

TC
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

DENEYSEL ENDOMETRİOZİS MODELİNDE
SİKLOOKSİJENAZ İNHİBİTÖRÜ OLAN
DEKSKETOPROFEN'İN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

DR. İSMAİL KILIÇ.O.

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ARİF KÖKÇÜ

SAMSUN 2010

TEŐEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince desteğini gördüğüm, tezimin planlamasını, düzeltmelerini ve istatistiksel analizini büyük bir titizlikle yapan, tez danışmanım Prof. Dr. Arif Kökçü'ye, tezimin patolojik değerlendirmesini büyük bir titizlik ve özveri ile yapan Patolog Yrd. Doç. Dr. Mehmet Kefeli ve Prof. Dr. Bedri Kandemir'e, Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi Başkanı Prof. Dr. Murat Hökelek'e, deneysel çalışmalarımda yardımcı olan Teknisyen Mustafa İnce'ye teşekkürü borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de anlayış ve desteğini esirgemeyen değerli eşim Dr. Sema Kılıç.o. ve sabırsızlıkla beklediğimiz anne karnında 7 aylık olan, doğacak kızım Zeynep'e sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TABLO VE FOTOĞRAFLAR LİSTESİ.....	5
ÖZET.....	7
ABSTRACT.....	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	11
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. PREVELANS.....	12
2.2. PATOGENEZ.....	12
2.2.1. Retrograd Menstruasyon/Transplantasyon Teorisi.....	13
2.2.2. Çöломik Metaplazi- İndüksiyon Teorisi.....	13
2.2.3. Vasküler Disseminasyon Teorisi.....	13
2.2.4. İmmün Sistem Teorisi.....	14
2.2.5. Hormonal Faktörler.....	14
2.3. TANI.....	14
2.3.1. Ağrı.....	15
2.3.2. Subfertilite.....	16
2.3.3. Endokrinolojik Anormallikler.....	16
2.3.4. Ekstrapelvik Endometriozis.....	16
2.3.5. CA125 ve Diğer Serum Belirteçleri.....	16
2.3.6. Radyolojik İnceleme.....	17
2.3.6.1. Sonografi.....	17
2.3.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	18
2.3.7. Tanısal Laparaskopi	18
2.4. PATOLOJİK İNCELEME.....	19
2.5. ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ.....	19
2.5.1. Gözlem.....	19
2.5.1. Medikal Tedavi.....	20
2.5.1.1. Analjezikler.....	20
2.5.1.2. Kombine Oral Kontraseptifler (KOK).....	21
2.5.1.3. Progestinler.....	21
2.5.1.4. Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM).....	22

2.5.1.5. Danazol.....	23
2.5.1.6. Gestrinone (etlnorgestrienon; R2323).....	24
2.5.1.7. GNRH Agonistleri.....	24
2.5.1.8. Deneysel Tedaviler.....	25
2.5.1.8.1. Aromataz inhibitörleri.....	25
2.5.1.8.2. Progesteron Antagonistleri.....	25
2.5.1.8.3. İmmünomodüatör ajanlar.....	25
2.5.1.8.4. Matriks Metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri.....	26
3. MATERYAL VE METOT.....	28
3.1. CERRAHİ İŞLEMLER.....	28
3.1.1. Birinci laparotomi.....	28
3.1.2. İkinci Laparotomi.....	30
3.1.3. Üçüncü Laparotomi.....	32
3. 2. PATOLOJİ.....	36
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR.....	51

TABLO ve FOTOĞRAFLAR LİSTESİ

Tablolar

Tablo 1: Histopatolojik parametreler değerlendirilirken kullanılan skorum sistemi.....	37
Tablo 2. Gruplar içinde tedavi öncesi (volüm-1) ve tedavi sonrası (volüm-2) endometriotik implant volümlerinin karşılaştırılması	42
Tablo 3. Tedavi sonrası kontrol ve denek grubu olgularda endometriotik implant ağırlıklarının karşılaştırılması.....	43
Tablo 4.Kontrol ve denek grubunun tedavi sonrası histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	44

Şekiller

Şekil 1.Kontrol ve denek grubunun tedavi öncesi ve sonrası volümlerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 2. Kontrol ve denek gruplarının tedavi sonrası implant ağırlıklarının karşılaştırılması.	43
Şekil 3. Kontrol ve denek grubunun tedavi sonrası histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması.....	44
Şekil 4. Kontrol grubu olgularda endometriotik implant ağırlığı ile implant volümü (volüm-2) arasındaki ilişki.....	45
Şekil 5. Denek grubu olgularda endometriotik implant ağırlığı ile implant volümü (volüm-2) arasındaki ilişki.....	46

Fotoğraflar

Fotoğraf 1. Birinci laparotomi. Endometrial implantların oluşturulması.....	29
Fotoğraf 2. Birinci laparotomi. Endometrial implantların oluşturulması.....	30
Fotoğraf 3. İkinci laparotomi sonrası bir endometrial implantın görünümü.....	31
Fotoğraf 4. İkinci laparotomi sonrası bir endometrial implantın görünümü	
Fotoğraf 5. Üçüncü laparotomi sonrası bir endometriotik implantın hassas terazide tartılması.....	32
Fotoğraf 6. Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü.....	33
Fotoğraf 7. Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü.....	33

Fotoğraf 8. Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü.....	34
Fotoğraf 9. Üçüncü laparotomi sonrası denek grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü.....	34
Fotoğraf 10. Üçüncü laparotomi sonrası denek grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü.....	35
Fotoğraf 11. Üçüncü laparotomi sonrası denek grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü.....	35
Fotoğraf 12. Kontrol grubunda epiteli normal görünümde endometriozis kisti duvarında endometrial glandlar	38
Fotoğraf 13. Kontrol grubunda epiteli normal görünümde endometriozis kisti duvarında endometrial glandlar	38
Fotoğraf 14. Deney grubunda basıklaşmış epiteler sahip endometriozis kisti duvarında hemosiderin yüklü makrofajlar	39
Fotoğraf 15. Deney grubunda gland skoru: 2, stroma skoru:2 olarak değerlendirilen endometriozis kisti	39
Fotoğraf 16. Kontrol grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan hücreler.....	40
Fotoğraf 17. Deney grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan hücreler	40
Fotoğraf 18. Deney grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan hücreler	41

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Bu Çalışmanın amacı, ratlarda deneysel olarak oluşturulan endometriozis odakları üzerine bir siklooksijenaz inhibitörü olan deksketoprofenin etkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem:

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 19/08/2010–13/12/2010 tarihleri arasında yürütüldü. Wistar Albino soyundan 60 adet dişi erişkin rat kullanılarak deneysel endometriozis oluşturuldu. 6 hafta sonra 2. laparotomi ile implantlar değerlendirilerek, ratlar rastgele olarak 2 gruba ayrıldı. 1. gruba (kontrol grubu, n=30) , 0,1 cc sabah, 0,1 cc akşam olacak şekilde serum fizyolojik intramüsküler olarak 4 hafta boyunca uygulandı. 2. gruba (deney grubu, n=30) 4 hafta boyunca, sabah 0,1 cc'de 0,375 mg deksketoprofen ve yine akşam 0,1 cc'de 0,375 mg deksketoprofen içerecek şekilde intramüsküler uygulandı. Dört haftalık tedaviden sonra, implantların hacimleri, ağırlıkları ve histopatolojik özellikleri değerlendirildi. Histopatolojik incelemede gland miktarı (GM), stroma miktarı (SM), toplam skor (GM+SM) ve natural killer (NK) ekspresyonu değerlendirildi. İstatiksel değerlendirmede Student-t testi, Wilcoxon Signed Mean Ranks testi, non-parametric Mann–Whitney U testi, ve Regresyon-korelasyon analizi kullanıldı.

Çalışmanın bulguları:

Tedavi öncesinde implantların hacimlerinde, gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($P < 0,05$). İmplant hacimleri deney grubunda tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalırken kontrol grubunda arttığı gözlemlendi. Tedavi sonrasında deney grubu kontrol grubuna göre kıyaslandığında implant hacim ve ağırlıklarında anlamlı azalma görüldü.

Histopatolojik olarak değerlendirilen GM, SM, GM+SM deney grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma oldu ($P < 0,001$) Deney grubunda kontrol grubuna göre

NK ekspresyonunda azalma izlendi, ancak bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$)

Sonuç:

Çalışmamızda deksketoprofen, tedavi etkinliğinin makroskopik bulgusu olan ektopik implant hacim ve ağırlıklarında anlamlı gerileme göstermiştir. Yine mikroskopik olarak endometriozisin etkinliğinin en önemli bulgusu olan gland miktarı (GM), stroma miktarı (SM) ve GM+SM'de anlamlı olarak azalma sağlamıştır.

Anahtar kelime: endometriozis, rat , deneysel model, deksketoprofen

ABSTRACT

Objective:

The aim of this study is to evaluate the effect of dexketoprofen, a cyclooxygenase inhibitor, on the experimental endometriosis in rats.

Study Design

The study was executed in the Medical and Surgical Research Center of Ondokuz Mayıs University between 19 August 2010 - 13 December 2010. Experimental Endometriosis was constituted by using 60 female, sexually mature Wistar Albino rats. Six weeks later, the implants were examined by second laparotomy and rats were divided randomly into two groups. Dexketoprofen was given to experimental group (n=30) intramuscularly (im) 0,75 mg/rat/day, equally divided to two doses of a day, in 0,1 cc solution which was diluted with saline, for four weeks. 0,1 cc saline solution was injected im to the control group (n=30), for four weeks. After four weeks treatment period, the volumes, weights and histopathological properties of the implants were evaluated. In the histopathological assessment, gland activity (GA), stromal quantity (SM), total scores (GA+SM) and natural killer (NK) expressions were evaluated. The data were analyzed by Student-t test, Wilcoxon Signed Mean Ranks test, non-parametric Mann-Whitney U test and Regression-correlation tests.

Results:

The volumes of implants decreased in experimental group, on the other hand increases were seen in control group. The volumes and weights of implants were decreased in experimental group significantly compared to the control group after treatment. The Histopathological assessment of GA, SM, GA+SM in experimental group were significantly decreased when compared to control group. ($P < 0,001$) Experimental group showed an increase in NK expression compared with the control group, but the increase was not statistically significant ($P > 0,05$)

Conclusion:

In this study dexketoprofen decreased the volumes and weights of implants which is a macroscopic findings of treatment efficacy. In addition, GA, SM, GA+SM which is a microscopic findings of the treatment efficacy, were significantly decreased in experimental group.

Key words: endometriosis, rat, experimental model, dexketoprofen

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın normal uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanır (1). Endometriozis, pelvik ağrı, infertilite, dismenore ve disparanü gibi sosyal, cinsel ve üreme açısından olumsuz sonuçlar yaratan önemli bir kronik jinekolojik hastalıktır (2). Klinik olarak progresif bir hastalıktır. Görünüm olarak birkaç minimal lezyon şeklinde olabileceği gibi, masif endometriotik kistlere, çevre doku ve organlara invazyon göstererek ciddi adezyonlara sebep olabilir.

Endometriozis tanısının cerrahi olarak konulması sebebiyle tam bir insidans belirlenememiştir. İnsidansın üreme çağında kadınlarda %3-10 (29), infertil olgularda %25-35 olduğu tahmin edilmektedir. Endometriozis üreme çağındaki kadınların %35'inden fazlasında pelvik ağrı ve infertilite sebebidir (29).

Endometriozisin etyolojisi ve patogenezi tam olarak açıklık kazanmış değildir. 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 (28) ve immün sistemin (27) de yer aldığı kompleks bir patogeneze sahip olduğu belirtilmektedir.

Endometriozis tedavisinde çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Gözlem, medikal tedaviler, cerrahi tedaviler ve bunların kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır. Endometriozis, hormon bağımlı bir hastalık olduğu için ooferektomi ile gerilemesi örnek alınarak; çoğu medikal tedavi hormonal supresyonu amaçlamaktadır.

Endometrioziste, endometrial hücrelerin lokal immün yanıtta etkilenmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu verilere dayanılarak immünstimülan ilaçların kullanılması gündeme gelmektedir (13).

Son yıllarda nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), özellikle de selektif siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin deneysel endometriozis modellerinde etkin tedavi sağladığı ile ilgili çalışmalar gündeme gelmektedir (41,8,22).

İnsan ve diğer primatlerde çalışma yapmanın yüksek maliyeti ve etik nedenlerle ortaya çıkan zorluklardan dolayı özellikle ratlarda çeşitli endometriozis çalışma modelleri geliştirilmiştir (24).

Çalışmamızın amacı, ratlarda deneysel olarak oluşturulan endometriozis implantları üzerine, genel tedavi yaklaşımlarının dışında bir siklooksijenaz inhibitörü olan deksketoprofenin etkinliğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın normal uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanır (1). Ektopik implantlar, pelvik kavitenin içine doğru overler, uterus ligamentleri, rektovajinal septum, parietal periton, intestinal seroza ve appendikse yerleşebilir. Daha az olarak serviks, herni bölgeleri, umblikus, laparotomi ve epizyotomi skarları, plevral ve perikardiyal kaviteye de yerleşebilir. Genellikle doğurganlık çağı hastalığı olmakla birlikte menopoz sonrası dönemde de karşılaşılabılır (10).

Endometriozis, pelvik ağrı, infertilite, dismenore ve disparanü gibi sosyal, cinsel ve üreme açısından olumsuz sonuçlar yaratan önemli bir kronik jinekolojik hastalıktır (2).

2.1.PREVELANS

Hasta populasyon grupları arasındaki varyasyonlar, tanı kriterleri arasındaki farklılıklar ve iyi planlanmış epidemiyolojik çalışmaların azlığı gibi nedenlerle endometriozisin prevalansı halen net olarak bilinmemektedir. Genel populasyonda görülme oranı yaklaşık %10 civarındadır. En sık reproduktif çağda görülür. Tanı alan hastaların %52'si 26-35 yaş arasındadır. Büyük ölçekli çalışmalarda fertil populasyonda %0,5-5, infertil populasyonda %25-40 oranında görülmektedir (3,4,5). Değişik yayınlarda değişmekle birlikte infertilitenin kadına ait nedeninin %40-50'sinin endometriozisten kaynaklandığı bilinmektedir(9). Dismenoresi olan kadınların %40-60'ında endometriozis mevcuttur (7). Bununla birlikte, postmenarştaki her kız risk altındadır. Çünkü kronik pelvik ağrı nedeniyle diagnostik laparaskopi uygulanan genç kızların %69,6'sında endometriozis tanımlanmıştır. Yine İngiltere ve ABD'de laparotomi yapılan hastaların %10-25'inde endometriozis olduğu rapor edilmiştir (7).

2.2.Patogenez

Endometriozis, östrojen bağımlı bir hastalıktır. 1860 yılında tanımlanmış bir hastalık olmasına rağmen etyoloji ve patogenezini hala belirsizdir (11). Endometriozisin patogenezini ile ilgili çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Belki de bunların

tümünün birlikte etkilerinin sonucu olarak hastalık meydana gelmektedir.

2.2.1.Retrograd Menstruasyon/Transplantasyon Teorisi

En yaygın kabul edilen teori 1920'lerde sunulan , hastalığın endometrial dokunun retrograd menstruasyon ile peritoneal kaviteye yayılımından gelişmesidir (14). Retrograd menstruasyon, endometriozisli kadınlarda, hastalığı olmayanlara göre daha sık izlenir. Laparaskopi sırasında yapılan gözlemlerde menstrual sıvının fallopian tüplerden %60-80 veya daha fazla oranlarda geriye doğru aktığı ve endometrial hücrelerin peritoneal dializ sıvılarında varlığı tespit edilmiştir. Konin ve arkadaşlarına göre, endometriozis bir hastalık değil, daha ziyade normal veya neredeyse evrensel olan bir durumun aşırı cevabıdır (15,16). Hastalığın pelviste varlığı, endometrial fragmentlerin periton epiteline tutunması, invazyonu, kan dolaşımının gelişmesi ve implantları temizleyemeyen suboptimal immun cevabın varlığı, implantların yaşaması ve üremesine bağlıdır. Direkt implantasyon teorisi epizyotomi, sezaryen skarı ve diğer laparotomi skarları üzerinde endometriozis odaklarının yerleşmesini ifade eder.

2.2.2.Çöломik Metaplazi- İndüksiyon Teorisi

Bu teori ilk kez Mayer tarafından 1919'da tariflenmiştir. Overin, endometriumun ve peritonun germinal epitelinin tümü aynı totipotent çöломik epitelden orjin alır. Totipotent hücrelerin, hormonal ya da enfeksiyona yanıtı da bağlı olabilecek inflamatuvar uyarılar ile endometrial hücrelere transformasyonu temeline dayanır (10). Bu durum alışılmadık bölgelerde gelişen endometrial lezyonların, prostatektomi, orşiektomi ve uzun süre devam eden östrojen tedavisi sonrası erkek hastalarda görülen endometriozisi açıklamaktadır. (18).

İndüksiyon teorisi ise çöломik metaplazi teorisinin genişletilmiş formudur ve peritona yayılan endometrial debrinin, mezenkimal hücreleri aktive ederek metaplaziye uğramasını sağlayan faktörler salgıladığını ileri sürer. Periton hücrelerinin kendiliğinden ya da bir etken yardımı ile metaplazi geliştirdiğini gösteren bir delil yoktur (21).

2.2.3.Vasküler Disseminasyon Teorisi

1925 yılında Halban tarafından endometrial hücrelerin adet esnasında uterin damar ve lenf sistemine girerek uzak organlara taşındığı tariflenmiştir. Pelvik

endometriozisli hastaların otopsilerinin %29'unun pelvik lenf nodlarında endometriozis olduğu görülmüştür. Bu da retroperitoneal endometriozisin lenfatik vasküler yayılım ile meydana gelmesi hipotezini destekler (10). Vasküler disseminasyon teorileri akciğer ve perikardiumda endometriozisin nasıl geliştiğini açıklamakta yardımcıdır.

2.2.4. İmmün Sistem Teorisi

Yapılan çalışmalarda, endometrioziste otolog endometrial dokuya karşı azalmış immün yanıt saptanmıştır. Bu azalmış yanıt, azalmış T hücre aracılı sitotoksikite, azalmış T hücre bağımlı B hücre proliferasyonu ve azalmış lenfositik infiltrasyonunu kapsamaktadır (24). Bununla birlikte, endometriozis hastalarında azalmış natural killer hücre aktivitesi saptanmıştır (25). Ayrıca endometriozisli hastalarda endometriumun natural killer hücrelerine karşı gelişmiş bir direnci vardır (10).

2.2.5. Hormonal Faktörler

Endometriozis gelişiminde rol aldığı kesin olarak bilinen tek faktör östrojendir. Kadınlardaki östrojenin çoğu overlerde üretilse de, çok sayıda periferik dokunun da over ve adrenal kaynaklı androjenlerin aromatzasyonu ile östrojen oluşturduğu bilinmektedir. Endometriotik implantların aromataz ve 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 enzimlerini eksprese ettiği gösterilmiştir ki bu enzimler, sırasıyla androstenedionun östrona ve östronun östradiole dönüşümünden sorumludur. Ancak östrojeni inaktive eden 17- β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 yoktur (31).

Endometrioziste lokal olarak üretilen östrojenler ve intakrin östrojen etki görüşü olarak adlandırılan endometriotik lezyonda lokal olarak üretilen östrojenlerin biyolojik etkilerini aynı doku veya hücre içinde göstermesi; standard tedaviye dirençli endometriozis olgularında aromataz etkinliğinin farmakolojik olarak baskılanmasının temelini oluşturur (31).

2.3. TANI

Dismenore, disparoni, pelvik, sırt ve rektal ağrı endometriozisin en sık semptomlarıdır. Bu semptomların nedeninin endometrial implantlar olduğu

düşünülmektedir. Bununla birlikte bu semptomların görülmesi endometriozis için diagnostik değildir. Ayrıca endometriozis asemptomatik de olabilir. Genel popülasyonda rastgele seçildiğinde, kadınların %60'ından fazlası hayatları boyunca en az bir kere disparoni şikayeti görülür, %10'unda devam eden rahatsızlık bulunur (10).

Bazı otörler, semptomları, implantların lokalizasyonuna, oluşan adezyonlara, overin endometrioma nedeniyle distorsiyona uğramasına bağlarlar. Ancak bununla birlikte, 160 vakadan oluşan prospektif bir çalışma dismenore, disparoni ve pelvik ağrının varlığı ve şiddetinin Amerikan Fertilité Cemiyetinin hastalık evreleme sınıflaması ile arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermektedir (94).

Vajen ve serviksin spekulum ile muayenesi genelde endometriozisin belirtilerini göstermez. Bazen serviks veya arka fornikte mavimsi veya barut izi lezyonlar görülebilir. Bu lezyonlar hassas olabilir veya temasla kanayabilir. Yeni yapılan bir çalışmada, derine infiltre olan endometriozisli hastaların %14'ünde spekulum muayenesinde endometriozis bulunmuştur.

Pelvik organ palpasyonu, sıklıkla endometriozisi çağrıştıran anatomik anormallikler gösterir. Uterosakral ligametteki nodülarite ve hassasiyet, aktif hastalığı veya ligament boyunca skarlaşmayı gösterir. Pelvik organ palpasyonu tanıya yardımcı olabilse de, endometriozis tanısında fokal pelvik hassasiyet, duyarlılık ve özgüllüğü geniş bir değişkenlik gösterir ve duyarlılık %36 ile 90 ve özgüllük %32 ile 92'dir.

2.3.1. Ağrı

Erişkin kadında ağrılı mens yıllardan sonra başlamışsa endometriozis akla gelmelidir. Dismenore sıklıkla menstrual kanamadan önce başlar ve menstrual periyot boyunca devam eder. Ağrının yayılımı değişkendir fakat çoğu zaman bilateraldir (16, 11). Lokal semptomlar rektal, üreteral ve mesane tutulumundan kaynaklanabilir. Aşağı bel ağrısı oluşabilir. Birçok çalışma endometriozisin şiddeti ile ağrı arasında bir korelasyon olmadığını gösterse de genellikle şiddetli pelvik ağrı ve disparoni, derin infiltre subperitoneal endometriozis ile birlikte dir.

Endometriozisli hastalarda, ağrıya neden olan olası mekanizma, lokal peritoneal inflamasyon, doku hasarı ile beraber olan derin infiltrasyon, adezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda menstrual kanın kolleksiyonu; dokuların fizyolojik hareketlerine bağlı ağrılı traksiyona yol açar.

2.3.2.Subfertilite

Endometriozis ve subfertilite arasındaki ilişki genelde kabul edilir fakat bu bağlantıyı ifade eden çoğu çalışma retrospektif veya kesitsel analize dayanır. Endometriozis orta derecede veya şiddetli ise, overleri içine almış ise ve oluşan adezyonlar tuboovaryen motiliteyi, ovum pickupını bloke ediyorsa subfertilite ile bağlantılıdır (44). Bu etki primatlarda ve baboonlarda da gösterilmiştir. Sayısız mekanizma (ovulasyon disfonksiyonu, luteal yetmezlik, luteinize unrüptüre follikül sendromu, rekürren abortus, değişen immünite ve intraperitoneal inflamasyon) ortaya korsa da fertilitenin minimal veya hafif endometriozis ile ilişkisi hala tartışmalıdır (44).

Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozisin; %15-25 olan normal spontan abortus oranı ile karşılaştırıldığında; %40'a varan artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğu görülmüştür (42). Ancak hastalığın evresi ile abortus oranı arasında bir korelasyon bulunamamıştır.

2.3.3.Endokrinolojik Anormallikler

Endometriosis, anovulasyon, anormal follikül gelişimi, luteal yetmezlik, premenstrual spotting (luteinize unrüptüre follikül sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi ile beraber görülebilmekte ise de endometriozis olan kadınlarda endokrinolojik anormallik insidansının arttığına dair yeterli tatmin edici bilgi yoktur.

2.3.4.Ekstrapelvik Endometriozis

Ekstrapelvik endometriozis sıklıkla asemptomatiktir. Ağrı ve bir palpabl kitle semptomların pelvis dışında siklik paternde ortaya çıkması ile şüphelenilmelidir. İntestinal kanal tutulumu olan endometriozis (özellikle kolon ve rektum), ekstrapelvik hastalığın en sık izlenen yeridir. Bel ve karın ağrısı, abdominal distansiyon, siklik hematokezya, konstipasyon ve obstrüksiyona yol açar. Üreteral tutulum ise obstrüksiyona yol açabilir, siklik ağrı, dizüri ve hematüri ile karşımıza çıkabilir. Pulmoner endometriozis pnömotoraks, hemotoraks ve mens sırasında hemoptizi ile manifest hale gelebilir. Umbikal endometriozisten bir hastada, umbikal bölgede palpabl kitle, siklik ağrı durumunda şüphelenilmelidir(38).

2.3.5.CA125 ve Diğer Serum Belirteçleri

Endometriozis tanısına tamamlayıcı olarak çeşitli serum belirteçleri çalışılmıştır. CA 125, endometriozis için en ayrıntılı çalışılan serum belirteçidir. Glikoprotein üzerine antijenik belirleyici faktör olarak bulunan CA125, fallop tüp epiteli, endometrium, endoserviks, plevra ve periton gibi çok sayıda dokuda tanımlanmıştır (31). Monoklonal antikor analizlerinde tanımlanan artmış CA125 düzeylerinin, endometriozisin şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yeterli özgüllük göstermesine rağmen, ölçümlerin hafif endometriozisi saptamadaki duyarlılığı düşüktür. Endometriozis tanısında CA125'i değerlendiren meta-analiz çalışmaları, duyarlılığı yalnızca %28 ve özgüllüğü %90 olarak açıklamıştır. Bu belirteç evre 3 ve 4 endometriozis tanısında en iyi test olarak görünmektedir. Klinik pratikte bu testin rolü belirgin olsa da, endometriomayı destekleyen sonografik olarak saptanmış over kisti varlığında yararlı olabilir (31).

Diğer bir antijenik glikoprotein olan CA19-9, endometriozis şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu gösterilen bir serum belirteçidir. Serum plasental protein 14'ün (PP14; Glikodelin-A) önceleri duyarlılığının (%59) yeterli olduğu gösterilmiş olmasına rağmen yeterli çalışma ile desteklenmemiştir. Serum düzeyleri 2 pg/ml'nin üstünde interlekin-6 (IL-6) %90 duyarlılık ve %67 özgüllük ile endometriozis ayırımında kullanılabilir. Yine, periton sıvı düzeyleri 15 pg/ml'nin üstünde tumor nekrosis faktör- α %100 duyarlılık ve %89 özgüllük ile endometriozis ayırımında kullanılabilir (37). Ancak bu testlerin çoğunluğu, nadiren araştırmalar dışında kullanılmaktadır.

2.3.6.Radyolojik Inceleme

2.3.6.1.Sonografi:

Endometriozis tanısında hem transabdominal hem de transvajinal sonografi (TVS) yaygın olarak kullanılmaktadır. TVS, endometriozisle ilişkili yakınmaların değerlendirilmesinde esas ve endometriomaların saptanmasında doğru ve güvenilir bir yöntem olsa da, yüzeysel endometriozis veya endometriotik yapışıklıkların görüntülenmesinde yetersizdir. Küçük endometriotik odaklar veya nodüller nadir olarak görülebilir. Güncel olarak, rektovajinal endometriozisi daha doğru lokalize etmek için vajinal salin instillasyon tekniği, sonovajinografi ve transrektal sonografi endometriozisin değerlendirilmesinde ve tanısında yardımcıdır (16). Transvajinal sonografi posterior pelvik endometriozisi saptamada transrektal sonografi kadar etkilidir. Fakat transrektal yaklaşım rektal tutulumu daha doğru gösterir ve

cerrahinin planlanmasını kolaylaştırır .

Endometriomaların çapı 20 mm veya daha fazla ise, çoğu zaman tanısı TVS ile konulabilir. Spesifik olarak TVS'nin endometriomaları tanımadaki duyarlılığı %64 ile 90, özgüllüğü %22 ile 100 arasında değişmektedir. Endometriomalar sıklıkla düşük düzey internal eko içeren kistik yapılardır. Nadiren kalın septalı, kalın duvarlı ve kist duvarında ekojenik odaklar içeren bir yapı olarak karşımıza çıkabilir. Renkli Doppler sonografide kistin içinde değil, çevresinde akım görülür (31,16).

2.3.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG):

MRG, endometriozis tanısında invaziv olmayan bir yöntem olarak gittikçe artan sıklıkta kullanılmakta olan bir tanı yöntemidir. Küçük nodüller, T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlar olarak tanımlanır. Plak tarzında lezyonlar da yine T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens lezyonlar olarak gözlenmesine rağmen T2 ağırlıklı sekanslarda değişken sinyaller verir (31). Endometrioma, T1 ağırlıklı sekanslarda hiperintens kitle olarak gözlenir ve T2 ağırlıklı sekanslarda hipointens görünüme eğilimlidir. Endometriomayı çevreleyen ve kontrast uygulamasından sonra sıklıkla artan hipointens bir halka görülür.

2.3.7. Tanısal Laparaskopi

Tanısal Laparaskopi endometriozis tanısında esas kullanılan yöntemdir. Endometriozis şüphesi olduğunda, tedavi vermeden önce hemen her zaman bu tanının laparaskopi ile doğrulanması gerekir. Pelvik organlar ve periton, endometriozis için tipik yerleşim yerleridir. Bu lezyonlar tipik barut yanığına benzer lezyonlar (Siyah, mavimsi, kahverengi nodüller), fibrozisle çevrili hemorajik küçük kistler, mum alevine benzer hemorajik peteşial lezyonlar, seröz veya beyaz veziküller şeklinde gözlenebildiği gibi sarı kahverengi peritoneal renk kaybı ile de kendini gösterebilir (12, 16). Yine overde yapışıklıklar, endometriomalar ve retraksiyonlar gözlenebilir. Endometriomaların laparoskopik görünümünün duyarlılığı %95, özgüllüğü %97'dir. Bu nedenle tanı amaçlı nadiren ovaryen biopsiye ihtiyaç duyulur.

Laparaskopi tanı için kullanılırken aynı anda tedavi avantajı da sunar. Tek tek implantlar eksize veya ablate edilebilir, adezyonlar açılabilir, endometriomalar çıkarılabilir (58).

2.4.PATOLOJİK İNCELEME

Günümüzde kılavuzlar, endometriozis tanısı için histolojik değerlendirme gerekmediğini belirtse de, bazıları çalışmalar histolojik doğrulama olmadan yalnızca laparoskopik bulgulara dayanmanın, sıklıkla fazlada tanıya neden olduğunu ileri sürmektedir (31). Özellikle, laparoskopik ve histolojik bulgular arasındaki uyumsuzluk en fazla skar oluşmuş lezyonlardadır. Histolojik tanı için uterin kavite dışında hem endometrial bezlerin hem de stromanın varlığının gösterilmesi gerekir. Erken lezyonlar normal endometriuma çok benzerler.Hastalık ilerledikçe implant duvarı tek tabakadan oluşur. Kist içinde kan ve kist duvarında hemosiderin yüklü makrofajlar bulunur. Ayrıca bu lezyonlarda fibromüsküler metaplazi de sıklıkla izlenir (35).

2.5.ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ

Endometriozisli hastada farklı semptomlar görülebilse de tedavi genellikle ağrının, infertilitenin ya da sebat eden kitlenin ortadan kaldırılması için yapılır. Tedavi planı yapılırken hastanın yaşı, fertilité arzusu, hastalığın şiddeti, primer veya rekürren endometriozis olup olmadığı ve semptomları gözönünde bulundurulmalıdır (10, 32).

Genel olarak endometrioziste uygulanan medikal ve konservatif cerrahi tedavilerine rağmen hastalığın yıllık rekürrensi %5-10 olup olguların yaklaşık %50'sinde sorun tekrar karşımıza çıkabilmektedir. Tedavinin, hastalığın gerçek aktivitesini ne ölçüde etkilediği tartışmalıdır. Diğer yandan endometriozis implantları ile normal endometrium arasında mikroskopi, reseptörler, endokrin cevap açısından ancak %50-60 benzerlik olduğunu ve tedavi ile implantlardaki gelişim süprese olsa bile her zaman atrofinin sağlanamayacağı bilinmektedir. Endometriotik odağın davranış şeklindeki farklılıklar da olguların tedaviye yanıtlarını değerlendirmede yanlışlıklara neden olabilmektedir (21).

Endometrioziste tedavi yöntemleri 4 ana grupta toplanabilir: gözlem, medikal tedavi, cerrahi tedavi ve kombine (cerrahi + medikal).

2.5.1.Gözlem:

Çoğu kadın için yakınmalar, gözlem yönetiminin seçilmesine engel olur. Ancak hafif yakınmaları olanlar ya da asemptomatik olanlar, rastlantısal olarak tanı alabilir. Bu olgularda gözlem yönetimi uygun olabilir (31).

Laparaskopi ile minimal veya orta derecede endometriozis tanısı koyulan hastalara, ilk bakışta gözlem yönetimi uygulanmış; bir yıl sonra ikinci bakış laparaskopide, kadınların %29'unda hastalık gerilemiş, %42'sinde değişmemiş ve %29'unda ilerlemiştir. Diğer araştırmalar gözlem yönetimi ile benzer gerileme oranları göstermiştir. Ancak infertil kadınları değerlendiren araştırmalar, gözlem yönetimi sonrası, cerrahi tedaviyle karşılaştırıldığında daha düşük gebelik oranları göstermiştir (36). Bu çalışmalar, minimal ile orta derecede endometriozisi olan hastalarla sınırlıdır ve gözlem yönetiminin ciddi endometriozis üzerindeki etkilerini araştıran iyi tasarlanmış çalışma yoktur (31).

2.5.1. Medikal Tedavi

Endometrioziste medikal tedavinin amacı kanama ve ağrıyı azaltmaktır. İnfertil endometriozis hastalarında gebelik şansını tehlikeye düşürebileceğinden medikal tedavi nadiren önerilebilir (39). Hastalık, kronik ve sık sık nüksediyorsa uzun dönem veya tekrarlayan seriler şeklinde tedavi gereklidir. Tedavi sürecinde etkinlik yüksektir, ancak tedaviye ara verildiğinde semptomlar tekrarlar. Bununla birlikte değişik medikal tedaviler yeteri kadar karşılaştırılmamıştır ve bu medikal tedavilerin yan etki profilleri çok çeşitlidir (39). Bunların ışığında tedavi, hastalığın şiddetine ve hastanın isteğine göre kişiselleştirilmelidir. Endometriozisin patofizyolojisinin anlaşılmasının gelişmesiyle, medikal tedavide ilerleme mümkün olacaktır. Endometriotik odaklara spesifik kemoterapotik yaklaşımlarla geleneksel tedavilerde gözlenen menstrüel siklus supresyonu gibi, yan etkiler azaltılacaktır (39).

Dört tane ana medikal yaklaşım mevcuttur:

- 1- Analjezikler
- 2- Ovulasyonun/östrojen üretiminin baskılanması
- 3- Endometriotik odaklara direkt etki
- 4- İmmün Sistem modülasyonu (39).

2.5.1.1. Analjezikler:

Bu ajanlar, genellikle selektif olmayarak siklooksijenaz izoenzim 1 ve 2'yi (COX-1 ve COX-2) inhibe eder ve bu grup içindeki selektif COX-2 inhibitörleri, COX-2 izoenzimini selektif olarak baskılar. Bu enzimler endometriozise bağlı ağrı ve inflamasyonda yer alan prostaglandin sentezinden sorumludur.

Endometriozis dokusunun ötopik endometriumdan daha fazla COX-2 eksprese ettiği gösterilmiştir (31,40). Bu nedenle prostaglandin düzeylerini azaltmayı amaçlayan bu tedaviler, endometriozise bağlı ağrının hafifletilmesinde rol oynayabilir (31).

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), endometriozisin laparaskopi ile gösterilmesinden önce primer dismenore veya pelvik ağrısı olanlar ve bilinen endometriozise bağlı minimal veya hafif ağrı yakınması olanlarda sıklıkla ilk seçilecek tedavidir. Hayvan modellerinde NSAİİ tedavisi ile hastalığın gerilediği gösterilse de, yalnızca birkaç çalışma cerrahi olarak saptanmış endometriozisteki etkinliklerini değerlendirmiştir (41). Ancak dismenore ve pelvik ağrısı olan kadınlarda etkinliklerine dair kanıtlar bulunmaktadır. Yine bir çalışmada selektif COX-2 inhibitörlerinin ektopik endometrial implantları küçülttüğü, büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Uzun dönem COX-2 inhibitörlerinin kullanımına bağlı kardiyovasküler riskler nedeniyle, bu ilaçlar mümkün olan en düşük dozda ve en kısa süreli şekilde kullanılmalıdır (43).

2.5.1.2.Kombine Oral Kontraseptifler (KOK)

Bu ilaçlar gonadotropin salınımını engelleyerek, menstrual kan akımını azaltarak ve implantları desidüalize ederek etki gösterir.

Kombine oral kontraseptiflerle plaseboyu karşılaştıran randomize-kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen, endometriozise bağlı ağrının hafiflemesinde KOK'lerin fonksiyonunu destekleyen çok sayıda gözlemsel kanıt bulunmaktadır.

Bu ilaçlar geleneksel olarak, siklik veya çekilme kanaması için ara vermeden devamlı olarak kullanılabilir. Siklik tedavi ile ağrıları azalmayan kadınlarda, devamlı uygulama menstruasyon sıklığını da azaltacağından tercih edilebilir. Geleneksel olarak monofazik KOK'lar, endometriozis tedavisinde kullanılmıştır, fakat multifazik KOK'lara klinik üstünlüğünü gösteren bir kanıt yoktur. Ayrıca düşük doz KOK'lerin (20 µg etinil östradiol içeren), endometriozis tedavisinde geleneksel dozlardaki KOK'lere üstünlüğü kanıtlanmamıştır ve daha yüksek oranda anormal kanamaya neden olurlar (48).

2.5.1.3.Progestinler

Progestasyonel ajanlar, endometriozis tedavisinde uzun süreden beri kullanılmaktadırlar. Progestinler, östrojenlerin endometrium üzerindeki etkilerini

antagonize eder. Başlangıçta desidualizasyona ve sonuçta endometriumda atrofiye neden olurlar.

Progestinler endometriozis tedavisinde çeşitli şekillerde kullanılabilirler. Bunlar oral progestinler, depo medroksiprogesteron asetat (MPA), levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (RİA) ve yeni selektif progesterone reseptör modülatörleri (SPRM)'dir.

Progestine dayalı tedavi, sıklıkla yakınmaları etkili bir şekilde giderse de, placebo ile 6 ay boyunca günlük 100 mg oral verilen MPA'nın etkinliklerini karşılaştıran yalnızca bir tane iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışma vardır. İkinci bakış laparoskopide, periton implantlarının, placebo grubundaki %18'lik orana kıyasla olguların %60'ında parsiyel veya tam olarak gerilediği bildirilmiştir. Ayrıca pelvik ağrı ve ağrılı defekasyon da anlamlı oranda azalmıştır (49).

Yüksek doz MPA'nın yan etkileri akne, ödem, kilo alımı ve düzensiz menstruel kanamadır. MPA pratikte günlük 20 mg'dan 100 mg'a kadar olan dozlarda kullanılabilir ya da her 3 ayda bir 150 mg depo şeklinde intramüsküler yapılabilir. MPA'nın depo formu, normal menstruasyon ve ovulasyonun başlangıcını geciktirebilir. Bu nedenle yakın zamanda gebelik planlayan kadınlarda kullanılmamalıdır (31).

Noretindron asetat (NETA), endometriozis tedavisinde kullanılan sentetik bir 19-nortestosteron progestinidir. NETA tedavisinde, dismenore ve pelvik ağrıda %90 azalma gözlenmiştir (50). Günlük 5 mg NETA ile birlikte uzamış GnRH agonist tedavisi, kemik kaybına karşı korurken yakınmaların da anlamlı olarak azalmasını sağlar.

Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç sistemi (LNG-RİA) geleneksel olarak kontrasepsiyon ve disfonksiyonel uterin kanamalar için kullanılmaktadır. Gözlemsel bir çalışmada LNG-RİA kullanan endometriozis hastalarında yakınmaların düzeldiği, etkinliğinin 30 aya kadar sürdüğü tespit edilmiştir (52). Levonorgestrel içeren RİA'lar özellikle rektovajinal endometriozisi olan hastalarda yarar sağlamaktadır (53). Tolere edilemeyen kanama, inatçı ağrı ve kilo alımı nedeniyle tedaviye 3 yıllık devam oranı yalnızca %56'dır.

2.5.1.4. Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRM)

SPRM, progesterone reseptörüne bağlanıp reseptörleri aktive ya da inaktive eden moleküllerdir. Hem agonist hem de antagonist etkileri vardır (55). Bu ajanlar

östrojene bağımlı dokularda endometrial gelişimi süprese ederler ancak geri dönüşümlü amenore oluştursalar da östrojen yetmezliğine bağılı sistemik yan etkileri göstermezler (3).

Mifepriston (RU 486), Progesteron ve glukokortikoid reseptörlerine yüksek afinitesi olan sentetik yapılı mifepristone, potent bir antiprogestagendir. İnsan endometrium hücrelerine direkt inhibitör etkisi vardır. Ötopik ve ektopik endometriumda östrojen ve progesterone reseptörlerini down-regülasyon ile azaltır. Ayrıca bax ekspresyonunu artırarak ve bc12'yi down-regüle ederek apoptozisi indükler. Bazı küçük klinik çalışmalarda mifepristone endometrioiziste kullanılmıştır. Ağrıda ciddi bir azalma olmasıyla beraber 50 mg/gün dozunda 6 ayda görünebilir lezyonlarda ciddi gerileme tespit edilmiştir(56).

Antiglukokortikoid özellikleri nedeniyle uzun dönem tedavide hipoadrenalizm gözönüne alınmalıdır. Ancak bu yan etki 200 mg/gün üzerinde beklenir.

Asoprisnil (J867), endometrial atrofi ve amenoreye neden olan bir SPRM'dir. Bir çalışmada asoprisnilin pelvik ağrı ve dismenoreyi anlamlı bir şekilde azalttığı, ancak amenore etkisinin doza bağımlı olduğu gösterilmiştir (57).

2.5.1.5.Danazol

Bu ajan 17- α -etinin testosteronun izaksazol türevi olan sentetik bir androjendir. Baskın olan etki mekanizması, midsiklus lüteinizan hormon (LH) zirvesini baskılamak ve kronik anovulatuvar durum oluşturmaktır. Danazol, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üzerindeki reseptör alanlarına bağlanır ve serbest serum testosteron düzeyini artırır. Ayrıca doğrudan androjen ve progesteron reseptörlerine de bağlanır. Sonuç olarak danazol hipoöstrojenemik, hiperandrojenemik bir ortam oluşturarak endometriotik implantlarda atrofi oluşturur (59). Endometiozise bağılı pelvik ağrıyı hastaların %66-100'ünde azalttığı gösterilmiştir.

Günlük 400-800 mg dozlarda amenore oluşturur. Terapotik etkisi, amenorenin ortaya çıkması ile belirlenir (32). Ancak bu dozlarda androjenik yan etkiler ortaya çıkar. Ani sıcak basması, ciltte yağlanma, akne, kilo alımı, kas krampları, geri dönüşümsüz ses kalınlaşması, karaciğer enzimlerinde yükselme, duygu durum değişikliği, bulantı ve vajinal atrofi gibi yan etkileri hastaların büyük bir kısmında görülmektedir (3,10,32,31). Ayrıca danazol lipid profilinde değişikliklere neden olur. Total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri artar, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) konsantrasyonu ise azalır

2.5.1.6.Gestrinone (etilnorgestrienon; R2323)

R2323, Avrupa'da endometriozis tedavisinde reçete edilen bir antiprogestajenik ajandır. Antiprogestajenik, antiöstrojenik ve androjenik etkileri olmasına rağmen, baskın olarak progesteron çekilme etkisi oluşturarak. Östrojen ve progesteron reseptör sayısını azaltır. Gestrinon tedavisi sırasındaki endokrinolojik değişiklikler, gonadotropin düzeylerinin bazal yoğunluklarının değişmeden kaldığını, östrojen yoğunluklarının değiştiğini ve androjenik yan etkilerle birlikte serbest testosteron düzeylerinin arttığını gösterir (31, 61).

Gestrinonun etkinliği danazol ile aynıdır ve endometriozise bağlı ağrının hafifletilmesinde GnRH agonistleri ile benzerdir. Ayrıca gestrinone 6 aylık tedavi sırasında GnRH agonist kullanımında sıklıkla görülen kemik yoğunluğu kaybına neden olmaz ve orta ve ciddi pelvik ağrıyı azaltmada daha etkilidir. Ne yazık ki gestrinonun HDL düzeyini azalttığı görülmüştür. Gestrinone haftada 2,5 ila 10 mg dozlarda günlük olarak veya haftada 3 kez oral olarak verilir (60).

2.5.1.7.GNRH Agonistleri

Doğal GnRH 10 aminoasitten oluşan bir peptid hormondur. Yarı ömrü çok kısadır. Aminoasit sırasındaki 5-6, 6-7 ve 9-10 aminoasit bağları peptidazlarla çok kolay kırılır. 6. pozisyondaki aminoasit değiştirilerek veya 10. pozisyondaki C terminali N terminali ile değiştirilerek GnRH agonistleri elde edilir (58).

GnRH agonistlerinin başlangıçta bir agonist etkileri görülür (flare etki), ancak daha sonra hipofizde desensitizasyon sağlayarak hipogonadotropik hipogonadal durum (medikal hipofizektomi; medikal ooferektomi) oluştururlar. Klinik kullanımdaki GnRH agonistleri leuprolid, buserelin, goserelin, nafarelin, histrelin, deslorelin, triptotelindir.

GnRH agonisti tedavisinin amacı küratif değil, süpresiftir. Tedavi bırakıldıktan sonra nüks gelişebilir. Altı aylık tedavi sonrası 5 yıllık gözlemde evre-1 hastalıkta ağrı rekürrensi %37, evre-4 hastalıkta ise %74 olmuştur.

Endometriozis tedavisinde GnRH analoglarının danazol ile benzer etkileri (ağrı skorlarında düzelme ve endometriotik implantlarda azalma) olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (53). Ancak GnRH agonistlerinin danazolde gözlenen serum lipidleri üzerine olumsuz etkileri yoktur.

GnRH agonistleriyle uzun dönem tedavide hipoöstrojenik ortam nedeniyle trabeküler kemik yoğunluğunda azalma meydana gelir. Bu nedenle, kemik kaybına engel olmak için tedavi süresi genellikle 6 ay ile sınırlandırılmıştır. 6 ay süreyle kullanımda dahi trabeküler kemik yoğunluğunda %6-8 kayıp olmaktadır. Ancak bu kayıp tedavi sonlandırıldıktan iki yıl sonra tama yakın olmak üzere restore edilmektedir .

Uzun süreli GnRH agonisti tedavisinde osteoporozun önüne geçmek için tedaviye 'add-back' rejimleri eklenmesi öne sürülmüştür. Bu amaçla kullanılan 19-nortestosteron progestinin kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir. Yine bu amaçla konjüge östrojen, oral kontraseptifler eklenebilmektedir. Bu kombine tedaviler kemik kaybını engellerken vajinal kuruluk, sıcak basmaları gibi hipoöstrojenemik semptomların da önüne geçer (58).

2.5.1.8.Deneysel Tedaviler

2.5.1.8.1.Aromataz inhibitörleri

Aromataz P 450 enzimi östrojen biosentezinde hız belirleyici basamaktır. C19 steroidlerinin östrojene dönüşümünü katalize eder. Noble ve arkadaşları enometriotik dokularda bu enzim aktivitesini göstermişlerdir. Potent ve selektif 3. Jenerasyon aromataz inhibitörlerinden anastrozole ve letrozole, etkinlik ve tolerabilite açısından avantajlara sahiptir. Bir çalışmada letrozole ve noretindronun endometriotik odaklarda ve pelvik ağrı skorlamasında azalmayı sağladığı gösterilmiştir. 2004'te yapılan bir prospektif randomize çalışmada, anastrozole ve goserelinin tedavi etkinliği karşılaştırılmıştır. 6 aylık dönemde anastrozolün ağrısız dönemi uzatmada ve semptom rekürrensini azaltmada daha etkin olduğunu gösterilmiştir (54).

2.5.1.8.2.Progesteron Antagonistleri

Onapristone ve ZK136799, Cerrahi endometriozis geliştirilen farelerde ektoik endometriotik odaklarda antiproliferatif etki gösterirken ötopik endometrium üzerinde etki göstermemişlerdir (82).

2.5.1.8.3.İmmünomodüatör ajanlar

Pentoksifilin: İmmünomodölatör bir ajan olan pentoksifilin immünkompetan hücrelerin inflamatuvar stimulusa yanıtını etkiler. Ayrıca antiinflamatuvar mediatörlerin üretimini azaltır. Nathnick ve ark. Pentoksifilin fare modelinde endometriotik implantların regresyonunu sağladığını göstermişlerdir (51). Ancak fertilité arttırıcı etkisi klinik olarak gözlenmemiştir.

Loxoribine: Natural Killer (NK) hücrelerinin aktivitesini stimüle etmektedir (47). Hayvan modellerinde endometrial implantlarda hem epitelyal hem de stromal komponentlerde regresyon sağladığı gösterilmiştir.

İnterferon alfa 2b: Hem in vitro hem de hayvan deneylerinde interferon 2b'nin endometriotik implantların regresyonunu sağladığı ve kültürlerde endometriotik hücrelerin büyümesini engellediği gösterilmiştir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Endometriozisli infertil hasta grubunda laparaskopi sırasında lezyon içine yapılan enjeksiyonlarda hastalığın evresinde azalma, CA125 seviyelerinde düşme ve gebelik oranında artış görülmüş ancak rekürrensi artırdığı gösterilmiştir (46).

TNF alfa inhibitörleri: Aktive edilmiş makrofajlardan salgılanan proinflamatuvar bir sitokindir. İntlamatuvar lökositleri aktive ederek IL-1, IL-6 ve TNF-alfa üretimini artırır. Tedavide TNF alfa üretimini bloke ederek veya TNF alfanın hedef dokulardaki etkilerini bloke ederek görev yapar. Potansiyel anti-TNF alfa tedavileri pentoksifilin, leflunomide, etanercept, infliximab ve rekombinant insan TNF bağlayan protein 1 gibi maddeleri içerir. D'Antonio, farelerde TNF bağlayıcı protein 1'in endometriotik odakları küçülttüğünü göstermiştir. D'Hooghe babunlar üzerinde randomize prospektif bir çalışmada r-hTBP 1 verilmiş menstrual endometriumun peritoneal kaviteye ekilmesi sonrasında gelişimin inhibe olduğunu göstermiştir (45).

İnterlökin 12: En önemli fonksiyonu adaptif immune cevabın regülasyonudur. Diğer sitokinleri, özellikle interferon alfa üretimini indükler. İmplant boyutlarını küçültücü etki yapar.

2.5.1.8.4.Matriks Metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri

Vasküler bazal membran yıkımı, ekstraselüler matriks yıkımı ve endotel hücre migrasyonu anjiogenez için gereklidir. Ekstraselüler matriks yıkımı ile endotelden anjiogenetik faktörler salınır. Bu faktörlerin (fibroblast growth faktör, TGF-alfa, TGF-beta, TNF alfa ve VEGF) parakrin ve otokrin etkileri sonucu anjiogenez başlar. Çinko

bağımlı peptidazlardan olan MMP'ler ekstraselüler matriksin yıkımı ve proanjiojenik faktörlerin yapımına neden olmasından dolayı anjiogeneziste önemli rol oynar. Bunların kontrolü önemlidir ve gen transkripsiyonu, posttranslasyonel zimojen enzim aktivasyonu ve salgılanan doku MMP inhibitörleri ile sağlanmaktadır. İnvazyon, anjiogenezis, büyüme ve metastaz gibi tümör gelişiminin tüm aşamalarında da etki göstermektedir (28).

3.MATERYAL VE METOT

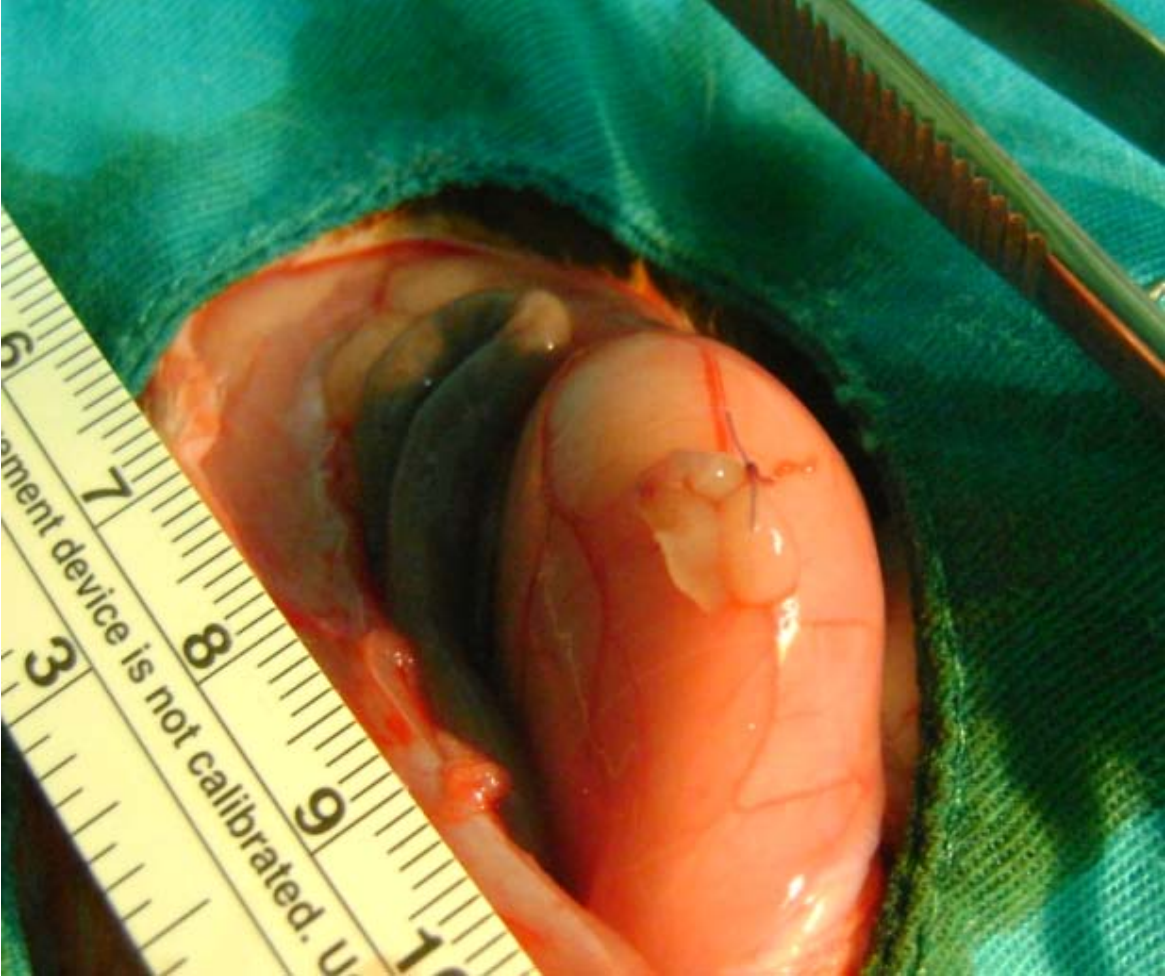
Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 19/08/2010–13/12/2010 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışma öncesinde Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alındı. Çalışmada aynı merkezden temin edilen, toplam 60 adet Wister-Albino soyundan yetişkin, 245 ± 15 gr ağırlığında dişi ratlar kullanıldı. Yaşam ortamı Ondokuz Mayıs 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. Araştırma süresince ratlara, başlangıçta 1. laparotomi ile endometrium dokusunun heterotopik implantasyonu yapıldı (34). Altı hafta sonra 2. laparotomi ile implant odakları değerlendirildi. Endometriozis oluşan ratlar rastgele sayılar tablosuna göre 2 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi ve serum fizyolojik sabah-akşam 0,1 cc intramüsküler olarak uygulandı. İkinci gruba dört hafta süresince sabah-akşam 3mg/kg/gün dozunda deksketoprofen uygulandı. Ratlar ortalama 250 gr olduğu için günlük doz olan 0,75 mg etken madde sabah-akşam eşit iki dozda uygulandı. 0,1 cc'sinde 0,375 mg deksketoprofen içeren solüsyon, 2 ml'sinde 50 mg etken madde içeren Arveles® ampul kullanılarak serum fizyolojik ile dilüe edilerek hazırlandı. Bu solüsyonu hazırlamak için 17 birim hacim serum fizyolojiğe 3 birim hacim Arveles® ampul katıldı. 0,1 cc'sinde 0,375 mg deksketoprofen içeren solüsyon hazırlanmış oldu. Ratlara uygulanan 3. laparotomi sonrasında endometriozis odaklarının boyutları, ağırlıkları, histopatolojik görünümleri değerlendirildi.

3.1. CERRAHi İŞLEMLER

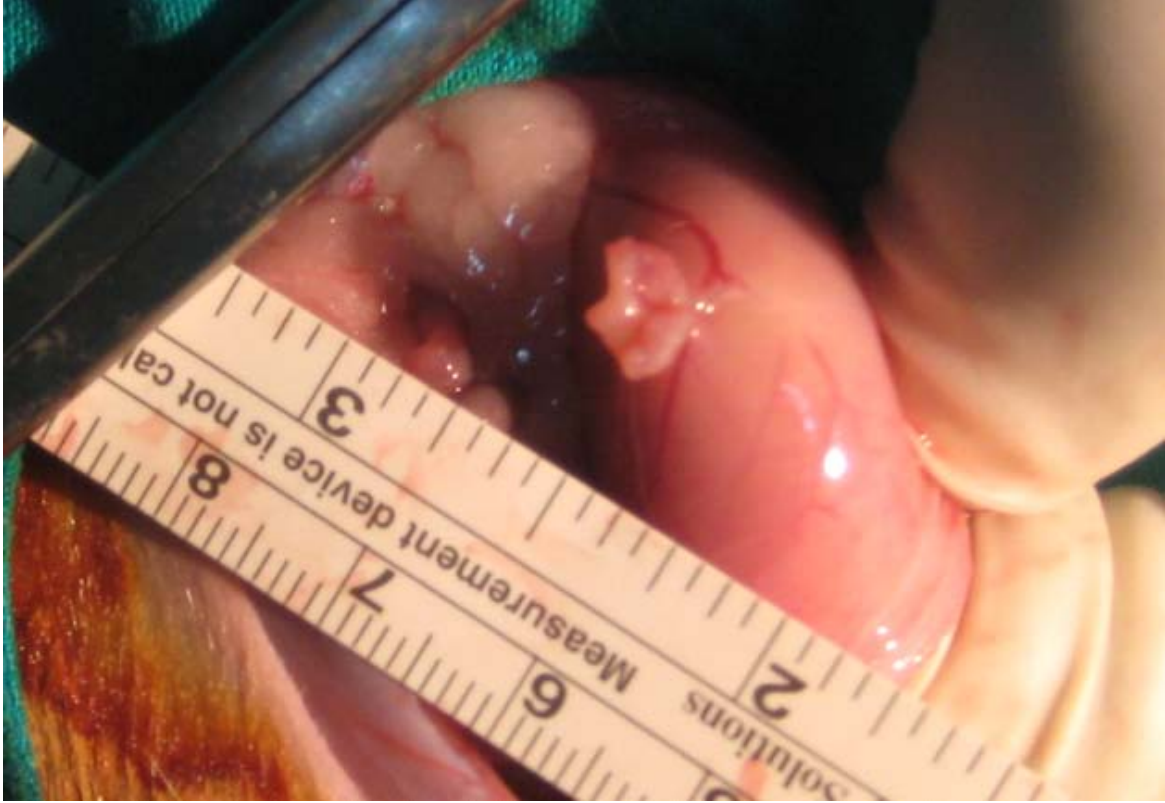
3.1.1. Birinci laparotomi:

Bütün operasyonlar steril koşullarda gerçekleştirildi. Hayvanların anestezisi için intraperitoneal enjeksiyonla 20 mg/kg'dan ketamin hidroklorür (Ketalar; Eczacıbası; İstanbul, Türkiye) uygulandı (33). Ratlar, metal zemin üzerinde alt ve üst ekstremitelerinden flaster kullanılarak tesbit edildi. Batın temizliğini takiben karın bölgesi povidon iyot ile silindi, steril örtü ile kapatıldı.

Laparotomi simfisis pubisin yaklaşık 0,5 cm üzerinden, 3 cm'lik orta hat insizyonu ile gerçekleştirildi. 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 mikromakas kullanılarak açıldı. Buradan elde edilen ve boyutları 0.5x0.5x1 cm olacak şekilde hazırlanan endometrial doku parçası çıkarıldı. Çıkarılan spesmen, çapı 4 mm olacak şekilde daire şeklinde kesilip hazırlandı. Pelvis sağ yan duvarına, endometrial yüz ile periton karşılıklı gelecek şekilde 6/0 Vicryl (Ethicon Ltd; USA.) kullanılarak tek suturele implante edildi (Resim 1).



Fotoğraf 1. Birinci laparotomi. Endometrial implantların oluşturulması



Fotoğraf 2. Birinci laparotomi. Endometrial implantların oluşturulması

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

3.1.2. İkinci Laparotomi:

Ratlara ilk laparotomiden altı hafta sonra ikinci laparotomi uygulandı.

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 (30). Bütün ratlardaki endometrial implantların canlı olduğu gözlemlendikten sonra fotoğrafları çekildi. Bir gün sonra, ratlar rastgele sayılar tablosu kullanılarak 2 eşit gruba ayrıldı.



Fotoğraf 3. İkinci laparotomi sonrası bir endometrial implantın görünümü



Fotoğraf 4. İkinci laparotomi sonrası bir endometrial implantın görünümü

1. Grup: Kontrol grubunu oluşturan bu gruba, 0,1 cc sabah, 0,1 cc akşam olacak şekilde serum fizyolojik intramüsküler olarak 4 hafta boyunca uygulandı. Toplam 30 ratın bulunduğu grup, 5'li ratlar şeklinde 6 kafese ayrıldı.

2. Grup: Bu gruptaki ratlara 4 hafta boyunca, sabah 0,1 cc'de 0,375 mg deksketoprofen ve yine akşam 0,1 cc'de 0,375 mg deksketoprofen içerecek şekilde intramüsküler uygulandı. Uygulamaya 4 hafta boyunca devam edildi.

3.1.3. Üçüncü Laparotomi:

İkinci laparatomiden 4 hafta sonra ratlar 3. kez laparotomiye alındı. İmplantların durumu değerlendirildi. Boyutları mikrometre ile ölçülerek hacimleri hesaplandı. Hacim hesaplamasında yine $V(\text{mm}^3)=(0.52 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{derinlik})$ formülü kullanıldı (30). Sonrasında implantların tümü çıkarılarak hassas terazide tartıldı, %10'luk formaldehit ile tesbit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası implant hacimleri ile tedavi sonrası implanların ağırlıkları karşılaştırıldı. Hacim ve ağırlıkların ölçülmesi, uygulanan tedavinin endometriotik implantlar üzerinde etkisinin makroskopik değerlendirilmesinde anlamlıdır.



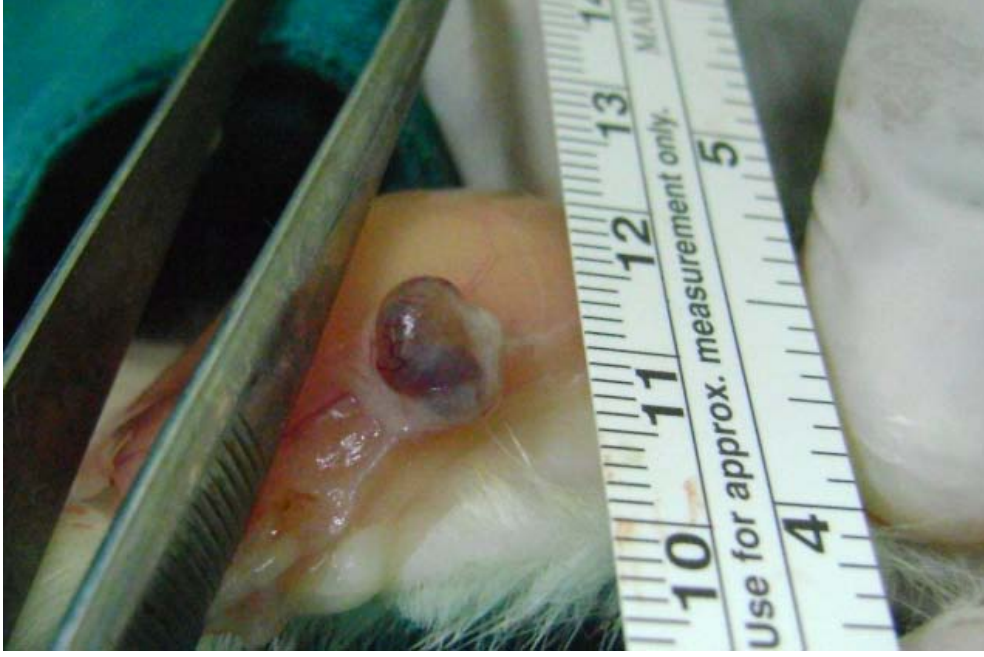
Fotoğraf 5. Üçüncü laparotomi sonrası bir endometriotik implantın hassas terazide tartılması



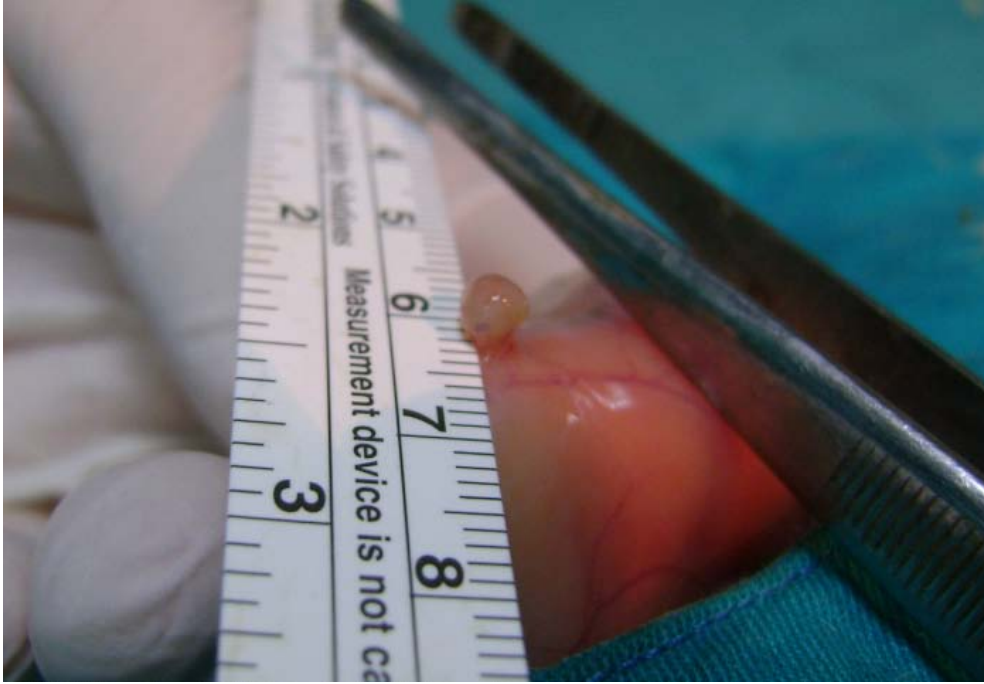
Fotoğraf 6. Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü



Fotoğraf 7. Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü



Fotoğraf 8 Üçüncü laparotomi sonrası kontrol grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü



Fotoğraf 9. Üçüncü laparotomi sonrası denek grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü



Fotoğraf 10. Üçüncü laparotomi sonrası denek grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü



Fotoğraf 11. Üçüncü laparotomi sonrası denek grubundaki bir ratda endometriotik implantın görünümü

3. 2. PATOLOJİ

Alınan implantlar, Ondokuz Mayıs 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 her örnekten alınan iki kesitten biri hematoxilen eozin boyası ile, diğeri de CD56 (CD56 / γ cReceptor 3 Ab -2) boyandı. İnceleme Olympus B x50 ışık mikroskopunda yapıldı.

İncelemeyi yapan patoloğa, gruplara uygulanan tedavi konusunda bilgi verilmedi. Kontrol ve denek gruplarında;

a- NK cell miktarı

b- Endometrium yüzey epiteli

c- Glandüler doku miktarı

d- Stromal doku miktarı

e- Enflamasyon varlığı ve şiddeti

f- Kist çeperinde hemosiderin yüklü makrofaj varlığı

karşılaştırıldı.

NK hücre miktarı epitel altı, damar çeperi ve kist periferi değerlendirilerek sayıldı. Ortalama 8-10 tane x40'lık alanda 500 hücre sayılarak pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi olarak ifade edildi(17).

Endometrium yüzey epiteli her kiste normal, basıklaşmış ve izlenmedi şeklinde değerlendirildi.

Glandüler doku miktarı, kist duvarı x20 ve x40'lık objektifler ile taranarak kist duvarında gland yoksa 0, bir tane gland varsa 1, bir-üç tane gland varsa 2, dört ve daha fazla gland varsa 3 olarak skorlandı. Stroma miktarı ise yine kist duvarı x20 ve x40'lık objektifler ile taranarak kist duvarındaki endometrial stromanın yoğunluğu semikantitatif olarak değerlendirildi ve 0'dan 3'e skorlandı.

Enflamasyon varlığı ve şiddeti ise kist duvarı ve çevresindeki enflamatuvar hücrelerin (makrofajlar, lenfositler, plazma hüceleri ve eozinofiller) yoğunluğuna göre; yok, hafif, orta şiddetli ve şiddetli olarak derecelendirildi.

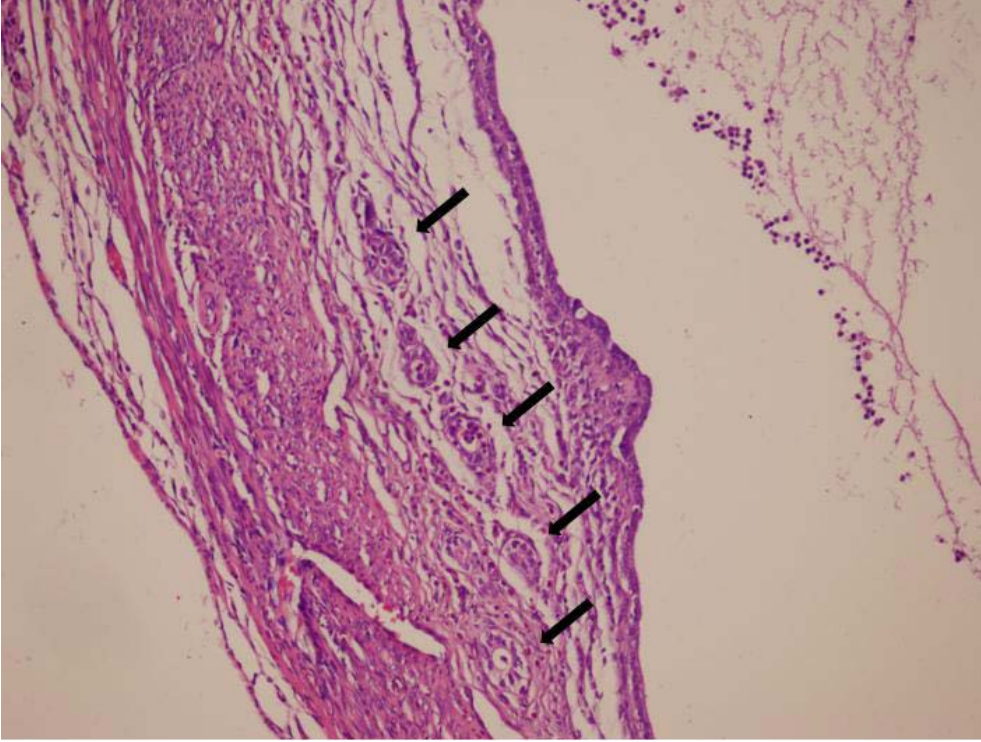
Kist çevresinde hemosiderin yüklü makrofaj varlığı, var ve yok şeklinde iki grup olarak değerlendirildi.

Patolojik olarak incelenen parametrelerin değerlendirilmesinde kullanılan skora sistemi Tablo 1’de özetlenmiştir.

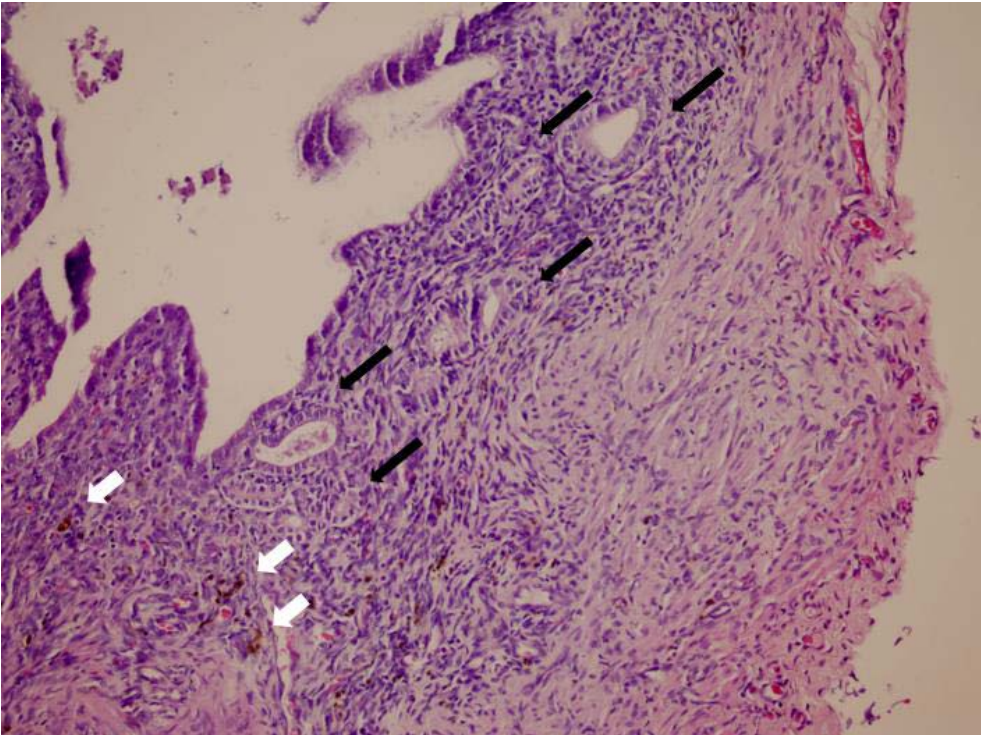
Skor	Gland Miktarı	Stroma Miktarı	Enflamasyon
0	Gland izlenmedi	İzlenmedi	İzlenmedi
1	Azalmış: 1 gland	Çok az	Az miktarda
2	Orta derecede: 2-3 gland	Orta derecede	Orta derecede
3	Belirgin gland miktarı:≥4 gland	Belirgin	Şiddetli

Tablo 1: Histopatolojik parametreler değerlendirilirken kullanılan skora sistemi

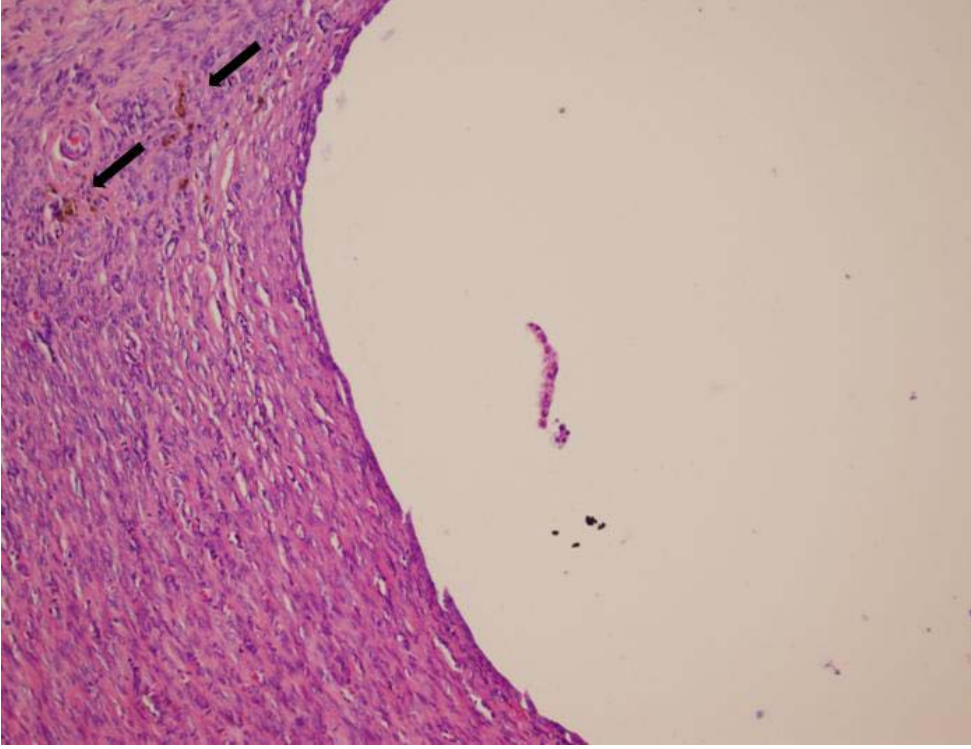
Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmeleri, Student-t testi, Wilcoxon Signed Mean Ranks testi, non-parametric Mann–Whitney U testi, ve Regesyon-korelasyon analizi kullanılarak yapıldı. P değerlerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı Kabul edildi.



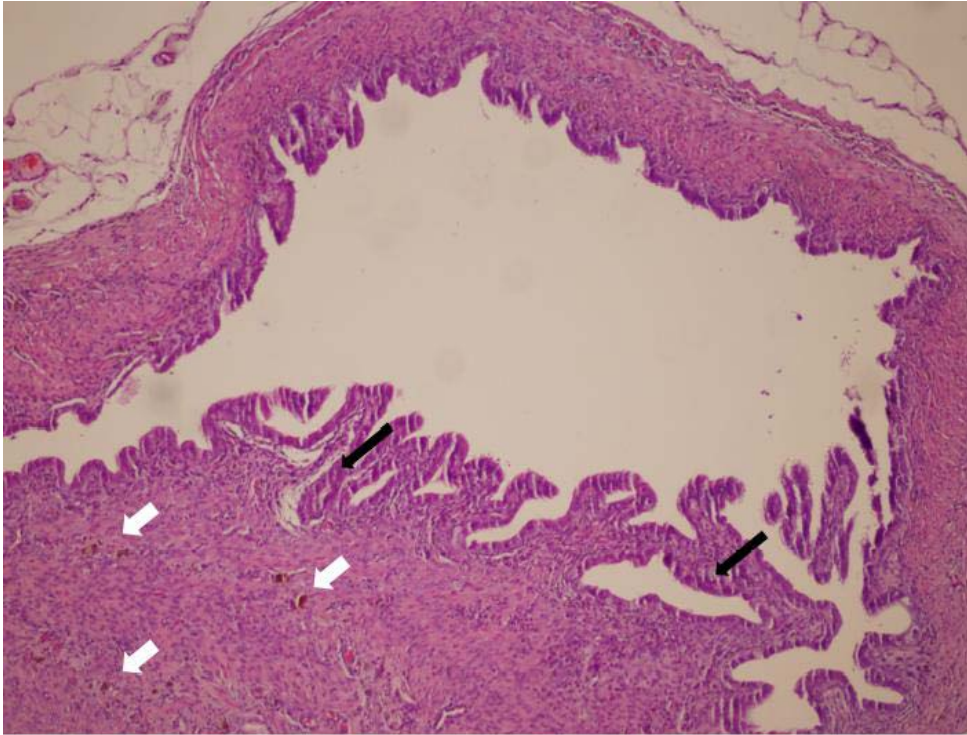
Fotoğraf 12. Kontrol grubunda epiteli normal görünümde endometriozis kist duvarında endometrial glandlar (Gland skor:3, Stroma skor:1) (Oklar: Endometrial glandlar) (H&E, x200).



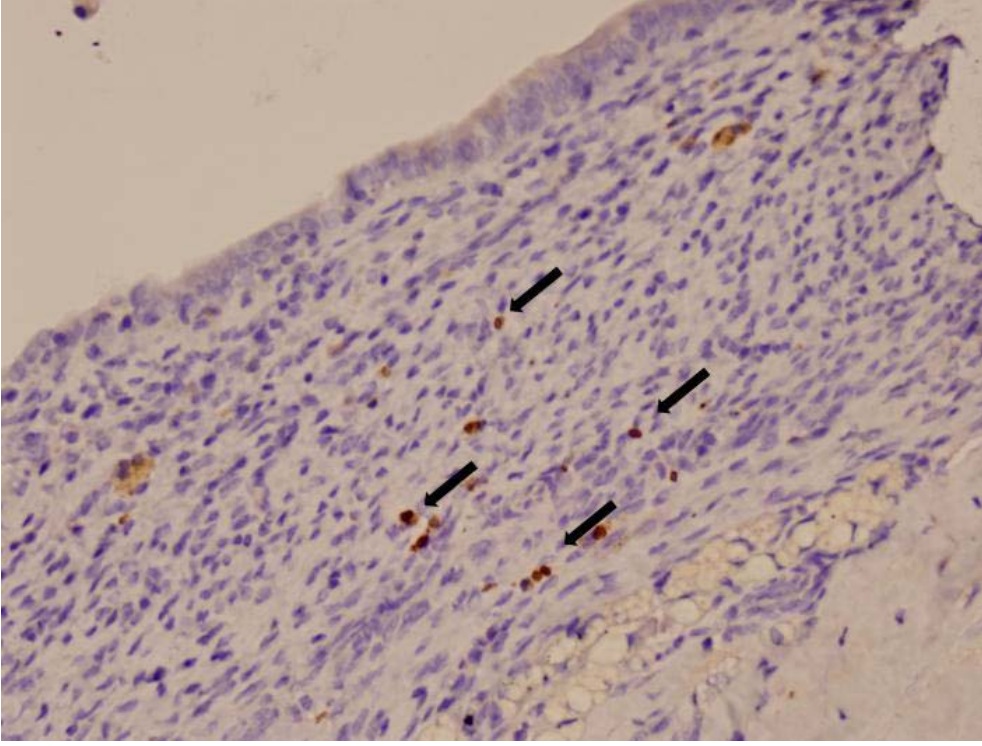
Fotoğraf 13. Kontrol grubunda epiteli normal görünümde endometriozis kisti duvarında endometrial glandlar (Gland skor:3, Stroma skor:2) (Siyah oklar: Endometrial glandlar, beyaz oklar: Hemosiderin yüklü makrofajlar) (H&E, x200).



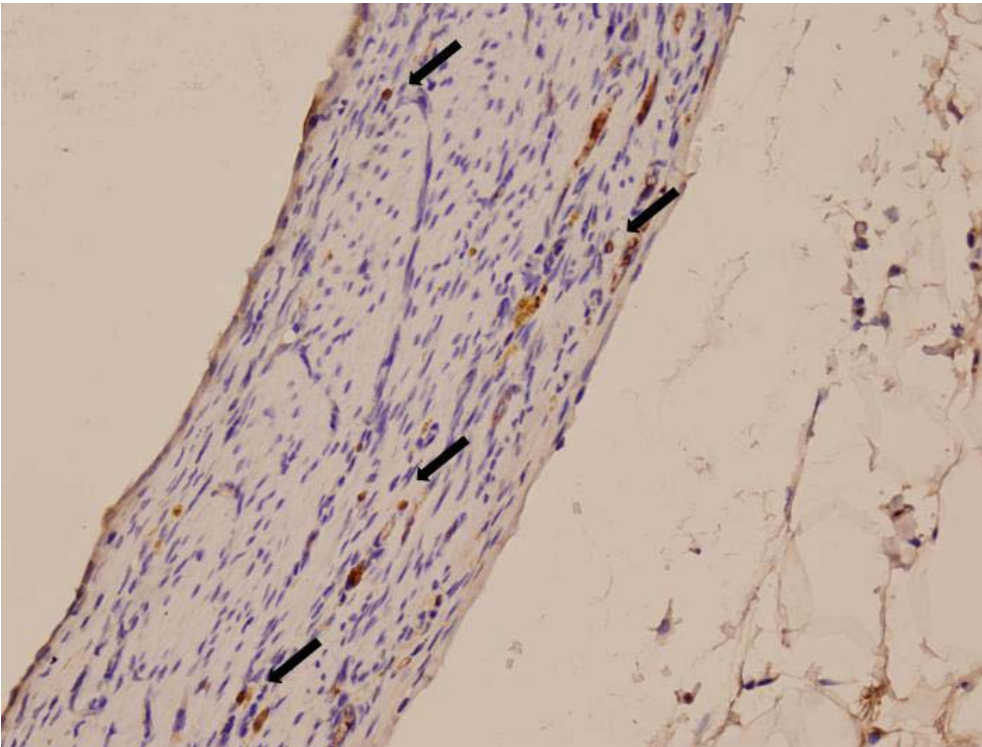
Fotoğraf 14. Deney grubunda basıklaşmış epitele sahip endometriosis kisti duvarında hemosiderin yüklü makrofajlar (Gland skor:1, Stroma skor:1)(Oklar: Hemosiderin yüklü makrofajlar) (H&E, x200).



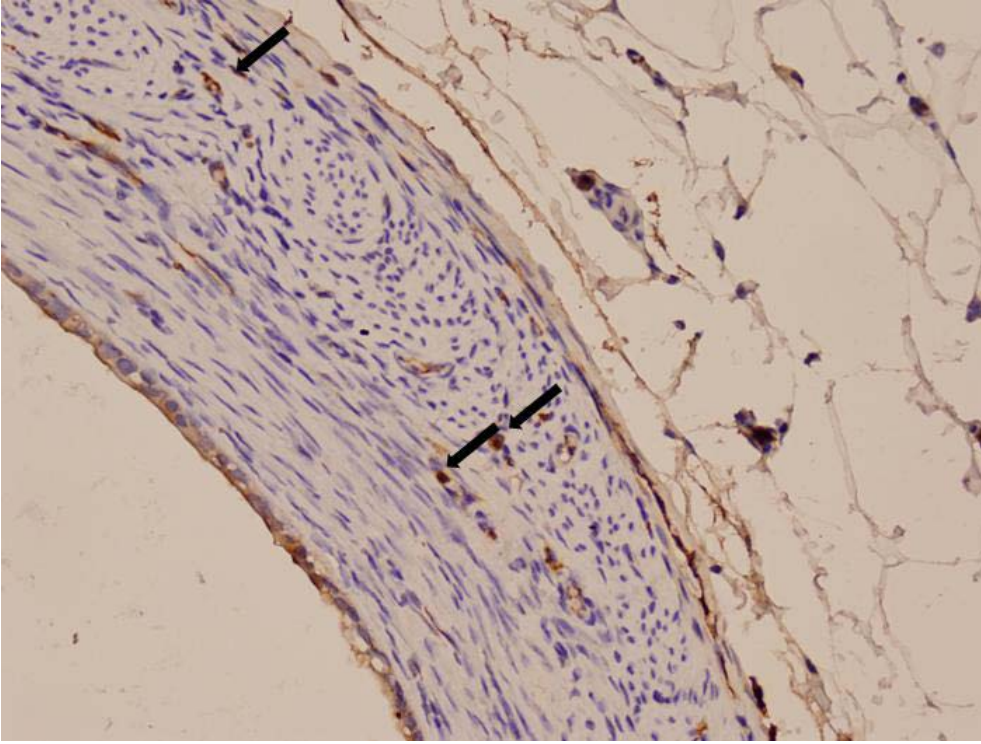
Fotoğraf 15. Deney grubunda gland skoru: 2, stroma skoru:2 olarak değerlendirilen endometriosis kisti (Siyah oklar: Endometrial glandlar, beyaz oklar: Hemosiderin yüklü makrofajlar) (H&E, x100).



Fotoğraf 16. Kontrol grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan hücreler (Ortalama %8, DAB, X200).



Fotoğraf 17. Deney grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan hücreler (Ortalama %8, DAB, X200).



Fotoğraf 18. Deney grubunda immünohistokimyasal olarak CD-56 ile pozitif boyanan hücreler (Ortalama %6, DAB, X200).

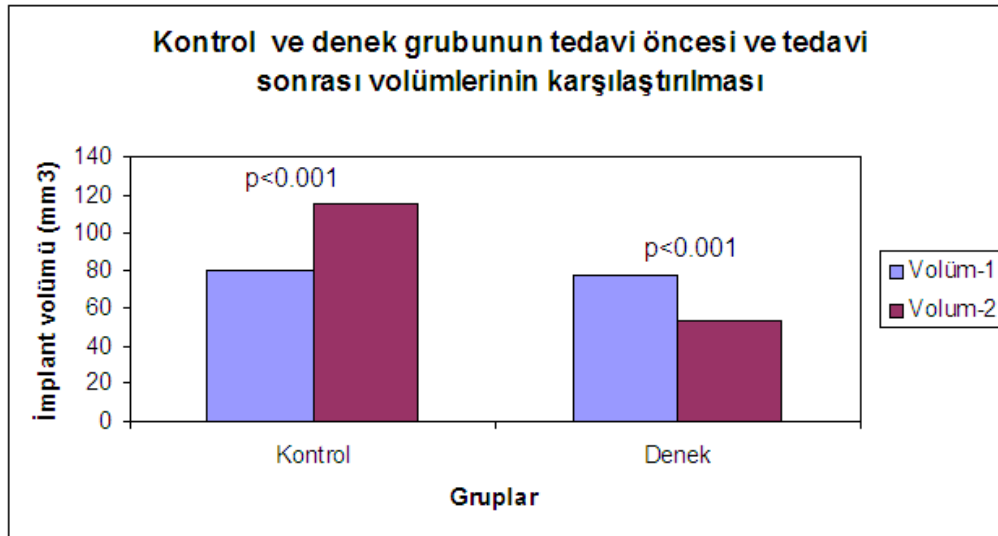
5.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubundaki 30 ve denek grubundaki 30 ratın tamamında endometriotik kistler gelişti. Her iki grup da çalışmayı 30'ar ratla tamamladı.

Student t testi kullanılarak gruplar içinde tedavi öncesi (volüm-1) ve tedavi sonrası (volüm-2) endometriotik implant volümleri karşılaştırıldığında hem kontrol hem de denek grubunda volüm-1 ve volüm-2 değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı ($P<0,001$). (Tablo 2, şekil 1).

Gruplar	Volümler (mm ³)	Olgu sayısı	Ortalma	Standart sapma	Standart hata	Z değeri	P değeri
Kontrol	Volüm-1	30	80,0627	17,86440	3,26158	3,668	<0,001
	Volüm-2	30	116,3320	32,73230	5,97607		
Denek	Volüm-1	30	78,4853	17,32517	3,16313	3,837	<0,001
	Volüm-2	30	53,8720	23,90815	4,36501		

Tablo 2. Gruplar içinde tedavi öncesi (volüm-1) ve tedavi sonrası (volüm-2) endometriotik implant volümlerinin karşılaştırılması

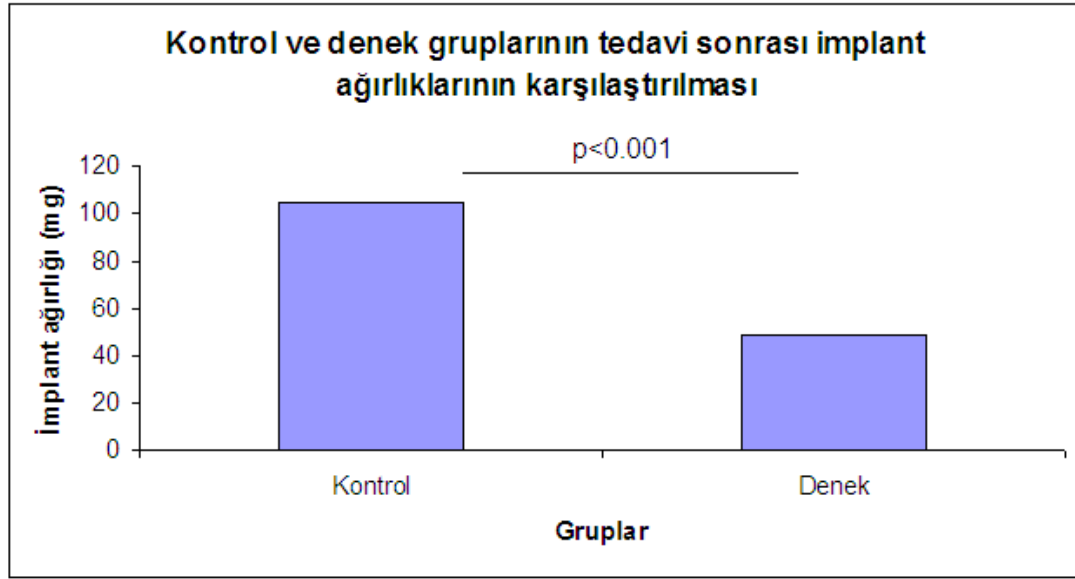


Şekil 1. Kontrol ve denek grubunun tedavi öncesi ve sonrası volümlerinin karşılaştırılması.

Tedavi sonrası endometriotik implantların ortalama ağırlıklarının denek grubunda $48,7667 \pm 16,34052$ mg, kontrol grubunda ise $105,5667 \pm 33,93674$ mg olarak tespit edildi. Tedavi sonrası endometriotik implant ağırlıklarının kontrol ve denek grupları arasında karşılaştırıldığında, aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($P < 0,001$). (Tablo 3, şekil 2).

Gruplar	Olgu sayısı	İmplant ağırlığı (mg) (Ortalama)	Standart sapma	Standart hata	T değeri	P değeri
denek	30	48,7667	16,34052	2,98336	8,260	<0,001
kontrol	30	105,5667	33,93674	6,19597		

Tablo 3. Tedavi sonrası kontrol ve denek grubu olgularda endometriotik implant ağırlıklarının karşılaştırılması.



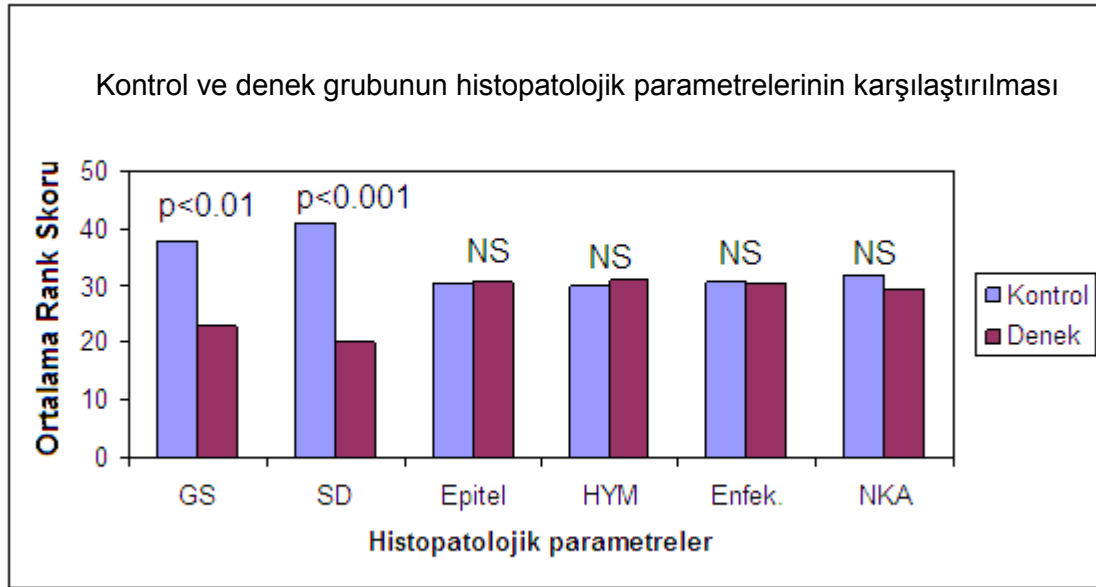
Şekil 2. Kontrol ve denek gruplarının tedavi sonrası implant ağırlıklarının karşılaştırılması.

Wilcoxon Signed Mean Ranks testi kullanılarak yapılan kontrol ve denek grupları histopatolojik açıdan karşılaştırıldı. Gland miktarı ve stroma miktarı skorları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($P < 0,001$). Kontrol ve denek grupları arasında endometrium yüzey epiteli, enflamasyon, hemosiderin yüklü

makrofaj ve natural killer hücre miktarı skorları açısından, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). (Tablo 4, Şekil 3).

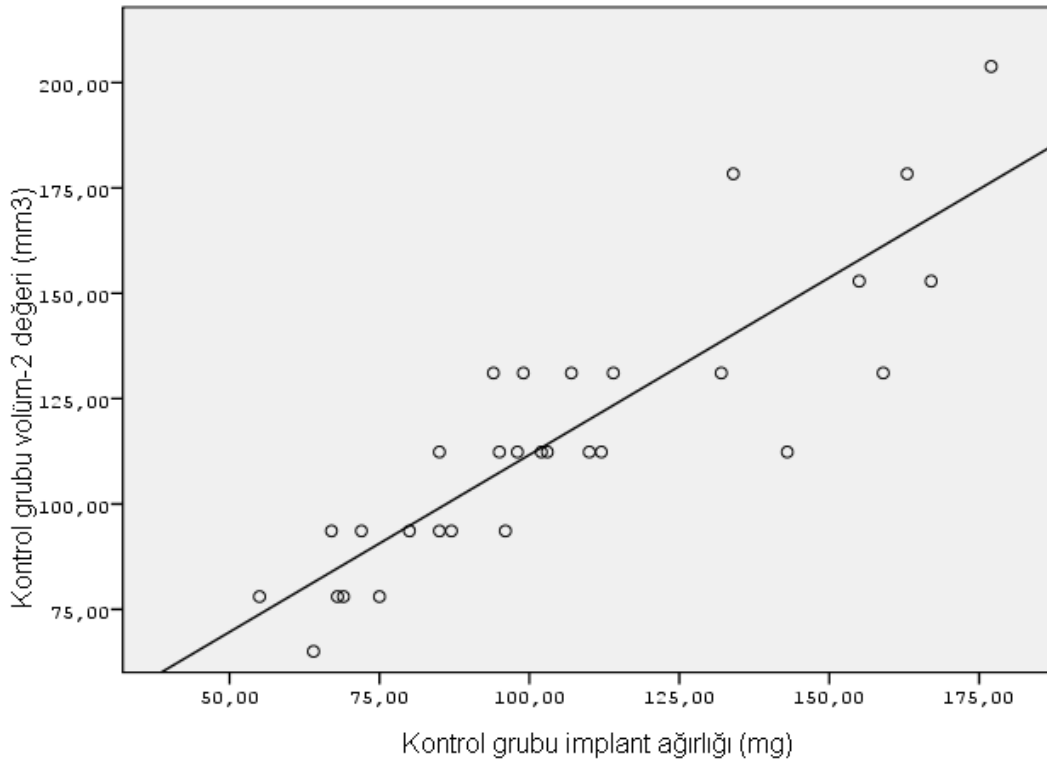
	Gruplar	Sayı	Skor (Ortalama)	Standart sapma	Standart hata	T değeri	P değeri
GM	Kontrol	30	1,7667	1,00630	,18372	3,912	<0,01
	Denek	30	,8333	,83391	,15225		
SM	Kontrol	30	2,2333	,62606	,11430	6,550	<0,001
	Denek	30	1,3000	,46609	,08510		
Ep.	Kontrol	30	1,5667	,56832	,10376	0,242	>0.05
	Denek	30	1,6000	,49827	,09097		
HYM	Kontrol	30	1,9667	,18257	,03333	1,000	>0.05
	Denek	30	2,0000	,00000	,00000		
Enf.	Kontrol	30	1,2000	,55086	,10057	0,000	>0.05
	Denek	30	1,2000	,40684	,07428		
NK	Kontrol	30	9,2333	3,53000	,64449	,284	>0.05
	Denek	30	8,9667	3,73689	,68226		

Tablo 4. Kontrol ve denek grubunun tedavi sonrası histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması. (GM: Gland Miktarı, SM: Stroma Miktarı, Ep: Endometrium Yüzey Epiteli, HYM: Hemosiderin Yüklü Makrofaj, Enf: Enflamasyon, NK: Natural Killer Miktarı)

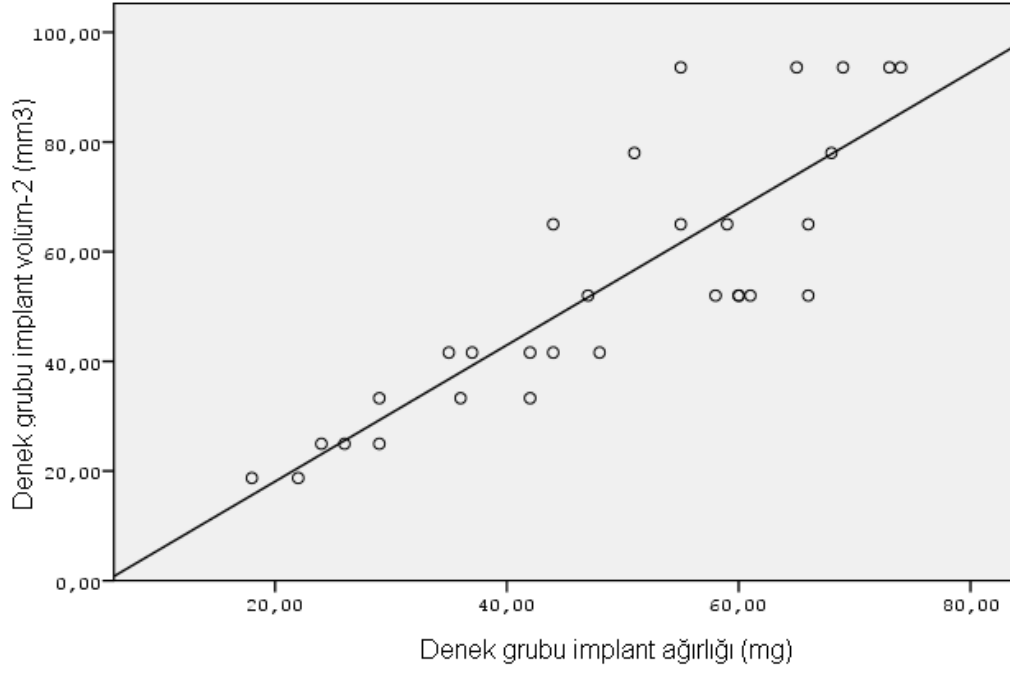


Şekil 3. Kontrol ve denek grubunun tedavi sonrası histopatolojik parametrelerinin karşılaştırılması. (NS: istatistiksel olarak anlamsız)

Denek ve kontrol gruplarında endometriotik kistlerin volüm ve ağırlıkları arasındaki korelasyonlar anlamlı olarak saptandı ($P < 0,001$). Bu anlamlı korelasyonlar volüm ve ağırlık ölçümlerimizin doğruluk derecesini göstermektedir. (şekil 4, şekil 5).



Şekil 4. Kontrol grubu olgularda endometriotik implant ağırlığı ile implant volümü (volüm-2) arasındaki ilişki. ($R:0.760$, $p < 0.001$).



Şekil 5. Denek grubu olgularda endometriotik implant ağırlığı ile implant volümü (volüm-2) arasındaki ilişki. (R:0.723, $p < 0.001$).

5. TARTIŞMA

İnflamatuar yanıtı azaltan ilaçlar arasında yer alan kortikosteroidler, pentoksifilin, verapamil ve nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar deneysel endometrioziste kullanılmıştır (41,22,20,19).

Hayvan Modellerinde NSAİİ tedavisi ile hastalığın gerilediği gösterilse de, yalnızca birkaç çalışma cerrahi olarak saptanmış endometriozisteki etkinliklerini değerlendirmiştir (41). Ancak dismenore ve pelvik ağrısı olan kadınlarda etkinliklerine dair kanıtlar bulunmaktadır (31, 42).

Son yıllarda endometriozis tedavisinde özellikle COX-2 inhibitörlerinin üstünde durulmaktadır. Matsuzaki ve ark. (22) rat endometriozis modelinde, bir selektif COX-2 inhibitörü olan selecoxib'in ektopik implant oluşumunu engellediğini ve oluşturulmuş ektopik implantların büyümesini engellediğini göstermişlerdir. Yine Doğan ve ark. (8) rat modelinde gerçekleştirdikleri endometriozis modelinde bir GnRH analogu olan leuprolide acetate ile bir COX-2 inhibitörü olan rofecoxib'in tedavide etkinliğini karşılaştırmışlardır. Kontrol grubuna kıyasla (%16,6), leuprolide acetate (%62,4) ve rofecoxib'in (%64,3) ektopik implantları belirgin olarak atrofiye uğrattığını göstermişlerdir. Bu çalışmadaki en dikkat çekici sonuç ise son yıllarda endometrioziste en sık kullanılan ve en etkili yöntemlerden biri olarak kabul edilen GnRH analoglarının tedavide başarısının rofecoxible benzer olmasıdır (8).

Efstathiou ve ark. (41) murin modelinde endometriozis oluşturmuşlar ve bazı NSAİİ'lerin (selecoxib, indomethacin, naproxen, sulindac, rofecoxib, asetilsalisilik asit ve ibuprofen) tedavideki etkinliklerini kıyaslamışlardır. Selecoxib($1.3 \pm 1.2 \text{ mm}^2$) ve indomethacin($1.4 \pm 1.4 \text{ mm}^2$), kontrol grubuyla kıyaslandığında ($5,7 \pm 2,3 \text{ mm}^2$) ektopik implantları küçültmede en etkin ajanlar olduklarını göstermişlerdir. Naproxen ($2.7 \pm 1.2 \text{ mm}^2$), sulindac ($3.1 \pm 1.5 \text{ mm}^2$), rofecoxib ($3.4 \pm 3.0 \text{ mm}^2$) ve ibuprofen ($4.1 \pm 1.4 \text{ mm}^2$) de tedavide etkin bulunmuşlardır. Ancak asetilsalisilik asit ($5.9 \pm 1.2 \text{ mm}^2$)'in anlamlı bir etkinliği gözlenmemiştir. Selecoxib'in ektopik implantları küçültürken serum östrojen düzeylerinde ve menstrüel siklusta bir değişiklik yapmaması şaşırtıcıdır.

Bu çalışmaların tersine, Hull ve ark. (6) bir COX-2 inhibitörü olan Nimesulid ile yaptıkları çalışmada, mice modelinde endometriotik implantların sayı ve boyutlarında azalma oluşmadığını göstermişlerdir.

COX-2 inhibitörlerinin uzun dönem kullanımına bağlı kardiyovasküler riskler nedeniyle, bu ilaçlar mümkün olan en düşük dozda ve en kısa süreli şekilde kullanılmalıdır. Özellikle, ilk selektif COX-2 olan rofecoxib'in yüksek doz (>25 mg/gün) veya uzun süre kullanımının (>18 ay) artmış myokard infarktüsü ile ilişkili olduğu gözleme dayalı ve randomize-kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (43).

Histopatolojik değerlendirmede gland miktarı (GM), stroma miktarı (SM), deneysel endometriozis oluştuğunun en önemli göstergesidir. Glandüler aktivite daha çok östrojenin, stroma miktarı ise daha çok progesteronun etkisi altında oluşmaktadır. Her iki kriterin yüksek olarak bulunması, endometrial odağın aktif olduğunu, tedavi sonrası azalmaları da odağın regrese olarak tedaviden yarar gördüğünün kanıtıdır (23).

Araştırmalarda endometriozisi bulunan hastalarda otolog endometrial dokuya karşı azalmış T hücre aracılı sitotoksikite, azalmış T hücre bağımlı B hücre proliferasyonu, azalmış lenfositik infiltrasyon saptanmıştır (32,26). Endometrial hücreler bir kez ektopik olarak yerleştikten sonra sellüler veya humoral immünyetede aşırılık veya defekt ortaya çıkmaktadır. Bu düşünce endometriozis hastalarında immünyomodülatör ilaçların kullanımını gündeme getirmiştir. Hücre aracılı immünyetede defektle endometriozis arasında ilişki kurulmasına rağmen endometriozis tedavisinde immünyomodülatör ilaçların kullanıldığı çalışmalar son derece kısıtlıdır (26,41,22).

Natural Killer hücreleri ve bu hücreler tarafından üretilen çözünebilir ürünler, endometriotik odaklar üzerinde etkili olup, gerilemelerine neden olmaktadır. Özellikle immün sistem modülatörleri, endometriozise olan etkilerine NK aktivitesi artırarak göstermektedir. İmmün sistem modülatörleri ile tedaviden sonra yapılan değerlendirmede NK aktivitesinin yüksek olması uygulanan tedavinin başarısında bu hücrelerin önemli rolü olduğunu göstermektedir.

Biz çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak NSAİİ'den bir propiyonik asit türevi olan deksketoprofenin endometriozisteki etkinliğini araştırdık.

Çalışmamızda deksketoprofen, tedavi etkinliğinin makroskopik bulgusu olan ektopik implant hacim ve ağırlıklarında anlamlı gerileme göstermiştir. Yine mikroskopik olarak endometriozisin etkinliğinin en önemli bulgusu olan gland miktarı (GM), stroma miktarı (SM) ve GM+SM'de anlamlı olarak azalma sağlamıştır.

NSAİİ'lerin ektopik endometriotik implantları regrese etmede etkili olan mekanizmaların aydınlatılması ile birlikte, gelecekte endometriozis hastaları için yeni stratejik hedefler ve anlayışlar ortaya çıkabilir.

6. SONUÇLAR

1. Deksketoprofen'in morfolojik olarak endometriotik implantların hem hacmini hem de ağırlığını regrese ettiği görülmüştür.
2. Endometriozis üzerine bu etkinliği göstermede histopatolojik olarak, endometriotik odaklarda glandüler doku miktarı ve stroma miktarını azaltarak gösterdiği görülmüştür.
3. Endometriozisin immünmodölatörlerle tedavi başarısını göstermede NK miktarı artışı önemli bir belirteçtir. Deksketoprofen'in; daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi, NK aktivitesini artırmadan diğer histopatolojik parametrelerde düzelme sağlaması, bu ajanın etkisinin immün modülasyon mekanizması ile olmadığını göstermektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Barbieri RL. Endometriozis 1990 – current treatment approaches. *Drugs* 1990;39(4):502-10
2. Arici A, Örnek T, Ulukuş M, Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite 1. baskı, 109-129, 2006.
3. Çiçek M.N, Mollamahmutoğlu L, A'dan Z'ye Yardımcı Üreme Teknikleri 1. baskı 14:165-175, 2009.
- 4.Eskenazi B, Warner M. Epidemiology of Endometriosis *Obstet Gynecol Clin North Am* 24:235-258, 1977.
5. Houston, DE et al. 1987. İnsidence of pelvic endometriosis in Rochester; Minnesota,1970-1979. *Ain 3 Epidemiol.* 125: 959-969.
6. Hull ML, Prentice A, Wang DY, Butt RP, Phillips SC, Smith SK, Charnock-Jones DS. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, does not reduce lesion size or number in a nude mouse model of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Feb;20(2):350-8. 2004
7. Jeffcoate T. Principles of Gynecology. London: Butterworth, 1975.
8. Dogan E, Saygili U, Posaci C, Tuna B, Caliskan S, Altunyurt S, Saatli B. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82 Suppl 3:1115-20.
- 9.Barcz, E. E.S. Rosewska, P. Kaminski, et al. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sare in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;79: 3, 229-235.
- 10.Rock J. A, Jones H. W, Endometriosis, Te Linde's Operative Gynecology 9. baskı, 2005; 25: 553-590.
- 11.Linda C.Giudice, Lee C Kao. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-99
- 12.Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi 2. baskı,2006;78:899-911
13. Altıntaş D, Deneysel Endometriozis Modelinde Klasik ve Alternatif Tedavi Yöntemlerinin Etkilerinin Karşılaştırılması; TC Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Uzmanlık Tezi, Samsun 2005.

14. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obst Gynecol* 1927;14:442 – 469
15. Simpson J.L, Molecular approach to common causes of female infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2002;16:5, 685-702.
16. Speroff L. G.R. *Clinical Gynaecological Endocrinology and Infertility*, 6th ed. 2002
17. Brown MG, Dokun AO, Heusel JW, et al. Vital involvement of Natural Killer cell activation receptor in resistance to viral infection. *Science* 2001; 292:934-937.
18. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. *J Reprod Med*. 2002; 27(3):156-160
19. Simon C, Gomez E, Mir A, Santos MJ, Pellicer A. Glucocorticoid Treatment decreases sera embryotoxicity in endometriosis patients. *Fertil Steril* 1992;58: 284-288.
20. Ingelmo JM, Quereda F, acien P. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon α -2b in a murine model. *Fertil Steril* 1999; 71: 907-911.
21. Unal E, Serum ve Periton Sıvısındaki Sitokin Seviyelerinin Endometriosis tanısındaki Yeri; T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Uzmanlık Tezi Adana: 2008.
22. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C, Dallel R, Okamura K, Mage G. Cyclooxygenase-2 selective inhibitor prevents implantation of eutopic endometrium to ectopic sites in rats. *Fertil Steril*. 2004 Dec;82(6):1609-15.
23. Kurman RJ. *Blausteins's Pathology of the Female Genital tract*. Fifth Edition 2002: 746-768.
24. Keenan JA, Williams-Boyce PK, Massey PJ, Chen TT, Caudle MR, Bukowsky A. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril* 1999; 72:135-141.
25. Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis show a defect in Natural Killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56: 45-51.
26. Keenan JA, Williams-Boyce PK, Massey PJ, Chen TT, Caudle MR, Bukowsky A. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril* 1999; 72:135-141.

27. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003; 50: 48–59.
28. Dr. Seda Deniz Kırılmaz. Endometriosis patofizyolojisinde apoptoz ve angiogenezin yeri ve endometriosis olgularında peritoneal sıvı ve serumda sitokinlerin ve immün hücre dağılımının değerlendirilmesi; TC. Osmangazi Üniversitesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, uzmanlık tezi Eskişehir: 2007.
29. 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.
30. Uygur D, Aytan H. Leflunomide an immunomodulator induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *J. Soc. Gynecol Investing* 2006; 13: 378-83.
31. Scorge JO, Schoffer J, Halsorsen LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Jinekoloji, Nobel Tıp Kitabevleri 1. baskı, 2005,10: 225-243.
32. Öcal G, Rat Endometriosis Modelinde GnRH agonisti, Progesterone ve İmmünstimulan Levamizolün Etkilerinin Karşılaştırılması; TC Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Uzmanlık Tezi, Samsun 2004.
33. 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.
34. Rajkuman K.schott Pw the rat as an animal model for endometriosis to examine recurrence of ectopic endometrial tissue after regression *Fertil Steril* 1990; 53; 921-5.
35. American Society for Reproductive Medicine: Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 67:817,1997.
36. Marcaux S, Maheux R, Berube S: Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 337:217, 1997.

37. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, et al: Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 17:426, 2002.
38. D'Hoodghe TM, Hill JA. Novak Gyneacology 2nd ed. Endometriosis 1998: 26; 887-914.
39. Panay N. Advances in the medical management of endometriosis. *BJOG*. 2008 Jun;115(7):814-7. PubMed PMID: 18485157.
40. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 16:561,2001.
41. Efstathiau JA, Sampson DA, Levine Z, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 83:171,2005
42. Naples JD, Batt RE, Sadigh H. Spontaneous abortion rate in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1981;57:509-12.
43. Jones SC,: Relative thromboembolic risks associated with COX-2 inhibitors. *Ann Pharmacother* 39:1249, 2005.
44. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43:351-52.
45. D'Hooghe MD, Cuneo S, Nugent N, et al. Recombinant human TNF binding protein 1 (r-Htbp-1) Inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective randomised, placebo and drug controlled study. *Fertil Steril* 2001: 76(suppl): S1.
46. Ancien P. Campos A, et al. Use of intraperitoneal interferon alpha 2b therapy after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 705-711.
47. Balash J, Creus M, Fabregues F, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated minimal or mild endometriosis: a pilot randomised clinical trial. *Human Reprod* 1997;12:2046-2050.c
48. Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, et al: 20 mcg versus > 20 mcg estrogen combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* CD003989, 2005.
49. Telimaa S, Puolakka J, Rönnerberg L, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 1987 Mar;1(1):13-23.

50. Muneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med.* 1998 Jan-Feb;43(1):24-7.
51. Nothnick WB, Curry TE, Vernon MW. Immunomodulation of rat endometriotic implant growth and protein production. *Am J Reprod Immunol* 1994; 31: 152-162.
52. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod.* 2005 Mar;20(3):789-93.
53. Fedele L, Bianchi S, Lanconat G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rektovajinal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:485-8.
54. Soysal S, Soysal ME, Oter S, et al. The effects of postsurgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomised trial. *Human Reprod* 2004; 19: 160-167.
55. Elger W, Bartley J, Schneider B, et al. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity. *Steroids* 65:713, 2000.
56. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, et al: Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU 486). *Fertil Steril* 65:23, 1996.
57. Chwalisz K, Perez MC, Demanno D, et al: Selective progesterone receptor modulator development and use in the treatment of leiomyomata and endometriosis. *Endocr. Rev* 26:423, 2005.
58. Beksaç MS, Ayhan A, Demir N, Hassa H, Kösebay D, Tıraş MB, Tuncer ZS, Yaralı H, Yüce K. *Jinekoloji: Üreme Endokrinolojisi & infertilite ve Jinekolojik Onkoloji.* Ankara: Medical Network. 12b:589-601, 2006.
59. Fedele L, Marchini M, Bianchi S, Baglioni A, Bocciolone L, Nava S. Endometrial patterns during danazol and buserelin therapy for endometriosis: comparative structural and ultrastructural study. *Obstet Gynecol.* 1990 Jul;76(1):79-85.
60. Gestrinone Italian Study Group: Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a

multicenter, randomised, double-blind study. Gestrinone Italian Study Group. *Fertil Steril* 66:911, 1996.

61. Forbes KL, Thomas FJ. Tissue and endocrine responses to gestrinone and danazol in the treatment of endometriosis. *Reprod Fertil Dev.*1993;5(1):42-9.