gerilediği bildirilmiştir (62).

4.3.4. Kombine Tedavi:

Cerrahi tedavi öncesinde veya sonrasında medikal tedavi uygulama prensibine dayanır. Preoperatif tedavinin amacı, ileri evre hastalıkta vasküler ve nodüler boyutta azalma sağlayarak cerrahi tekniği kolaylaştırmak (61), postoperatif adezyon ve nüksleri azaltmak ve cerrahi ile gebelik denemesi arasındaki süreyi kısaltmaktır. Konservatif cerrahi sonrası ilk 6-12 ay da en yüksek gebelik oranları elde edilmektedir (61).

Postoperatif medikal tedavide ise amaç cerrahi sonrası kalan lezyonların temizlenmesidir. Ancak bu uygulama postoperatif dönemde ovulasyonu baskılayacağından fertilitayı geciktirmektedir. Cerrahi ve GnRH-analogları ile tedavi sonrasında 10-12 ay gebelik oluşmazsa tekrar operasyon yerine hastalar yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmelidir.

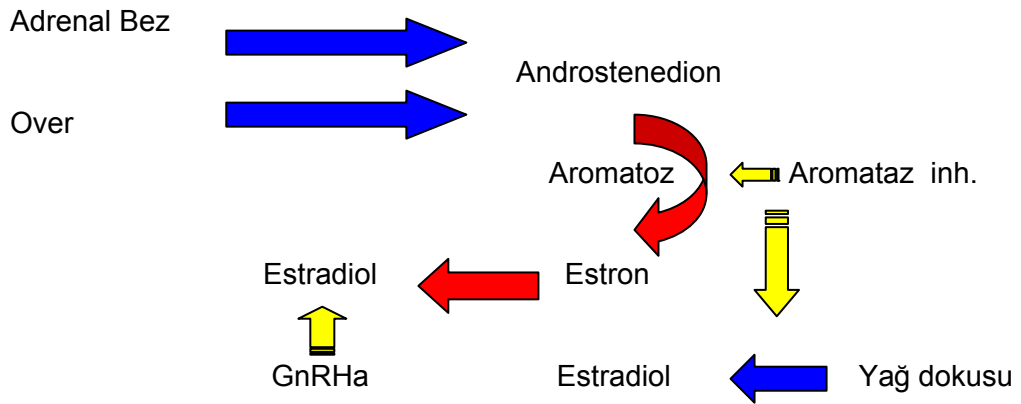
Reoperasyon sonrası gebelik oranları %24,4 iken, yardımcı üreme teknikleri sonrası gebelik oranları %69,9'dur (61).

5.TEDAVIDE YENİ GELİŞMELER:

Son 25 yıldır endometriozisin patogenezinde moleküler ve hücresel birçok keşifler yapıldı. Eski tedavi yöntemlerinin çoğu endometriozisin semptomlarına yöneliktir. Yeni tedavi yöntemleri ise semptomlara değil hastalığın patogenezinin hedef almaktadır.

5.1.Aromataz İnhibitörleri:

Endometriozisin gelişmesinde en önemli stimulan östrojendir. Östrojen yokluğunda Endometrioziste gerileme görülmektedir. Aromataz P-450 enzimi östrojen sentezinde hız sınırlayıcı enzim olarak görev yapmaktadır.



Şekil 2. Aromataz inhibitörlerinin östrojen sentezi üzerine etkisi

Bu enzim 19 karbonlu steroidler olan androstenedion ve testosteronu estron ve estradiole çeviren enzimdir (56). Reprodüktif çağda kadınlarda aromataz enzim aktivitesi özellikle ovaryan lokalizasyonda yer almakta, myometrial ve endometrial aromataz aktivitesi izlenmemektedir (56). Noble ve arkadaşlarının çalışmasında endometriotik lezyonlarda aromataz P-450 tespit edilmiştir. Bu sayede de endometriotik dokularda estrojen sentezinin

olduğu gösterilmiştir (17,56). Fang ve arkadaşlarının (56) çalışmasında da endometriozisli fare modelinde ektopik endometrium dokusunda P-450 geni ve aromataz enzim aktivitesi tespit edilmiştir. Aromataz enzimini bloke ederek estrogen sentezini engellemek endometriozis tedavisinde bir yol olabilir.

Anastrozole ve letrozole birer aromataz inhibitörü ve postmenopozal meme kanserli hastalarda kullanılmaktadır. Endometrioziste ise kullanımı şu an için sınırlıdır.

Aromataz inhibitörleri kemirgenlerde oluşturulan endometriozis modelinde test edilmiştir. Fadzole hydrochloride (CGS 6949A) (56) veya YM511 (56) endometrioziste doza bağlı olarak gerileme oluşturulabilmiştir.

Bir aromataz inhibitörü olan anastrozole'ün 1mg'dan, günde 1 kez, 9 ay boyunca postmenopozal endometriozisli kadınlara verilmesi sonucunda, ağrıda belirgin düzelme ve vajinal endometriotik nodüllerde belirgin bir küçülme izlenmiştir (56). İlacın bu etkisi daha sonra reproduktif çağıdaki kadınlarda da kanıtlanmıştır. Ailawadi ve arkadaşlarının çalışmasında da letrozole (2,5 mg/gün 6 ay) ve norethindrone acetate kullanımının laporoskopik görülebilen endometrial odakların ve ağrı septomlarının azalmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (56). Shippenet ark. çalışmalarında anastrozole ve rofecoxib kullanmışlar bu sayede de ağrının ortadan kalkma süresi azalmıştır (56). Soysal ve arkadaşlarının çalışmasında 6 ay süresince anastrozole (1 mg/gün) ve goserelin, kontrol grubu olarak ise sadece goserelin kullanılmıştır (56). Sonuçta septomların rekürrens oranı azalmış ve ağrısız geçirilen süre artmıştır.

5.2. Progesteron Antagonistleri:

5.2.1. Mifepristone (RU 486):

RU 486 progesteron ve glukokortikoid reseptörlerine yüksek afinitesi olan bir steroiddir. İnsan endometrium hücrelerine direkt inhibitör etkisi vardır (56). Buna ek olarak hem estrogen hemde progesteron reseptörlerinin

ekspresyonunda down regülasyon yaparlar, bu etkisi hem ötopik hemde ektopik endometriumda mevcuttur (56). Bax salınımını artırarak ve de bcl2 down regülasyonu yaparak hücreleri apopitozise yönlendirir.

Endometriozisli fareler üzerinde RU 486 ile yapılan bir çalışmada endometriotik implantları küçülttüğü saptanmıştır (64). Bunun aksine yapılan başka bir çalışmada, endometriozisli ratlarda 8 haftalık tedaviye rağmen implant boyutlarında gerileme olmamıştır.

RU-486 100 mg/gün dozda 3 ay verilerek, pelvik ağrı azaltılabilir. Endometrioziste belirgin bir gerileme olmamakla beraber, 50 mg/gün'den 4 haftalık tedavide pelvik ağrıyı çok hızlı olarak azaltmaktadır. Gelecekte tedavi seçenekleri arasında önemli yer alma olasılığı vardır (61).

Mifepristone anti-glukokortikoid bir ajan olduğu için uzun süreli kullanımda hastalarda hipoadrenalinemiye sebep olabilir. Bu yan etki 200 mg/gün dozu aşıldığında görülmektedir.

RU-486'yı kadınlarda endometriozis tedavisinde kullanmak için elimizde yeterli miktar ve nitelikte çalışma bulunmamaktadır. Bu yüzden RU-486 ile daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.2.2. Onapristone ve ZK 136799:

İki ilaçta çalışma aşamasında olan ilaçlardır. Endometriozis oluşturulmuş ratlarda yapılan çalışmalarda progesteron antagonisti etki gösteren bu maddeler, endometriotik lezyonlarda anti-proliferatif etki gösterirken ötopik endometriumda etki göstermemektedir.

5.3. Selective Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRMs):

Asoprisnil (J867), J956 ve J912 hedef doku üzerinde parsiyel agonist etkiye sahiptir (56). Östrojen'e dayalı endometrial büyümeye sistemik etkisi olmaksızın geri dönüşümlü amenore yaparak etki ederler (56). Buna ek olarak prelinik çalışmalar göstermektedir. SPRMs'leri pelvik ağrıda görev alan uterin prostaglandineri de kontrol etmektedir

Asoprisnil ilk bulunan ve endometriozis tedavisinde klinik çalışma yapılan SPRMs'dir. Hem progesterin hemde anti-progesterin etkisi vardır. Maymunlarda yapılan çalışmalarda SPRMs'nin menstrüel siklusu ve endometrial büyümeyi baskıladığı saptanmıştır (56).

Son çalışmalarda Asoprisnil için 3 güvenli ve etkili doz belirlendi (5-10-25 mg/gün 3 aylık tedavi). Bu üç dozda da anlamlı oranda dismenore ve pelvik ağrı azalırken yan etki açısından önemli bir risk artışı saptanmamıştır (56).

5.4. İmmünmodülatör Ajanlar:

Endometriozisin patogeneğinde immün sistemin önemli olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden endometriozisin tedavisinde immünmodülatör ajanların kullanılabileceği düşünülmektedir.

5.4.1. Pentoksifilin:

Pentoksifilin immünmodülatör bir ilaçtır. Metilksantin türevidir. Klinikte uzun yıllardır periferik damar TNF- α 'nın hastalıkları tedavisinde kullanılmaktadır. İnflamatuar modülatörlerin üretimi, immün hücrelerin affinitesi ve inflammatuar stimülüsler üzerine etkilidir. Pentoksifilin, TNF- α etkinliğini ve üretimini bloke ettiği gösterilmiştir. TNF alfa'nın ise direkt ve VEGF üretimini arttırarak anjiogenezisi artırdığı gösterilmiştir. Bu bulgulardan yola çıkarak Pentoksifilin'in endometriozis tedavisinde etkili olacağı düşünülmektedir (65). Buna ek olarak pentoksifilin endometrioziste peritoneal artış gösteren inflammatuar hiperaktif hücrelerin immün modülasyonunu sağlayarak endometriozisin tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir (56). Yapılan çalışmalarda endometriozis oluşturulmuş ratlara pentoksifilin uygulanarak endometrioziste anlamlı oranda gerileme saptanmıştır (65,56). Pentoksifilin avantajı ovulasyonu inhibe etmemesidir.

Pentoksifilin endometriozis tedavisinde kullanılabileceğini gösteren randomize insan üzerinde yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır

(66,67).Yapılan çalışmalarda endometriozisin cerrahi tedavisi sonrasında uygulanan pentoksifilin, gebelik oranlarını artırdığı, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir (68). İnfertiliteye etkisi açısından bu çalışmayı destekleyen başka bir çalışmada 60 vakaya 800 mg/gün dozundan 12 ay boyunca pentoksifilin ve plasebo uygulanmıştır. Sonuçta infertile üzerine pentoksifilin anlamlı oranda etkili olmadığı saptanmıştır (56).

Çalışmalarda endometriozisli hastalarda pentoksifilin kullanımı ile pelvik ağrının gerilediği gösterilmiştir (66).

5.4.2. Loxoribine:

İmmünmodülatör bir ajandır. NK hücrelerinin aktivitesini stimüle ettiği rapor edilmiştir (56). Yapılan bir çalışmada ratlarda oluşturulan endometriotik implantlarda hem epithelial hemde stromal komponentte gerileme oluşturduğu tespit edilmiştir (56).

5.4.3. Interferon alfa 2b:

Hayvan modeli ve invitro çalışmalar, Interferon α -2b'nin endometriozisde yararlı etkiye sahip olduğu yönünde sonuçlar vermektedir. Yapılan çift kör randomize bir çalışmada intraperitoneal veya subkutan uygulanan INF α -2b'nin deneysel olarak oluşturulan endometriozisde regresyon sağladığı gösterilmiştir (44). Hücre kültüründe de INF α -2b'nin endometrial hücrelerin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (56).

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar mevcuttur. Yapılan ilk çalışmada, laparoskopik uygulanan intraperitoneal INF α -2b sonrası hastalarda anlamlı oranda pelvik ağrısında hastalığın evresinde ve CA 125 düzeyinde gerileme izlenmiştir (56).

5.4.4. TNF- α Inhibitörleri:

TNF- α proinflamatuvar bir sitokindir. En önemli kaynağı makrofajlardır. IL-1, IL-6 gibi sitokinlerinin salınımına sebep olur. Endometriozisin

patogenezide yer aldığı düşünülmektedir. Bu yüzden TNF- α 'nın miktarının ayarlanması veya baskılanması endometriozis üstünde etkili olacağı düşünülmektedir.

TNF- α 'nın etkilerini baskılamak için ya salınımının azaltılması ya da etki ettiği reseptörün bloke edilmesi gerekir. Pentoksifilin TNF- α salınımını azaltarak etki gösterir.

Anti-TNF- α maddeler:

*Pentoksifilin,

*Leflunomide,

*Etanercept,

*İnfliximab,

*Recombinant human TNF binding protein-1 (r-hTBP-I)'dir.

.

5.4.5.İnterlökin-12:

IL-12'nin en önemli görevi immün cevabın düzenlenmesidir. Somigliana ve arkadaşlarının endometriozis oluşturulmuş ratlar üzerinde yapılan çalışmasında uygulanan intraperitoneal IL-12 ile ektopik endometriozis odaklarının gerilediği gözlenmiştir (56).

5.5.Non-steroidal Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAID):

NSAID'nin anti-inflamatuar, antipiretik ve analjezik etkileri vardır. Endometrioziste öncelikli olarak pelvik ağrının giderilmesinde görev alırlar.

Siklooksijenaz üretiminin endometrioziste arttığına yönelik yayınlar mevcuttur (56). Siklooksijenaz Cox-1 ve Cox-2 diye ikiye ayrılır. Cox-2 ağrı oluşumunda görev almaktadır. Cox-1 ise mide mukoza bütünlüğünde, trombosit agregasyonunda ve böbrek fonksiyonlarında görev alan prostaglandinlerin arasidonik asitten oluşum aşamasında görev yapar. NSAID'lar hem Cox-1 hemde Cox-2'yi etkiler, bu yüzden bu ilaçların beraberinde mide, böbrek ve kanama bozuklukları eşlik edebilir. Buna ek olarak NSAID'lar anjiogenezisi de inhibe etmektedirler (56). Bunlarla ilişkili

olarak birçok çalışmada da Cox-2 inhibitörlerinin tümöral yapıların büyümesini azalttığı bildirilmektedir (56).

Endometriozisli ratlarda Cox-1 ve Cox-2 inhibitörü olan indometazin ile yapılan bir çalışmada endometriotik kistlerin azaldığı görülmüştür (56). Başka bir çalışmada da indometazinin endometriozisli rat modelinde fertilitiyi arttırdığı bulunmuştur (56). Bu ilaçların mide ve böbrekler üzerine yan etkilerinden dolayı yeteri kadar klinik çalışma yapılamamıştır.

Daha sonraki yıllarda bulunan selektif Cox-2 inhibitörleri ile endometriozisli ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada endometriozisli dokularda küçülme saptanmıştır (56). Rofecoxib ile yapılan bir çalışmada endometriozisli ratlarda endometriozis odaklarında belirgin gerileme izlenmiştir (56). Efstathiou ve arkadaşlarının çalışmalarında endometriozisli ratlar üzerinde celecoxib, indomethacin, naproxen, sulindac, rofecoxib ve ibuprofen gibi birçok NSAID değerlendirilmiştir. Celecoxib ve indomethacin'in endometriotik lezyonlar üzerine en etkili ilaçlar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca celecoxib endometriozisin üzerine etki ederken serum östrojen seviyesine ve menstrial sıklüse etki etmemektedir. Hull ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nimesulide kullanılmış, ancak diğer çalışmaların aksine endometriotik odaklarda sayı ve büyüklük olarak herhangi bir değişiklik izlenmemiştir (56).

Cox-2 selektif inhibitörlerinin endometriozis tedavisinde kullanılabileceği düşünülmekte, ama bu konuda yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır.

5.6.Angiogenezis İnhibitörleri:

Angiogenezis yeni kan damarları oluşması anlamına gelir ve endometriozisin patogenezinde önemli yer tutar. Transplantasyon teorisine göre peritonel kaviteye göç eden endometrial hücreler peritoneal kaviteye implante olmalı ve burada devamlılığını sağlayabilmesi için yeni kan

damarları oluşturmaldırlar. Anti-angiogenetik tedavi ile bu kan damarlarının oluşması engellenebilir ve böylelikle endometriozis tedavisi sağlanabilir.

İmmünesi baskılanmış farelerde insan endometriumu ile oluşturulan endometrioziste vasküler endotelial büyüme faktörü A inhibitörü (VEGF-A) verilmiştir. Çalışmada endometriotik dokularda angiogenezisin engellendiği belirlenmiştir (56).

İmmün sistemi baskılanmış endometriozisli farelere antihuman vasküler endothelial growth faktör-A (HuMV833), bir mantardan üretilen antibiyotik olan TNP-470, endostatin ve anginex verilmiştir. Her ikisinde de anlamlı oranda endometriotik lezyon sayısında azalma izlenmiştir (56). Mikro damarların oluşumunu inhibe etmede en etkili ajan olarak endostatin bulunmuştur. Yine VEGF reseptörlerinin immünopurified antibody (anti-Flk1 antibody) ile bloke edilmesi ile endometriozisli rhesus maymunlarında endometriozis oluşumunda azalma izlenmiştir (49).

Bu konuda yapılmış tek insan çalışması thalidomide ile yapılmıştır. Endometriozis tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Endometriozisteki etkisi yalnız anti-angiogenetik etkisi değil, aynı zamanda anti-inflamatuar etkisine de bağlı olabilir (56).

5.7.Matriks Metalloprotein İnhibitörleri:

Matriks metalloproteinler endopeptidazlardan sekrete edilir ve extrasellüler matriks ve bazal membranın yıkımından sorumludurlar. Endometriozisli kadınların endometriotik dokularında MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7 ve MMP-9 yine bunlar kadar MMP inhibitörler, TIMP-1 veTIMP-2 gibi birçok matriks metalloproteinler bulunmaktadır (56).

Yapılan çalışmada tavuk embriyosunda oluşturulan endometriozis modelinde MMP inhibitörü ile endometriozis benzeri lezyonların anlamlı oranda yok edildiği bildirilmiştir (56). Çalışmalarda MMP inhibitörlerinin endometriozisi tamamen tedavi etmediği, ancak implanatasyona engel olabileceği bildirilmektedir.

5.8. Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri:

Selektif östrojen reseptör modulatörleri (SERMs) dokularda selektif olarak agonist yada antagonist aktiviteye sahiptir. Raloksifene, postmenepozal osteoporozda kullanılan non-steroidal SERM'dir ve hayvan modellerinde endometriozis üzerine etkisi kanıtlanmıştır. Endometriozisli farelere 7-14 gün, 10 mg/kg raloksifene uygulması ile endometriozis odaklarında ağırlık ve volüm olarak azalma sağlanmıştır (56). Rhesus maymunları üstünde yapılan çalışmalarda maymunlara raloksifene tedavisi (10 mg/kg, her gün, 90 gün boyunca) verilmiştir. Sonuç olarak endometriozis odaklarında gerileme izlemiştir (56).

6.KOLŞİSİN:

Kolşisin ilk olarak 1780 yılında bulunmuştur. Nitrocholas Husson tarafından ilk defa akut gut tedavisinde kullanılmıştır. 1820 yılında ilk defa kolşisin maddesi saf olarak izole edilmiştir.

Kolşisin oral alım sonrası jejunum ve ileumdan emilir. Eliminasyonu ise safra, üriner sistem ve gastro intestinal sistem tarafından olmaktadır.

Kolşisin anti-inflamatuar ve anti-onkogen bir ilaçtır.

Etki mekanizması:

1) Mikrotübüllere bağlanarak aktivitelerini inhibe eder. Bu sebeple hücrenin proliferasyonuna, diferensiyasyonuna ve gen ekspresyonuna engel olur (70).

2) Lökositlerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) miktarının artmasına sebep olur (70).

3) E-selektin, L-selektin, vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1) salınımı ve fonksiyonunu düzenler (70).

4) Lökositlerden migrasyon, fagositoz ve sitokin salınımına engel olur (70).

5) Nötrofillerden salınan kemotaktik özelliğe sahip olan interlökin 8 (IL-8). Lökotrien B4 gibi sitokinlerin salınımına engel olur (70).

6) Fosfolipaz A2 ve siklooksijenaz -2 (COX-2)'nin salınımını inhibe eder (70).

7) IL-1'in nötrofillerden salınımını inhibe eder (70).

8) Makrofaj ve endotel hücrelerinde TNF- α reseptörleri üzerinde down regülasyon yapıcı etkiye sahiptir (70).

9) Mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe eder (70).

10) Sitokinlerin salınım ve maturasyonunu düzenler (70).

10) Makrofaj ve dendritik hücrelerin antijen sunumunu düzenler (70).

11) Kollajen aktivitesini baskılar (70).

Yan etkileri:

Gastrointestinal sistem üzerine yan etkileri mevcuttur. Bulantı, kusma yapabilir. Myopati ve nöropatiye sebep olabilir. Kemik iliği üzerine etki ederek pansitopeniye sebep olabilir. Kolşisin kullanımı sonucu oluşan hipotansiyon ve hipoksi nedeniyle de akut böbrek yetmezliği gelişebilir (71).

Endometriozisin patogeneğinde inflamasyon olduğu düşünülmektedir. Özellikle önceki çalışmalarda endometrioziste makrofaj aktivite ve sayı artışı ile sitokin konsantrasyonlarında belirgin değişiklikler saptanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak kolşisinin makrofajlar, inflamasyon ve sitokinler üzerine etki olduğu, endometriozis üzerinde tedavi edici etki gösterebileceği görüşüdeyiz.

6.SONUÇ:

Endometriozisin etyolojisi tam açıklık kazanmamıştır. Etiyolojiyi bir tek teori ile açıklamak imkansızdır. Endometriozisin etyolojisinde birçok faktörün yer aldığı, yukarıda anlatılan teorilerin bir kombinasyonu ile ortaya çıkan multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Buna bağlı olarak tedavide etyolojiye yönelik tedavi seçenekleri sunulmaktadır. Biz bu çalışmamızda endometriozisin immünolojik olarak etyolojisinde yer aldığı düşünülen makrofajların mitotik hareketlerini yok eden kolşisin ve bir immünmodülatör olan pentoksifilin kontrol ve GNRH verilen gruba göre deneysel olarak endometriozis oluşturulmuş ratlar üzerinde etkilerini araştırmayı planladık. Bu ilaçları seçmemizdeki bir başka neden de ilaçların kolay kullanılabilmesi ve uygun maliyetli olmasıdır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 27/06/2008–08/03/2009 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma öncesinde Süleyman Demirel Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulundan izin alındı. Çalışmada aynı merkezden temin edilen, toplam 40 adet Wister-Albino soyundan 16-20 haftalık, yetişkin, 234 ± 15 gr ağırlığında ratlar kullanıldı.

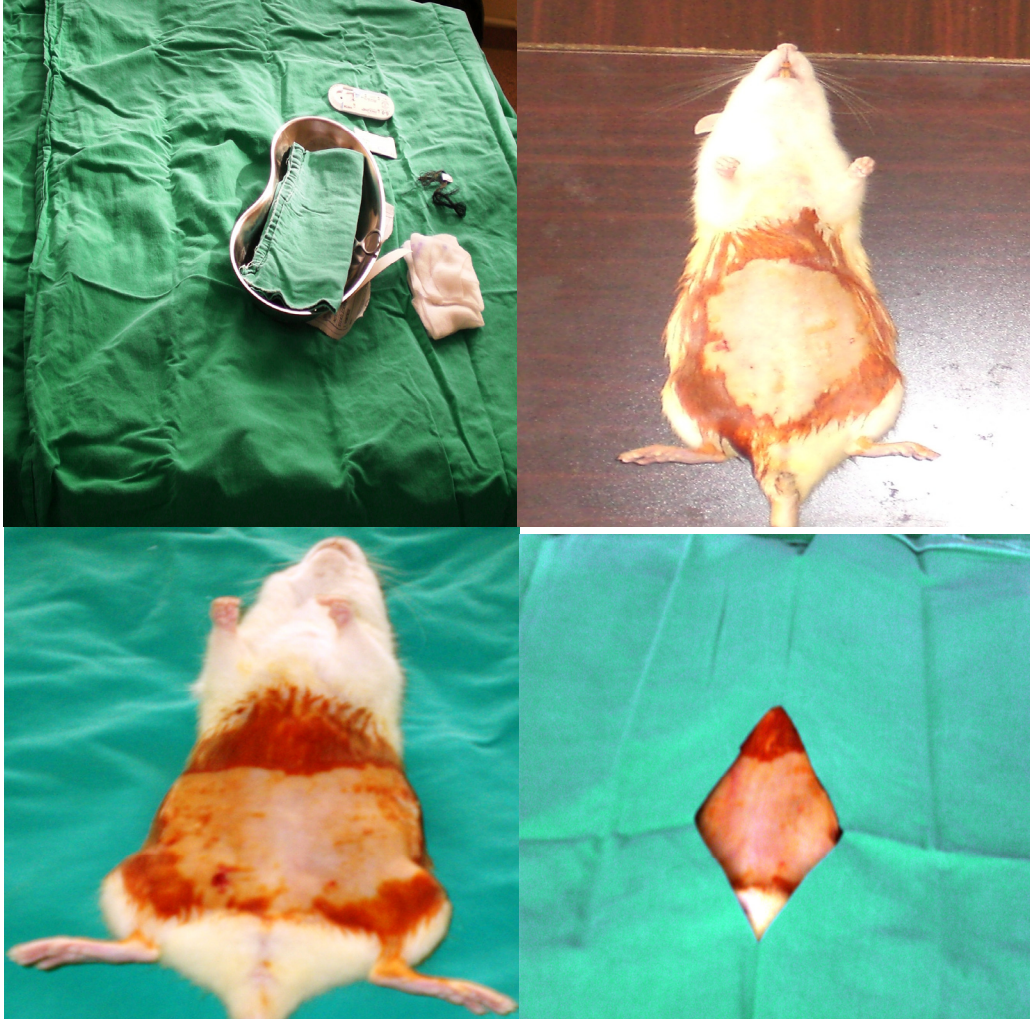
Yaşam ortamı Süleyman Demirel Üniversitesi hayvan laboratuvarında 21 ± 2 °C derecede, ortam nemlilik % 60 ± 5 oranında, gün ışığı 12 saat gündüz, 12 saat gece şeklinde düzenlendi. Hayvanlara istedikleri kadar rat yemi ve istedikleri kadar su verildi. Ortam koşulları günlük olarak kontrol edildi. Ratlar haftalık olarak tartıldı ve genel sağlık kontrolü yapıldı.

Araştırma süresince ratlara, başlangıçta 1. laparotomi ile endometrium dokusunun heterotopik implantasyonu yapıldı (72). Altı hafta sonra 2. laparotomi ile implant odakları değerlendirildi. Endometriozis oluşan ratlar körlemesine 4 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi ve tedavi verilmedi. İkinci gruba GnRH, 3. gruba pentoksifilin, 4. gruba ise kolşisin sekiz hafta süresince uygulandı. Her laparotomi sırasında ratlardan peritoneal yıkama örneği alındı. Ratlara uygulanan 3. laparotomi sonrasında endometriozis odaklarının boyutları, histopatolojik görünümleri, peritoneal yıkamalarında IL-2, IL-6, IL-8 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü. Yan etki yönünden ratların haftalık kilo takibi yapıldı ve araştırma sonrasında femurlarının kemik dansitometreleri ölçüldü.

1. CERRAHİ İŞLEMLER

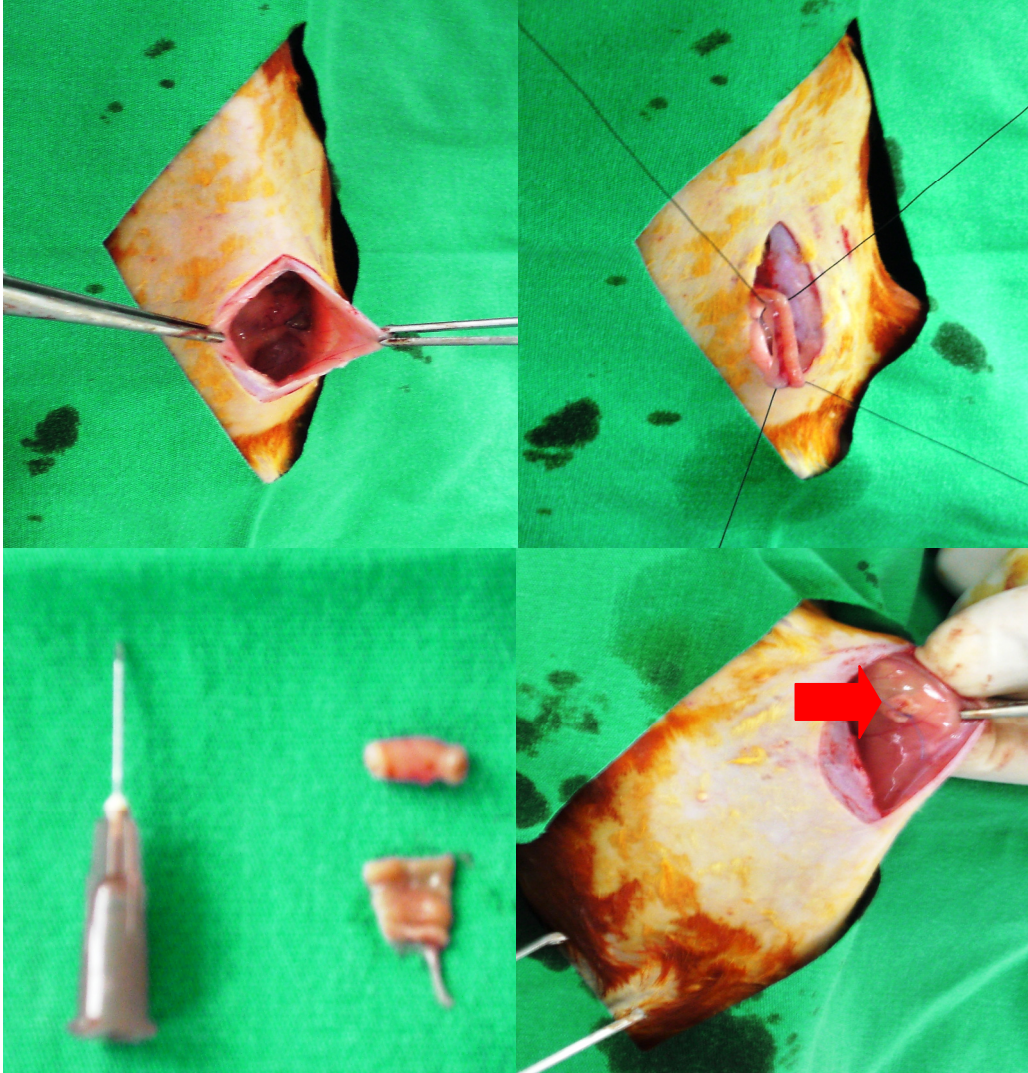
1.1. BİRİNCİ LAPAROTOMİ:

Bütün operasyonlar steril koşullarda gerçekleştirildi. Hayvanların anestezisi için intraperitoneal enjeksiyonla 20 mg/kg'dan ketamin hidroklorür (Ketalar; Eczacıbası; İstanbul, Türkiye) uygulandı (69). Ratlar, tahta zemin üzerinde alt ve üst ekstremitelerinden flaster kullanılarak tesbit edildi. Batın temizliğini takiben karın bölgesi povidon iyot ile silindi, steril örtü ile kapatıldı (Resim 1).



Resim 1: Ratların steril olarak operasyona hazırlanışı

Laparotomi simfisis pubisin yaklaşık 0,5 cm üzerinden, 3 cm'lik orta hat insizyonu ile gerçekleştirildi. Batın içine 2 cc serum fizyolojik ile peritoneal yıkama sıvısı alındı (alınan peritoneal yıkama örnekleri -80 °C derecede saklandı). Uterus ve overler görüntülendi. Sağ uterin horn distalinden yaklaşık 1 cm'lik kısmı besleyen damarlar 3/0 ipek suturele bağlandı. Uterus alt ucu da 3/0 ipek suturele bağlanarak hemostaz sağlandı. Uterus fundusundan 1 cm'lik segment kesilerek çıkarıldı. Bu segment mezo boyunca longitudinal olarak makas kullanılarak açıldı. Buradan elde edilen ve boyutları 0.5x0.5x0.1 cm olacak şekilde hazırlanan endometrial doku parçası, pelvis sağ yan duvarına, endometrial yüz ile periton karşılıklı gelecek şekilde 6/0 (Vicryl; Ethicon Ltd; USA.) kullanılarak tek suturele implante edildi (Resim 2).



Resim 2. Birinci laparotomi endometrial implantların oluşturulması

İşlem tamamlandıktan sonra tekrar kanama kontrolü yapıldı. Periton, kaslar, fasya ve cilt 3/0 ipek suture ile tek kat halinde, devamlı suture edilerek kapatıldı. Cilt 3/0 ipek kullanılarak matris suture ile tek tek kapatıldı. Ratlar işlem sonrası, beş ratın bulunduğu kafeslere alındı.

1.2. İKİNCİ LAPAROTOMİ:

Ratlara ilk laparotomiden altı hafta sonra ikinci laparotomi uygulandı. Laparotomi sırasında 2 cc serum fizyolojik ile batın içi yıkama örneği alındı (alınan peritoneal yıkama örnekleri -80 °C derecede saklandı). Bu aşamada,

implantın canlılığı ve kistik oluşum varlığı değerlendirildi. Her bir implantın boyutları (uzunluk-genişlik-derinlik) mikrometre ile ölçülerek hacimleri hesaplandı. Hacim hesaplamasında: $V(\text{mm}^3) = (0.52 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{derinlik})$ formülü kullanıldı (73). Bütün ratlardaki endometrial implantların canlı olduğu gözlemlendikten sonra fotoğrafları çekildi.



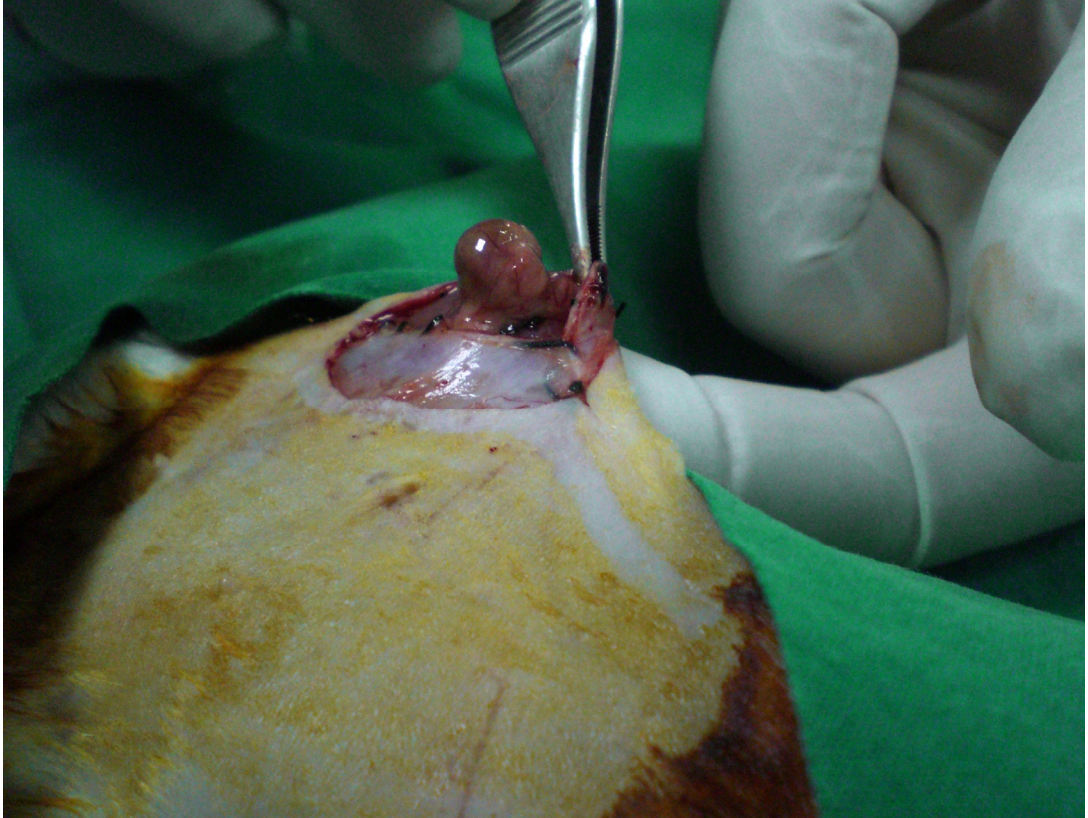
Resim 3. İkinci laparotomide görüntülenen implantlar



Resim 4. İkinci laparotomide görüntülenen implantlar



Resim 5. İkinci laparotomide görüntülenen implantlar



Resim 6. İkinci laparotomide görüntülenen implantlar

Bir gün sonra, ratlar körlemesine 4 eşit gruba ayrıldı.

1. Grup: Kontrol grubunu oluşturan bu gruba, hiçbir tedavi verilmedi. Toplam 10 ratın bulunduğu grup, 5'li ratlar şeklinde 2 kafese ayrıldı. Takiplerinde bir rat batın apsisi nedeniyle kaybedildi.

2. Grup: Bu gruptaki ratlara 4 haftada 1 kez, toplamda 2 kere 0,075 mg leuprolide asetat (Lucrin; Abbott; Illinois, U.S.A.) subkutan olarak uygulandı (74). Uygulamaya 8 hafta boyunca devam edildi.

3. Grup: Bu gruptaki ratlara hergün oragastrik lavaj ile, 8 hafta boyunca Kolşisin (Colchiscum dispert; Dr.F.Frik; İstanbul, Türkiye) 0,035 mg/kg/gün dozundan uygulandı (75).

4. Grup: Bu gruptaki ratlara da, 8 hafta boyunca hergün oragastrik lavaj ile Pentoksifilin (Pentox; Abdi İbrahim ilaç; İstanbul, Türkiye) 5 mg/kg/gün olarak uygulandı (56). Bir kapsül 400 mg pentoksifilin 1000 cc SF içinde eritildi. Her rata nazogastrik sonda ile günde 3 cc verildi. Takiplerinde 1 rat boyun apsisi nedeni kaybedildi.

Bu sebeple 4. grup 9 ratla başlatıldı.

1.3. ÜÇÜNCÜ LAPAROTOMİ:

İkinci laparatomiden 8 hafta sonra ratlar 3. kez laparotomiye alındı. Ratlardan 2 cc serum fizyolojikle batın içi peritoneal yıkama örneği alındı (alınan peritoneal yıkama örnekleri -80 °C derecede saklandı). İmplantların durumu değerlendirildi. Boyutları mikrometre ile ölçülerek hacimleri hesaplandı. Sonrasında implantın tümü çıkarılarak, %10'luk formaldehit ile tesbit edildi.



Resim 7. Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubunda bulunan ratın implantının görünümü



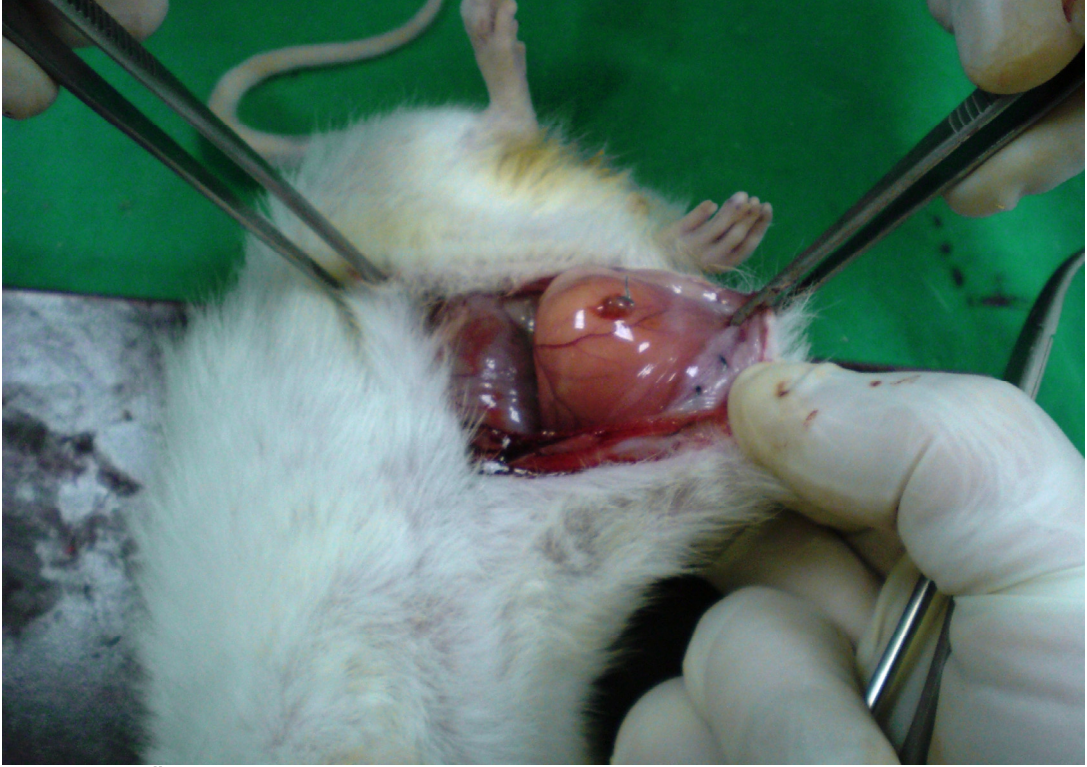
Resim 8. Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubunda bulunan ratın implantının görünümü



Resim 9. Üçüncü laparotomi sonrası GnRH uygulanan grupta bulunan ratın implantının görünümü



Resim 10. Üçüncü laparotomi sonrası GnRH uygulanan grupta bulunan ratın implantının görünümü



Resim 11. Üçüncü laparotomi sonrası GnRH uygulanan grupta bulunan ratın implantının görünümü



Resim 12. Üçüncü laparotomi sonrası pentoksifilin uygulanan ratın implantının görünümü



Resim 13. Üçüncü laparotomi sonrası pentoksifilin uygulanan ratın implantının görünümü



Resim 14. Üçüncü laparotomi sonrası kolşisin uygulanan ratın implantının görünümü

2. PATOLOJİ:

Alınan implantlar, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji laboratuvarında değerlendirildi. Alkol, ksilen ve parafin ile rutin takip işlemlerinden sonra dokular parafin bloklara gömüldü. Bloklardan 4-6 mikronluk kesitler hazırlanıp rutin deparafinizasyondan sonra hematoxilen-eozin boyası uygulandı. İnceleme ışık mikroskobunda yapıldı.

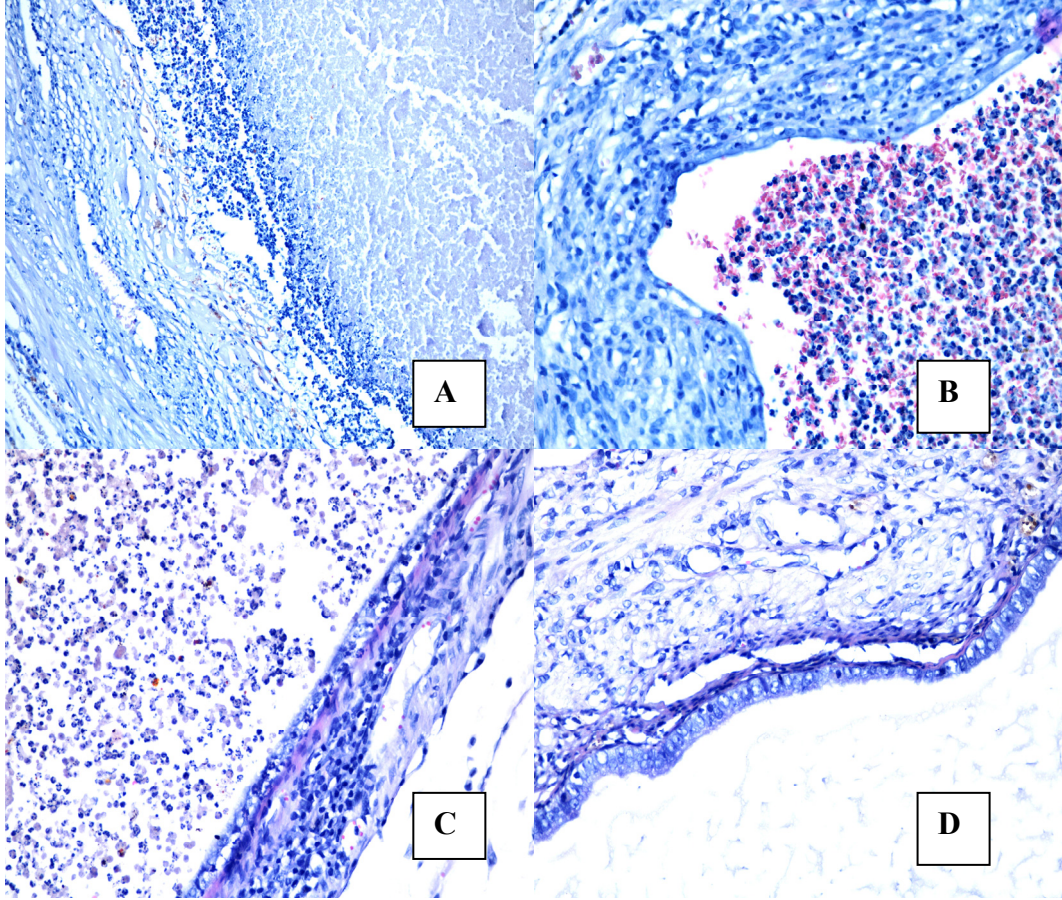
Çıkarılan implantlar 0'dan 3'e kadar evrelendirildi. Gruplar arasında epitelyal doku karşılaştırma yapıldı. İncelemeyi yapan patoloğa, inceleme sonuna kadar gruplara uygulanan tedavi konusunda bilgi verilmedi.

Evre 3: İyi görünümde epitelyal doku

Evre 2:Sınırlı görünümde lenfosit infiltrasyonunun eşlik ettiği epitelyal doku

Evre 1:Bozulmuş görünümde epitelyal doku

Evre 0:Hiç epitelyal doku izlenmedi (76).



Resim 15: Patolojik evrelendirme A: Skor 0 ,B: Skor 1 ,C: Skor 2, D:Skor 3

Gruplarda tedavi öncesi ve sonrası implant hacimleri ile gruplar arasında implant hacimleri ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Ratların sağ arka femurları çıkartıldı. Süleyman Demirel Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında bulunan kemik dansitometri ölçüm cihazı (NORLAND XR-46) ile femurlarının kemik dansitometrisi ölçüldü. Elde edilen değerler gruplar arasında karşılaştırıldı.

3. ELİZA:

Alınan batın içi peritoneal yıkama örneklerinde Süleyman Demirel Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalında ELİZA kiti ile IL-2 (Rat spesifik IL-2

kit; invitrogen; U.S.A.), IL-6 (Rat spesifik IL-6 kit; İnvitrogen; U.S.A.), IL-8 (Rat spesifik interleukin 8 eliza kit; USCN Life Science & Technology Company; China), TNF- α (Rat spesifik TNF- α kit; İnvitrogen; U.S.A) düzeyleri tespit edildi. Bu veriler ratların kendi grupları içinde ve diğer gruplar arasında karşılaştırıldı.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15.0 windows paket veri programı kullanılarak yapıldı. $n>30$ olan ve $n<30$ normal dağılıma uyan değerler için paired-samples T test, $n<30$ normal dağılıma uymayan verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney U testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş 2 örnek testi kullanıldı. Sayısal değer içermeyen verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. $P<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ratlar körlemesine 4 gruba ayrıldı. Postoperatif dönemde 2 rat apse nedeniyle kaybedildi. Bu nedenle 1.grup (kontrol) ve 4.grup (pentoksifilin) çalışmaya 9 ratla bitirdi. Gruplardaki ortalama rat kiloları arasında istatistiksel olarak fark izlenmedi. ($P>0,05$) (Tablo.2)

Tablo 2. Ratların gruplara göre kilo dağılımı

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
İlk laparotomi öncesi ortalama rat kiloları	40	215,00	280,00	235,4750	15,70887
İkinci laparotomi öncesi ortalama rat kiloları	39	210,00	298,00	238,4359	19,19127
Grup 1 (Kontrol)	10	210,00	270,00	228,20	17,637
Grup 2 (GnRH)	10	227,00	298,00	246,7000	21,78710
Grup 3 (Kolşisin)	10	215,00	286,00	239,9000	21,03674
Grup 4 (Pentoksifilin)	9	224,00	260,00	239,0000	12,17580

Çalışma süresince 2. ve 3. laparotomi sırasında endometriozis odaklarının hacimleri ölçüldü ve ölçüm değerleri gruplar arasında ve aynı grup içinde tedavi öncesi, tedavi sonrası sonuçları karşılaştırıldı (Tablo. 3).

Tablo 3. İkinci ve üçüncü laparotomi sonrasında ratlarda oluşturulan endometriozis odaklarının hacimleri

	n	2.laparotomi sırasında ölçülen endometriozis odakları (mm ³)	3.laparotomi sırasında ölçülen endometriozis odakları (mm ³)	P
Kontrol	9	357,06±497,9	1607,7±2798,9	P=0,11 AD*
GnRH	10	343,85±535,2	221,7±425,0	P=0,13 AD*
Kolşisin	10	424,84±612,2	2957,4±3263,1	P=0,01
Pentoksifilin	9	450,8±710,6	2345,4±3105,9	P=0,02

*AD: Anlamli değil P>0,05

Sekiz haftalık takipte kontrol grubunda endometriozis odağının hacminde büyüme izlendi ancak bu büyüme istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0,05).

GnRH uygulanan grupta ise endometriozis odaklarında küçülme izlendi ancak bu küçülme istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0,05).

Kolşisin ve pentoksifilin grubunda ise endometriozis odaklarında büyüme izlendi. Bu büyüme istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu (P<0,05).

Kontrol grubu ile diğer 3 grup arasında 12 haftalık izlem sonunda istatistiksel olarak anlamlı boyut farkı bulunamadı. GnRH grubu ile kolşisin grubu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı boyut farkı izlendi.

Endometriozis odakları Süleyman Demirel Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi. Histopatolojik parametreler değerlendirilirken kullanılan skorlama sistemi ile preparatlar 0'den 3'e kadar sınıflandırıldı (Tablo.4).

Tablo 4. Çalışma sonunda gruplara göre endometriozis evrelerinin dağılımı

	Patoloji				Total
	Endometriozis yok	Evre 1	Evre 2	Evre 3	
Grup 1 Kontrol	2	2	2	3	9
Grup 2 GnRH	6	2	1	1	10
Grup 3 Kolşisin	3	5	1	1	10
Grup 4 Pentoksifilin	4	3	0	2	9
Total	16	12	4	7	38

Kontrol grubu ile GnRH, kolşisin ve pentoksifilin grupları karşılaştırıldığında ilaç verilen grupların tamamında patolojik incelemeye göre endometriozisin gerilediği belirlendi. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$). Grup 2, 3 ve 4 kendi aralarında karşılaştırıldığında ise grup 2'de diğer gruplara göre daha düşük evrede endometriozis görülmesine rağmen, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$). İstatistiksel veriler ki*kare testi ile karşılaştırıldı.

Ratlardan endometriozis oluşturmadan ilk laparotomi sırasında ve endometriozis oluşturduktan sonra yapılan laparotomi de peritoneal yıkama örnekleri alındı. Bu yıkama örneklerinde TNF- α , IL-2, IL-6 ve IL-8 düzeyleri ölçüldü (Tablo.5).

Tablo 5. Endometriozis oluşturulan ratlarda peritoneal sıvıda TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8 ölçümleri

	N	Endometriozis oluşturulmadan önce ki ölçüm değerleri (pg/mL)	Endometriozis oluşturulduktan sonra ki ölçüm değerleri (pg/mL)	P
TNF-α	32	17,9 \pm 14,0	4,3 \pm 4,2	P<0.05
IL-8	35	27,2 \pm 23,9	18,7 \pm 15,5	P>0.05 AD*
IL-6	32	10,9 \pm 12,7	29,03 \pm 21,8	P<0.05
IL-2	29	50,49 \pm 22,8	18,3 \pm 15,6	P<0.05

*AD: anlamlı değil

Diğer verilerle tutarsızlık gösteren sonuçlar çalışmadan çıkartıldıktan sonra istatistiksel hesaplama yapıldı. Ratlarda endometriozis oluşturmadan önce alınan periton yıkama örneğindeki TNF- α ve IL-2 düzeyi ile endometriozis oluştuktan sonra alınan periton yıkama örneğindeki TNF- α , IL-2 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma izlendi (P<0,05).

Ratlarda endometriozis oluşturmadan önce alınan periton yıkama örneğindeki IL-6 düzeyi ile endometriozis oluştuktan sonra alınan periton yıkama örneğindeki IL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış izlendi (P<0,05).

Ratlarda endometriozis oluşturmadan önce alınan periton yıkama örneğindeki IL-8 düzeyi ile endometriozis oluştuktan sonra alınan periton yıkama örneğindeki IL-8 düzeyi arasında azalma izlendi ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (P>0,05).

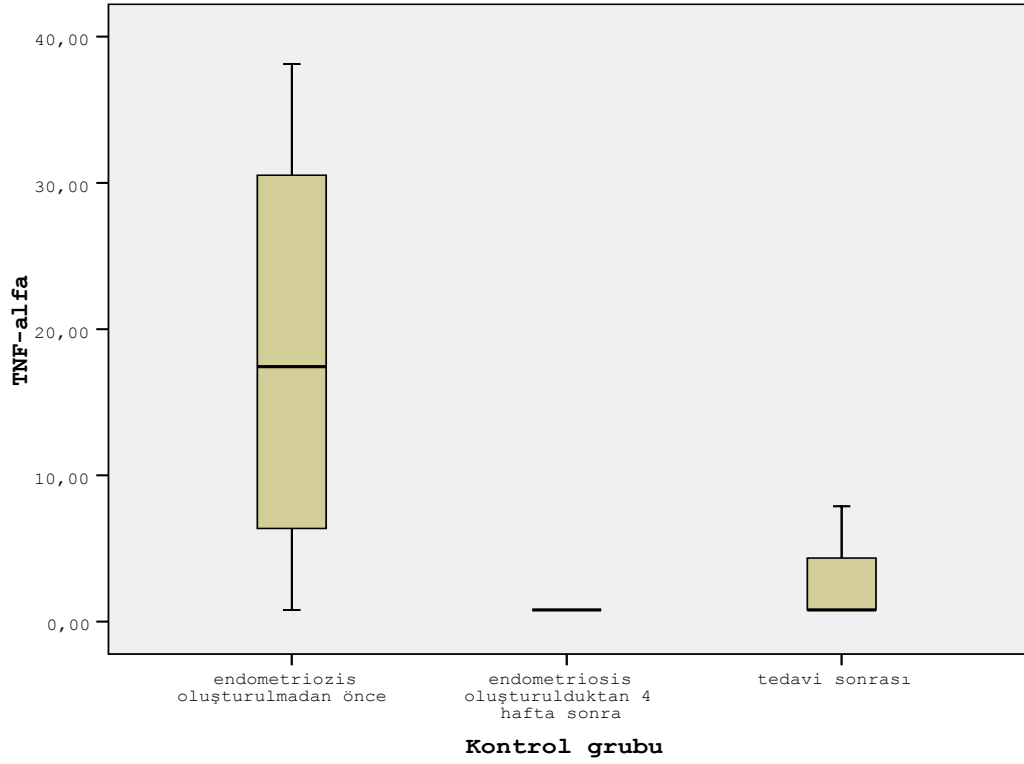
TNF- α (Tümör Nekrozis Faktör Alfa):**Tablo 6.** TNF- α düzeyinin 8 haftalık tedavi sonrasında değişimi

	N	Endometriozis oluşturulduktan 4 hafta sonra (pg/mL)	Endometriozis oluşturulduktan 12 hafta sonra (pg/mL)	P
Kontrol	8	2,3 \pm 3,4	3,2 \pm 4,2	AD*
GnRH	8	4,6 \pm 3,1	7,2 \pm 13,6	AD*
Kolşisin	7	5,3 \pm 5,4	22 \pm 21,4	P=0,046
Pentoksifilin	9	5 \pm 4,8	6 \pm 10,1	AD*

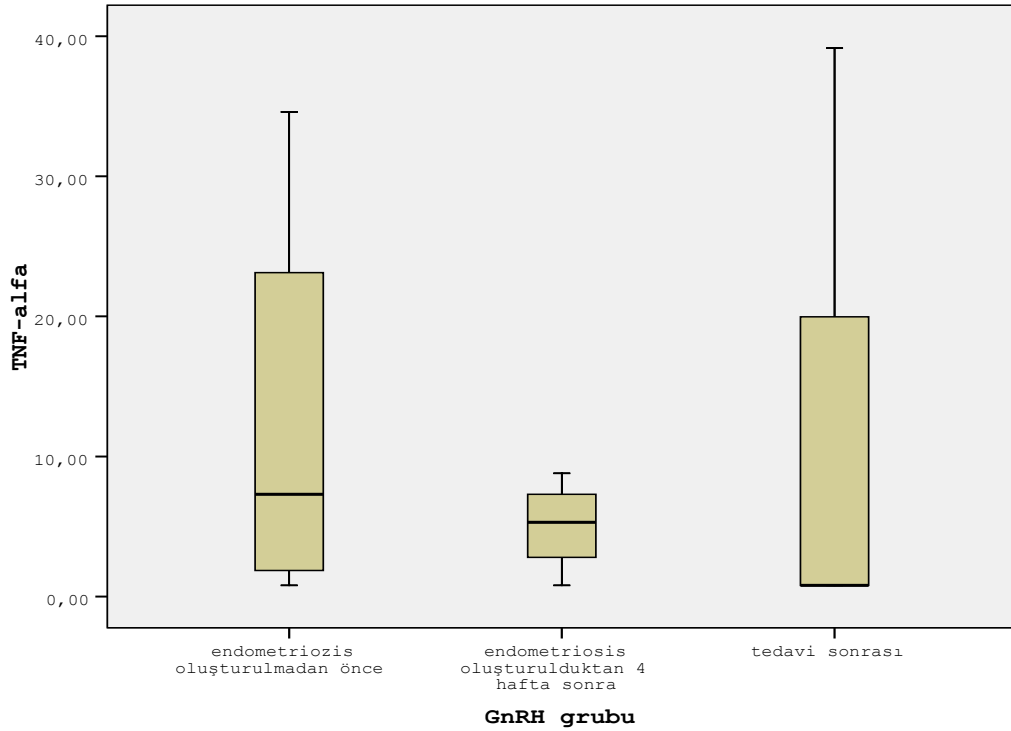
*AD: Anlamli değil P>0,05

Peritoneal yıkamada ki TNF- α düzeyi; endometriozis oluşturulmasından 4 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı. 12 hafta sonrasında yapılan ölçümde ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde artışı bulundu (P>0,05).

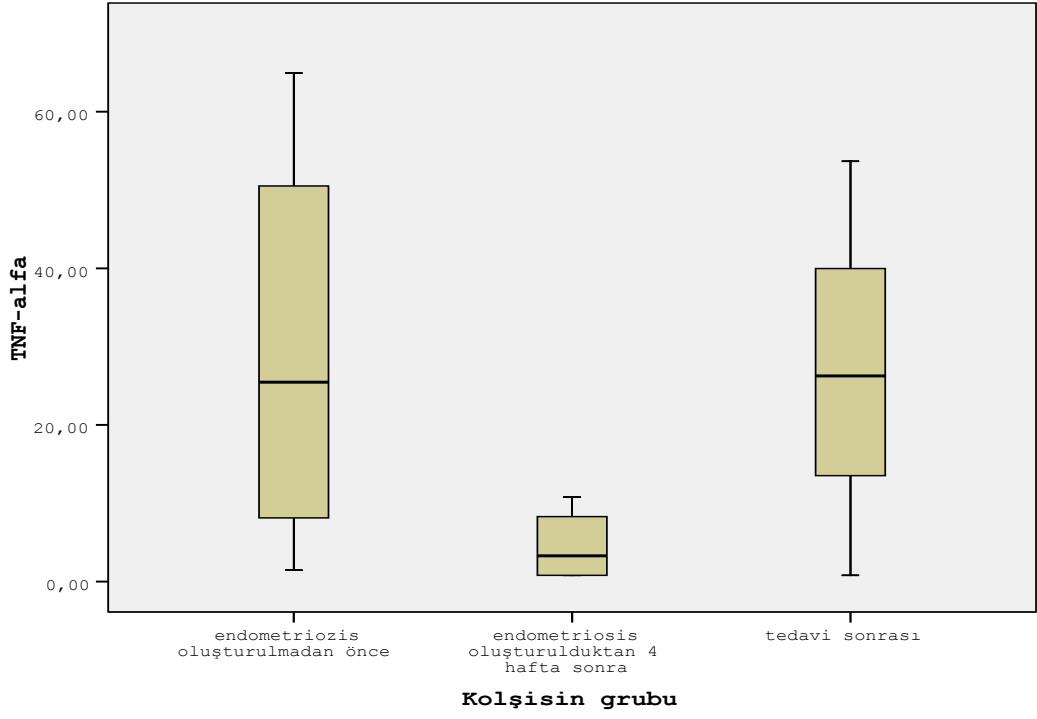
Kolşisin tedavisi sonrası ise TNF- α düzeyinde anlamlı oranda bir artış olduğu tespit edildi (P<0,05).



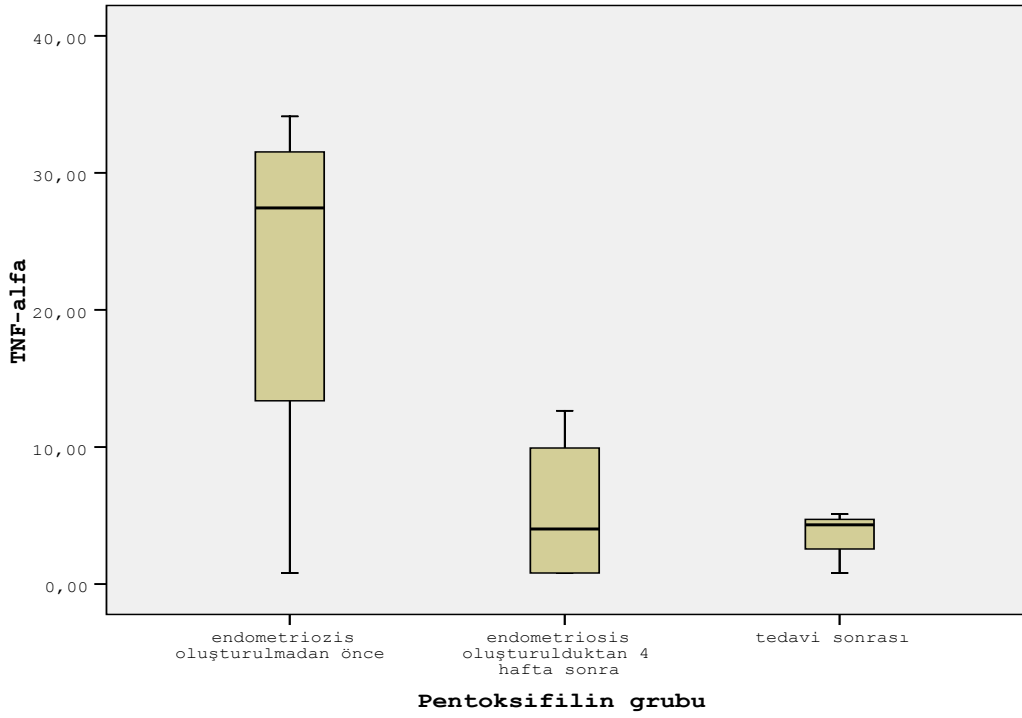
Grafik 1. Kontrol grubunda TNF- α değişimi



Grafik 2. GnRH grubunda TNF- α değişimi



Grafik 3. Kolşisin grubunda TNF- α değişim



Grafik 4. Pentoksifilin grubunda TNF- α değişim

IL-2 (İnterlökin 2):

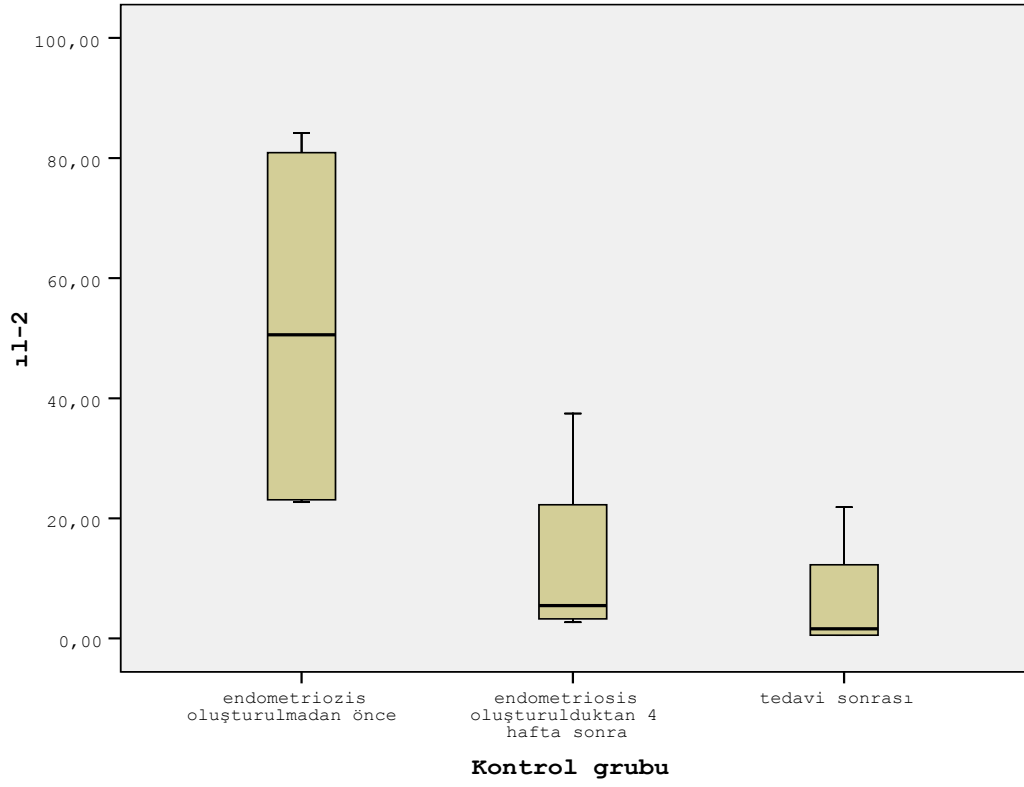
Tablo 7.IL-2 düzeyinin 8 haftalık tedavi sonrasında değişimi

	N	Endometriozis oluşturulduktan 4 hafta sonra (pg/mL)	Endometriozis oluşturulduktan 12hafta sonra (pg/mL)	P
Kontrol	6	13,75±15,2	10,3±12,2	AD*
GnRH	9	20,60±17,3	9,06±13	AD*
Kolşisin	6	13,2±8,7	33±34,7	AD*
Pentoksifilin	8	22,8±18	24,7±17,5	AD*

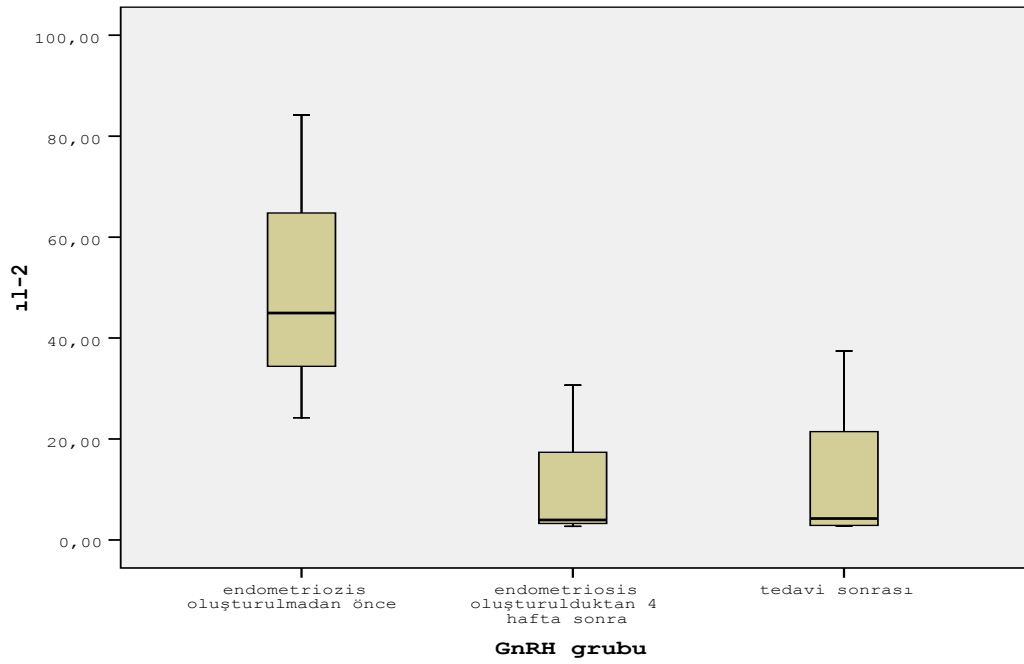
*AD: Anlamli değil P>0,05

Peritonel yıkamadaki IL-2 düzeyi kontrol grubunda endometriozis oluşturulmasından 4 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı. 12 hafta sonrasında yapılan ölçümde ise endometriozis oluşturulmadan önceki düzeye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gözlendi (P<0,05). Endometriozis oluşturulduktan sonraki kontrol grubunda ve GnRH grubunda 4. ve 12. hafta karşılaştırıldığında ise IL-2 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azaldığı saptandı (P>0,05).

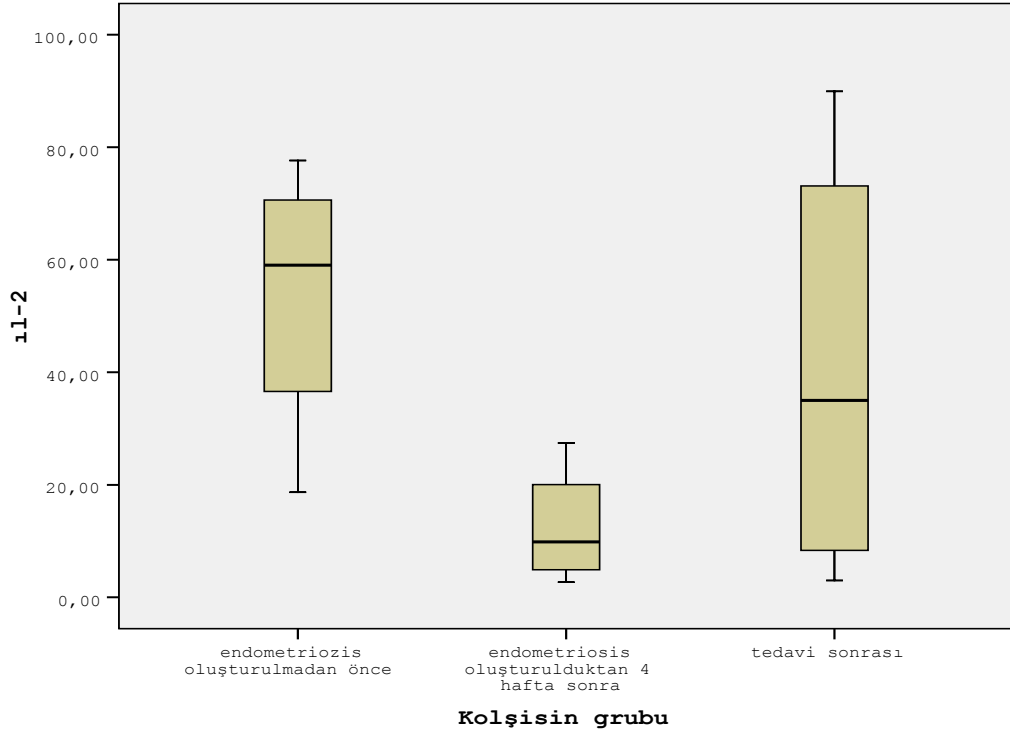
Pentoksifilin ve kolşisin verilen grupta tedavi öncesi ve sonrası ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında tedavi sonrası IL-2 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptandı (P>0,05).



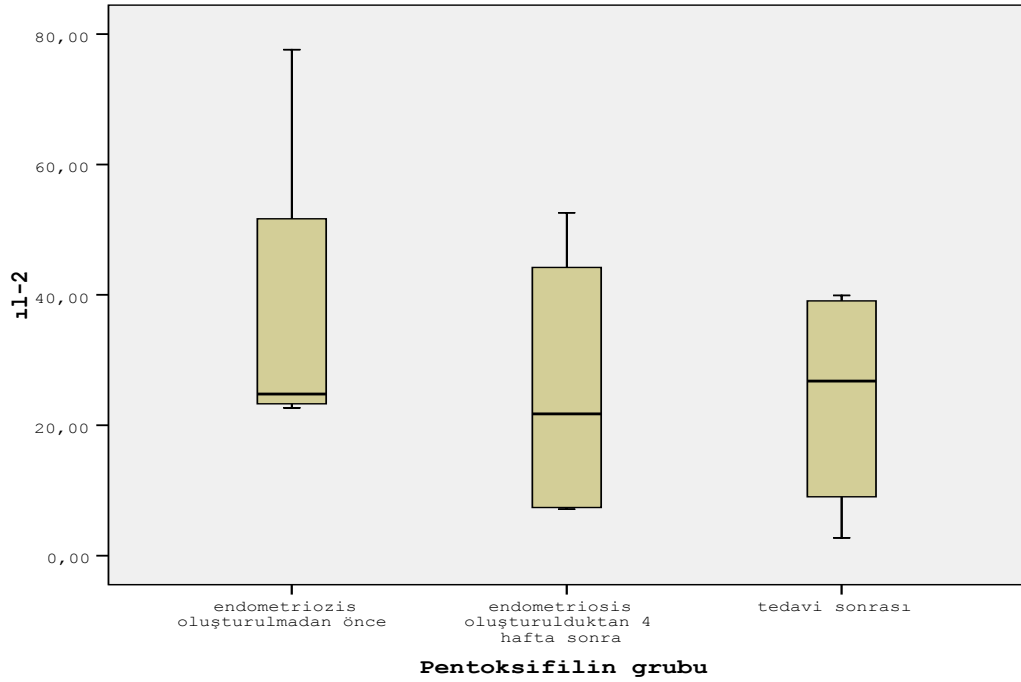
Grafik 5. Kontrol grubunda IL-2 değişimi



Gafik 6. GnRH grubunda IL-2 değişimi



Grafik 7. Kolşisin grubunda IL-2 değişimi



Grafik 8. Pentoksifilin grubunda IL-2 değişimi

IL-8 (İnterlökin 8):

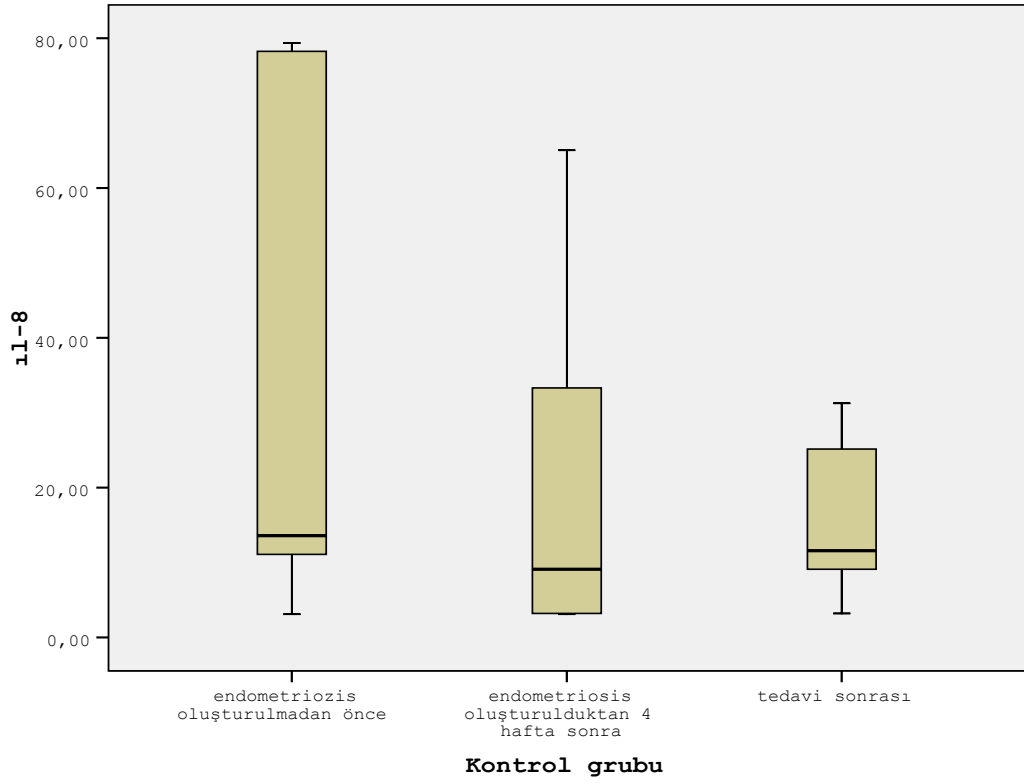
Tablo 8. IL-8 düzeyinin 8 haftalık tedavi sonrasında değişimi

	N	Endometriozis oluşturulduktan 4 hafta sonra (pg/mL)	Endometriozis oluşturulduktan 12 hafta sonra (pg/mL)	P
Kontrol	8	18,51±21	22,4±24	AD*
GnRH	10	18,17±15,56	25,46±12,46	AD*
Kolşisin	10	18,1±9,86	18,7±22	AD*
Pentoksifilin	7	22±17,1	44±29,1	0,043

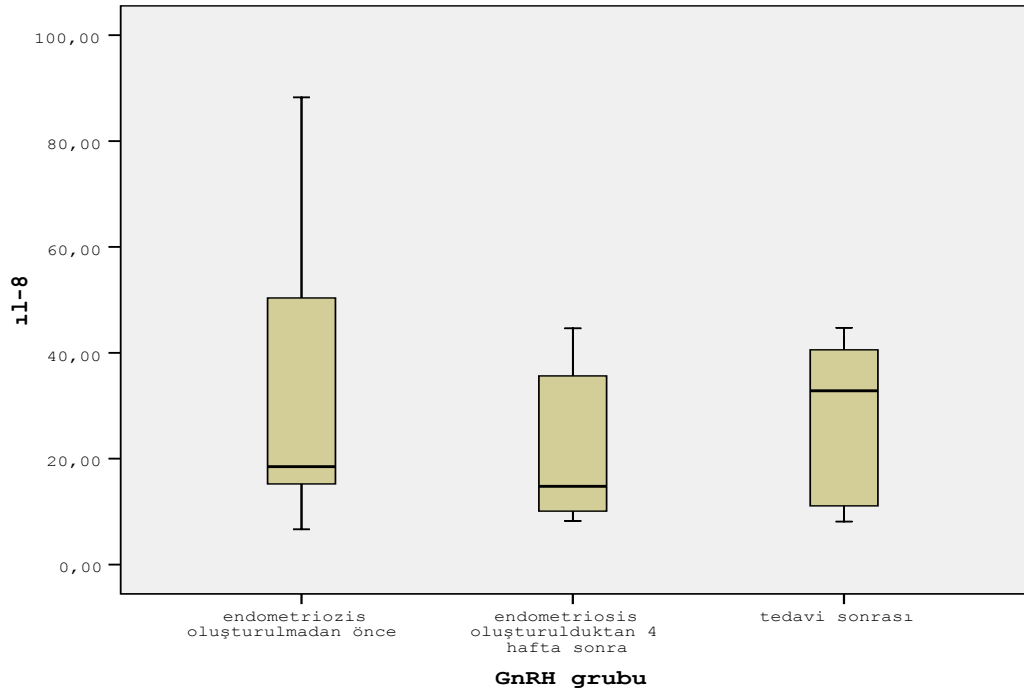
*AD: Anlamlı değil $P>0,05$

Peritoneal yıkamadaki IL-8 düzeyi kontrol grubunda endometriozis oluşturulmasından 4 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde azaldı. Endometriozis oluşturulduktan sonraki kontrol, kolşisin ve pentoksifilin gruplarında 4. ve 12. hafta karşılaştırıldığında ise 12. haftada 4. haftaya göre IL-8 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde arttığı saptandı ($P>0,05$).

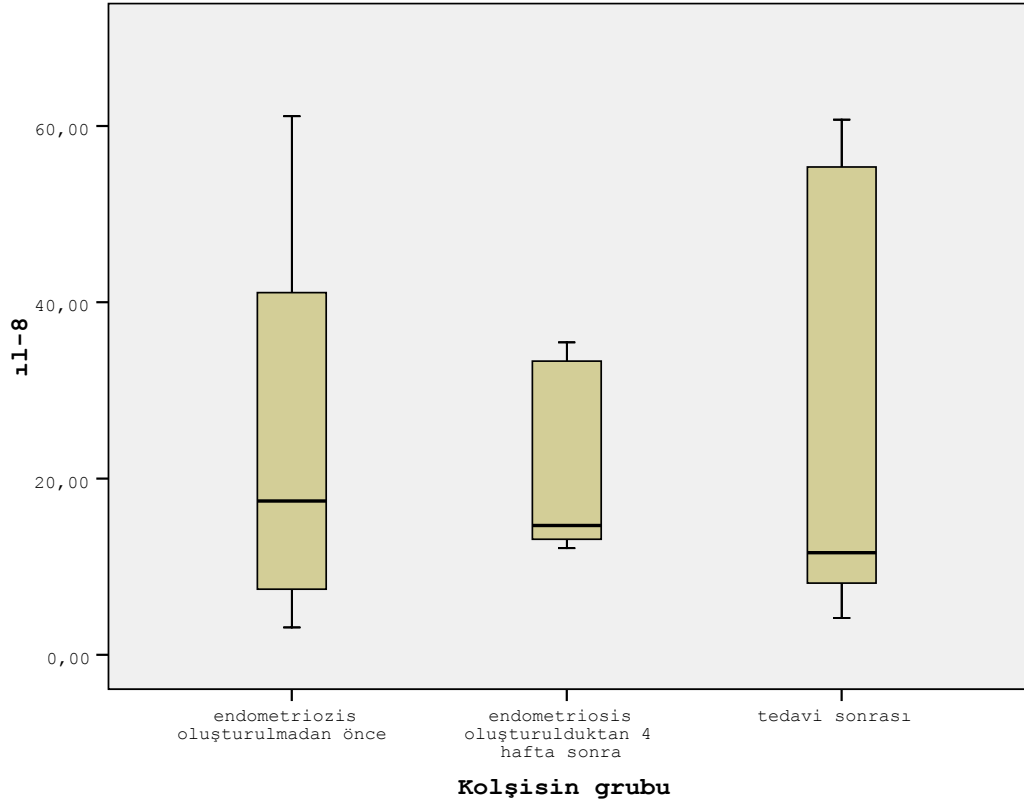
Pentoksifilin verilen grupta tedavi öncesi ve sonrası ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında tedavi sonrası IL-8 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu saptandı ($P<0,05$).



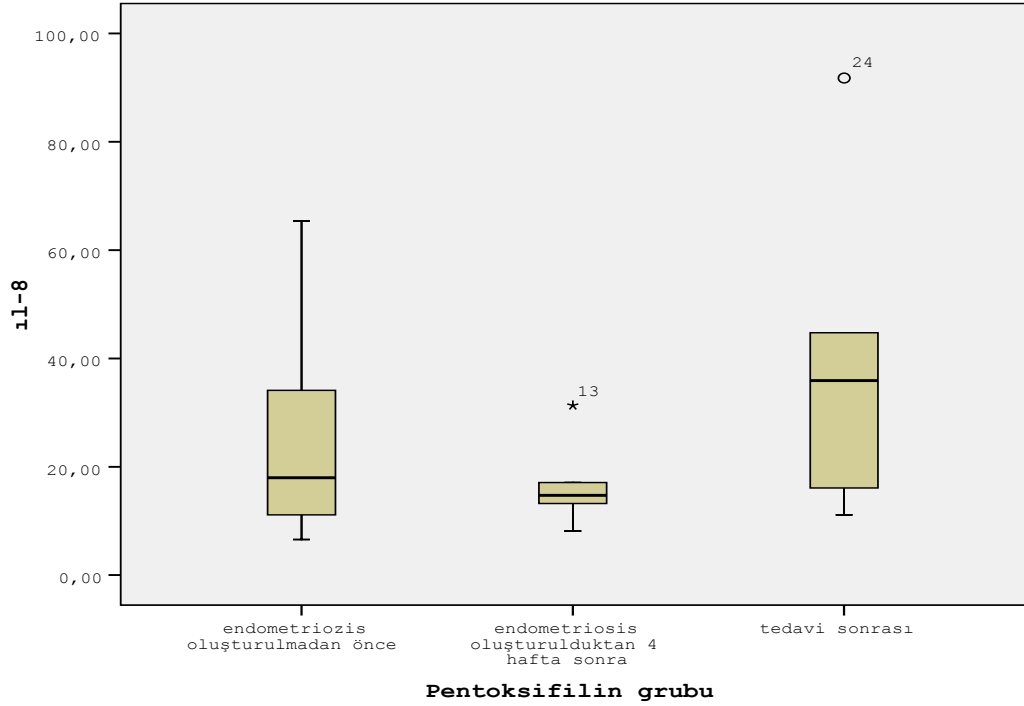
Grafik 9. Kontrol grubunda IL-8 değişimi



Grafik 10. GnRH grubunda IL-8 değişimi



Grafik 11. Kolşisin grubunda IL-8 değişimi



Grafik 12. Pentoksifilin grubunda IL-8 değişimi

IL-6 (İnterlökin 6):

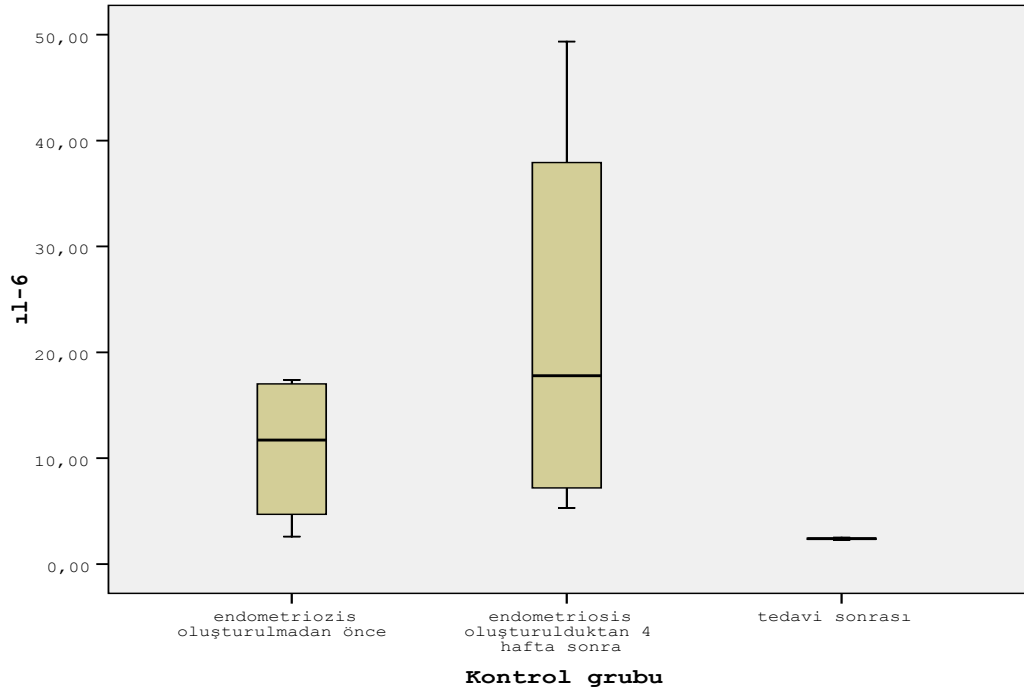
Tablo 9.IL-6 düzeyinin 8 haftalık tedavi sonrasında değişimi

	N	Endometriozis oluşturulduktan 4 hafta sonra (pg/mL)	Endometriozis oluşturulduktan 12 hafta sonra (pg/mL)	P
Kontrol	6	19,1±18,8	2,6±0,5	0,02
GnRH	8	28,5±22	14,9±17,6	AD*
Kolşisin	9	31,31±29	16,14±16,7	AD*
Pentoksifilin	9	31,49±16,08	10,07±14,01	0,03

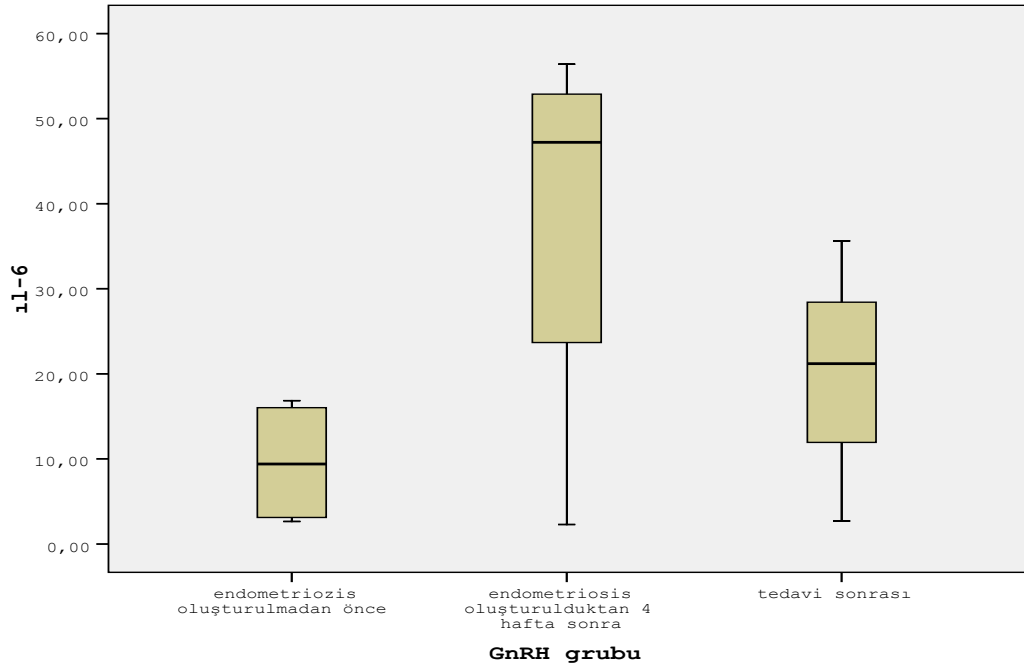
*AD: Anlamli değil $P>0,05$

Peritoneal yıkamadaki IL-6 düzeyi kontrol grubunda endometriozis oluşturulmasından 4 hafta sonra istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi. 12 hafta sonrasında yapılan ölçümde ise endometriozis oluşturulmadan önceki düzeye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi ($P>0,05$). GnRH ve kolşisin gruplarında endometriozis oluşturulduktan sonraki 4. ve 12. hafta karşılaştırıldığında araların da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($P>0,05$).

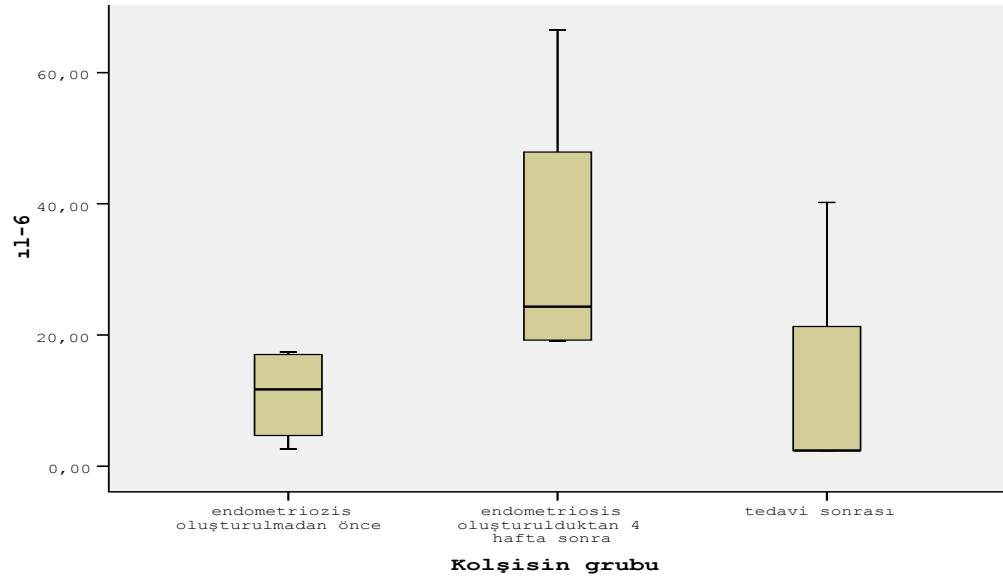
Kontrol, pentoksifilin verilen grupta tedavi öncesi ve sonrası ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında tedavi sonrası IL-6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu bulundu ($P<0,05$).



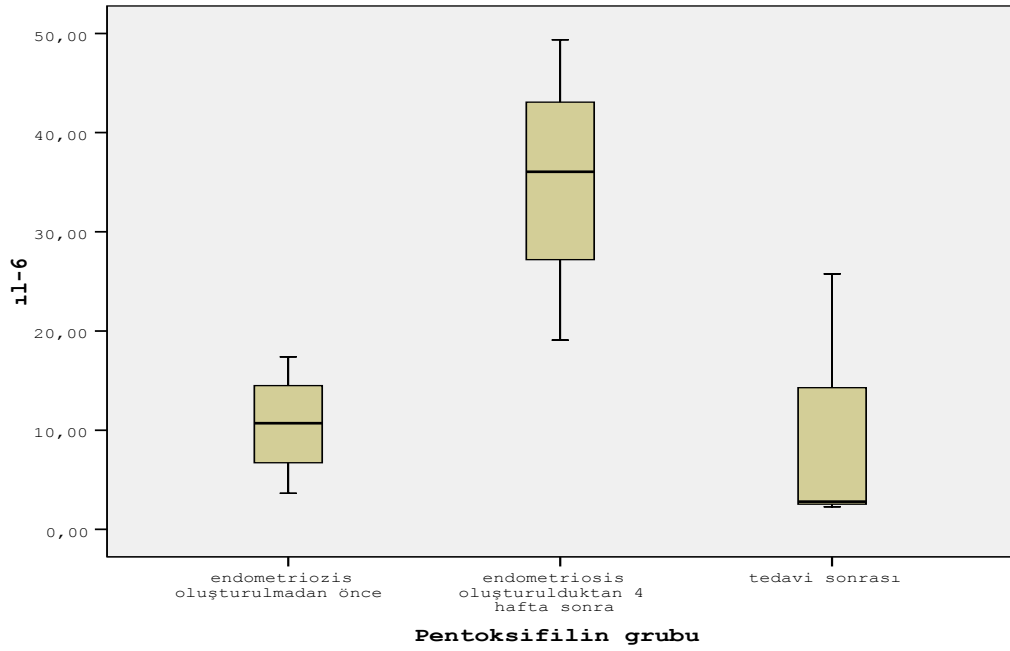
Grafik 13. Kontrol grubunda IL-6 değişimi



Grafik 14. GnRH grubunda IL-6 değişimi



Grafik 15. Kolşisin grubunda IL-6 değişimi



Grafik 16. Pentoksifilin grubunda IL-6 değişimi

Çalışma sonrasında kullanılan tedavilerin osteoporoz oluşturma riskini değerlendirmek için ratların sağ femurlarının kemik dansitometrisi ölçüldü.

Tablo 10. Tedavi sonrası rat kilolarının değişimi

	N	Tedavi öncesi rat kiloları(gr)	Tedavi sonrası rat kiloları(gr)	P
Kontrol Grubu	9	227,4444	244	0,011
GnRH Grubu	10	235,1	255,1	0,008
Kolşisin Grubu	10	233	245,4	AD*
Pentoksifilin Grubu	9	232,6667	245,4444	AD*

*AD.: Anlamli değil $P>0,05$

Rat kilolarında tedavi sonrasında tüm gruplarda artış gözlemlendi. Kontrol, GnRH grubunda kilo artışı istatistiksel olarak anlamlı iken pentoksifilin ve kolşisin grubunda istatistiksel olarak anlamsız bir artış izlendi.

Tablo 11. Ratların gruplara göre kemik dansitometrilerinin karşılaştırılması

	N	Minimum (g/cm²)	Maximum (gr/cm²)	Mean (gr/cm²)	Std. Deviation
Kontrol Grubu	9	0,11	0,13	0,1196	0,00589
GnRH Grubu	10	0,11	0,13	0,1221	0,00747
Kolşisin Grubu	10	0,12	0,14	0,1233	0,00753
Pentoksifin Grubu	9	0,11	0,13	0,1189	0,00321

Çalışma grupları arasında kemik dansitometrileri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

TARTIŞMA:

Endometriozis, endometrial dokunun glandüler ve stromal kısımlarının endometrial kavite dışında başka bir lokalizasyonda bulunmasına verilen isimdir (2).

Endometriozis tanısının cerrahi olarak konulması sebebiyle tam bir insidans belirlenememiştir. İnsidansın üreme çağında kadınlarda %3-10 (4), infertil olgularda %25-35 olduğu tahmin edilmektedir. Endometriozis üreme çağındaki kadınların %35'inden fazlasında pelvik ağrı ve infertilite sebebidir (4). Amsterdam ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı çalışmada endometriozis insidansı %7-10 olarak hesaplanmıştır. Endometriozise %71-87 oranında kronik pelvik ağrı eşlik ederken, infertilite ise kadınların %38'inde tespit edilmiştir. Arif K. ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada endometriozis vakalarının %16-31'ini diagnostik laparoskopi, %10'unu histerektomi, %53'ünde başka bir sebeple yapılan cerrahi sırasında tesadüfen tespit edildiğini belirtmişlerdir (77).

Endometriozisin etyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklık kazanmış değildir (5). Mevcut tedavilerle de tam kür sağlanamamıştır. Mevcut tedavi protokollerinin çoğu, hastalığın hormon bağımlı bir hastalık olması nedeniyle endokrin sistem üzerinden etkisini gösteren tedavilerdir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada endometriozisin etyopatogenezinde sadece endokrin sistem olmadığı özellikle genetik (1-10) ve immün sistemin (24,25) de yer aldığı kompleks bir patogeneze sahip olduğu belirtilmektedir.

GnRH agonisleri endometrioziste en sık kullanılan ve en etkili ilaçlardır. Bu tedavi, klinik kullanımda en çok kullanılan tedavi yöntemidir. GnRH agonisleri hipoöstrojenenik bir tabloya yol açarak etki gösterirler (61). GnRH agonistleri pituitar bez üzerinde etki göstermektedir. Bu etkisinin yanı sıra immün hücrelerin süpresyonunda ve sitokin seviyesinin regülasyonunda da rol oynadığına dair yayınlar mevcuttur (75). Ancak

GnRH agonisleri ile de tam kür sağlanamamaktadır. GnRH agonistleri ile tedavi edilen hastalarda, tedaviden beş yıl sonra minimal hastalık için %37, şiddetli hastalık için %74 rekürrens bildirilmiştir. Tedavi sonrası, dismenorenin 6 ay içinde süratle geri döndüğü, pelvik ağrı ve disparoninin ise 12 aya kadar geri döndüğü bildirilmiştir (61). GnRH agonistlerinin, 1 cm'den büyük endometriomaların komplet rezolüsyonunu sağlayamadıkları, yapışıklıkları azaltamadıkları bildirilmiştir (61).

Bizim çalışmamızda endometriozis odaklarını tedavi sonrası hacim olarak karşılaştırdığımızda kontrol grubunda hacimde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi. Endometrioziste etkinliği kanıtlanmış bir ilaç olan GnRH agonisti verilen grupta ise ortalama hacimde bir azalma olduğu ama bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu. Kolşisin ve pentoksifilin gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı oranda endometrial implantlarda bir büyüme izledi. Literatürde pentoksifilin bizim çalışmamızdaki aksine endometrial implantları küçülttüğünü bildiren yayınlar bulunmaktadır (77). Pentoksifilin ile yine endometriozis tedavisine yönelik hayvan ve insan deneylerinde başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (56).

Endometrial implantları patolojik olarak incelediğimizde ise evre olarak GnRH, pentoksifilin ve kolşisin gruplarında kontrol grubuna göre belirgin derecede gerileme izlendi. Ancak bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun sebebi çalışma kullanılan rat sayısının yetersiz olması olabilir. Pentoksifilin grubunda patolojik açıdan gerileme bulgusu diğer çalışmalarla uyumluydu (56). Patolojik incelemede endometriotik implantların içinde ve çevresinde görülen inflamasyon bulguları ve granülasyon dokusu artışı, immün sistemi baskılayan bu ilaçların implantların temizlenmesinde görev alan immün hücreleri baskılamasından kaynaklanıyor olabilir. Sonuçta granülasyon dokusu temizlenemiyor olabilir. Oluşan bu etki de implantların hacimlerinin, neden kontrol grubuna oranla daha büyük olduğunu bize açıklayabilir. Ancak oluşan granülasyon dokusunun adezyon oluşumunu arttıracığı ve endometriozise bağlı infertilitenin tedavisinde olumsuz

sonuçlar doğurabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde pentoksifilinin ratlarda infertiliteyi azaltığına yönelik yayınlar bulunmaktadır (56).

Endometriozisde periferik kanda ve peritoneal sıvıda birçok değişiklik izlenmektedir. Bu değişikliklerden en belirgin olanı makrofaj sayısındaki artıştır (29). Bu immün hücrelerdeki değişikliklerin endometriozisde sebep mi? Yoksa sonuç mu? Olduğu halen kesinleşmiş değildir. Özellikle makrofaj hareketlerini kısıtlayan ve migrasyonunu engelleyen kolşisin ile endometrial odaklarda gerilemenin olması bize makrofaj sayısında ve aktivitesindeki artışın endometriozisin sebepleri arasında yer alabileceğini düşündürmektedir. Yine Pentoksifilinin makrofajların sayısını ve sitokin salınımını azalttığı, NK aktivitesini artırdığı yayınlarda bildirilmiştir (78,79).Yine buradan yola çıkarak immün hücre değişikliklerinin endometriozisin etyolojisinde yer alabileceği ve pentoksifilin tedavisi ile endometriozisi tedavi edilebileceği düşünülmektedir.

Endometriozisde immün hücrelerin sayı ve aktivitelerinin değişiklikleri kadar bu hücrelerin salgıladıkları sitokinlerde de değişiklikler olmaktadır. Çalışmamızda TNF- α , IL-2, IL-6 ve IL-8'in peritoneal yıkama sıvılarında miktarlarını saptadık.

TNF- α 'nın peritoneal sıvıda endometriozis oluşturulmasından 4 hafta sonra, önceki yayınların aksine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptandı (36,37). Bunu takip eden 8 haftalık süreçte ise önceki çalışmalarla uyumlu olarak arttığı, ama bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasının sebebi de çalışmamızda kullandığımız rat sayısının yetersizliği olabilir. TNF- α major olarak makrofajlardan salgılanır (36) ve makrofajların aktivitesini ve migrasyonunu artırır (45). Çalışmamızda kolşisin, GnRH ve kontrol grubunda TNF- α düzeyinde bir artış izlendi. Bu artış kolşisin grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu. Makrofaj aktivitesini ve sitokin salınımını azaltan kolşisinin kullanıldığı grupta, TNF- α düzeyinin anlamlı oranda artması, bu sitokin salınımında endometrial implanlardaki

endometrial hücrelerin de görev alabileceğini düşündürmektedir. Pentoksifilin grubunda ise TNF- α düzeyinde değişiklik görülmedi. Pentoksifilin cAMP düzeyinde değişiklik yaparak tüm hücrelerde TNF- α üretimine engel olmaktadır, bu sebeple peritoneal TNF- α düzeyinde bir artış olmadığını düşünüyoruz (78,80).

Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalara uyumlu olarak endometriozis oluşturulduktan sonra IL-2 seviyesinde istatistiksel olarak azalma izlendi (44). IL-2 endometriozisin patogenezinde sitotoksik T lenfositlerinin ve NK hücrelerinin aktivitesini değiştirerek rol oynar. Endometrioziste azalan IL-2 seviyesi T hücrelerin ve NK'ların aktivitelerinin azalmasına sebep olur. Bu olay da retrograd akımla batın içine dökülen endometrial hücrelerin temizlenmesini engeller. Yapılan birçok çalışmada rekombinant IL-2 tedavisi ile endometriozisin geriletildiği gösterilmiştir (44). Bizim çalışmamızda da kolşisin kullanımı ile peritoneal sıvıda IL-2 seviyesi anlamlı oranda olmasada artmış ve endometrioziste gerileme sağlanmıştır. Çalışma sonunda IL-2 seviyesindeki artmanın endometriozisin gerilemesinde katkısı olduğu görüşündeyiz.

Bizim çalışmamızda endometriozis oluşturulduktan 4 hafta sonra peritoneal sıvıda yapılan IL-6 ölçümünde bu sitokinde Punnonen ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak artış izlendi (45,47). Ancak yapılan bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Buyalos ve arkadaşlarının çalışmasında endometrioziste IL-6 seviyesinde bir artış saptanmamıştır (82). Rapkin ve arkadaşlarının çalışmasında da peritoneal sıvıda endometriozisliler ile kontrol grubu arasında IL-6 seviyesi açısından bir fark bulunamamıştır (85). Mahnke ve arkadaşlarının çalışmasında ise normal kadınlarda endometriozisli kadınlara oranla peritoneal sıvıda daha yüksek IL-6 seviyesi tespit edilmiştir (37). Pentoksifilin grubunda ise endometrioziste gerileme ile birlikte IL-6 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı oranda bir azalma izlendi. Bu sonuçlara dayanarak IL-6'nin endometriozisin patogenezinde yer alabileceği ve pentoksifilin IL-6 üzerinden endometriozis tedavisinde etkili olabileceği görüşündeyiz.

Endometriozis ve IL-8 düzeyi arasında Barcza ve ark. yaptığı çalışmada istatistiksel anlamlı bir korelesyon bulunamamıştır (50). Bizim çalışmamızda ise IL-8 seviyesinde erken dönemde bir azalma izlenmiş, daha sonra ise bir artış izlenmiştir.

Endometriozis lezyonu etrafında inflamatuvar bir reaksiyon ve neoangiogenez vardır, bu reaksiyona IL-8'in katkısının olduğu düşünülmektedir (37). Yine yapılan çalışmalarda ötopik endometriumdan IL-8 salgılandığı tespit edilmiştir (52). IL-8'in aynı zamanda endometriumun ektopik hemde ötopik hücrelerinin büyümesine katkıda bulunduğu saptanmıştır (51). IL-8 endometriumun proliferasyonuna sebep olduğu bulunmuştur (50). IL-8 invitro ve invivo olarak endometrium tarafından üretilmektedir (50).

Bizim çalışmamızın aksine Rana ve ark. çalışmasında IL-8'in endometriozis hastalarının peritoneal sıvılarında arttığı tespit edilmiştir (45).

Çalışmamızda kullanılan ilaçların yan etkileri yönünden rat kiloları ve ratlarda kemik dansitometrisi ölçüldü. Ratların kilolarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir artış izlendi. Bu artışın ratların kafeslerinin küçük olmasına, mobilitelerinin azalmasına ve istedikleri kadar yem verilmesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kemik dansitometrileri açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel bir fark izlenmedi. Burada bizim çalışmamızın süresinin kısa olduğu osteoporoz oluşumu için yeterli olmadığı, bu yan etkinin daha uzun süren bir çalışma ile tekrar değerlendirilmesinin gerektiği görüşündeyiz.

SONUÇ

Çalışmamızda özellikle kullanımı kolay, oral yolla alınabilen ve maddi olarak ucuz olan pentoksifilin ve kolşisini kullandık. Kolşisin ve pentoksifilin, GnRH ajanları kadar etkili olmamakla beraber, endometriozisin gerilemesinde etkili olduğunu söyleyebiliriz. Ancak adezyonu artırabileceğini saptadık. Yine bu ilaçların şuan için en etkili medikal tedavi yöntemi olan GnRH kadar etkin olmadığı görüşündeyiz. IL-2, IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin endometriozisin patogeneğinde yer aldığı, hastalığın teşhisi ve tedavisinde gelecekte önemli yer alacağı görüşündeyiz. Bu ilaçların ve sitokin ölçümlerinin etkinliğinin kanıtlanması ve klinik kullanıma girebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

ENDOMETRİOZİS OLUŞTURULMUŞ RAT MODELİNDE GnRH ANALOGU, KOLŞİSİN VE PENTOKSİFİLİNİN KONTROL GRUBU İLE ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada amacımız endometriozis oluşturulmuş dişi ratlarda GnRH analogu, kolşisin ve pentoksifilin tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması ve bu ratlarda tedavi öncesi ve sonrası peritoneal yıkama sıvısında TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8 düzeyinin karşılaştırılmasıdır.

Çalışmamızda 40 adet Wister-Abino soyundan 16-20 haftalık, yetişkin, 234 \pm 15 gr ağırlığında rat kullanıldı. Ratlara 1. laparotomi ile implantasyon yöntemi uygulanarak endometriozis oluşturuldu. Bu aşamada ratlardan peritoneal yıkama sıvısı örnekleri alındı. 4 hafta sonra 2. laparotomi ile ratlarda endometrial implantlar görüntüldü ve 2. peritoneal yıkama örnekleri alındı. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı.

Tedavi sonrasında 3. laparotomi uygulandı. Ratlardan 3. defa peritoneal yıkama örnekleri alındı. İmplantlar çıkartıldı. Histopatolojik incelemeye yollandı.

Endometrial implantların hacimlerine bakılınca GnRH grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamsız olan bir azalma, pentoksifilin ve kolşisin grubunda ise istatistiksel olarak anlamsız bir artma izlendi. Histopatolojik incelemede GnRH, pentoksifilin ve kolşisin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir gerileme izlendi.

TNF- α düzeyi kontrol grubunda endometriozis oluşturulduktan sonra istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmakta ilerleyen dönemde ise artmaktadır. IL-8 düzeyi kontrol grubunda endometriozis oluşturulduktan sonra istatistiksel olarak anlamsız oranda azalmakta ilerleyen dönemde ise artmaktadır. IL-6 düzeyi kontrol grubunda endometriozis oluşturulduktan sonra istatistiksel olarak anlamlı oranda bir artma izlemiştir. İlaç kullanımı ile IL-6 seviyesinde azalma olmuştur. Bu azalma sadece kontrol ve pentoksifilin grubunda istatistiksel olarak anlamlıdır. IL-2 düzeyi kontrol grubunda endometriozis oluşturulduktan sonra istatistiksel olarak anlamlı oranda azalma olmaktadır. Pentoksifilin ve kolşisin kullanımı ile IL-2 seviyesi artmakta ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değil.

Endometriozisin patogenezinde immünolojik etkiler yer alıyor olabilir. Ancak patogenezinde bir tek etken değil bir çok etken görev almaktadır. Gelecekte tedavide immünolojik ajanların, tanıda ise immün hücrelerin salgıladığı sitokinlerin yer alabileceği görüşündeyiz. Ancak bunların klinik kullanıma girebilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç var.

Anahtar sözcük: Endometriozis, GnRH, Kolşisin, Pentoksifilin

SUMMARY

DETERMINATION OF THE EFFICACY OF GNRH ANALOG, COLCHICINE AND PENTOXYPHILIN IN THE RATS WITH ESTABLISHED ENDOMETRIOSIS COMPARED TO THE CONTROL GROUP

Our aim in this study is the determination of therapeutic effects of GnRH analog, colchicine and pentoxifylline in female rats with established endometriosis and the assessment of TNF- α , IL-2, IL-6, and IL-8 levels in the peritoneal washing fluid.

In our study, 40 mature rats from Wister-Abino strain with 16-20 weeks of age and with the weights of 234 ± 15 g were used. Endometriosis was established in rats by using the implantation procedure in the first laparotomy. At this stage, peritoneal washing fluid samples were taken from the rats. After four weeks, endometrial implants were monitored with the second laparotomy and the secondary peritoneal washing liquid fluid samples were taken. Rats were divided into four random groups.

When volumes of the endometrial implants were examined, GnRH group showed a statistically insignificant decrease whereas pentoxifylline and colchicines groups showed statistically insignificant increases compared to the control group. In the histopathological examination, statistically insignificant remissions were observed in the GnRH, pentoxifylline and colchicines treated groups compared to the control.

TNF- α level decreases significantly in the control group after establishment of endometriosis, but it increases in later stages. IL-8 level decreases with statistical insignificance in the control group after establishment of endometriosis, and it increases in later stages. IL-6 level followed a statistically significant increase in the control group after establishment of endometriosis. IL-6 level decreased in the 4 treatment groups. This increase is only statistically significant for the pentoxifylline and control treated group. IL-2 level decreased significantly in control group after establishment of endometriosis. IL-2 level increases upon pentoxifylline and colchicines treatment; but this observation was not found to be statistically significant.

Immunological effects might play a role in the pathogenesis of endometriosis. However in its pathogenesis one factor is not important, instead several factors are involved. We think that, immunological agents might be used in the treatment; and cytokines secreted by the immune cells might be important for the diagnosis. However, for those agents to be used in the clinic, more researches in this subject are needed to be done.

Keywords: Endometriosis, GnRH, Colchicine, Pentoxifylline

KAYNAKLAR

1. Dr. Seda Deniz Kırılmaz. Endometriozis patofizyolojisinde apoptoz ve anjiogenezisin yeri ve endometriozis olgularında peritoneal sıvı ve serumda sitokinlerin ve immün hücre dağılımının değerlendirilmesi; TC. Osmangazi Üniversitesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, uzmanlık tezi Eskişehir: 2007.
2. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698–704.
3. D'hoodge TM, Hill JA. Endometriosis in Novak Gynecology 12TH ed. Williams and Wilkins Baltimore 1996; 26: 887-914.
4. Donnez J, Chantraine F, Nisolle M. The efficiency of medical and surgical treatment of endometriosis associated infertility: Arguments in favour of a medicosurgical approach. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 89-94.
5. Lin j, Zhang x, Chen Y. Mutagen sensitivity as a susceptibility marker for endometriosis. *Hum. Reprod* 2003; 18: 2052-7.
6. Gürkan T, Aksu T, Endometriosis içinde Kişnişçi HA(editör). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitapevi, Ankara, Türkiye 1996; 17: 1257-64.
7. Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 201-9
8. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585–96.
9. Koninckx PR, Rutinene L, Seppala M, Cornillie FJ. CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 57: 523–30.
10. Kosugi Y, Elias S, MalinakLR. Increased heterogeneity of chromosome 17 aneuploidy in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 792-97.
11. Jingyan Xie, Shukui Wang, Association of estrogen reseptor alpha and interleukin-10 gene polymorphisms with endometriozis in a chinese population. *Fertil Steril* 2009; 92: 1.
12. Luisi S, Gallerii L, Marini F. Estrogen reseptor gene polymorphisms are associated with recurrence of entmetriosis. *Fertil Steril* 2006; 85: 764-6.
13. Renner SP, Strick R,Oppelt P. Evaluation of clinical parameters and estrogen reseptor alpha gene polymorphisms for patients with endometriozis. *Reproduction* 2006;131:153-61.
14. KımSh, Choi YM, Jun JK. Estrogen reseptor dinucleotide repeat polymorphism is associated with minimal or mild endometriozis. *Fertil Steril* 2005; 84: 774-7.
15. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA. Apoptosis and expression of Bcl-2, Bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 760-6.
16. Noble LS, Simpson ER, Johns A. Aromatase expression in endometriosis. *Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 174-9.
17. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM. Prostaglandins E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82: 600-6.

18. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997; 57: 514-9.
19. Yamamoto T, Noguchi T, Tamura T. Evidence for oestrogen synthesis in adenomyotic tissues. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 734-8.
20. Mizumoto Y, Furuya K, Makimura N. Gene expression of oxytocin receptor in human eutopic endometrial tissues. *Adv Exp Med Biol* 1995; 395: 491-3.
21. Shemesh M, Dombrowski L, Gurevich M. Regulation of bovine cervical secretion of prostaglandins and synthesis of cyclooxygenase by oxytocin. *Reprod Fertil Dev* 1997; 9: 525-30.
22. Bergqvist A, Ferno M, Skoog L. Quantitative enzyme immunoassay and semiquantitative immunohistochemistry of oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium. *J Clin Pathol* 1997; 50: 496-500.
23. Owell RJ, Dowsett M, Edmonds DK. Oestrogen and progesterone receptors in endometriosis: heterogeneity of different sites. *Hum Reprod* 1994; 9: 1752-8.
24. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50: 48-59.
25. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelas C. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2006; 32: 162-70.
26. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 1-10.
27. Akoum A, Lemay A, McColl S. Elevated concentration and biologic activity of monocyte chemoattractant protein-1 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 66: 17-23.
28. Rier SE, Zarmakoupis PN, Hu X. Dysregulation of interleukin-6 responses in ectopic endometrial stromal cells: correlation with decreased soluble receptor levels in peritoneal fluid of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1431-7.
29. Oral E, Olive DL, Arici A. The peritoneal environment in endometriosis. *Human Reproduction* 1996; 2: 385-98.
30. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology* 1997; 38: 400-12.
31. Dmowski WP. Immunological aspects of endometriosis. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 1995; 1: 3-10.
32. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Human Reproduction* 2000; 6: 45-55.
33. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M. Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertility and Sterility* 1991; 56: 45-51.
34. Ho HN, Chao KH, Chen HF. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis. *Human reproduction* 1995; 10: 2671-5.
35. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 1992; 58: 290-5.

36. Thomas M. D'Hooghe. Effect of menstruation and intrapelvic injection of endometrium on inflammatory parameters of peritoneal fluid in the baboon. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 917-25.
37. R Gazvani, Allan templeton. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction and fertility* 2002; 123: 217-26
38. Ryan IP, Taylor RN. Endometriosis and infertility. New concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1997; 52: 365-71.
39. Bergqvist A, Bruse C, Carlberg M. Interleukin 1 beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in endometriotic tissue and in endometrium. *Fertil Steril* 2001; 75: 489-95.
40. Lebovic DI, Bentzien F, Chao VA. Induction of an angiogenic phenotype in endometriotic stromal cell cultures by interleukin-1 beta. *Hum Reprod* 2000; 6: 269-75.
41. Senturk LM and Arici A. Immunology of endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology* 1999; 43: 67-83.
42. Wilson, T.J. Hertzog, P.J. Angus, D. Decreased natural killer cell activity in endometriosis patients: relationship to disease pathogenesis. *Fertil. Steril.* 1994; 62: 1086-8.
43. Witz, C.A. Montoya, I.A. Dey. Characterization of lymphocyte subpopulations and T cell activation in endometriosis. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1994; 32: 173-9.
44. F. Quereda, R Bermejo, I Velasco. The effect of intra peritoneal interleukin-2 on surgically induced endometriosis in rats. *Eup. Journal of Obstetrics and Gynecology and Rep. Biog* 2008; 136: 243-248
45. Wu M, Ho H. The role of cytokine in endometriosis. *American journal of reproductive immunology* 2003; 49: 285-297
46. Koumantakis E, Matalliotakis I, Neonaki M. Soluble serum interleukin 2 receptor, interleukin 6 and interleukin 1a in patients with endometriosis and in controls. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 1994; 255: 107-12.
47. D'Hooghe, L. Xiao, A. Hill. Cytokine profiles in autologous peritoneal fluid and peripheral blood of women with deep and superficial endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 40-4.
48. Giudice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: Their potential relevance to reproductive medicine. *Fertility and Sterility* 1994; 61: 1-11.
49. Park A, Chang P, Ferin M. Inhibition of endometriosis development in Rhesus monkeys by blocking VEGF receptor novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82(2): 71.
50. E.Barcza, E.Skopinska. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2002;79: 229-35.
51. Harada T, Enatsu A, Mitsunari M. Role of cytokines in progression of endometriosis. *Gynecological and Obstetrical Investigation* 1999; 47(1): 34-9.
52. Arici A, Seli E, Senturk LM. Interleukin 8 in the human endometrium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 1783-7.
53. Xavier P, Belo L, Beires J. Serum levels of VEGF and TNF-alpha and their association with C-reactive protein in patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273: 227-31.

54. Akoum A, Lemay A, McColl S. Increased monocyte chemotactic protein-1 level and activity in the peripheral blood of women with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 175: 1620–5.
55. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW. Agiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 2005; 83: 793–5.
56. Simone Ferrero, Luiza Helena Abbamonte. Future perspectives in the medical treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2005; 60(12): 817-26.
57. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GA. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1089–95.
58. Khorram O, Taylor RN, Ryan IP. Peritoneal fluid concentrations of the cytokine RANTES correlate with the severity of endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1993; 169: 1545–1.
59. Nisolle M, Casana-Roux F, donnez J. Immunohistochemical analysis of activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 1997; 68: 912-919.
60. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003;102: 397-408.
61. Dr. Gökhan Öcal. Rat endometriosis modelinde GnRH agonisti, progesteron ve immünstimulan levamisolün etkilerinin karşılaştırılması; T.C. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi Dr.Gökhan Öcal Samsun 2004.
62. Paolo Vercellini, Edgardo Somigliana, Paola Vigano. Surgery for endometriosis-associated infertility: a pragmatic approach. *Human Reproduction* 2009; 24: 254–69
63. Prof. Nedim Çiçek. Kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Endometriosis. 2. baskı. 2006. Güneş kitap evi
64. Grow DR, Williams RF, Hsiu JG. Antiprogestin and/or gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis treatment and bone maintenance: a 1-year primate study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1933–9.
65. Nikos F, Vlahos, M.D. Odysseas Gregoriou M.D. Aikaterini Deüveliotou M.D. Effect of pentoksifylline on vasküler endothelial growth factor C and flk-1 expression on endometrial implants in the rat endometriosis model. *Fertil Steril.* 2009; 13:1316-27.
66. Kamencic H, Thiel JA. Pentoxifylline after conservative surgery for endometriosis: a randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 62-6.
67. Bahu-ch J, Creus M, Fabregues F. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of endometriosis-associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod* 1997; 12: 2046-59.
68. Creus M, Fabregues F, Carmona F. Combined laparoscopic surgery and pentoxifylline therapy for treatment of endometriosis-associated infertility: a preliminary trial. *Hum Reprod* 2008; 23(8): 1910-6
69. Afsaneh Mohammadzadeh, Mahnaz Heidari, Haleh Soltanghorae. Evaluation of the effect of pentoxifylline on white blood cell count in serum and peritoneal fluid in female rats with endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34(3): 307–13.

70. Robert A. Terkeltaub MD. Colchicine Update. *Semi Arthritis Rheum* 2008; 38: 411-9.
71. Colchicine A state of the art review. *Pharmacotherapy* 1991; 11(3): 196-211.
72. Rajkuman K.schott Pw the rat as an animal model for endometriozis to examine recurrence of ectopic endometrial tissue after regression *Fertil Steril* 1990; 53; 921-5.
73. Uygur D, Aytan H. Leflunomide sn immunomodulator induces regreeion of endometrial explants in a rat model of endometriozis. *J. Soc. Gynecol Investing* 2006; 13: 378-83.
74. G.Ocal GKokcu. Efficacy of levamisole on experimental endometriozis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007; 99(1): 38-42.
75. Ahmed I, El-sakka, Mustafa E. Bakircioglu in .An animal model the effects of colchicine on a peyronie's like condition. *The journal of urology* 1999; 161: 1980–8.
76. Mehmet Güney, Tamer Mungan, Baha Oral. Effect of caffeic acid phenethyl ester on the regression of endometrial explants in an experimental rat model. *Reproductive Sciences* 2007; 14: 270
77. Arif K. Comparison of the effects of cetrorelix, a GnRH antagonist, and leuprolide, a GnRH agonist, on experimental endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34(6); 1014–19.
78. A. Kokcu. Comparison of the effects of cetrorelix, a GnRH antagonist, and leuprolide, a GnRH agonist, on experimental endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2008; 34(6): 1014–19.
79. A.Mohammadzadeh, M.Heidari, H.Soltanghoragee Evaluation of the effect of pentoxifylline on white blood cell count in serum and peritoneal fluid in female rats with endometriosis. *J. Obstet. Gynaecol. Res* 2008; 34(3): 307–13.
80. Berkkangolu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50: 48–59.
81. Maeda N, Lzumiya C, Yamamoto Y. Increased killer inhibitory receptor KIR2DL1 expression among natural killer cells in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77: 297–302.
82. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223–31.
83. Francisco Quereda, Rosa Bermejo, Irene Velasco, Adolfo Campos. The effect of intraperitoneal interleukin-2 on surgically induced endometriosis in rats. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2008; 136: 243–8.
84. Buyalos RP, Funari VA, Azziz R. Elevated interleukin 6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertility and Sterility* 1992; 58: 302–6.
85. Rapkin A, Morgan M, Bonpane C. Peritoneal fluid interleukin 6 in women with chronic pelvic pain. *Fertility and Sterility* 2000; 74: 325–8.8