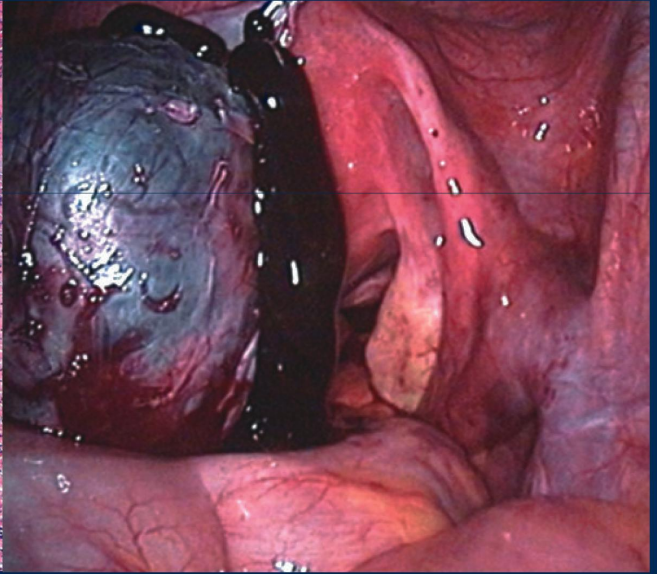
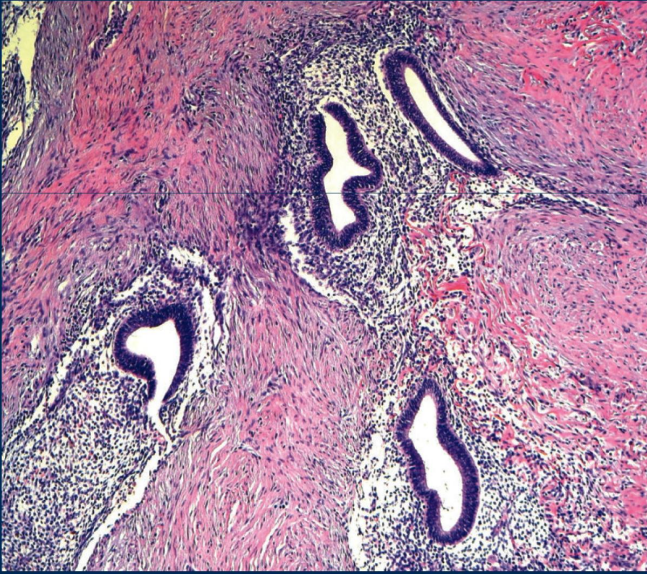


# ENDOMETRİOZİS

Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar

JUAN A GARCIA-VELASCO  
BOTROS R M B RIZK



Çeviri Editörü  
Prof. Dr. Engin ORAL

JAYPEE

# ENDOMETRİOZİS

## Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar



# ENDOMETRİOZİS

## Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar

**Juan A García-Velasco**

MD PhD

Medikal Direktör

IVI, Madrid, İspanya

Doçent

Rey Juan Carlos Üniversitesi

Madrid, İspanya

**Botros RMB Rizk**

MD MA FACOG FACS HCLD FRCOG FRCS (C)

Profesör ve Başkan

Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bölümü

Medikal ve Bilimsel Direktör

ABD IVF Programı

Güney Alabama Üniversitesi Tıp Fakültesi

Alabama, ABD

**Çeviri Editörü**

**Prof. Dr.Engin Oral**

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı



**JAYPEE BROTHERS MEDICAL PUBLISHERS (P) LTD**

St Louis (USA) • Panama City (Panama) • New Delhi • Ahmedabad • Bengaluru  
Chennai • Hyderabad • Kochi • Kolkata • Lucknow • Mumbai • Nagpur

Jitendar P Vij  
**Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd**

Tarafından yayınlanmıştır.

#### **Şirket Ofisi**

4838/24 Ansari Road, Daryaganj, **New Delhi** 110 002, India,  
Phone: +91-11-43574357, Fax: +91-11-43574314

#### **Lisanslı Ofis**

B-3 EMCA House, 23/23B Ansari Road, Daryaganj, **New Delhi** 110 002, India  
Phones: +91-11-23272143, +91-11-23272703, +91-11-23282021,  
+91-11-23245672, Rel: +91-11-32558559 Fax: +91-11-23276490, +91-11-23245683  
e-mail: jaypee@jaypeebrothers.com, Website: [www.jaypeebrothers.com](http://www.jaypeebrothers.com)

#### **Şubeler**

- q 2/B, Akruiti Society, Jodhpur Gam Road Satellite  
**Ahmedabad** 380 015 Phones: +91-79-26926233, Rel: +91-79-32988717  
Fax: +91-79-26927094 e-mail: ahmedabad@jaypeebrothers.com
- q 202 Batavia Chambers, 8 Kumara Krupa Road, Kumara Park East  
**Bengaluru** 560 001 Phones: +91-80-22285971, +91-80-22382956  
+91-80-22372664, Rel: +91-80-32714073  
Fax: +91-80-22281761 e-mail: bangalore@jaypeebrothers.com
- q 282 Illrd Floor, Khaleel Shirazi Estate, Fountain Plaza, Pantheon Road  
**Chennai** 600 008 Phones: +91-44-28193265, +91-44-28194897  
Rel: +91-44-32972089 Fax: +91-44-28193231 e-mail: chennai@jaypeebrothers.com
- q 4-2-1067/1-3, 1st Floor, Balaji Building, Ramkote Cross Road  
**Hyderabad** 500 095 Phones: +91-40-66610020  
+91-40-24758498, Rel: +91-40-32940929  
Fax: +91-40-24758499, e-mail: hyderabad@jaypeebrothers.com
- q No. 41/3098, B & B1, Kuruvi Building, St. Vincent Road  
**Kochi** 682 018, Kerala Phones: +91-484-4036109, +91-484-2395739  
+91-484-2395740 e-mail: kochi@jaypeebrothers.com
- q 1-A Indian Mirror Street, Wellington Square  
**Kolkata** 700 013 Phones: +91-33-22651926, +91-33-22276404  
+91-33-22276415, Rel: +91-33-32901926  
Fax: +91-33-22656075, e-mail: kolkata@jaypeebrothers.com
- q Lekhranj Market III, B-2, Sector-4, Faizabad Road, Indira Nagar  
**Lucknow** 226 016 Phones: +91-522-3040553, +91-522-3040554  
e-mail: lucknow@jaypeebrothers.com
- q 106 Amit Industrial Estate, 61 Dr SS Rao Road, Near MGM Hospital, Parel  
**Mumbai** 400012 Phones: +91-22-24124863, +91-22-24104532,  
Rel: +91-22-32926896 Fax: +91-22-24160828, e-mail: mumbai@jaypeebrothers.com

#### **Kuzey Amerika Ofisi**

1745, Pheasant Run Drive, Maryland Heights (Missouri), MO 63043, USA, Ph: 001-636-6279734  
e-mail: jaypee@jaypeebrothers.com, anjulav@jaypeebrothers.com

#### **Orta Amerika Ofisi**

Jaypee-Highlights Medical Publishers Inc. City of Knowledge, Bld. 237, Clayton, Panama City, Panama Ph: 507-317-0160

#### **Endometriozis: Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar**

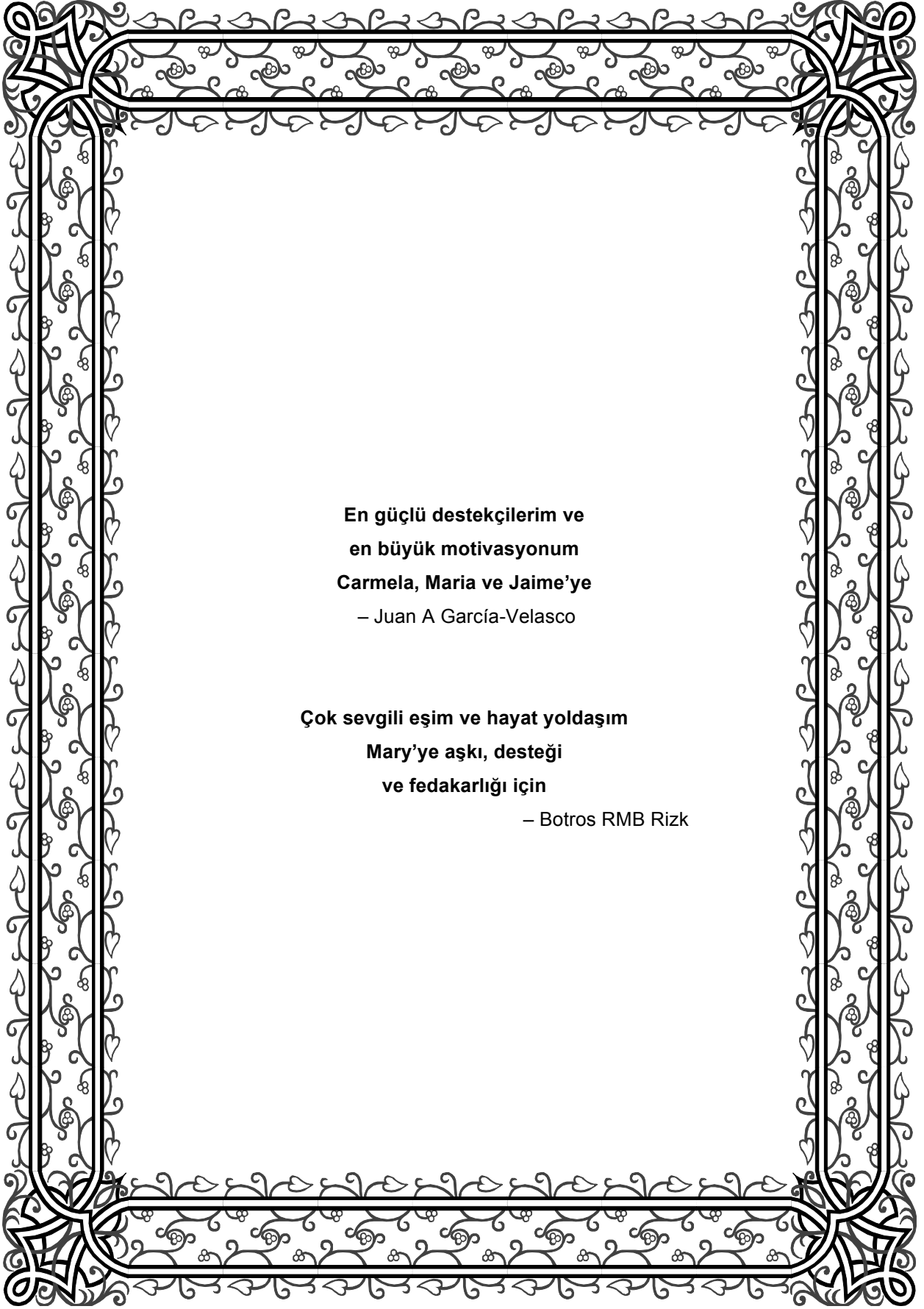
© 2010, Jaypee Brothers Medical Publishers

Her hakkı saklıdır. Bu yayının hiçbir bölümü, öncesinde editörlerden ve yayıncı kuruluştan yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, geri dönüşüm sisteminde depolanamaz veya herhangi bir şekil veya yolla yayınlanamaz: elektronik, mekanik, fotokopi, kayıt veya diğer şekiller.

Bu kitap, yazarların sağladığı materyalin orijinal olduğuna yönelik iyi niyetle basılmıştır. Materyalin doğruluğundan emin olmak için gerekli her türlü çaba sarf edilmiştir ama yayıncı, yazarı, ve editörler kazara olan herhangi bir hata(lar)dan sorumlu tutulamaz. İhtilaf halinde tüm yasal konular sadece Delhi yasalarıyla çözümlenecektir.

İlk Baskı: **2010**  
**ISBN 978-81-8448-808-1**

Türkçe hakları için: IntroMed ([www.intro-med.com](http://www.intro-med.com))



**En güçlü destekçilerim ve  
en büyük motivasyonum  
Carmela, Maria ve Jaime'ye  
– Juan A García-Velasco**

**Çok sevgili eşim ve hayat yoldaşım  
Mary'ye aşkı, desteği  
ve fedakarlığı için  
– Botros RMB Rizk**

# Yazarlar

## **A Schally**

Veterans Affairs Medical Center and South Florida VA Foundation for Research and Education, Miami, and Department of Pathology and Division of Hematology and Oncology Department of Medicine, the Miller School of Medicine, University of Miami Miami, Florida, USA

## **Alka Prakash**

University Department of Obstetrics and Gynaecology University of Cambridge United Kingdom

## **Anabel Salazar**

IVI Madrid  
Rey Juan Carlos University  
Madrid, Spain

## **Andre van As**

Repros Therapeutics Inc  
The Woodlands, Texas, USA

## **Andrea G Edlow**

Department of Obstetrics and Reproductive Biology, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

## **Andrew Prentice**

University Department of Obstetrics and Gynaecology University of Cambridge United Kingdom

## **Anjali Chandra**

Center for Reproductive Medicine, Glickman Urological and Kidney Institute and Obstetrics-Gynecology and Women's Health Institute; Cleveland Clinic, Cleveland, USA

## **Anna Sokalska**

Department of Obstetrics Gynecology and Gynecological Oncology, Karol Marcinkoswski University of Medical Sciences  
Poland

## **Antoni J Duleba**

Department of Obstetrics and Gynecology, University of California Davis, Sacramento, California, USA

## **Antonio Pellicer**

Fundación IVI  
Instituto Universitario IVI  
Valencia University,  
Valencia, Spain

## **Antoine Watrelot**

Centre de recherche et d'Etude de la Stérilité, Lyon, France

## **Ashok Agarwal**

Professor of Surgery and Director  
Center for Reproductive Medicine  
Infertility, and Sexual Function  
Glickman Urological and Kidney Institute and Department of Obstetrics and Gynecology, The Cleveland Clinic  
Foundation, Cleveland, USA

## **Attila Bokor**

Leuven Unoversity Center  
Dept of Obstetrics and Gynecology  
UZ Gasthuisberg, 3000  
Leuven, Belgium

## **Botros RMB Rizk**

Professor and Head  
Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Medical and Scientific Director, USA IVF Program  
University of South Alabama  
College of Medicine,  
Alabama, USA

## **Bruno Borghese**

Université Paris Descartes  
Service de Gynécologie Obstétrique II et Médecine de la Reproduction  
Unité de Chirurgie Gynécologique CHU  
Cochin-Saint Vincent de Paul Paris, France

## **Carlos Simón**

Fundación IVI  
Instituto Universitario IVI  
Valencia University  
Valencia, Spain

## **Caroline E Gargett**

Centr for Women's Health  
Research Monash Institute of Medical Research and Monash University  
Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash Medical Center  
Clayton, Victoria, Australia

## **Carolyn JP Jones**

Maternal and Fetal Research Centre School of Clinical and Laboratory Science, Univeristy of Manchester  
UK

## **Chakib M Ayoub**

MBA, Associate Professor  
Department of Anesthesiology  
American University of Beirut  
Beirut, Lebanon  
Clinical Assistant Professor  
Department of Anesthesiology  
Yale University School of Medicine  
New Haven, CT USA

**Charles Chapron**

Service de Gynécologie  
Obstétrique  
II et Médecine de la  
Reproduction  
Unité de Chirurgie  
Gynécologique  
CHU Cochin-Saint Vincent  
de Paul  
Paris, France

**Charles Countant**

Service de Gynécologie-  
Obstétrique Hôpital Tenon,  
Assistance Publique des  
Hôpitaux de Paris,  
Université Pierre et Marie  
Curie, Paris, France

**Christopher B Rizk**

Rice University  
Houston, Texas  
USA

**David Redwine**

St. Charles Medical Center  
Bend, Oregon  
USA

**David Smart**

Enovapharma  
London, United Kingdom

**Deborah Eapen**

Center for Reproductive  
Medicine Glickman  
Urological and Kidney  
Institute and Obstetrics-  
Gynecology and Women's  
Health Institute Cleveland  
Clinic, Cleveland, USA

**Dominique de Ziegler**

Université Paris Descartes,  
Service de Gynécologie  
Obstétrique II et Médecine  
de la Reproduction, Unité de  
Chirurgie Gynécologique,  
CHU Cochin-Saint Vincent  
de Paul, Paris, France

**Donald P Brawn**

Institute for the Study and  
Treatment of Endometriosis  
Chicago, IL, USA

**Edgardo Somigliana**

Fondazione Hospédale  
Maggiore Policlinio,  
Mangiagalli e Regina Elena  
Milan, Italy

**Edurne Novella-Maestre**

Valencia University  
Valencia, Spain

**Emile Daraï**

Service de Gynécologie-  
Obstétrique, Hôpital Tenon,  
Assistance Publique des  
Hôpitaux de Paris,  
Université Pierre et Marie  
Curie, Paris, France

**Engel, JB**

Universitätsfrauenklinik  
Würzburg, Würzburg,  
Germany

**Eric S Surrey**

Colorado Center for  
Reproductive Medicine Lone  
Tree, CO, USA

**Felice Petraglia**

Obstetrics and Gynecology  
Department of Pediatrics  
Obstetrics and Reproductive  
Medicine  
University of Siena, Siena,  
Italy

**Francisco Domínguez**

Fundación IVI  
Instituto Universitario  
IVI Valencia University  
Valencia, Spain

**Friedrich Wieser**

Department of  
Gynecology and Obstetrics  
Emory University School of  
Medicine Atlanta, Georgia,  
USA

**Gareth C Weston**

Center for Women's Health  
Research  
Department of Obstetrics  
and Gynaecology and  
Monash Institute of Medical  
Research  
Monash University  
Melbourne, Australia

**Gil Dubernard**

Service de Gynécologie-  
Obstétrique, Hôpital Tenon,  
Assistance Publique des  
Hôpitaux de Paris,  
Université Pierre et Marie  
Curie, Paris, France

**Ioannis Vasilopoulos**

Université Paris Descartes  
Hôpital Cochin, Reprod  
Endocr and Infertility, Dept  
of Ob Gyn II, Paris, France

**Irving M Spitz**

Institute of Hormone  
Research and Ben Gurion  
University of the Negev  
Jerusalem, Israel

**Isabelle Streuli**

Department of Obstetrics  
and Gynecology, Hôpital de  
Morges  
Switzerland

**Jaques Donnez**

Department of Gynecology  
Université Catholique de  
Louvain  
Cliniques Universitaires  
St Luc, Brussels, Belgium

**Jean-Christophe Lousse**

Department of Gynecology  
Université Catholique de  
Louvain Brussels, Belgium

**Jean Squifflet**

Department of Gynecology  
Université Catholique de  
Louvain Brussels, Belgium

**José Schneider**

Department of Obstetrics  
and Gynaecology, Rey Juan  
Carlos University, Madrid,  
Spain

**Juan A García-Velasco**

Medical Director, IVI  
Madrid, Spain  
Associate Professor, Rey  
Juan Carlos University,  
Madrid, Spain

**Juan Balasch**

Professor and Chairman,  
Institute Clinic of  
Gynecology, Obstetrics and  
Neonatology. Hospital  
Clinic  
Institut d'Investigacions  
Biomèdiques August Pi I  
Sunyer (IDIBAPS), Facultad  
of Medicine-University of  
Barcelona Barcelona, Spain

**Karamouti M**

Department of Obstetrics  
and Gynecology, University  
of Crete  
Greece

**Lone Hummelshoj**

Endometriosis.org  
London, England

**Luciano G Nardo**

Department of Reproductive  
Medicine  
St Mary's Hospital,  
Manchester, UK  
Maternal and Fetal Health  
Research Centre, School of  
Clinical and Laboratory  
Science, University of  
Manchester, UK

**Makrigiannakis A**

Department of Obstetrics  
and Gynecology, University  
of Crete  
Greece

**Marc Bazot**

Service de Radiologie,  
Hôpital Tenon, Assistance  
Publique des Hôpitaux de  
Paris, Université Pierre et  
Marie Curie Paris, France

**Marc Princivalle**

Enovapharma  
London, United Kingdom

**Marc R Laufer**

Chief of Gynecology,  
Department of Surgery,  
Children's Hospital;  
Division of Reproductive  
Endocrinology Department  
of Obstetrics  
Gynecology and  
Reproductive Biology  
Brigham and Women's  
Hospital Harvard Medical  
School, Boston  
Massachusetts, USA

**Marcos Ballester**

Service de Gynécologie-  
Obstétrique, Hôpital Tenon,  
Assistance Publique des  
Hôpitaux de Paris,  
Université Pierre et Marie  
Curie, Paris, France

**Marie-Madeleine Dolmans**

Department of Gynecology  
Université Catholique de  
Louvain Brussels, Belgium

**Marina Bellavia**

Unité de médecine de la  
Reproduction, CHUV,  
Lausanne, Switzerland

**Mary Lou Ballweg**

President/Executive  
Director  
Endometriosis Association  
(International)  
USA

**Michelle Nisolle**

Gynecology-Obstetrics  
Department CHR de la  
Citadelle  
University of Liège, Belgium

**Mohamed Aboulghar**

Professor of Obstetrics and  
Gynecology Faculty of  
Medicine, Cairo University  
Egypt

**Mohamed FM Mitwally**

Reproductive Endocrinology  
and Infertility Specialist  
TCART (Toronto Center for  
Advanced Reproductive and  
Technology), University of  
Toronto  
Toronto, Ontario, Canada

**P Cobos**

Human Reproduction Unit  
Department of Obstetrics  
and Gynecology, Cruces  
Hospital  
País Vasco University  
Baracaldo, Vizcaya, Spain

**P Nervo**

Gynecology-Obstetrics  
Department CHR de la  
Citadelle  
University of Liège, Belgium

**Paola Vigano**

AO Sant'Anna, Como and  
Center for Research in  
Obstetrics and Gynecology  
(CROG), Milan, Italy

**Peter AW Rogers**

Center for Women's Health  
Research  
Department of Obstetrics  
and Gynaecology and  
Monash Institute of Medical  
Research  
Monash University  
Melbourne, Australia

**Pascale Jadoul**

Department of Gynecology  
Université Catholique de  
Louvain Brussels, Belgium

**Rana Skaf**

FACOG Active Staff  
Greenwood OBGYN  
Associates Greenwood, MS  
USA

**Richard P Dickey**

Clinical Professor and  
Division Head  
Louisiana State University  
and  
Medical Director, Fertility  
Institute of New Orleans,  
New Orleans  
Louisiana, USA

**Roberto Matorras**

Human Reproduction Unit  
Department of Obstetrics  
and Gynecology, Cruces  
Hospital  
País Vasco University,  
Baracaldo Vizcaya, Spain,  
IVI-Bilbao, Spain

**Robert F Casper**

Reproductive Endocrinology  
and Infertility Specialist  
TCART (Toronto Center for  
Advanced Reproductive and  
Technology), University of  
Toronto  
Toronto, Ontario, Canada

**Robert N Taylor**

Department of Gynecology  
and Obstetrics, Emory  
University School of  
Medicine, Atlanta, Georgia,  
USA

**Roman Rouzier**

Service de Gynécologie-  
Obstétrique, Hôpital Tenon,  
Assistance Publique des  
Hôpitaux de Paris,  
Université Pierre et Marie  
Curie, Paris, France

**Ronald D Wiehle**

Repros Therapeutics Inc  
The Woodlands, Texas, USA

**Sajal Gupta**

Center for Reproductive  
Medicine  
Glickman Urological and  
Kidney Institute and  
Obstetrics-Gynecology and  
Women's Health Institute;  
Cleveland Clinic, Cleveland,  
USA



**Stefano Luisi**

Obstetrics and Gynecology  
Department of Pediatrics  
Obstetrics and Reproductive  
Medicine University of Siena  
Siena, Italy

**Shubhangi Kesavan**

Center for Reproductive  
Medicine, Glickman  
Urological and Kidney  
Institute and Obstetrics-  
Gynecology and Women's  
Health Institute; Cleveland  
Clinic  
Cleveland, USA

**Sun-Wei Guo**

Renji Hospital and Institute  
of  
Obstetric and Gynecologic  
Research  
Shanghai Jiao Tong  
University  
School of Medicine  
Shanghai 200001, China

**Thomas M D'Hooghe**

Leuven Unoversity Center  
Dept Obstetrics and  
Gynecology  
UZ Gasthuisberg, 3000  
Leuven, Belgium

**Tony G Zreik**

MBA, Associate Professor  
Assistant Dean for Clinical  
Affairs  
Dept OB/GYN, Lebanese  
American University School  
of Medicine  
Beirut, Lebanon  
Clinical Assistant Professor  
Dept of Obstetrics,  
Gynecology and  
Reproductive Sciences, Yale  
University School of  
Medicine  
New Haven, CT USA

**W Paul Dmowski**

Institute for the Study and  
Treatment of Endometriosis  
Chicago IL, USA

# Çevirenler

## Abdullah Karaer

Y.Doç.Dr  
İnönü Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

## Adil Hakan İlhan

Uzman.Dr  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi 1.Kadın Hastalıkları  
ve Doğum Kliniği Başasistanı

## Banu Kumbak Aygun

Doç.Dr  
Fırat Üniversitesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı  
IVF Üniversitesi

## Barış Ata

Uzman.Dr.  
Uludağ Üniversitesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı, Üremeye  
Yardımcı Tedaviler Merkezi

## Begüm Aydoğan

Dr.  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

## Berfu Demir

Uzman. Dr.  
Etlik Zübeyde Hanım Kadın  
Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

## Berna Haliloğlu

Doç. Dr.  
Maltepe Üniversitesi Tıp  
Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

## Bülent Berker

Prof. Dr.  
Ankara Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

## Engin Oral

Prof. Dr.  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı,  
Reproduktif Endokrinoloji Bilim  
dalı

## Eray Çalışkan

Doç. Dr.  
Kocaeli Üniversitesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum Anabilim  
Dalı

## Ercan Yılmaz

Y. Doç. Dr.  
İnönü Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

## Erkan Alataş

Prof. Dr.  
Pamukkale Üniversitesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

## Gonca İmir Yenicesu

Doç Dr.  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp  
Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

## Hakan Çakmak

Uzman Dr.  
Kaliforniya Üniversitesi San  
Francisco (UCSF)  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı  
Reproduktif Endokrinoloji ve  
İnfertilite Bilim Dalı

## Hulusi Bülent Zeyneloğlu

Prof. Dr.  
Başkent Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı Üremeye  
Yardımcı Teknikler Merkezi

## İbrahim Yalçın

Dr.  
Ankara Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

## İlknur Çitil

Uzman Dr.  
International Hospital  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Bölümü  
Üreme Sağlık Merkezi

## Koray Elter

Prof. Dr.  
Trakya Üniversitesi Tıp  
Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

**Levent Şentürk**

Prof. Dr.  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve doğum  
Anabilim Dalı,  
Reproduktif Endokrinoloji Bilim  
Dalı

**Murat Berkkanoglu**

Uzman Dr.  
Özel Antalya Tüp Bebek  
Merkezi

**Murat Ulukuş**

Doç.Dr.  
Ege Üniversitesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

**Mustafa Küçük**

Prof. Dr.  
Trakya Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

**Mustafa Albayrak**

Y.Doç.Dr.  
Düzce Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

**Nur Dokuzeylül Güngör**

Uzman Dr.  
İstanbul Memorial Hastanesi  
Tüp Bebek Merkezi

**Onur Güralp**

Dr.  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

**Önder Çelik**

Prof. Dr.  
İnönü Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

**Özgür Öktem**

Uzman Dr.  
Amerikan Hastanesi Kadın  
Sağlığı Merkezi Üremeye  
Yardımcı Teknikler Ünitesi

**Sebiha Özdemir Özkan**

Doç. Dr.  
Kocaeli Üniversitesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

**Tevfik Berk Bildacı**

Uzman Dr.  
Başkent Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

**Ulun Uluğ**

Doç. Dr.  
Bahçeci Tüp Bebek Merkezi

**Ümit Inceboz**

Prof. Dr.  
Balıkesir Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

**Yasemin Taşçı**

Uzman Dr.  
Etlik Zübeyde Hanım Kadın  
Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi

**Yavuz Şimşek**

Y. Doç. Dr.  
İnönü Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Anabilim Dalı

**Yıldız Uyar**

Doç. Dr.  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp  
Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

# Önsöz

Bilginin ağıdan hızlıca aktığı, yayınların basılmadan önce e-yayın olarak okunduğu, internetten abstraktlara kolaylıkla ulaşıldığı ve kitapların veya dergilerin PDF dosyalarının e-posta olarak gönderildiği bir zamanda, 21inci yüzyılda kitap yazmak modası geçmiş gibi görünebilir. Bloglar ve ağ sayfaları, klinisyen veya temel bilim adamına çok fazla miktarda bilgi sunabilir. Ancak, kuşkusuz ki günümüzde ve gelecekte fazlasıyla faydalı olan diğer bilgi tiplerine göre, bir kitabın hala çok sayıda avantajı vardır. Ama bir kitap dünyaca-tanınan uzmanlardan akla uygun bilgileri bir araya getirir, ki her biri farklı, spesifik alanlarda uzman olan bu kişiler sadece hastalıkla ilgili uzun-sürelili ve derin bir bilgi birikimine sahip olmakla kalmayıp aynı zamanda da bu çok gizemli ve sinir-bozucu hastalık, endometriyozis ile ilgili en son gelişmeleri de ciddi olarak analiz edebilecek kapasiteye de sahiptirler.

Bu kitapta, sosyolojik ve epidemiyolojik bakış açısından geleceğin tedavilerine kadar, patogenez teorilerini, günümüzdeki ve gelecekteki tanı metotlarını, tedavi alternatiflerini ve fertilitenin korunması, kanser olasılıkları ve bu hastaların hayat kaliteleri gibi yan alanları da kapsayarak, endometriozis hakkındaki en güncel bilgileri toplamaya çalıştık.

Hepsiyle birlikte bu kitap siz okuyucularına, 2009'daki hastalığın detaylı ve tam bir açıklamasını sunmaktadır ve ümit ederiz ki sadece anlamınıza yardımcı olmakla kalmayıp aynı zamanda da hastalarınızda bu hastalığı daha iyi yönetmenize yardımcı olacaktır.

Ön kapak resimleri, Dr Novella-Maestre ve Dr Martinze-Salazar'ın nezaketidir.

**Juan A García-Velasco**  
**Botros RMB Rizk**



Sevgili Meslektaşlarım,

1995 den beri aktif olarak endometriozisin hem laboratuvar hem klinik anlamda gelişmesini izleyen bir hekim olarak hastalığın gizemini hala koruduğunu görüyorum. Günümüzde kadın doğum uzmanlarının en sık gördüğü hastalıklardan biri olan (ülkemizde 1-1.5 milyon kadın) endometriozis hala tanınırlığı oldukça zor ve uzun süren bir hastalık olup, tedavisi konusunda farklı görüşlerin fazla olduğu bir klinik patoloji olarak karşımıza çıkmaktadır.

Endometriozis & Adenomyozis derneği ([www.endometriozisderneği.com](http://www.endometriozisderneği.com)) olarak çevirisini yaptığımız bu kitap günümüzde endometriozis konusunda yazılmış son kapsamlı text-book kitabıdır. Kitabın iki editöründen biri olan J.A.G Valesco (Madrid,İspanya) ile Yale Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği üreme endokrinolojisi bölümünde hocamız Aydın Arıcı (İstanbul, Türkiye) mentorliğünde post-doctoral research yapmamız da ayrıca bu kitabı benim açımdan daha anlamlı kılmaktadır. Bu kitabın bölümlerini titiz ve gayretli bir özveri ile çeviren tüm yazarlara endometriozis derneği ve kendi adıma teşekkür ederim. Bu kitabın çevirisi sırasında tüm kitabı bir kez daha farklı bir göz olarak okuyan ve düzelten sevgili arkadaşlarım **Prof.Dr. Ümit İNCEBOZ** ve **Uzman.Dr. İlknur ÇİTİL**'e gönül dolusu teşekkür ederim. Ayrıca bu kitabın çevirisi için gerekli bütçeyi koşulsuz veren Abbott ilaç yöneticileri Ahu TELLİ ve Necati SEBE'ye teşekkür ederim

Endometriozis hastalığı için emek veren herkese faydalı olması dileklerle,

Saygı ve Selamlarımla,

**Prof. Dr. Engin ORAL**  
[eoral@superonline.com](mailto:eoral@superonline.com)

# İçindekiler

## Kısım 1

### Epidemiyoloji

1. Endometiozis – Problem Ne Kadar Büyük? .....2  
Lone Hummelshoj  
**Çeviri:** Erkan Alataş
2. Endometriozis'in Epidemiyolojisi .....11  
Roberto Matorras, P Cobos  
**Çeviri:** Koray Elter, İlknur Çitil

## Kısım 2

### Hastalığın Patogenezi

3. İmplantasyon mu Yoksa Metaplazi mi: Ne Tür Bir Hastalık?.....22  
Paola Vigano  
**Çeviri:** Eray Çalışkan
4. Endometriozis Patogenezinde Enflamasyon'un Rolü.....29  
Makrigiannakis A, Karamouti M  
**Çeviri:** Murat Ulukuş
5. Oksidatif Stres ve Endometriozis Patogenezi.....34  
Sajal Gupta, Anjali Chandra, Shubhangi  
Kesavan Deborah Eapen, Ashok Agarwal  
**Çeviri:** Banu Kumbak Aygün
6. Genetik ve Endometriozis.....45  
Sun-Wei Guo  
**Çeviri:** Barış Ata
7. Endometrioziste ince Ayar: Nedeni Bilinmeyen  
Bir Hastalıkta Çevresel Etkenlerin Sorgulanması.....56  
Dominique de Ziegler, Isabelle Streuli, Bruno Borghese, Maria Bellavia  
Ioannis Vasilopoulos, Charles Chapron  
**Çeviri:** Begüm Aydoğan, Engin Oral
8. Endometrioziste Endojen Hormonların Rolü.....63  
Andrew Prentice, Alka Prakash  
**Çeviri:** Sebiha Özdemir Özkan

9. İmmünoloji ve Endometriozis: Bir Bağlantı Var mı?.....70	70
W Paul Dmowski, Donald P Braun	
<b>Çeviri:</b> Barış Ata	
10. Sampson'un Endometriozis Gelişimi ile İlgili Teorisinin Eleştirel Değerlendirmesi.....86	86
David Redwine	
<b>Çeviri:</b> Hakan Çakmak	
11. Endometriozisli Kadınlardaki Endometrial Değişiklikler.....96	96
Luciano G Nardo, Carolyn JP Jones	
<b>Çeviri:</b> Murat Ulukuş	
<b>Kısım 3</b>	
<b>Tanısal İkilemler</b>	
12. Endometriozisin Tanısı: Mevcut Metotlardaki Tuzaklar.....106	106
Gareth C Weston, Peter AW Rogers	
<b>Çeviri:</b> Hakan İlhan, Engin Oral	
13. Endometriozis Tanısında Yeni Non-İnvaziv Yöntemler .....114	114
Francisco Dominguez, Carlos Simón	
<b>Çeviri:</b> Önder Çelik, Ömer Yavuz Şimşek	
<b>Kısım 4</b>	
<b>Klinik Riski ve Tedavi Seçenekleri</b>	
14. Adölesanlarda Endometriozis.....125	125
Andrew G Edlow, Marc R Laufer	
<b>Çeviri:</b> Bülent Berker, İbrahim Yalçın	
15. İnfertil Hastalarda Asemptomatik Endometriozis.....135	135
Antoine Watrelot	
<b>Çeviri:</b> Onur Güralp, Engin Oral	
16. Endometriozis ve İnfertilite: Hiçbirşey Hakkında Çok Gürültü?.....142	142
Botros RMB Rizk, Christopher B Rizk, Mohamed Aboulghar.	
<b>Çeviri:</b> Hakan İlhan, Engin Oral	
17. Endometriozis ve Düşük: Herhangi Bir İlişki Var mıdır?.....159	159
Attila Bokor, Thomas M D'Hooghe	
<b>Çeviri:</b> Ümit İnceboz	
18. Yardımlı Üreme Teknolojisi ve Endometriozis.....168	168
Anabel Salazar, Juan A Garcia-Velasco	
<b>Çeviri:</b> Hakan İlhan, Engin Oral	

## Kısım 5

### Cerrahi Tedavi

19. Endometriozisli Hastalarda En İyi Cerrahi Nedir?.....178  
Charles Chapron, Bruno Borghese, Dominique de Ziegler  
**Çeviri:** Ulun Uluğ
20. Cerrahi Sonrası Rekürrens Riski.....186  
Michelle Nisolle, P Nervo  
**Çeviri:** Bülent Berker, İbrahim Yalçın

## Kısım 6

### Klasik Medikal Tedaviler

21. Endometriozis Tedavisinde Oral Kontraseptif Haplar (OKS).....195  
Juan Balasch  
**Çeviri:** Hulusi Bülent Zeyneloğlu, Tefik Berk Bildacı
22. Non-steroid Ant-inflamatuvar İlaçlar.....203  
Tony G Zreik, Rana Skaf, Chakib M Ayoub  
**Çeviri:** Mustafa Albayrak, Levent M. Şentürk
23. Endometriozis Tedavisinde Progesterinler.....220  
Edgardo Somigliana  
**Çeviri:** Berfu Demir
24. Endometriozisin Medikal Tedavisinde Danazolün Yeri.....228  
Richard P Dickey  
**Çeviri:** Nur Dokuzeylül
25. Endometriozis Tedavisinde Lüteinizan Hormon-Salgılatıcı  
Hormon (LHRH) Agonistleri ve Antagonistleri .....237  
Engel JB, A Schally  
**Çeviri:** İlknur Çitil, Engin Oral
26. Endometriozis Hastalarında Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon.....248  
Eric S Surrey  
**Çeviri:** İlknur Çitil, Engin Oral



## Kısım 7

### Yeni Medikal Tedaviler

27. Endometrioziste Progesteron Reseptör Modülatörleri:  
Yeni Bir Tedavi Seçeneği.....258  
Irving M Spitz, Ronald D Wiehle, Andre van As  
**Çeviri:** Berna Haliloğlu
28. Endometriozisde Özgün Potansiyel Tıbbi Tedavi Olarak Statinler.....272  
Anna Sokalska, Antoni J Duleba  
**Çeviri:** Mustafa Küçük, İlknur Çitil
29. Endometriozisde Aromataz İnhibitörlerinin Kullanımı.....283  
Mohamed FM Mitwally, Robert F Casper  
**Çeviri:** A. Gonca İmir Yenicesu
30. Bitkisel Tedaviler.....299  
Friedrich Wieser, Robert N.Taylor  
**Çeviri:** Önder Çelik, Ercan Yılmaz
31. Endometriozisde Antianjiogenik Ajanlar.....309  
Edurne Novella-Maestre, Antonio Pellicer  
**Çeviri:** Yasemin Taşçı, Berfu Demir
32. Klasik İlaçların Yeni Kullanım Şekilleri: İntrauterin veya İntravaginal.....321  
Felice Petraglia, Stefano Luisi  
**Çeviri:** Yıldız Uyar

## Kısım 8

### Gelecek

33. Yakın Zamanda Piyasaya Sunulabilecek Yeni İlaçlar.....330  
David Smart, Marc Princivalle  
**Çeviri:** Koray Elter
34. Endometriozisli Kadınlarda Fertilite Prezervasyonu.....340  
Jacques Donnez, Pascale Jadoul, Marie-Madeleine Dolmans, Jean Squifflet, Jean-  
Christophe Lousse  
**Çeviri:** Özgür Öktem

35. Endometriozis ve Kanser Arasındaki Bağintı.....	350
Jose Schneider	
<b>Çeviri:</b> Murat Berkkanoglu	
36. Endometriozisde Kók Hücre ve Klonalite.....	357
Caroline E Gargett, Sun-Wei Guo	
<b>Çeviri:</b> Önder Çelik, Abdullah Karaer	
37. Yaşam Kalitesi Anketleri.....	370
Emile Darai, Charles Coutant, Marc Bazot, Gil Dubernard, Roman Rouzier, Marcos Ballester	
<b>Çeviri:</b> Ümit İnceboz	
Sonsöz.....	379
Mary Lou Ballweg	
<b>Çeviri:</b> Hakan İlhan, Engin Oral	

# Giriş

*“Peritoneal Endometriozis, Endometrioal ve tubal dokunun periton yüzeyine implantasyonundan kaynaklanıyorsa bile, ki ben öyle olduğuna inanıyorum, bu, peritonun dahil olduğu her durumda Endometrioum-benzeri dokunun bu kaynaktan köken aldığı kanıtlanmaz.”*

– John A Sampson, 1927

**Çeviri: Hakan İlhan, Engin Oral**

Neredeyse tüm kitaplarda Endometriozis, “gizemli” olarak karakterize edilmektedir. Her kadının, her adet döneminde bir miktar retrograd menstrüasyonu olur. Menstrüyal döküntü her ay peritoneal kaviteye ulaşır. Öyleyse, Endometriozis neden her kadında gelişmez? Sonuçta, geriye doğru akan canlı Endometrioal fragmanlar, “kendi dokusundan” oluşmaktadır ve peritoneal immün sistemin aktivasyonuna sebep olmamalıdır. Buna rağmen, tam olarak da budur. Peritoneal makrofajlar aktive olmaktadır, menstrüel fragmanlar sindirilmektedirler ve aydan aya peritoneal kavite temizlenmektedir. Sadece menstrüel geri-akım çok hacimli olduğunda veya peritoneal savunma sistemi çok zayıf olduğunda Endometrioum, peritoneal yüzeye implante olmakta ve Endometriozis gelişmektedir. Veya, böyle midir? 1994 yılında Human Reproduction için, okült (gizli) Endometriozis hakkındaki literatürü derlerken, görünür pek çok lezyonun yanı sıra, tamamen teorik zeminde, görünür Endometriozise gelişmek için bekleyen, görünür olmayan çok daha fazlasının (henüz şimdilik) var olmasının beklenebileceğini vurgulamak için, “Endometriozis yoktur, her kadında Endometriozis vardır” başlığını kullandım<sup>1</sup>. Dolayısıyla, Endometriozisin sıklıkla mı, her zaman mı yoksa hiçbir zaman mı görüldüğü, kullandığınız tanıma ve peritoneal kaviteyi ne düzeyde bir titizlikle incelediğinize bağlıdır.

## **Canlı Endometrioal Doku Fragmanlarının Retrograd Menstrüel Dökülmesi**

Endometriozis gerçekten nedir? Her zaman, hastalık olarak tanımladığımız bir şey midir? Her ne kadar Endometriozis hastalığı basit şekliyle, uterin kavite dışındaki lokasyonlarda hem gland hem de stroma içeren Endometrioal dokunun varlığı olarak tanımlanabilirse de, ortaya çıkan kanıtlar patolojik olabilmesi için bu tip dokuların sadece orada olmasının değil, sebat etmesinin ve ilerleyici olmasının gerektiğini göstermektedir<sup>2</sup>. Endometrioal dokunun subperitoneal implantlar şeklindeki varlığı, bu haliyle patolojik bir durum anlamına gelmemektedir. Bu, geri-akan Endometrioal doku fragmanlarının peritoneal yüzeye tutunmasının ve bunu takiben de invazyonunun, hastalığın gelişimindeki sadece I faz olduğunu düşündürmektedir. Faz II, ekilen Endometrioumun takiben peritoneal yüzeyi çevreleyen doku ile ilişkiye girerek büyümesinden ve proliferasyon olmasından oluşur. Eğer retrograd menstrüasyon kadınlarda evrensel bir fenomen ise<sup>3, 4</sup>, Endometriozis neden tüm kadınlarda gelişmez?<sup>1</sup> Ektopik Endometrioal implantların gelişimine ve sonuçta da bazı kadınlarda Endometriozisin oluşumuna neden olan olaylar dizisinin bilmececi yavaş yavaş çözülmektedir. Bu kitap, Endometriozis hakkındaki bilgilerimizin en son durumunu sunmaktadır. Her ne kadar Daniel Shroen, visseral organlar arasında adezyonlara neden olan mesane, barsak ve broad ligaman yüzeyindeki tipik “ülserler”den 1690’da çoktan bahsetmişse de<sup>6</sup>, 1860’larda, sıklıkla hastalığı ilk kez tanımlayan kişi olarak anılan Karl Freiherr Von Rokitansky’nin günlerinden sonra çok uzun bir yol kat ettik<sup>5</sup>. Ancak şaheser, John Sampson tarafından yazılmıştır, ki kendisi 1927 yılında, günümüzde de hala en yaygın kabul gören Endometriozis gelişim teorisi olan, Endometriozis gelişiminde rejursitasyon-implantasyon teorisini, çok güzel şekillendirilmiş, 47 sayfa uzunluğundaki “Endometrioal dokunun peritoneal

kaviteye menstrüel disseminasyonuna bağlı olarak peritoneal Endometriozis<sup>7</sup> isimli yazısında sunmuştur. Adet döneminde canlı Endometriyal doku fragmanları fallopiyan tüplerden abdominal kaviteye doğru geri-akmaktadır, ilk savunma hattı olarak sellüler ve hümmoral peritoneal immün sistem, abdominal kavitede tetikte beklemektedir. Lokal bir peritoneal enflamatuvar cevap oluşur, immün sistem up-regüle olur ve sonuçta bireysel doku fragmanları birer hücre haline yıkılırlar ki böylelikle fagositoz ve takiben de hiper-aktive olmuş peritoneal makrofajlarca sindirime hazır hale gelirler. Eğer bu peritoneal atık toplama ve yok etme sisteminden bir veya daha fazla doku fragmanları kurtulursa (örneğin sadece sayıları nedeniyle veya peritoneal savunma sisteminde doğuştan var olan bir defekt nedeniyle), appozisyon, tutunma ve peritoneal yüzeyin invazyonu – her ne kadar şimdiye kadar in vivo<sup>8</sup> olarak gözlenmemişse de – (subperitoneal yerleşmiş) Endometriyal lezyonun gelişimine izin vermek için, takiben oluşmalıdır. Sonrasında fragmanlar, yaklaşık bir milimetre küplük kritik bir doku volümüne kadar büyüyebilirler. Bu büyüklüğe kadar, yeni oluşmuş olan implanta oksijen ve besinler difüzyon yoluyla ulaşabilir. Ancak daha fazla bir büyüme ve proliferasyon, anjiogenez ile yeni bir vasküler kaynak ağacının gelişimini gerektirmektedir<sup>9, 10</sup>. Sadece bir host vasküler sistemine bağlandıktan sonra explant, bir milimetre kübün ötesine büyüyebilecektir ve çıplak (laporoskopi altında) gözle görünür olacaktır. Dolayısıyla, 'Endometriyal explant' bozukluğu ile 'Endometriozis' hastalığı arasındaki farkı daha iyi anlayabilmemiz için, bu, bir milimetre küplük doku düzeyi esastır. Bu, sadece difüzyon ile yaşayabilen maksimum doku hacmidir ve aynı zamanda da bu, laparoskopide tanımlanabilen minimum doku hacmidir. Dolayısıyla da, klinik endometriozis ile uğraşırken, erken Endometriozisteki az sayıda görünür lezyonun yanı sıra, düzinelerce veya hatta yüzlerce, çıplak göz ile fark edilemeyen, submikroskopik, hala-görülemeden lezyonların var olduğunun da farkında olmak zorundayız. Gerçekten de, Endometriozis hastalarında, görsel-olarak normal olan peritondan alınan kör-biyopsilerin cerrahi patolojisi, %14 okkült Endometriyal lezyon göstermiştir<sup>11-13</sup>. Endometriyizi-olmayan hastalardaki, normal peritonun kör-biyopsilerine karşılık gelen rakam ise %6'dır<sup>12,13</sup>. Ekstrapolasyon (sona-öngörüm) ile, eğer bu yazarlar bir tek biyopsi yerine her hastadan 16 biyopsi almış olsalardı, normal-görünen peritonu olan her kadında Endometriyize ait bulgular gösterilebilecekti.

### **Şu anda neredeyiz?**

2009'da bulunduğumuz yer burasıdır. Endometriozis hakkındaki yayınlar, 1968'deki yıllık 119'dan, 1978'de 131'e, 1988'de 334'e, 1998'de 408'e ve 2008'de de 715'e, hızla yükselmiştir. Hepsi hastalığı daha iyi anlamamıza katkıda bulunmuştur. Adet sırasında canlı Endometriyal peritoneal kaviteye ulaştığını artık biliyoruz. Peritoneal immün sistemi aktive ettiğini ve enflamatuvar bir cevabı ortaya çıkardığını biliyoruz. Bildiğimiz bir diğer şey, tanımlanabilen Endometriyizi olmayan kadınlarda bile, görsel olarak normal olan peritonda okkült, mikroskopik Endometriyal implantların, sub-mezotelyal olarak bulunmuş olduğudur. Ancak, bu iki gelişim evresi arasındaki faz hala bir kara kutudur: sofistike in vitro deneyler, tek bir hücreden ziyade Endometriyal fragmanların mezoteli yeniden-şekillendirme kapasitesine sahip olduğunu ve peritoneal örtüyü bypass edebileceğini düşündürmektedir. Bu, klinik Endometriyizin nasıl başlamış olabileceğidir. Ama bu, pek çok Endometriozis gelişim teorilerinden sadece birini temsil etmektedir. Bazı lezyonlar, menstrüel rejürsityasyon ve dökülen Endometriyal implantasyonuna hiç de bağımlı olmayabilir. Aksine bunlar, çölemik metaplaziden, mezotelin dediferansiyasyonundan, veya persiste-eden embriyonik artıkların geç olarak büyümesinden kaynaklanıyor olabilir. (Epi)genetik arka plan ve çevresel faktörler rol oynayabilirler. Bu kitapta, bu alanda uluslararası düzeyde tanınmış olan uzmanlar Endometriozis gelişimi, patofizyolojisi, etyoloji ve semptomatolojisi hakkında ve en uygun tarama (biyobelirteç) metotları, klinik tanı ve tedavisi konularında görüşlerini sunmaktadırlar.

**Johannes LH Evers**

Başkan Dünya Endometriozis Derneği  
Profesör, Obstetrik ve Jinekoloji Departmanı  
Üreme Tıbbı ve Biyoloji Merkezi GROW, Onkoloji ve Gelişimsel Biyoloji Fakültesi  
Maastricht Üniversitesi Tıp Merkezi P.O. Box 5800

**Kaynaklar**

1. Evers JL. Endometriosis does not exist; all women have endometriosis. *Hum Reprod* 1994;9:2206-09.
2. Holt VL, Weiss NS. Recommendations for the design of epidemiologic studies of endometriosis. *Epidemiology* 2000;11:654-59.
3. Liu DT, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:859-62.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:235-58.
5. Von Rokitsansky K, Über uterusdrüsenneubildung. *Z Gesellsch Ärzte (Wien)* 1860; 16:577.
6. Shroen DC. *Disputatio inauguralis medica de ulceribus uteri*. Krebs publishers, Jena 1690, pp 6-17.
7. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissues into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422.
8. Redwine D, Is "microscopic" peritoneal endometriosis invisible? *Fertil Steril* 1988; 50:665.
9. McLaren J. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. *Hum Reprod Update* 2000;6:45-55.
10. Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, De Goeij AF, Struijker Boudier HA, Evers JL. Development of endometriosis-like lesions after transplantation of human endometrial fragments onto the chick embryo chorioallantoic membrane. *Hum Reprod* 2001;16:627-31.
11. Murphy AA, Guzick DS, Rock JA. Microscopic peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1989;51:1072-74.
12. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril*. 1990;53:984-88.
13. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, Vanrell JA. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod*. 1996;11:387-91.

**KISIM 1**

**EPİDEMİYOLOJİ**

# Bölüm 1

## Endometriozis- Problem ne kadar büyük?

Çeviri: Erkan Alataş

### GİRİŞ

“Problem” in tarifi, “başta çıkılması zor olan konu, insan, çözülecek bulmaca, soru vb” olarak yapılır.(1) Endometriozis, kesinlikle başta çıkılması zor bir hastalıktır ve bu özel bulmacanın çözümü henüz bulunamamıştır. Bu nedenle endometriozis hastalığı kesinlikle bir “problem” olarak tanımlanır.

#### - Ama endometriozis sorunu ne kadar ciddidir ve gerçekten bir çözümü var mıdır?

Endometriozis, doğurganlık yaş grubundaki kadınların tahminen %10'unu etkiler. Bu oran infertil ve/veya ağrı grubunda %30 -%50 ye kadar yükselebilir.(2) Bu da demek oluyor ki, dünya genelindeki yaklaşık 100 milyon kadın hayatlarının en verimli döneminde bu hastalıktan fizik, mental ve sosyal iyilik hali yönünden etkilenmektedir ve bu hastalık ilişkilerini, sosyal aktivitelerini ve doğurganlıklarını etkileyerek muhtemelen onların eğitimlerini tamamlamalarını, kariyer sahibi olmalarını olumsuz yönde etkilemektedir. Bilinen bir tedavisi yoktur.

Endometriozis, tıbbi açıdan uterus dışında endometrium benzeri bir dokunun varlığı olarak bilinir. Bu doku tüm etnik ve sosyal gruplarda bilhassa üreme çağındaki kadınlarda kronik inflamatuvar bir reaksiyona sebep olmaktadır.(3)

Kadın açısından endometriozis, pek çok rahatsızlığı içinde barındıran bir hastalıktır. Bu hastalık pek çok tabu, gecikmiş teşhisler, başarısız gelişmiş güzel tedaviler, bilinç eksikliği gibi durumlarla çevrelenmiş ve bazıları için kronik bir duruma dönüşen inatçı, sinir bozucu çok sayıda değişik bulguları içermektedir. Bu kadınlar ömür boyu ceza almış ve endometriozis tarafından kapana kısıtlanmışlardır.(şekil 1-1)

“Hastalığın en kötü aşamalarında, bu hastalık, kadının iyilik halini tamamen olumsuz etkiler, hastanın tüm maneviyatı yıkılır ve ileride daha kötü acılar çekme korkusu ile yaşar...” Bu cümleler Louis Brotherson MD, tarafından 1776'da yazılmıştır (4) ve bu cümleler 233 sene sonra günümüzde pek çok endometriozisli kadının yüz yüze kaldığı durumu tam olarak ifade etmektedir.

Ne yazık ki son 200 yıl içinde çok az şey değişmiştir. İşte,asıl problem budur!

Bu hastalığın, sadece kadın için önemli bir sorun olmayıp, aynı zamanda günlük hayatta yan etkileriyle ilgilenmek zorunda kalan ailesi ve arkadaşları için de bir sorun teşkil ettiğini düşündüğümüz zaman, bu sorun daha da büyümektedir. Bu sorun hekime kadar uzanmaktadır. Hekim, bulguları kontrol altına almak için, hastanın hayat kalitesini yenilemesi için mücadele etmelidir.

Hastalığın tam kür sağlayıcı bir tedavisinin olmaması nedeniyle, yapılan uygulamaların bazıları ileride kadının yaşamını etkileyebilecek ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenle endometriozis problemi, hastanın semptomlarını kontrol altına almak, yaşam kalitesini düzeltmek

ve bazılarının da fertlitesini sağlamak amacıyla, bu kadınlara yardım etmeye çalışan hekimlere kadar uzanmaktadır.



**Şekil1-1:** Endometriozis tarafından sarılmış (kaynak:2008 Dünya Endometriozis Araştırma Kuruluğu)

Ayrıca toplumsal perspektifden bakıldığında sadece ABD'de bu hastalığın yıllık maliyetinin 22 milyar dolara ulaşması, endometriozis sorununu daha geniş bir mecraya taşır. Bu rakam toplum tarafından daha çok anlaşılmış ve bilgi sahibi olunmuş migren ve Crohn hastalığına harcanan maliyete göre çok daha yüksektir.(5) Bu nedenle endometriozis problemi, hiçbir açıdan görmezden gelinmeye devam edilemez.

### **Endometriozis Problemi**

#### **Endometriozis: Bir çok rahatsızlığı içeren hastalık**

Endometriozis, kadınları çok değişik yollarla etkileyebilir. Bu, bazıları için ağrıdır. Bazıları için ise infertilite. Bazıları için ise endometriozis, yorgunluk ,fibromiyalji, irritabl bağırsak sendromu, cinsel yaşamda sorun, kronik pelvik ağrı, allerji, interstisyel sistit, ateşe karşı düşük direnç gibi çok sayıda belirtileri içeren sayısız bulgular demetidir. Ayrıca bu semptomlar, her zaman hastalığın Şiddetini, derecesini göstermeyebilir(6,7). Hastalık bulgularının oldukça değişken olması ve kayda değer lde eşlik eden hastalık varlığı nedeniyle sadece bulgulara bakarak endometriozis teşhisi koymak zor olabilmektedir(3.7).

Sonuç olarak; bu faktörler, değişik sağlık birimlerinde semptom başlangıcından kesin teşhis konma aşamasına kadar 4-12 yıl arası bir tanı gecikmesine yol açabilmektedir. Endometriozis bağlantılı infertilitede bu süre başvurulan merkezin kamu veya özel olması ile değişmekle birlikte, endometriozisle ilişkili ağrı Őikayetine göre daha kısa sürmektedir.(8-11).



## **Tanı Gecikmesi:**

Son yıllarda, endometriozis tanısında gecikmede bir artışın olup olmadığını araştıran Ballard ve arkadaşları tanıda gecikmenin var olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Endometriozis tanısı konan kadınlarla, hastaların kendi deneyimlerini kaydettikleri yarı-yapılandırılmış görüşmeler yapmışlardır. Ağrı tecrübelerinin erken safhalarında kadınların bunu nadiren arkadaşları ve ailelerine açıklayabildikleri ortaya çıkmıştır. Bunun sebebi, kısmen utandıklarından dolayı kısmen de çok ağrılı adet dönemlerinde bile, normal olduğunu düşündükleri ağrıyla başa çıkmada başarısız veya güçsüz görünmek istemedikleri içindir. Sonuç olarak diğer kadınlarla karşılaştırma yaparak kendi yaşadıkları belirtilerin, tıbbi tedaviye ihtiyaç duyduğunu gösterecek karşılaştırma fırsatından yoksun olan kadınlar, bunun yerine sıklıkla kendilerini sosyal aktivitelerden çekerler, zamanlarını yatakta geçirirler ve bazen de potansiyel olarak zararlı seviyelerde analjezik kullanmaktadırlar.

Adet dönemlerinin yaşamları üzerinde yıkıcı, problem yaratıcı olarak tanımlandığı zamanlarda bile hastaların bu tecrübelerinin normal olduğu yönünde düşünmeye eğilimli olması ve ağrının kadın olmanın bir parçası olarak görülmesi durumuna bulguların "normalleştirilmesi" adı verilmektedir. Kadın, kendini hastadan ziyade şanssız olarak görmektedir. Eğer hastanın annesinin de bir zamanlar benzer bulguları olmuşsa, bu durum kadınların tıbbi yardım aramasında ilave gecikme eğilimine neden olmaktadır

Tıbbi açıdan kesin bir tanı için invaziv bir girişim olan laparoskopi gerekmesi nedeniyle tanım gereği her zaman tanısal bir gecikme olacaktır. Bununla birlikte, birinci basamaktan, ikinci basamağa sevk edilmedeki gecikmenin 1 ay ile 22 yıl arasından olabileceğini Ballard göstermiştir. Bu kadınların çoğu uzman hekime gönderilmeden önce pratisyen hekimlerine defalarca başvurduklarını bildirmişlerdir. Bu kadınlar, ağrılı periyodlarını "normalleştirilen" pratisyen hekimler tarafından sıklıkla baştan savılmışlardır.(11).

Şurası açıktır ki, tanısal gecikme, büyük ölçüde hasta ile hekim arasındaki iletişim bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Karşılıklı hekim –hasta uyum ve güveni olmadan, soru sormaya ve alınan cevapları irdelemeye yeterli zaman ayrılmadığında, tanı koymak zor olabilir. Çünkü endometriozis bulguları kendimize hakkında konuşmayı yasakladığımız şeylerden biri olabilir.

## **Tabular**

İnsan olarak üzerinde, konuşmamayı tercih ettiğimiz bir çok şey vardır. Bunun nedeni çoğunlukla bu konuların bize utanç verici gelmesidir. Belirli konularda kişisel engellerimizi aşmak zorunda kalabiliriz. İşte endometriozis de onlardan birisi olabilir.

Karın ağrısı ve/veya şişkinlik, düzensiz veya aşırı adet kanamaları, cinsel ilişki sırasında ağrı, karın ağrısı, bulantı, ishal, bel ağrısı, idrar retansiyonu gibi bulgular Pazar günü arkadaş ve aile yemeklerinin konusu olamaz; utanma nedeniyle bir hekimle bile paylaşamaz ve bu nedenle söylenmemiş gizli bir şey olarak kalır.

Ayrıca, endometriozis tanısına götüren yukarıda belirtilen tüm bulgular veya diğer bazı fizik bulgularla bunların kombinasyonu durumu, Amerikan Psikiyatri Birliğine göre(12) "somatizasyon bozukluğu" adı verilen bir ruhsal bozukluğu tarif etmektedir.

Her hastanın psikolojik durumunun değerlendirilmesi esas iken, endometriozise bağlı ana bulgulara karşı ısrarcı genel duyarsızlık hali nedeniyle, hastanın bulgularının organik bir nedene bağlanamaması sonucunda hasta kolaylıkla 'psikolojik olgu' olarak adlandırılabilir ve bu durum gerçekten ağrı şikayeti olan bir kadın için ciddi zararlar verebilir.

## **Gelişi güzel Tedaviler**

Endometriozisle nasıl başa çıkılması gerektiği problemi onu tanımak ve teşhis etmekle bitmemektedir. Hastalığı yönetmek çok büyük bir problemdir! Tanıyı koyduktan sonraki basamak, işe yarayan iyi bir tedavi yönteminin bulunmasıdır. Tam kür olmaksızın, semptomatik hastalar tipik olarak analjezikler, hormonlar, cerrahi yöntem, yardımcı üreme yöntemleri, tamamlayıcı tedaviler veya bunların kombinasyonları ile aşağıdaki amaçlarla tedavi edilirler.

- 1-Bulguları iyileştirme
- 2-Hastalığın yeniden oluşumunu önleme
- 3-Endometriotik lezyonları yok etme

Tanımlamaya göre 2 ve 3 no'lu maddeler değişkenlik gösterebilir. Ancak tanımlamalar hastalar için bir şey ifade etmez, onlar sadece ilk seçeneği isterler: Semptomsuz olmak!

Kür tabii ki temel hedeftir ancak semptom yönetimi endometriozisde daha sık görülen bir durumdur( realitedir.) Endometriozisle ilgili çoğu tıbbi tedavi yöntemlerini destekleyen deliller, bizim inanmak istediğimiz kadar sağlam olmayabilir ve cerrahi müdahalenin başarısı yapan cerraha bağlı olduğu için(13) bu alanda tedavi başarısızlıkları oldukça yaygındır.

Taniyi takiben; pek çok kadın kabul edilebilir yan etkileri olan veya olmayan gelişi güzel tedavi döngüsüne ve/veya sonraları yaşam kalitelerinde belli etkilere yol açacak tekrarlayıcı cerrahilere maruz kalırlar. Endometriozisin önlenmesi ve tedavisi hala bulunamamıştır. Endometriozis sorunu henüz çözülememiştir.

### **Yarı Çözümler: Uzman Bakımı, İletişim ve Beklentiler**

Günümüzde pratik olmalıyız. Henüz çözümlerimiz yok, ancak şu an için sahip olduğumuz bilgileri biraz sağduyuyla birleştirerek uygulamalıyız. Belli guruplarda işe yarama veya yaramama ihtimali olan, tıbbi ve cerrahi tedavilere ilave olarak, etkili bir tedavi yönetimi için uzmanlaşmış bir merkezde yürütülen multidisipliner tedavi yaklaşımı gerekmektedir. Bu merkezde hastalığın prognozu ile ilgili gerçekçi beklentilerin oluşturulup, hastaya iyi bir iletişimle aktarılması ve uygulayıcıların olaya dıştan bakabilme konusunda hazırlanmış olması gerekmektedir.(3,7)

Endometriozis hastası kadınların, uzun süreli ve kronik bir hastalıkla geçirecek bir yaşam ile uyum sağlamak için, yaşam tarzlarında değişiklik yapmaya hazır olmalı ve hastalıkla mücadele mekanizmalarını öğrenmeleri gerekmektedir. Bu ideal durum olmamakla birlikte eğer, bir uzman bakımından yoksun iseler ne yazık ki şu anki gerçek durum budur.

Endometriozisle nasıl başa çıkacağımız probleminin sadece tanıma ve teşhisle bitmeyeceğini kendimize hatırlatmalıyız.

İnançsızlık kadın tarafından belki hissedilen ilk duygudur ve onu takiben kısa süre sonra bilinmeyene karşı bir korku ortaya çıkmaktadır. Tıpkı Brotherson'ın 1776'da tanımladığı gibi(4);

- Ağrı sona erecek mi?
- Hiç çocuk sahibi olabilecek mi?
- Tedavi olmazsa ne olacak?
- Daha kötü hale gelecek mi?
- Hastalık tekrarlayacak mı?
- Hastalık, histerektomiye yol açabilir mi?
- Endometriozis kansere ilerleyebilir mi?
- Hastalığı, kızına geçecek mi?

Hasta, sonraki test ve tedavilerden korkabilir ve alışkın olmadığı tıbbi testlerden veya invaziv prosedürlerden endişe duyabilir. Kadın idare etmesi gereken, hasta-hekim ilişkileri, hastane ve sigorta şirketlerinin bürokrasilerinin olduğu yeni bir dünyaya girer. Bu arada, günlük hayatını, kişisel ve profesyonel anlamda devam ettirmesi ve kronik hastalığın yaşamına getirdiği sıkıntılarla başa çıkması gerekmektedir. Ağrı ve/veya infertilite ile mücadele ederken bir yandan da inkâr, endişe ve çaresizlik gibi duygularla başa çıkmaya çalışması gerekmektedir.

Gomel, 2007'de ki makalesinde, bu durumu mükemmel bir şekilde özetlemiştir; Hastalar tedavi başvurusuna kendilerine, eşlerine ve sağlık sistemine kızarak gelmekte ve defalarca başvurduğu ancak tatmin edici bir sonuç alamadığı için hekimlere karşı güven kaybı yaşamaktadırlar. İletişim kurmanın zor olduğu bu tip hastalarla ilk görüşme hekimler açısından da hayal kırıklığına yol açabilir. Bu yüzden; kronik pelvik ağrılı hastalarla ilk konsültasyonda özenli ve ilgili bir yaklaşım için uygun zamanı yaratmak çok önemlidir (7).

Dikkatli ilgi ve iletişimle birlikte erken dönemde verilen uzman bakımı, endometriozisli kadını tabular treninden, gelişigüzel tedavilerden ve iletişim bozukluğundan alıp kurtarabilir ve onlara uygun zamanda, erken ve uzmanlaşmış bir tedavi aldıklarından emin olmalarını sağlar.

Bundan dolayı uygun olduğunda hiç bir hekim, kendisinden daha tecrübeli meslektaşlarından tavsiye almakdan asla çekinmemeli veya hastayı ileri laparoskopik cerrahiye de içeren uygun tüm tedavilerin multidisipliner bir yaklaşımla sunulabileceği tecrübeli merkezlere sevk etmelidir.

İlk cerrahinin en önemli cerrahi olduğu kabulüne göre eğer hastada cerrahi gerektiren bir durum varsa bu sevk daha da önem kazanmaktadır. Bu nedenle tecrübeli bir endometriozis cerrahini seçmek son derece önemlidir. Örneğin teşhis amaçlı yapılan bir girişimde bulunan endometriozis odaklarının aynı seansa çıkarılmaması gibi yetersiz veya tam olmamış cerrahi müdahale, bir sonraki cerrahiye daha zor kılar ve kadının elde edeceği sonucun daha kötü olmasına neden olur ve bir sonraki cerrahin işini daha da zorlaştırmış olur.

### **Uzman bakım/ Uzmanlık merkezleri**

Uzmanlık merkezleri son yıllarda türetilmiş bir terimdir. Endometriozisin etkin yönetimi için ihtiyaç duyulan disiplinlerden sadece birinde uzmanlık hizmeti sağlamak 'Uzmanlık Merkezi' oluşturmaya yetmez. Özellikle inatçı hastalığı olanlarda çok önem arz eden tedavinin devamlılığı açısından olması gereken, endometriozis uzmanı ve kadın odaklı multidisipliner bir takımdan oluşan karar verme ekibinin bütünleştirici yaklaşımı olmalıdır. Bu ekipte bulunması gerekenler:

- 1-Jinekologlar (Üreme tıbbı ve kronik pelvik ağrıya hakim)
- 2-Endometriozis cerrahisinde uzmanlaşmış, akredite bir jineokolog başkanlığında ürolog ve bağırsak cerrahininin dahil olduğu cerrahi ekip.
- 3-Ağrı uzmanları
- 4-Hemşireler
- 5-Fizyoterapistler
- 6-Danışmanlar
- 7-Psikolog / psikiyatristler
- 8-Beslenme uzmanları / diyetisyenler
- 9-Hasta destek organizasyonları
- 10- Pratisyen hekimler vb. pek çok kişi.( kimseyi hariçte bırakma!)

Farklı hünerleri olan bu kişiler, bireysel olarak hasta kadının ihtiyaçlarına bütünsel bir çözüm bulmada önemli rol oynayabilirler. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi sadece klinik verilere göre değil, aynı zamanda hasta bazlı sonuç değerlendirmeleri ve kombinasyon tedavilerini araştırma isteğinin birlikte ele alınması ile olmalıdır. Eğer, tedavi ve yönetim tekerleğindeki çarklar ne kadar iyi bağlı ise (taşlar yerine oturursa) uzun dönemli pozitif sonuç elde etme ihtimali o kadar artar(14).

### **Gerçekçi beklentileri oluşturma ve iletişim**

Endometriozis gibi çok boyutlu bir hastalığı tedavi etme, hekim için oldukça güçtür ve cesaret ister. Multidisipliner olsun veya olmasın herhangi bir uygulamanın temel taşı, bilgiyi iletmek ve gerçekçi beklentileri oluşturmaktır. "Neler olacağına bir bakalım" hastanın güvenine muhtemelen en zarar verici ifadedir (15). Oysa ki hastayı dinleme, pozitif bir dille iletişim kurma, ve kadını tedavisi konusundaki kararlara dahil etme, onun korkularını azaltabilir, beklentilerini daha gerçekçi kılabilir ve sonuçların daha iyi olmasını sağlayabilir(3.7).

Bilgi, hastanın vücudunda neler olduğunu anlaması için esastır ve bu sayede hasta kendi tedavisiyle ilgili bilinçli kararlar alma imkanına sahip olabilir. Herhangi bir anda verilen tedaviyle ilgili risk ve faydaların değerlendirmesini hasta sadece kendi başına değerlendirebilir, böylece hasta sadece araştırma, tetkik açısından değil, aynı zamanda mevcut tedavi seçeneklerini seçmede karar verme hakkına sahip olur (3.7). İyi bilgilendirilen bir hasta oluşabilecek muhtemel yan etkilerle daha iyi başa çıkabilir. Yukarıda bahsedildiği gibi kronik hastalığı olan birçok kişinin zamanla oluşturduğu hınç ve hayal kırıklığı, tedavi sonrası rekürrens ihtimaline karşı kadını hazırlıksız bırakan beklentiler ile klinik yönetim arasındaki bağlantıyı muhtemelen bozabilir. Bu bakış açısını kaybetmemek önemlidir.

Örneğin; eğer hastaya %100 tedavi sözü verilmişse, hasta tedavi sonrası kendisini %80 oranında bu bulgulardan arınmış hissettiyse, hastanın bakış açısından tedavi sonucu başarılı

bulunmayacaktır. Halbu ki, eğer kendisine uygulanan tedavinin %75, hatta %50 bir iyileşme sağlayacağı söylenirse ve bu gerçekleşirse, bu durumda tedavi uzun dönemli bir tam iyileştirici etki sağlamasa bile, hastanın beklentileri gerçekleşmiş olur. Bu yüzden, gerçekçi beklentiler çok önemlidir. Sadece ağrıdan kurtulmak veya çocuk istemi olan ve bunları hemen isteyen hastalar açısından bu durum zor olabilir.

Hastanın şansının ne olduğunu bilmesine izin vermek hakça bir davranış olacaktır.

### **Yarı çözümler: Kronik bir hastalıkla yaşama, başa çıkma ve tabuları yıkma**

Tanı koyma, dolayısıyla bulgularına isim verme, hastanın kendi durumunu anlaması ve tartışmasını mümkün kılar. Ayrıca kadına sosyal desteklere ulaşmada kolaylık, sosyal ve çalışma ortamlarında bulunmamanın meşrulaştırılması imkanı verir.(11)

Endometriozisin, literatürde ilk defa belirtilmesinden beri birkaç yüzyıl geçmesine rağmen tatmin edici tedaviler açısından daha ileride değiliz (16).

Endometriozisli kadınlar, yaşamları boyunca ağrı ve infertilite ile ve bu potansiyel kronik hastalıkla yaşamayı öğrenmelidirler.

Endometriozisli bir hastanın ifade ettiği gibi: “Sağlıklı olduğunuzda, çok sayıda hayaliniz vardır, hasta olduğunuzda ise sadece bir...” Endometriozisli hastaya kendisini nasıl hissettiği sorulup, ağrının şiddetini belirlemesi açısından birden ona kadar işaretleyebileceği VAS skalası verilebilir (Örneğin sancınız ne kadar şiddetli?). Özellikle hastalıkla başa çıkmaya başladığı dönemde ise hastanın fonksiyonlarının ne durumda olduğunu düşünmek çok daha önemli hale gelmektedir. Şu soruları sormak gerekebilir:

- Devam eden bu tedavide daha iyi miyim? Yoksa değil miyim? Eğer daha iyi değil-sem, nelerin değişmesi gerekmektedir?
- Hastalıkla baş etmek için, yaşam tarzı değişiklikleri yapmama gerek var mı? Eğer öyleyse hangi değişiklikleri yapmalıyım?
- Toplam acının bana verdiği sıkıntı nedir? Bu, benim fonksiyon kabiliyetimi nasıl etkiler?
- Eğer, fonksiyon kabiliyetim etkilenmiş ise, iş ve sosyal ilişkilerimde bir düzenleme yapma gereği var mı? Bunu nasıl yapabilirim?

Hastanın bu sorulara verdiği cevaplar, hastalığına karşı kendi cevabını şekillendirmede ve hayatının bir parçasını oluşturan endometriozisle birlikte yaşamak için gerekli düzenlemeleri belirlemede kendisine yardımcı olacaktır. Kendisine endometriozis hastalığını isteyip istemediğine dair bir tercih sorulmadığı için, onun bunu kabullenmesi kolay bir iş değildir. Ancak endometriozisli hastaların, bu süreci kabullenmeleri ve eninde sonunda hastalığın yaşamlarında bazı seçenekleri kısıtlayabileceği ve yaşamlarını bu sınırlamalar içinde sürdürebilecekleri kabulünü mümkün kılan bir çözüm bulmaları gerekmektedir.

Bununla beraber bu, bizi tekrar “Tabu” başlığına geri götürür. Kısıtlamaları olan bir yaşam sürmek, topluma ve toplumun normal ve anormal kabulüne göre, neyi konuşmamız gerektiği ve neyi konuşmamamız gerektiği tercihini yapmamızı sağlar.

### **Hakkında konuşamadığımız şeyi fark etme**

Endometriozis ile bağlantılı iki temel hastalık vardır: Ağrı ve/veya infertilite. Fakat pek çok kişi için, bu başlıklar arkadaşları, meslektaşları ve hatta ailesiyle bile rahatça konuşulabilecek konular değildir.

### **Ağrı:**

Ağrı, dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. Aslında ağrıdan kurtulma, çok eski zamandan beri tıbbın uğraş alanıdır. Yüzyıllardan beri bu konuda pek çok gelişme sağlanmasına rağmen, ağrı hala ciddi bir uğraş alanıdır. (7). “

Scweitzer “Ağrı, insanlığın ölümden bile daha korkunç efendisidir” demiştir (17). Pek çok endometriozisli kadın bu görüşe katılır. Ne yazık ki ağrı, gözle görülen fiziksel bir hasarla birlikte olmadığı sürece toplumda çok iyi anlaşılıp, kabul edilemez. Kolu kırılan bir insana sempatik yaklaşırız, iyileşme sürecini sorgularız ve alçı çıktıktan sonra fizyoterapinin nasıl gittiğini sorarız. 6-8 hafta sonra kadın, kolunun tekrar normale döndüğünü söyleyebilir, herkes iyileştiğini görüp rahatlar. Bir kişi hasta olur, tedavisini görür ve iyileşir.

Ancak endometriozisde durum her zaman böyle değildir. Üstelik çoğu insan kronik ağrının, görünmeyen hastalığın veya persiste hastalığın ilerlediğinin farkında değildir. Bu yüzden endometriozisli kadınlar büyük ölçüde ağrılarıyla mücadelede yalnız kalırlar.

Ağrılarıyla ve getirdiği sorunlarla yalnız başlarına başa çıkmak zorunda kalırlar, onları başkalarının anlaması zordur.

İsmi bile söylemenin zor olduğu bu hastalığı açıklamak için, hastanın kendi vücudu hakkında samimi bir değerlendirmeye ihtiyacı vardır. Kadın anatomisi ve adet döngüsü gibi hem aydınlatan kişi, hem de dinleyici için rahatsızlık veren bazı konular hakkında en azından bazı konuşma ve tartışmalar gerekir.

### **İnfertilite:**

Çok arzulanan çocuğa kavuşmada başarısızlık ailede tamamen saygı kaybına neden olabilir, bunun sonucunda kişisel başarısızlık ve utanç duyguları ortaya çıkabilir. Günümüzün çok kültürlü toplumlarında bile, infertilite sorunu ile karşılaşıldığında tam anlamıyla bilinçli yaklaşım zor olabilmektedir.

Ağrı gibi, infertilite de sosyal ortamlarda kolayca konuşulabilecek bir konu değildir ve çiftin kaybolma hissi başkalarıyla görülemeyeceği için, dışarıdan fark edilemeyen kişisel bir elem ortaya çıkmıştır. Bireylerde yok olma korkusu gözlenir. Ne cenaze töreni, ne beden, ne çiçekler ne de rahatlatıcı mesajlar vardır. Ağrı ve kayıplar görülmez olduğu için başkaları için bu tabloyu anlamak zordur. Çift duyguları hakkında, ailesi ve arkadaşlarıyla konuşmamayı tercih edebilir ve kendilerine kısırlıklarını hatırlatan çocuklu ailelerle sosyalleşme gibi etkinliklerden kaçınmaya başlarlar.(18)

Bu üzüntüyle birlikte, ‘belki bir dahaki aya’ şeklindeki sonsuz umut akıldan çıkarılmamalıdır. Her ne kadar bu konular toplumsal olarak henüz tartışılmıyor ve günümüz toplumunda büyük oranda tabu olarak kalıyorsa da, kendileri gibi endometriozis nedeni infertilite sorunu yaşayan çiftlerle paylaşımında bulunulmalıdır.

### **Endometrioziste izlenecek yol:**

2009 itibarıyla bulunduğumuz durum:

- Milyonlarca kadın, hastalık hayatlarını yıkıma uğratsa bile, onunla başa çıkmaya çalışıyor.
- Toplum, bu hastalıktan etkilenmesine rağmen, bu kadar yaygın olan benign bir kadın hastalığından bahsetmiyor ve onaylamıyor.
- Endometriozis, onunla yaşamak zorunda olanlarla mücadeleye devam ediyor
- Endometriozis hastalığının tedavisini bulmaya çalışanlara meydan okuyor.

Hastalık yaklaşık 100 milyon kadını ömrünün baharında etkilerken, amaç hiçbir kadının yaşamının bu hastalık tarafından etkilenmeyeceği bir gelecek olmalıdır. Gelecekte bu kadınların kızları, şimdiki jenerasyonun % 10’unun çekmekte olduğu dertten dolayı korku duymamalıdır.

Bunu başarmak için hedeflediğimiz gelecek vizyonunda milyonlarca kadın eğitimlerini tamamlama, kariyer yapma ve çocuk sahibi olma rüyalarını gerçekleştirmekten alıkonulmamalıdır. Bu rüyanın önüne set çeken hastalığı önlemek için yapılacak araştırmalara yeterli fon bulunması çok önemlidir

Bunları başarabilmek için dört adım tamamlanmalı:

- Endometriozis bulguları, etkileri ve tedavi seçenekleri hakkında artan farkındalık.
- Tüm sağlık çalışanları endometriozisin ne olduğunu anlamalı, bulguları, etkileri ve tedavi yöntemlerini bilmeli.
- Tüm kadınlar erken tanı, uygun tedavi, bakım ve desteğe sahip olmalı.
- Endometriozis araştırmaları için yeterli fon ayrılarak endometriozisle mücadeleye öncelik verilmelidir

Bunun için konunun bütün aktörleri; yani endometriozisli kadınlar, hekimler, bilim adamları, araştırmacılar, hükümetler ve sanayi bir araya gelerek birlikte çalışmadan bu hedefe ulaşamaz.

## **SONUÇ**

Endometriozis sorunu, önemli ve gerçektir: Dünya üzerinde tahminen 100 milyon sayıdaki kadını etkileyen endometriozis gibi çok boyutlu bir hastalıkla mücadele ediyoruz. Bu kadınların bir kısmı için endometriozis yaşam boyu ağrı veya infertilite ile hapis anlamına gelmektedir. Kendi yaşamları ve ailelerinin yaşamları ciddi şekilde tehlike altındadır. Bu büyük bir sorun teşkil etmektedir

Geleceğimizi teminat altına almak için endometriozisli kadınlara bakmanın bir yolunu hep birlikte işbirliği içinde bulmalıyız. Bir başka deyişle nedensel ilişkiye yönelik araştırmalara yeterli yatırımı yapmazsak geleceğimizi garantiye almak imkansız hale gelecektir. Geliştirilmekte olan ve gerçekten işe yarayacak tedavi yöntemleri, endometriozisli kadının, üreme yeteneğinin korunmasını, yaşam kalitesinin iyileştirilmesini, sosyo-ekonomik maliyetlerin azalmasını sağlamalı ve ağrısız bir yaşam sunulmalıdır.

Günümüzde etkili bir hastalık yönetimi için, gerçekçi beklentilerin birlikte oluşturulduğu ihtisaslaşmış merkezlerde multidisipliner yaklaşımla tedavi gerekmektedir. Endometriozisli kadınlar, bir çoğu için uzun dönemli ve kronik özellikteki bir hastalıkla sürülecek yaşam için gerekli yaşam stili değişiklikleri ve mücadele tecrübelerini öğrenmek durumundadır

Her problemin bir çözümü olduğu söylenirse de, endometriozis için bu geçerli değildir. Ancak, küresel iş birliği, araştırmalara öncelik sağlanması ve koordinasyonu ile birlikte açık ve sorgulayıcı yaklaşım olduğunda, çözüme ulaşılabilir!

**Sonuç olarak:** Endometriozis sorununu çözmek için, tüm hünerlerimizi işbirliği içinde ortaya koymamız gerekiyor. Danimarkalı filozof, Piet Hein bunu mükemmel şekilde özetlemiştir: "Bizim sözde sınırlarımızın denemediğimiz yeteneklerimize başvurmamız olduğuna inanırım, Denemek için çaba gösterene kadar neyi başaramayacağımızı, keşfedemeyiz"(19)

Herkese şunları tavsiye ediyorum:

- Kendilerine sınır koymamalıdır.
- Tüm hünerlerini, yeteneklerini ortaya koymalıdır.
- Başarabilecekleri şeyleri keşfetmelidir.
- Üstesinden gelmek için, lütfen çaba göstermelidir.

Bu tür yaklaşımla, probleme meydan okuyabiliriz. Endometriozisten etkilenen yaşamları iyileştirmek için çözümler bulabiliriz. Bu tarz taahhütler sayesinde, bu kadınları ve gelecek kadın jenerasyonlarını müebbet ağrı hapsinden kurtarabiliriz.

Bu gerçekleşene kadar ne yazık ki dünya genelinde milyonlarca kadın için endometriozis gereksiz bir problem olarak kalmaya devam edecektir.

## Kaynaklar

1. The Collins concise dictionary of the English language, 2nd edition. Glasgow, Williams Collins Sons & Co, 1988.
2. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, Gargett C, Giudice L, Montgomery GW, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus workshop. *Reprod Sci* 2009;16:335-46.
3. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline on the diagnosis and treatment of endometriosis. *Human Reprod* 2005; 20(10):2698-2704.
4. Brotherson L. *Dissertio medica inauguralis de utere inflammatione ejusdem*. Edinburgh, Balfour and Smellie, 1776:16-22.
5. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13:395-404.
6. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consooni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reprod* 2007;22(1):266-71.
7. Gomel V. Chronic pelvic pain: a challenge. *JMIG* 2007; 14:521-26.
8. Dmowski WP, Lesniewicz R, Rana N, Pepping P, Noursalehi M. Changing trends in the diagnosis of endometriosis: a comparative study of women with pelvic endometriosis presenting with chronic pelvic pain or infertility. *Fertil Steril* 1997;67(2):238-43.
9. Husby GK, Haugen RS and Moen MH. Diagnostic delay in women with pain and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:649-53.
10. Arruda MS, Petta CA, Abrao MS and Benetti-Pinto CL. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Reprod* 2003;18:4-9.
11. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86(5):1296-301.
12. American Psychiatric Association: *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC, American Psychiatric Press, 1994:446-50.
13. Koninckx PR. Videoregistration of surgery should be used as a quality control. *JMIG* 2008; 15(2):248-53.
14. D'Hooghe T, Hummelshoj L. Multi-disciplinary centers/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. *Human Reprod* 2006;21(11):2743-48.
15. Ogden J, Fuks K, Gardner M, Johnson S, McLean M, Martin P, Shah R. Doctors expressions of uncertainty and patient confidence. *Patient Educ Couns* 2002;48(2):171-6.
16. Knapp V. How old is endometriosis? Late 17th and 18th century description of the disease. *Fertil Steril* 1999;72(1):10-14.
17. Schweitzer A. *On the edge of the primeval forest*. New York, MacMillan, 1931.
18. Hummelshoj L, Bush D. Emotional aspects of endometriosis-related infertility. In: Allahbadia G, Merchant R, De Wilde RL, Verhoeven HC, eds. *Gynecological Endoscopy and Infertility*. India, Jaypee Brothers, 2005:400-03.
19. Piet Hein. *Collected Grooks II*. Copenhagen, Borgens Forlag A/S, 1973, ISBN 87-418-1090-92.

# Bölüm 2

## Endometriozisin Epidemiyolojisi

Çeviri: Koray Elter, İlknur Çitil

### GİRİŞ

Doğru bir analizin yapılmasına engel bazı metodolojik problemler olduğu için endometriozise epidemiyolojik yaklaşım konusu tartışmalıdır. En baştaki problem endometriozisin asemptomatik olmasıdır ve bu nedenle tanının konulabilmesi için bir operasyona (laparoskopi veya laparotomi) ihtiyaç duyulmasıdır. Buna ek olarak, pratikte tanı her zaman histolojiye dayalı olarak konmamakta, veya tam tersi, bazen de normal gözüken peritonun altından endometriozis lezyonları çıkabilmektedir.

Endometriozisi incelerken, olguları, tanıda laparoskopi kullanılan olgular ile sınırlarsak olgu seçiminde bir bias oluşturmuş oluruz. Örneğin, sağlık hizmetine daha rahat ulaşan hastalar veya daha ileri evrede veya daha agresif endometriozisi olan olgular tanısız laparoskopi geçirmeye daha yakın olgular olma ihtimali vardır.<sup>1</sup> Buna ek olarak, birinci basamak medikal tedavi ile semptomları geçen kadınlar, tanıyı onaylayacak olsa da, invazif tanısız bir girişime hiçbir zaman ihtiyaç duymayabilirler.<sup>1</sup>

Endometriozis tanısı için semptomların olmasının gerekli olduğu öne sürülmüştür. Ancak, infertil bir çiftin değerlendirilmesi aşamasında, anatomik bir düzensizliğe yol açmamış, minimal (ve hatta hafif) endometriozisin saptanması ile infertilitenin buna mı bağlı olduğu veya bu olgunun açıklanamayan bir olgu olarak mı kabul edilmesi gerektiği konusu tartışmalıdır.

Araştırılan toplumlar da birbirinden çok farklıdır: infertil kadınlar, pelvik ağrısı olanlar, tubal sterilizasyon geçirenler, değişik nedenlerle laparoskopi geçirmiş olanlar ve sperm ile karşılaşmamış olan kadınlardır.

Olguların belirlenmesinde de bir bias söz konusu olabilir, infertilitesi veya pelvik semptomları olan kadınlar ile tubal sterilizasyon veya semptomlar olmadan diğer cerrahi işlemler uygulanan ve endometriozisi olmadığı belirtilen kadınlar arasında incelenmelerindeki titizlik açısından fark bulunmaktadır.<sup>1-3</sup>

Bu nedenle ki, endometriozisin epidemiyolojisi ile ilgili raporların bildirdikleri prevalans oranları açısından, geniş bir varyasyon gösterdiği ve bir sürü çelişkilere yol açtığı şüphesizdir.

### Hayvan Modellerinde Endometriozis

Retrograd menstruasyonun sadece insanlarda, insan dışı primatlarda ve fil sivri faresi ve yarasa gibi bazı nadir istisna türlerde olduğu bilinmektedir.<sup>4</sup> En yaygın çalışılmış endometriozis hayvan modeli babundur. Esir babunlardaki spontan endometriozis prevalansı, çoğunluğu hafif olmakla birlikte, %20'ye yakındır.<sup>5</sup> Tutsaklık süresi uzadıkça endometriozis sıklığının arttığı gözlenmiştir. Bu, babunların çoğunda, tutsaklık süresi yeterince uzatıldığı



takdirde, düzenli adet gördüğü ve arada gebelik oluşmadığı sürece, endometriozisin evresi değişkenlik göstermekle beraber geliştiğini göstermektedir.<sup>4</sup>

## **Endometriozisin Prevalansı**

### **Toplum verilerine dayalı prevalans**

Klasik olarak, katı bir temeli olmamasına rağmen, üreme çağındaki kadınların %10'unda endometriozis olduğu iddia edilmektedir.<sup>6</sup> A.B.D.'nde jinekolojik nedenlerle hastaneye yatanlar arasında en sık 3. neden endometriozisdir.<sup>7</sup> Mülakata dayalı bir ankette, endometriozis olduğunu beyan eden kadınların %50'si, son bir yılda en az bir gün endometriozis nedeniyle yatak istirahatine ihtiyaç duymuşlardır. Ortalama yatak istirahati gün sayısı ise 17.8 gündür.<sup>8</sup>

1970'lerde, 15-49 yaşlar arası beyaz kadınların kayıtlarının incelendiği bir çalışmada cerrahi veya patolojik tanının konduğu hastalık insidansının binde 1.6 olduğu bildirilmiştir.<sup>9</sup> Benzer bir diğer çalışmada, hastaneden çıkışı yapılan 16-44 yaş arası kadınlarda ilk belirtilen tanılar arasında binde 1.3 oranında endometriozise rastlandığı bildirilmiştir.<sup>10</sup> Norveç'te, bir jeografik bölgede ikamet eden ve 1950 ile 1952 yılları arasında doğan tüm kadınlara gönderilen bir anketle, endometriozis frekansı araştırılmıştır. Endometriozis prevalansının % 2, yıllık insidansının ise % 0.3'ten az olduğu gözlenmiştir.<sup>11</sup> Kadınların endometriozis için hayat boyu riskleri ise % 2.2 olarak hesaplanmıştır.<sup>11</sup>

### **Seçilmiş toplumlarda endometriozis prevalansı**

#### ***İnfertilite nedeniyle laparoskopi uygulanan kadınlardaki prevalans (Tablo 2-1)***

Analiz ettiğimiz 52 farklı çalışmada infertil kadınlardaki endometriozis prevalansı için gözlenen değer aralığı % 2.1 ile % 77.1 arasında değişmektedir (Tablo 2-1). Eğer 22,904 olgunun tamamı analiz edilirse % 26.13 gibi bir prevalans bulunur. Tüm fertil veya infertil grup için tek bir prevalans tahmini yapmak en iyi ihtimalle çok basitçe bir yoldur.<sup>12</sup> Bu farklılıkların çoğunun en muhtemel sebebi laparoskopi imkanına ulaşım (endikasyon, önceki değerlendirme, infertilite tedavilerinin uygulanıyor olması) ile ilgilidir. Prevalans oranlarının ilerleyen yayın yılı ile arttığı, çalışmadaki artan olgu sayısı ile de azaldığı gösterilmiştir.<sup>12</sup>

#### ***Pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi uygulanan kadınlardaki prevalans (Tablo 2-2)***

Pelvik ağrı nedeniyle hastaneye kabul edilen kadınlar arasında endometriozis prevalansı % 2.15 ile % 83.6 arasında değişmektedir. Eğer 33 çalışmadaki 6,815 olgunun tamamı analiz edilirse % 17.74 (1,209 / 6,815) gibi bir prevalans bulunur.

Yeni bir analizde, pelvik ağrısı olan kadınlarda prevalans oranlarının yayın yılı ile değişmediği gösterilmiştir.<sup>13</sup>

#### ***Tubal sterilizasyon nedeniyle laparoskopi uygulanan kadınlardaki prevalans (Tablo 2-3)***

Tubal sterilizasyon tercih eden kadınlar arasında endometriozis prevalansı % 1.4 ile % 50 arasında değişmektedir. Eğer 16 çalışmadaki 9,811 olgunun tamamı analiz edilirse % 5.68 (558 / 9,811) gibi bir prevalans bulunur.

### **Endometriozis ve otoimmün hastalıklar**

Endometriozis Derneği'ne üye kadınlara postalanan bir ankete cevap verenler arasında otoimmün hastalık sıklığının, nüfus sayımı verilerine göre beklenenden daha fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> Ancak, endometriozis olgularının tıbbi kayıtları gözden geçirildiğinde, sistemik lupus eritematozis (SLE) ve Sjögren sendromu sıklıklarının, endometriozisi olmayan kadınlarla benzer olduğu gözlenmiştir. Benzer bir şekilde, SLE ve Sjögren sendromu olgularının tıbbi

kayıtları gözden geçirildiğinde, endometriozis sıklığının, bu otoimmün hastalıkları olmayan kadınlarla benzer olduğu gözlenmiştir.<sup>15</sup> Gözlenen bu farklı sonuçlar muhtemelen hasta seçimindeki biasdan (tekrarlayan endometriozis olguları, özellikle de şiddetli endometriozisi olanlar, derneğe aday olmaya ve iletişime cevap vermeye daha eğilimlidir) kaynaklanmaktadır.

### **Menopozdan sonra endometriozis**

Endometriozis neredeyse tamamen üreme çağına özgü bir hastalıksa da, menarş öncesi veya menopoz sonrası olgulara da rastlanmaktadır.<sup>16,17</sup> Patolojik olarak tanı konmuş 601 olgunun anketinde % 9'unun 50 yaşından fazla olduğu gözlenmiştir (%2.9'u da 55 yaş üstüdür).<sup>17</sup>

### **Seçilmemiş toplumlardaki prevalans (Tablo 2-4)**

Pratik bir açıdan bakıldığında endometriozis bulguları ile semptomlar arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmak önemlidir. Endometriozisi olan bazı kadınlarda hiç semptom olmadığı, veya tam tersi, infertilitesi veya pelvik ağrısı olan bazı kadınlarda da hiçbir patolojiye rastlanmadığı çok iyi bilinmektedir. Endometriozis bulguları ile semptomlar arasında bir sebep-sonuç ilişkisi kurmak her ne kadar cazip olsa da bunun, özellikle de hafif-orta endometriozis olgularında, ille de doğru olması şart değildir. Bu nedenledir ki, asemptomatik kadınlarda, semptomatik kadınlara uygulanan tanısal yaklaşımın aynısını kullanarak, endometriozis prevalansını belirlemek ilgi çekici olacaktır. Böyle bir çalışma, özellikle de etik nedenlerden ("sağlıklı" bir kadında laparoskopi yapılması) ve ameliyat zorluklarından ötürü, şimdiye kadar yapılmamıştır. Genel toplumda bu hastalığın teşhisini koymanın imkansızlığı, endometriozisin, epidemiyolojisi hakkındaki gelişimin önündeki en büyük engeldir.

Biz, içinde çocukların olmadığı normal popülasyona yakın bir toplumda çok yüksek bir endometriozis prevalansı bildirdik.<sup>18</sup> Sperm ile karşılaşmadıkları için gebe kalamayan ve donör inseminasyon (AID) uygulanan 150 kadını (çoğunluğu eşinde azospermi olan kadınlar) inceledik. Kontrol grubunda eşleri sperm açısından normal olan 750 infertil kadın bulunmaktaydı. Hepsine, sistemik değerlendirmelerinin bir parçası olarak, ilk tanı aşamasında daha tedavi başlanmadan tanısal laparoskopi uygulandı. Endometriozis prevalansları (% 32 ve % 34.5) benzerdi. Evre I olguların sıklığı da (% 26 ve % 19.3) her iki grupta benzerdi. Ancak, hastalığın evresi arttıkça anlamlı bir farka doğru eğilim vardı (evre II'de % 3.3'e karşılık % 5.7; evre III'de % 1.3'e karşılık % 3.1 ve evre IV'de % 1.3'e karşılık % 6.4). Neticede, evre I endometriozis seçilmemiş kadın grubuna göre infertil grupta daha sık değilken, evre II-IV olgular infertil grupta daha sık idi. Sonuçta, evre I endometriozis ile infertilite arasında bir ilişki olması uzak bir ihtimal iken, evre II-IV olgular ile infertilite arasında bir ilişkinin muhtemel olduğunu belirttik.

Değişik toplum gruplarındaki diğer prevalanslar Tablo 2-5'te gösterilmiştir.

### **Endometriozis her zaman bir hastalık mıdır?**

Bazı yazarlar iki farklı durumu birbirinden ayırmaktadır: endometriozis hastalığı ve fizyolojik endometriozis veya "hastalık olmayan" endometriozis.<sup>19</sup> Hastalık olmayan endometriozis kadınların çoğunda üreme hayatlarının bir döneminde gözükmektedir.

Endometriozis tanısında, sadece histolojiye (uterin kavite dışında fonksiyonel endometriyal glandların varlığı) bağlı kalınmaması gerektiği ve semptomların varlığının da değerlendirilmesi gerektiği öne sürülmüştür. Buna göre, sadece histolojik olarak endometriozisi gösterilmiş ve semptomları olan kadınlarda endometriozisin varlığından bahsedilmelidir. Ancak, bu durum, özellikle de infertilite ile ilişkisi açısından, bazı önemli metodolojik problemleri de beraberinde getirmektedir. İnfertil kadınlarda endometriozise sık rastlandığı çok iyi bilinmekteyse de, minimal endometriozisi olan ancak başka ek bir infertilite nedeni olmayan olgularda, infertilitenin endometriozise bağlı olup olmadığını veya diğer bir deyişle, bu olguların

açıklanamayan infertilite olarak kabul edilip edilmemesi gerektiği konusunu açıklığa kavuşturmak zordur.

Endometriozisin mikroskopik tanısı istenmekteyse de, bu kriter cerrahın amacına ve eksize etme kabiliyetine ve aynı zamanda da patoloğun histolojik bulguları yorumlamasına bağımlı olabilir.<sup>20</sup> Diğer taraftan, bu tanısız yaklaşım, lezyonları çok küçük olan ve tanı için eksize edilmesi zor olan çok sayıda olguyu göz önünde bulundurmamaktadır. Sonuç olarak, histolojiyi temel alan çalışmaların sonuçlarını endometriozisin gerçek verisi olarak sunmak çok tartışılabilir bir konudur.<sup>20</sup>

Bazı araştırmacılar endometriozisin sadece ektopik endometrium varlığı olarak tanımlanmaması gerektiğini, aynı zamanda lezyonların hücresel düzeyde aktif olduğu ve normal fizyolojiyi etkilediğini gösteren kanıtların gösterilmesi ile tanımlanması gerektiğini ifade etmektedir. (1) Hücresel aktivitenin ve fizyolojik etkinin örnekleri, derin lezyonlar (>5mm), ovarian endometriomalar veya diğer nedenlerle izah edilemeyen pelvik adezyonlardır. (1)

Diğer araştırmacılar minimal veya hafif endometriozis olgularının çoğu asemptomatik olduğu için, epidemiyolojik çalışmaların sadece genellikle semptomatik olan endometriozise odaklanması gerektiğini düşünmektedir.

Endometriozis evresinin tanımlanması endometriozis hakkındaki epidemiyolojik yayınların daha iyi anlaşılabilmesi için gereklidir. Her ne kadar "normal" populasyonda endometriozis sıklığı yüksek olarak tanımlansa da, vakaların çoğu evre I ve II'ye karşılık gelmektedir. (18) Hemmings ve arkadaşları kendi serilerinde hastalığın evre III ve IV olma oranlarını, histerektomi olan olgularda %30.7, laparoskopi yapılan olgularda %23 ve tubal ligasyon/reanastomoz olgularda sadece %3.7 olarak bildirmişlerdir.(20)

## **Risk Faktörleri (Tablo 2-6)**

Endometriozis prevalansı ile ilgili çalışmaların limitasyonlarına dair önceki bölümlerde bahsedilen konular, aynı zamanda risk faktörlerini değerlendirirken de geçerlidir. Dolayısıyla bu konuyla ilgili yayınlarda rakamlar arasındaki farklılığın olması şaşırtıcı olmamaktadır.

Endometriozis için en sık bildirilen risk faktörleri ile ilgili parametreler menstruel ve reproduktif faktörler ile ilişkilidir. Erken menarş, kısa menstruel siklus uzunluğu, uzamış kanama süresi, yoğun menstruel volüm veya kanama ve azalmış parite gibi menstruasyon kanamasına artmış maruziyet durumlarında, endometriozis gelişim riskinin arttığı düşünülmektedir. (1,3,6) Aynı zamanda hayat boyu emzirme süresinin kısalığının da endometriozis için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Endometriozisde genetik yatkınlık teorisi, hastalığın tek yumurta ikizlerinde eş zamanlı birlikte görülme gerçeği ile desteklenmektedir. Ağır endometriozisde ailesel yatkınlığa, net bir Mendel kalıtımından ziyade multifaktöryel poligenik özelliklerin neden olduğu düşünülmektedir. Bu konu kitabın başka bir bölümünde detaylı şekilde incelenecektir.

Endometriozis ile ağırlık ve vücut kütle indeksi arasında zayıf olmakla beraber ters bir ilişki olduğu bulunmuştur. (2,21) Bu bulgunun, artmış anovuluar sikluslarla, düzensiz menstruel siklus ve androjen metabolizmasındaki anormallikler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Sigara içme, egzersiz, alkol ve kafein tüketimi gibi hayat stili faktörleri de endometriozis için riski değiştirmek ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içmenin endometriozis gelişim riskini azalttığı çalışmalarda gösterilmişken (3,21), bazı araştırmacılar bu ilişkiyi gösterememiştir. (22) Aynı zamanda sigara ve endometriozis arasındaki ters ilişki sadece infertil kadınlarda gösterilmiştir. (16) Haftada dört saatten fazla egzersiz yapmanın endometriozis riskini azalttığı bildirilmiştir. (2,23) Hipotez edilen mekanizma, azalmış östrojen seviyesidir.

## **Çevresel Faktörler**

Rhesus maymunlarında poliklorinlenmiş bifenil (PCB) ve dioksinlere maruziyetin endometriozis ile ilişkilendirildiği gösterilmişken (24), insanlarda bu konuda ki çalışmalar

tartışmalıdır. Öte yandan, endometriozis için riski azalttığı düşünülen sigara ise esasen bir dioksin kaynağıdır.

### **Artan Endometriozis Görülme Sıklığı**

Her ne kadar endometriozis görülmesinde gerçek bir artış (endometriozis epidemisi) anlamına gelip gelmediği veya gelişmiş tanı koyma ve farkındalık (daha fazla laparoskopi yapılması, laparoskopi sistem ve tekniklerinde iyileşme, hem klasik hem de atipik formların tanısının konması, ultrasonda ilerleme ile daha iyi hasta seçimi) nedeni ile olup olmadığı net olmamakla beraber, bildirilen endometriozis sıklığında artış var gibi durmaktadır.

Bazı araştırmacılar artmış dioksin maruziyetinin ve daha önce bahsedilen reproduktif paterndeki ve hayat stilindeki değişikliklerin endometriozis insidansındaki artıştan sorumlu olduğunu düşünmektedir.

Son zamanlarda yayınlanan iki meta-analizde infertil kadınlarda ve daha önceden fertil olan kadınlarda artmış prevalans olduğu bildirilmiştir; bu, pelvik ağrı olgularında gösterilmemiştir. (12) Daha doğru prevalans tahminleri için, muhtemelen yaş bağımlı olmak üzere, cerrahi sırasındaki yaş veya referans şekilleri gibi varyantların da kayıt edildiği daha dikkatli dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Tablolar

**Tablo2-1:** İnfertil kadınlarda endometriozis prevalansı ( Eskenazi ve Warner 1997 ve Guo ve Wang 2006)

### Laparoskopi yapılan infertile kadınlarda endometriozisin tahmini prevalansı: literatürün derlemesi

<i>İlk İsim yazar</i>	<i>Yıl</i>	<i>Popülasyon</i>	<i>%</i>
Fear	1968	27	3.7
Peterson	1970	204	33.3
Duignan	1972	675	7.7
Pent	1972	22	4.5
Liston	1972	197	5.6
Blunt	1972	41	21.95
Kleppinger	1974	27	25.9
Cohen	1976	1,380	23.2
Goldenberg	1976	112	25.9
Hasson	1976	66	22.7
Drake	1980	38	48
Strathy	1982	100	21
Cameron	1982	300	20
Musich	1982	182	34.6
Strathy	1982	100	21
Nordenskjold	1983	433	16
Stillman	1984	377	38.7
Moeloek	1984	199	49.7
Berger	1986	50	40
Cramer	1986	576	38.7
Cramer	1986	233	16.3
Cramer	1986	370	10
Cramer	1986	211	19.9
Cramer	1986	212	26.9
Cramer	1986	278	14
Sarram	1986	200	15.5
Chang	1987	2,053	2.1
Federici	1988	2,055	7.9
Dunphy	1989	731	22.3
Filer	1989	498	20.3
Singh	1989	91	16.5
Mahmood	1989	490	20.6
Cornillie	1990	105	77.1
Koninckx	1991	416	68
Rawson	1991	5	60
Mahmood	1991	654	21
Fedele	1992	545	38.5
Arumugam	1992	202	51
Waller	1993	174	20.7
Forman	1993	104	38.5
Beral	1994	1,750	11.08
Grupo Italiano	1994	660	29.5
El-Yahia	1994	130	27.7
Ajossa	1994	59	30.5
Matorras	1995	602	28.9
Woodworth	1995	165	39.4
Balasz	1996	52	50
Corson	2000	100	43
Matorras	2001	750	34.5
Hemmings	2004	2,777	55
Calhaz-Jorge	2004	1079	47.08
Nakawama	2007	47	44.68

**Total prevalans:** 26.13 % (5985/22,904)

**Tablo 2-2:** Pelvik ağrısı olan kadınlarda endometriozis prevalansı ( Eskenazi ve Warner 1997 ve Guo ve Wang 2006 )

**Pelvik ağrı nedeni ile laparoskopi yapılan hastalarda endometriozis görülmesinin tahmini prevalansı: literatürün derlemesi**

<i>İlk isim yazar</i>	<i>Yıl</i>	<i>Popülasyon</i>	<i>%</i>
Fear	1968	23	21.73
Blunt	1972	41	21.95
Liston	1972	134	4.47
Duignan	1972	180	7.22
Pent	1972	38	18.42
Lundberg	1973	91	14.28
Frangenheim	1974	302	27.48
Talbot	1974	85	21.17
Kleppinger	1974	28	7.14
Hasson	1976	120	12
Renaer	1981	108	20.37
Kresch	1984	100	32
Rosenthal	1984	60	16.66
Levitan	1985	186	2.15
Rapkin	1986	100	7.20
Bahary	1987	130	5.38
Vercellini	1989	126	32.53
Cornillie	1990	60	81.66
Longstreth	1990	76	19.73
Mahmood	1991	156	15
Rawson	1991	14	42.85
Peters	1991	49	8.16
Konincks	1991	170	70.58
Ajossa	1994	40	45
Grupo Italiano	1994	409	45.23
Taskin	1996	96	83.6
Balash	1996	18	44.44
Ling	1999	95	82.10
Hemmings	2004	358	46
Rawson	1991	8	50
Sangi	1995	3,384	3.7
Balash	1996	30	43.3

**Total prevalans: 17.74% (1209/6815)**

**Tablo2-3:** Sterilizasyon yapılan kadınlarda endometriozis prevalansı ( Eskenazi ve Warner 1997 ve Guo ve Wang 2006 )

**Sterilizasyon yapılan kadınlarda endometriozisin tahmini prevalansı: literatürün derlemesi**

<i>İlk yazar</i>	<i>Yıl</i>	<i>Popülasyon</i>	<i>%</i>
Hasson	1976	296	1.4
Drake	1980	43	4.7
Strathy	1982	200	2
Kirshon	1989	566	7.4
Drake	1980	43	5
Kresch	1984	50	16
Liu	1986	75	43
Moen	1987	108	18
Wheeler	1989	3,060	1.6
Trimbos	1990	200	2.5
Moen	1991	107	22.4
Mahmood	1991	598	6
Rawson	1991	8	50
Sangi	1995	3,384	3.7
Balash	1996	30	43.3
Hemmings	2004	1043	18

**Total prevalans: 5.68% (558/9,811)**

**Tablo 2-4:** Spermle karşılaşmamış kadınlarda ve partner sperminin normal olduğu infertil kadınlarda farklı evrelerdeki endometriozisin prevalansı ( Matorras ve ark, 2001)

	<i>Sperme maruz kalmayan kadın</i> (n =150) (%)	<i>Partner sperminin normal olduğu infertil kadın</i> (n = 750) (%)
Evre I	26	19.3
Evre II	3.3	5.7
Evre III	1.3	3.1
Evre IV	1.3	8.4
Endometriozis ( total)	32	34

**Tablo 2-5:** Belli popülasyonlarda endometriozis prevalansı

**Belli popülasyonlarda tahmini endometriozis prevalansı: literatürün derlemesi**

<i>İlk isim yazar</i>	<i>Yıl</i>	<i>Popülasyon sayısı</i>	<i>Çalışma popülasyonu</i>	<i>%</i>
Houston	1987	31,703	1970-1979'da Rochester Minnesota'da üreme çağındaki (15-49 yaş) beyaz kadınlar	1.22
Mahmood	1991	134	UK'da disfonksiyonel uterin kanama nedeni ile TAH yapılan premenopozal kadınlar	25
Vessey	1993	17,032	İngiltere Scotland'da aile planlaması kliniklerine devam eden Ve 23 yıla kadar takip edilen kadınlar	1.83
Moen	1997	4,034	Norveçli 40-42 yaş arası kadınlar. Bir kardiyovasküler tarama programı ile ilişkili kesitsel çalışma	2
Matorras	2001	150	Spanish women unable to conceive because they had not been exposed to spermatozoa, undergoing artificial insemination donor	32.0
Hemmings	2004	2,777	Montreal bölgesindeki 10 klinik. Ocak 1998 ve Temmuz 2002 arasında cerrahi yapılan kadınlar	32.04
Missmer	2004	116.678	USA women, Hemşire Sağlığı Çalışması II, 10 yıllık takip	1.47
Missmer	2006	379,422	ABD'li kadınlar, Nurses' Health Study II with 10 years of follow-up	0.29
Mirkin	2007	4x10 <sup>6</sup>	ABD'li kadınlar, sigorta şirketlerinin veri tabanı, 1999-2003	0.7
Flores	2008	1,193	Porto Rikolu kadınlar. Anketler	4

**Tablo 2-6:** Endometriozis risk faktörleri ( Missmer ve ark,2003)

### Endometriozis için risk faktörlerinin özeti

<i>Risk faktörü</i>	<i>Etkinin yönü ve tutarlılığı</i>
<b>Menstruel ve reproduktif faktörler</b>	
Erken menarş yaşı	- -, tutarlı
Kısa periyod uzunluğu	- -, tutarlı
Yoğun menstrual kanama	- , sınırlı çalışma
Düzensiz siklus uzunluğu	—, tutarlılık yok
Tampon kullanımı	—, tutarlılık yok
OKS kullanımı	—, tutarlılık yok
Artmış parite	—, tutarlılık yok
Laktasyon	—, sınırlı çalışma
<b>Vücut yapısı</b>	
Uzun boy	—, tutarlılık yok
Fazla kilo	—, tutarlılık yok
Yüksek VKİ	—, tutarlı
Yüksek bel kalça oranı	—, sınırlı çalışma
Kızıl saç	—, tutarlılık yok
Beyaz ırk	—, tutarlılık yok
Afroamerikan kadın	—, tutarlı
<b>Hayat stili ve çevresel faktörler</b>	
Düzenli egzersiz	—, sınırlı çalışma
Sigara içme	—, sınırlı çalışma
Alkol tüketimi	—, sınırlı çalışma
Kafein tüketimi	—, sınırlı çalışma
PCB, dioksin maruziyeti	—, primatlarda tutarlılık fakat Kadınlarda tutarlılık yok
<b>Eşlik eden immune bozukluk</b>	
Otoimmün hastalık tanısı	—, tutarlılık yok

Oklar ilişkinin büyüklüğünü göstermektedir: -, risked az-orta artış; --, risked orta- çok artış; —, risked az-orta azalma; —, riskde orta-çok azalma; —, ilişki yok.



## Kaynaklar

1. Missmer S, Cramer D. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003; 30:1-19.
2. Signorello LB, Harlow BL, Cramer DW, Speigelman D, Hill JA Epidemiologic determinants of endometriosis: a hospital-based case-control study. *Ann Epidemiol* 1997;7:267-74.
3. Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI, Ramón O, Gutierrez de Terán G, Rodríguez-Escudero FJ. Epidemiology of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1995;63:34-8.
4. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 84-8.
5. D'Hooghe TM, Bambra CS, Cornillie FJ, Isahakia M, Koninckx PR. Prevalence and laparoscopic appearance of spontaneous endometriosis in the baboon. *Biol Reprod* 1991; 45: 411-6.
6. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-58.
7. Velebil P, Wingo PA, Xia Z, Wilcox LS, Peterson HB. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 764-9.
8. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996; 86: 195-9.
9. Houston DE, Noller KL, Melton LJ 3rd, Selwyn BJ. Incidence of pelvic endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979. *Am J Epidemiol* 1987;125:959-69.
10. National Center for Health Statistics. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1994. *Vital Health Stat* 1997;132:1-113.
11. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76: 559-62.
12. Guo SW, Wang Y. Sources in heterogeneities in estimating the prevalence of endometriosis in infertile and previously fertile women. *Fertil Steril* 2006; 85: 1584-95.
13. Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;62:121-30.
14. Sinaï N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-24.
15. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, Nieto A, Peiró E, Burgos J, Expósito A. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus.* 2007;16:736-40.
16. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 784-96.
17. Elorriaga MA, Rodríguez F, Matorras R, Prieto B, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. Postmenopausal endometriosis: a not exceptional condition. *Obst Ginecol Españ* 2000;9: 45-48.
18. Matorras R, Rodríguez F, Pijoan JI, Etxanojauregui A, Neyro JL, Elorriaga MA et al. Women who are not exposed to spermatozoa and infertile women have similar rates of stage I endometriosis. *Fertil Steril* 2001;76: 923-28.
19. Koninckx PR. Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? *Hum Reprod* 1994;9:2202 - 5.
20. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagné D, Hugo P, Gosselin D. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81:1513-21.
21. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Stadel BV, Schoenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking, and exercise. *J Am Med Assoc* 1986; 255: 1904-8.
22. Sangi-Haghpeykar H, Poindexter AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. *Obstet Gynecol* 1995;85:983-92.
23. Bérubé S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. *Epidemiology* 1998;9:504-10.
24. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol* 1993; 21: 433-41.

## **KISIM 2**

# **HASTALIĞIN PATOGENEZİ**

# Bölüm 3 İmplantasyon mu Yoksa Metaplazi mi: Ne Tür Bir Hastalık?

Çeviri: Eray Çalışkan

## GİRİŞ

Yetmiş yıldan uzun bir süredir endometriozisin patogenezi için birçok teori ileri sürülmüştür. Bu teoriler indüksiyon teorisini, çöломik metaplazi teorisini ve embriyonik kalıntı teorisini içermektedir (1). Bu teorilerin hiçbiri tam olarak dışlanmamışsa da günümüzde endometriozis oluşumundaki ilk hamlenin, en azından peritoneal implantların olduğu tipteki hastalığın gelişiminde, retrograd menstruasyon olduğu kabul edilmektedir (2). Bu nedenle peritoneal lezyonların oluşumundaki genel kabul görmüş görüş menstruasyon sırasında fallop tüplerinden karın içine geri akan endometrial dokunun canlı kalması, tutunması, çoğalması, invazyonu ve vaskülarizasyonunu içeren “implantasyon teorisi” fikridir (3). Peritoneal hastalığın tersine overde görülen endometriozis ve derin endometriozis gibi özgün tiplerin patogenezi halen çelişkilidir (4). Bu nedenle günümüzde en önemli tartışma konusu farklı endometriozis formlarının tek bir ortak etiyojiden mi kaynaklandığı veya tam tersine her üç teorideki farklı patogenezi temsil eden farklı hastalıklar mı olduğudur.

## İmplantasyon Teorisi

İmplantasyon teorisi veya Sampson'un teorisi olarak bilinen histogenez mekanizmasında endometriotik lezyonların fallop tüplerinden reflüye uğrayan endometrium dokusunun periton yüzeyi veya pelvik organlara implante olmasına atıfta bulunulur (5). Bu hipotezi destekleyen birçok kanıt bulunmaktadır (Tablo 3-1): 1-Menstrüel reflüde ve periton sıvısında canlı endometrium hücreleri gösterilmiştir; 2-Endometrium deneysel modellerde peritona implante edilebilir ve burada büyüyebilir; 3- tüm kadınlarda bir miktar retrograd menstruasyon görülür; 4- Menstrüel kanın aktığı yollardaki herhangi bir tıkanıklık ile endometriozis arasında ilişki vardır(5). Her ne kadar da transplante olan endometriotik hücrelerin lenfatik ve vasküler kanallarla veya iatrojenik olarak birçok diğer yolla taşınabildiği gösterilmişse de şu ana kadar gözlenen en sık yayılım yolu transtubal yayılım olarak görülmektedir (5). Bu teorinin güçlü destekçilerine göre sadece peritoneal tip değil, tüm endometriozis tiplerinin patogenezi retrograd menstruasyon ile peritona geri akan endometrial doku parçalarının implantasyonuna dayandırılmalıdır.

**Tablo 3-1: İmplantasyon teorisini destekleyen kanıtlar**

Menstrüel kan ve periton sıvısından canlı hücreler elde edilmiştir
Endometrium hücreleri peritonda büyüyebilir
Retrograd menstruasyon hemen hemen tüm kadınlarda görülür
Menstrüel kan akımını engelleyen tıkanıklıklar endometriozis ile ilişkilidir
Dokuların transtubal, lenfatik, hematolojik ve iatrojenik yayılımı vardır

## Metaplazi Teorisi ve Hastalığın Farklı Tipleri

Bazı araştırmacılara göre peritoneal endometriozis, over endometriozisi ve rektovajinal septum endometriozisi farklı patogenezi olan üç farklı tip gibi kabul edilmelidirler (6). (Tablo 3-2). Tipik over endometriozisinin patogenezi açıklanmada üç farklı model önerilmiştir. Oldukça merak uyandıran gözlem şudur ki, 1919 yılından beri bu teorilerin her biri farklı araştırmacıların farklı bulgularıyla ve yeni açıklamalarıyla tekrar tekrar öne sürülmüştür. Ne yazık ki bu durum hem hastalığın oluşumundaki karmaşık mekanizmaların varlığı fikrinin, hem de hastalığın kesin sebebinin bulmada sınırlı bir ilerleme sağlandığının göstergesidir (4).

**Tablo 3-2. Metaplazi teorisini destekleyen kanıtlar**

- Peritoneal hastalık: pelvik mezotelin metaplastik potansiyeli
- Over endometriozisi
  - korteksin invajinasyonu
  - çöломik epitelin metaplazisi
- Rektovajinal nodüller
  - müllerian kalıntılarının endometrial bezlere metaplazisi
  - peritoneal endometriozis ile Douglas cebinin sekonderinfiltrasyonu

Tipik çikolata kistlerinin oluşumu şunlara bağlıdır:

- Over yüzeyi ve peritona tutunmuş olan yüzeysel endometriotik implantlardan kaynaklanan kanama ve menstrüel döküntülerin, over korteksinin inversiyonu ve ilerleyici invajinasyonu ile birikmesi
- Over yüzeyinde bulunan endometriotik implantların fonksiyonel over kistlerini içerecek şekilde ilerlemesi
- Overi saran çöломik epitelin metaplazisi

Bu teoriyi destekleyen ilk bulgular endometrioma içeren overlerden seri kesitler alan Hughedson tarafından rapor edilen, çikolata kistlerinin %90'ının oluşumundaki ilk ivmelenmenin geriye akan endometrial dokunun over yüzeyine implante olduğu ve daha sonra pelvik peritona tutunduğu gerçeğidir (4). Birçok endometrioma over yüzeyindeki peritona tutunmuş endometrium implantlarından kaynaklanan kanama ve menstrüel döküntülerin invajinasyonu ile oluşur. Bronsen ve ark.'ları, overleri görüntüleyerek yaptıkları in situ biyopsilere dayanarak kist inversiyon bölgelerinde aktif endometriotik implantlarının varlığını göstermişlerdir (4).

Sampson'un orijinal teorisinde öne sürdüğü endometriotik kistlerin patogenezi follikülogenezin muhtemel rolü daha sonra Nezhat ve ark.'larının bazı büyük endometriomaların luteal veya folliküler over kistlerine benzer histolojik karakteristikler gösterdiğini bulunmasıyla desteklenmiştir (4). Son zamanlarda Jain ve Dalton over folliküllerini seri ultrasonografilerle takip ederek over follikülünden çikolata kisti gelişebileceğini göstermişlerdir (4). Bu yazarların bildirdiği her vakanın tanısı laparoskopik olarak doğrulanmıştır. Folliküler sıvının endometrium hücrelerinin büyümesini desteklediğini gösteren biyolojik veride bu etiyopatogenetik modeli desteklemektedir. Bahtiyar ve ark.'ları endometriozisi olan hastaların folliküler sıvılarının, bu hastalığı olmayan kadınlardan elde edilen folliküler sıvılardan daha fazla hücre çoğalmasını uyardığını rapor etmişlerdir (4). Daha sonra yapılan bir çalışmada bizim grubumuz hem peritoneal hem de folliküler sıvının in vitro ortamda endometrium hücrelerinin ve endometriotik hücrelerin çoğalmasını uyardığını, bu etkinin folliküler sıvı ile çok daha belirgin olduğunu ve bu nedenle folliküler sıvının hücre çoğalması için çok elverişli bir ortamı temsil ettiğini göstermiştir. Folliküler sıvı tarafından uyarılan endometrium hücresi çoğalması sadece folliküler sıvıdaki steroid hormonlarla açıklanamaz çünkü bu çalışmada kullanılan kontrol medyumunda da test edilen folliküler sıvının içerdiği konsantrasyonlarda hormon kullanılmıştır (7).

Diğer yandan bazı tartışmalar overi saran mezotelin over korteksine invajine olabileceğini ve invajine olan bu epitel hücrelerinin çöломik metaplazisinin endometrioma oluşumundan sorumlu olabileceği hipotezini desteklemektedir (6). Bu hipotez pelvik mezotelin metaplastik potansiyeline dayandırılmaktadır ve bunu destekleyen iddialar şunlardır:

- Ektopik endometrium dokuları ile devamlılık gösteren epitelium invajinasyonlarının varlığı;
  - Rokitansky-Kuster-Hauser sendromu olan ve uterusu olmadığı için retrograd menstruasyonu olmayan hastalarda endometrioma varlığının gösterilmesi;
  - Endometriomaların %12'si ligamentum latuma yapışık değildir ve Hughesdon'un teorisi bu olgulardaki endometrioma oluşumunu açıklayamaz;
  - Adhezyon ve peritona yapışmış aktif yüzeysel implantlardan kanama ile açıklanamayacak multiloküler endometriomaların bulunması ender değildir;
  - Endometriotik kistleri saran primordialfolliküller bulunmuştur. Mezotel overin derinliklerine doğru invajine olduğunda invajinasyon alanında bulunan folliküller de mezotel tarafından itilirler.
- Son olarak da tek bir varoluş dışında farklı endometrioma tiplerinin farklı histogenez ile oluşmuş olabileceği göz önünde tutulmalıdır (6).

*Hastalığın derin tiplerinin etiyopatogenezindeki iki hipotez şunlardır:*

- Metaplazi adı verilen bir süreç ile Müller kalıntılarının endometriotik bezlere farklılaşması ile oluşan adenomyotik nodüller
- Peritoneal endometriozisin doğal evrimi sonucu Douglas cebinin ikincil olarak infiltrasyonu

Rektovajinal derin nodüllerin metaplazi ile oluştuğunu destekleyen ana iddialar lezyonların histolojik özellikleri ve nodülün cerrahi olarak alınmasından sonra rektal lezyonların olmamasıdır. Aslında, rektovajinal septumdaki endometriozis histolojik olarak adenomyotik nodül özellikleri göstermekte, bir adenomyoma benzer şekilde bez epiteli ve çok az stromayı çevreleyen düz kas hücre kümelerinden oluşmaktadır (6). Rektovajinal septumdaki endometriotik nodülde stromanın çok az bulunması gerçeği, epitel bezlerinin sistematik olarak endometrium tipi stroma ile çevrelendiği periton endometriozisinden farklı olduğunu vurgulamaktadır. Dahası, rektal lezyonların endometriotik bezlerin alınmasından sonra ilerlemelerini durdurması bu lezyonların ilerleyici tipte olmadığını, lezyonlarda görülen invazivliğin ektopik endometriotik hücrelerden değil endometriotik hücreler tarafından uyarılan düz kas çoğalmasına bağlı olduğunu göstermektedir.

Metaplazi teorisi ile çelişen bulgu ise rektovajinal endometriozisi olan kişilerde Douglas cebinin üçte bir oranında kısılmasıdır ki bu durum lezyonların ekstraperitoneal alanda yerleştiği durumlarda beklenen bir bulgu değildir (6). Gerçekte derin nodüllerin rektovajinal septumdan kaynaklanması, derin endometriozisi olan ve olmayan kadınlarda Douglas cebinin benzer anatomik yapılar olduğunu vurgular. Alternatif olarak eğer derin odaklar intraperitoneal bir hastalığın belirtisi ise Douglas cebinin kısmen veya tamamen kapanması gerekir ki gerçekte durum da budur. İntraperitoneal endometriotik lezyonlar tarafından tetiklenen inflamasyon ve sonrasında oluşan adezyonlar Douglas cebinde taban oluşturarak nodüllerin peritonun dışında olduğu gibi yanlış bir his verirler.

### **Hayvan Çalışmaları**

Genel olarak hayvan modelleri endometriozisin implantasyon modeline olan inancı arttırmışlardır. Kendiliğinden oluşan endometriozisin rhesus makakları (Macacaculatta), Japon makakları (Macacafuscata), domuz kuyruklu makak (Macacanemestrima) ve Kenya babunlarında (Pagiodoquera) gösterilmesi, araştırmacıları insan dışı primatları endometriozis araştırmalarında model olarak kullanmaya yönlendirmiştir (8-11). Samson teorisini destekleyecek şekilde yapay olarak retrograd menstruasyon oluşturulmasının endometriozis oluşumuna neden olacağı ileri sürülmüştür. Gerçekte TeLinde ve Scott maymunlarda menstruel akımı peritona doğru yönlendiren bir deney yapmışlardır. Sonuçta 10 maymunun beşinde yaygın pelvik adezyonlar gelişmiş ve mikroskopide endometriozis gösteren kanıtlar elde edilmiştir (12). Benzer olarak D'Hooghe ve ark.'ları endometriumdan aldıkları küretaj örneklerini peritoneal boşluğa inoküle ederek, makroskopik olarak spontan endometriozisi ve artmış infertilite oranı olan kadınlardakine benzer lezyonlar elde etmişlerdir (13). Ardışık olarak iki menstrüel siklusa intraperitoneal olarak menstruel endometrium inokülasyonu yapılan dişi Papioanubis babunlarında deneysel olarak endometriozis oluşturulmuştur. Periton boşluğu ve üreme organları laparoskopi ile gözlenmiş lezyonların veya adezyonların varlığı video kayıtları ile belgelenmiştir. Laparoskopi rehberliğinde

menstrüel doku Pipelle ile Douglas cebi, uterus fundusu, cul-de-sac ve overleri içeren dört anatomik bölgeye boşaltılmıştır. Bir sonraki menstruasyonda hayvanlara ikinci bir laparoskopi yapılarak aynı ektopik bölgelere endometrium ekimi yapılmıştır. İntraperitoneal yerleştirmeler bütünsel morfolojik özellikleri kadınlardaki endometriotik lezyonların oluşmasına neden olmuştur. Bu endometriotik lezyonların gelişimi intraperitoneal yerleştirme yapılan 24 hayvanın hepsinde görülmüştür. Lezyonların tipi ve yaygınlığı hayvanlar arasında farklılık göstermekle birlikte, yerleştirmeden üç ay sonra aktif hastalığın göstergesi olduğu düşünülen kırmızı lezyonlar anlamlı olarak fazla iken altı ay sonra ise mavi endometriotik lezyonların anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur. Bu süreden sonra ise benzer oranlarda kırmızı, mavi, çikolata, beyaz ve karışık lezyonların olduğu gözlenmiştir.

Laparotomi ile toplanan ektopik lezyonların %67'sinin morfolojik olarak hem endometrial bez hem de stroma içerdiği gösterilmiştir. Hayvan modellerinde endometriozis oluşturulması çerçevesinde genetik olarak inşa edilmiş farelerdeki mutagenetik yaklaşım göz ardı edilemez (14). Bu çalışmaya göre over yüzeyindeki epitelde onkojenik K-ras ekspresyonunun artması endometriozişi hatırlatan tipik olarak endometriuma benzer bez morfolojisindeki benign peritoneal ve overyan lezyonların oluşmasına neden olmuştur. Periton lezyonları overi çevreleyen yumuşak dokunun yanı sıra tüpler, uterus, serviks, karaciğer, bağırsaklar, dalak ve pankreas ile ilişkili peritonda da yaygın olarak bulunmaktaydı. Bu yeni endometriozis modelinin geliştirilmesi, yazarların, fare modelinde endometriozis nasıl başlatılabileceğinin mekanizmalarını kavramalarını sağlamıştır. Böylece endometriozis gelişimindeki metaplastik teori intraperitoneal enjeksiyonlar aracılığı ile peritona Crerekombinaz (AdCre) ekspresyonu yapan rekombinant adenovirüs vektörü verilerek test edilmiştir. Bu fareler Crerekombinaz ekspresyonu ile aktive edilebilen, transkripsiyonel olarak sessizleştirilmiş, onkojenik K-rasalleline sahiptiler. Hayvanlar AdCre enjeksiyonundan 8 ay sonra öldürülmüş ve tüm vakalardaki peritonun tamamı dikkatlice analiz edilmişti. Vahşi tip veya K-ras mutasyonuna sahip olsun, intraperitoneal enjeksiyon yapılan tüm farelerde normal histomorfolojik bulgular bulunmuş ve endometriozişe ait bir bulgu gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, en azından bu fare modelinde, peritoneal endometriozis pelvik peritonun metaplastik farklılaşmasından oluşmadığını göstermiştir. Alternatif olarak, endometriotik lezyonlar onkojenik K-ras tarafından uyarılmış over yüzey epitelinin metaplastik değişimi ile oluşup daha sonra periton yüzeylerine implante olmuş olabilir. Bu konuyu açıklığa kavuşturmak için yazarlar yine aynı metodu kullanarak K-ras pozitif farelerin yumurtalıklarının içine AdCre enjeksiyonu yapıp 48 saat sonra bu yumurtalıkları enfekte olmamış farelerinin yumurtalık kesesine yerleştirmişlerdir. Transplantasyon yapılan fareler 5.5 ay sonra öldürülmüştür. Farelerin tümünde over endometriozisine benzer lezyonlar var iken hiçbirinde peritoneal endometrioiz gözlenmemiştir. Elde edilen bu sonuçlar farede gözlenen over ve periton lezyonlarının farklı kökenleri olabileceğini, over lezyonları over yüzey epitelinden kaynaklanırken, periton lezyonlarının uterus ve tüplerden kaynaklanabileceğini göstermiştir. K-ras'ın onkojenik uyarılması hem periton hem de overde endometrioid morfolojili lezyonların gelişimine yol açmamış olsa da bu fare modelinin endometriozis genetik kökeni açısından mükemmel olmayabileceği göz önünde tutulmalıdır. Gerçekte overdeki lezyonlar bez çoğalması göstermiş ancak çevrelerinde endometrium benzeri stroma oluşmamıştır (14).

### **Anatomik Dağılım Çalışmaları**

Endometriozis lezyonlarının anatomik dağılımlarının araştırılması hastalığın patogenezi ile ilgili bir kavrama sağlayabilir (15). Eğer ektopik endometrium retrograd menstruasyona bağlı ise lezyonların dağılımı anatomik ve fizyolojik değişkenler ile belirlenecek, eğer endometriotik lezyonların nedeni çölmik metaplazi ise lezyonlar endometrium hücrelerinin yayılabilmesi ve implante olabilmelerini etkileyen faktörlerden etkilenmeyecektir (16). Endometriotik kistlerin yerleşiminde lateral asimetri gösterilmiştir. Tek taraflı endometrioması olan hastalarda gözlenen sol taraflı kistler (%63; %95 güven aralığı %58-%68) beklenen %50'lik orandan anlamlı olarak farklıydı ( $p < 0.001$ ). Her iki tarafta endometrioması olan olgularda dahil edildiğinde bile toplam sol taraflı endometrioma oranı %57 olmuştur. Gerçekte de her iki adneksin pelvik ortama maruziyeti farklıdır ve sol taraf sigmoid kolon tarafından korunmaktadır. Kalın bağırsağın bu bölümü sol tüp ve overin üzerine dayanmakla kalmaz pelvik girim ile arasında o kadar sık ince adhezyonlar gösterir ki bu bulgu parafizyolojik olarak kabul edilir. Bunların sonucunda, sol adneksin

çevresinde, tüplerden geri kaçan endometrium hücrelerini periton sıvısının saat yönünde ki hareketini sağlayan periton akıntısından koruyan ve böylece kısmen makrofajlar tarafından yok edilmesini önleyen bir mikroçevre oluşur. Bu faktörler endometrium hücrelerinin adezyon, implantasyon ve çoğalmasını kolaylaştırır. Bu nedenle overlerdeki endometriotik kistlerin yerleşiminde gösterilen lateral asimetri sağ ve sol hemipelvisin anatomik farklılığıyla uyumludur ve menstruel reflü teorisini desteklemektedir. Diğer bir çalışmada overin endometriotik olmayan benign kistlerinin dağılımı ardışık çok geniş bir hasta serisinde araştırılmış, sağ ve sol taraflı lezyonların dağılım oranlarında fark bulunmamıştır (17). Bu bulgu endometriomaların sol overde daha sık oluşması ile çelişmektedir. Muhtemelen, neden overden kaynaklanan içsel bir faktör ise lateral dağılım simetrik olmakta, eğer etken reflü olan ve implante olan endometrium hücreleri gibi dışsal ise lezyon dağılımı over endometriomalarındaki asimetriye neden olabilecek anatomik faktörlerden etkilenmektedir. Bu bulgular endometriotik olan ve olmayan kistlerin farklı olduğunu düşündürmekte, endometriozis oluşumunda reflü teorisini desteklemektedir. Üreterler gonadların lateral kenarı ile anatomik komşuluk halindedir (18). Bunun sonucunda eğer üreter endometriozisi overdeki implantlardan oluşuyorsa veya ortak bir kökenleri varsa üreterdeki odakların sağ ve sol taraftaki dağılımı da asimetrik olmalıdır. Geniş cerrahi serilere ve yayınlanmış vaka raporlarının sistematik gözden geçirilmesine dayanarak overdeki endometriozise benzer olarak üreterdeki hastalığında sol tarafta sağ taraftan daha sık görüldüğü bulunmuştur. İlginç olarak sol taraflı gonad ve üreter lezyonlarının sıklığı kayda değer şekilde benzerdi (%63 ve %64). Bu sonuçlarla uygun olarak alt intestinal yoldaki lezyonların dağılımında da anlamlı bir asimetri gösterilmiştir (19). Sigmoid kolon sol adeksiyal bölgeyi örten bir çeşit korunak oluşturup reflüye uğramış endometrium hücrelerinin implantasyonunu kolaylaştırmakta, daha kranial yerleşimli çekum ise bu hastalığa daha az maruz kalmaktadır. Yine menstruel reflü teorisini destekleyen sağ tarafa daha sık dağılım diafragma ve siatik sinir tutulumu için gösterilmiştir (20,21). Bu bulgular hali hazırda periton sıvısının saat yönünde akımı ve kolonun aynı taraflı tüp ile yakın ilişkisi ile açıklanabilir. İlk durumda reflüye uğramış endometrium hücreleri, karın içi akıntı ile taşınarak sol periton olduğundan başlayıp pelvisi geçip sağ periton oluşunu takip ederek yukarıya doğru gelirler ve karaciğerin yüzeyine doğru ön karın duvarından diafragmaya uzanan hilal şekilli falsiform ligamentin oluşturduğu set nedeniyle sağ hipokondriumda sıkışırlar. Bu durumun, diafragmanın sağ kanadına implantasyonu kolaylaştırdığı varsayılır. İkinci durumda, sigmoid kolonun reflüye uğramış endometrium hücreleri ile sol posterolateral pelvik periton arasında yerleşmesi sol lumbosakral pleksus ile sol siyatik siniri koruyor gibi görünmektedir. Böylelikle genellenecek olursa, bu asimetrik dağılım, çöломik metaplazi teorisini gibi simetrik bir dağılımla ilişkili olması gereken duruma karşı dolaylı bir kanıt oluşturmaktadır.

## **İlişki Çalışmaları**

Hastalığın farklı tipleri ile ilgili oransal ilişkileri araştıran çalışmaların sonuçları da dikkate değerdir (22). Bu çalışmalar, bir hastalığın bir tipi diğeri ile ortak bir patogenetik mekanizmayı paylaşmıyorsa bu iki tipin anlamlı bir ilişkisinin olmadığı varsayımı üzerine kuruludur. Diğer bir deyişle, eğer farklı ve özgün bir patogenetik mekanizma hastalığın özel bir tipi ile ilişkili ise, hastalığın diğeri tiplerinin bu özgün tipte ve genel toplumda benzer oranda dağılması beklenir (22). Derin infiltrasyon gösteren endometriozisin patogenezi açıklığa kavuşturmak için yüzeysel implantlar, over kistleri ve pelvik adezyonlar gibi derin olmayan hastalık tiplerinin, derin formda hastalığı olan kişiler arasındaki oranı araştırılmıştır. Derin endometriozisi olan 93 vaka bulunmuştur. Derin endometriotik nodülleri olan hastalar arasında yüzeysel endometriotik implantların, endometriomaların ve pelvik adezyonların varlığı sırasıyla %61.3 (%95 CI=51.4-71.2), %50.5 (%95 CI=40.3-60.7) ve %74.2 (%95 CI= 65.3-83.1) olarak kayıt edilmiştir. Hastaların sadece %6.5'inde (%95 CI=2.8-12.3) hastalığın tek formunun derin peritoneal endometriozis olduğu bulunmuştur. Sonuçlar derin endometriozisin hastalığın özgün bir formu olduğu hipotezini desteklememiştir. Benzer bir çalışma dizaynı, mesane endometriozisinin patogenezinin değerlendirilmesi için kullanılmıştır (23). Yine, eğer mesanedeki endometriotik nodül-lerin etiyopatogenetik kökeni farklı ise eş zamanlı olarak bulunan mesane dışı endo-metriotik odakların genel toplum ile aynı oranda olması gerekir. 58 hasta toplanmıştır. Yüzeysel peritoneal endometriotik implantların, over endometriomalarının, pelvik adezyonların ve mesane dışı derin peritoneal varlığı sırasıyla %58.6 (%95 CI=45.2-71.2), %44.8 (%95 CI=32.2-58.2), %81 (%95CI=

68.4-89.6) ve %27.6 (%95 CI= 16.7-40.8) olarak bulunmuştur. Herhangi birinin varlığı ise %87.9 olguda (%95CI= 76.7-94.3) bulunmuştur. Yine bu bulgular mesane endometriozisinin bağımsız bir hastalık tipi olarak değerlendirilmesi gerektiği görüşünü desteklememiştir.

### Temel Tıp Çalışmaları

Eğer endometrial dokuların periton yüzeyine implante olması gerekliyse periton yüzeyine tutunabilmeli, bazal membranı ve hücre dışı matriksi invaze edebilmeli ve hayatta kalabilmelidir. Her ne kadar bu olay dizisi insanda çalışılmazsa da, birçok modelde yoğun olarak çalışılmıştır. Witz ve ark.'ları tarafından yapılan in vitro çalışmalar, endometriumun hem stroma hem de epitelinin özellikle sağlam mezotele kolayca ve hızlıca yapışabildiğini göstererek implantasyon teorisine daha fazla destek vermiştir (24). Deneysel modelde peritondan alınan örneklerin tabakalar halinde hazırlanması ve hücre kümeleri, izole epitel veya stroma hücreleri veya menstruasyonda alınan parçalar şeklindeki endometrium ile hücre kültür uygulamasını içermektedir (24). Yapışma olayı transmisyon elektron mikroskopisi ve konfokal lazer tarayıcı mikroskop ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar göstermiştir ki, endometriumun sağlam mezotele tutunması 1 saat içinde gerçekleşmekte, mezotele invazyonu ise 1 ile 18-24 saat içinde olmaktadır. Bu nedenle, daha önceki gözlemlerin tersine, sağlam mezotel endometrium parçalarının yapışmasına bir engel oluşturmamakta ve mezotel dokusunun travması, endometrium hücre adezyonu için bir ön koşul oluşturmamaktadır (25).

Son yıllarda, patojenik bakış açısından, endometriozisli hastalarda implantasyon teorisi temel alındığında, implantasyonda rol alan potansiyel olaylar dizisinde bazı özgün kalıtsal ve/veya sonradan oluşmuş moleküler mekanizmaların değişikliklerinin uterus içindeki ve/veya ektopik endometriumda meydana geldiği gösterilmiştir (3). Endometriumun fizyolojik aktivitesini etkileyen bu değişikliklerin niçin sadece bazı kadınların hastalık geliştirdiğini açıklayabileceği düşünülmektedir. Endometriozisli kadınlarda tanımlanan ve bu teoriye önemli biyolojik kanıt katkısı yapan çalışmalarda şunlar gösterilmiştir: programlanmış hücre ölümüne giden menstrual hücre oranında azalma; endometriumda anti-apoptotik Bcl-2 geninin ekspresyonunda artış; peritona geri kaçan endometrium hücrelerinin antikör ve hücrenel aracılı bağışıklık mekanizmaları ile peritondaki temizleme işleminden sağ kurtulmaları; endometrium hücrelerindeki E-kadhedrin sisteminin yeniden düzenlenmesi ve integrin ekspresyonunun implantasyon, matriks yıkımı ve invazyonu kolaylaştıracak şekilde değişmesi; endometriumda mitotik aktiviteyi uyaran aromataz ve temel fibroblast büyüme faktörünün artışı; bazı hedef genlerin progesteron etkisine seçici bir direnç geliştirmeleri; hücre invazyonunu kolaylaştıracak şekilde endometrium MMP sentezinin ve sekresyonunun artışı ile anormal TIMP-1 miktarlarının oluşması; ektopik endometrium implantlarında neoanjiojeniz ve vaskülarizasyonu uyaran VEGF ve IL-8 seviyelerinin periton sıvısında artışı (5).

Diğer yandan, Gaetje ve ark.'larının kadın genital gelişimi ile endometriozis arasında moleküler ve genetik paralellikleri göstermesi metaplazi teorisini yenilemiştir. Endometriozisten etkilenmiş kadınlar kontrollerle karşılaştırıldığında, özellikle peritonda ekspresyonu artmış genlerin kadın genital sistemi ve endometriumdaki (WNTA7A, PAX8) embriyonik gelişim konusunda belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Bu genlerin normal peritonda ekspresyonunun gösterilmesi, endometriozisin metaplazi ile endometriumdaki onkogeneze gelişimine benzer yolları da içererek peritondan gelişebileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, epidemiyolojik, cerrahi ve patolojik veriler retrograd menstruasyon gibi eşsiz patogenetik mekanizmaları olan bir hastalığın peritoneal, ovarian ve derin olarak adlandırılan farklı görünümleri olduğunu düşündürmekle birlikte, bu model endometriozisin farklı yönlerini tam olarak açıklayamamaktadır ve son durumda tek bir geçerli model gibi değerlendirilmemelidir.



## Kaynaklar

1. Oral E, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24: 219-33.
2. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, et al. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003;9:223-28.
3. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
4. Vignali M, Infantino M, Matrone R, et al. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002;78:665-78.
5. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, et al. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18:177-200.
6. 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.
7. Somigliana E, Viganò P, La Sala GB, et al. Follicular fluid as a favourable environment for endometrial and endometriotic cell growth in vitro. *Hum Reprod* 2001;16:1076-80.
8. McClure HM, Ridley JM, Graham CE, et al. Disseminated endometriosis in a rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Med Assoc Ga* 1971;60:11-3.
9. Fanton JW, Hubbard GB. Spontaneous endometriosis in a *Cynomolgus* monkey. *Lab Anim Sci* 1983;33:597-99.
10. Digiacoimo RF, Hooks JJ, Sulima MP, et al. Pelvic endometriosis and Simian Foamy Virus Infection in a pigtailed macaque. *J Am Vet Med Assoc* 1977;171:859-61.
11. Merrill JA. Spontaneous endometriosis in the Kenya baboon (*Papio doguera*). *Am J Obstet Gynecol* 1968;101: 569-70.
12. Te Linde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1950; 60:1147-73.
13. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers SCM, et al. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:125-34.
14. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, et al. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med* 2005;11:63-70.
15. Vercellini P, Busacca M, Aimi G, et al. Lateral distribution of recurrent ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 2002;77:848-49.
16. Vercellini P, Aimi G, De Giorgi O, et al. Is cystic ovarian endometriosis an asymmetric disease? *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1018-21.
17. Vercellini P, Pisacreta A, Vicentini S, et al. Lateral distribution of nonendometriotic benign ovarian cysts. *BJOG* 2000;107:556-58.
18. Vercellini P, Pisacreta A, Pesole A, et al. Is ureteral endometriosis an asymmetric disease? *BJOG* 2000;107:559-61.
19. Vercellini P, Chapron C, Fedele L, et al. Evidence for asymmetric distribution of lower intestinal tract endometriosis. *BJOG* 2004;111:1213-17.
20. Vercellini P, Abbiati A, Viganò P, et al. Asymmetry in distribution of diaphragmatic endometriotic lesions: evidence in favour of the menstrual reflux theory. *Hum Reprod* 2007;22:2359-67.
21. Vercellini P, Chapron C, Fedele L, et al. Evidence for asymmetric distribution of sciatic nerve endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003;102:383-87.
22. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, et al. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod* 2004;19:168-71.
23. Somigliana E, Vercellini P, Gattei U, et al. Bladder endometriosis: getting closer and closer to the unifying metastatic hypothesis. *Fertil Steril* 2007;87:1287-90.
24. Witz CA, Thomas MR, Montoya-Rodriguez IA, et al. Short-term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneal mesothelium. *Fertil Steril* 2001;75:385-90.
25. Groothuis P, Koks CA, de Goeij AF, et al. Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro. *Fertil Steril* 1999;71:1119-24.
26. Gaetje R, Holtrich U, Engels K, et al. Endometriosis may be generated by mimicking the ontogenetic development of the female genital tract. *Fertil Steril* 2007;87:651-56.

# Bölüm 4

## Endometriozis Patogenezinde Enflamasyon'un Rolü

Çeviri: Murat Ulukuş

### GİRİŞ

Endometriozis sık görülmesine ve hem hastalar hem de sağlık sistemleri için önemli sonuçları olmasına rağmen hastalığın kesin patogenezi henüz çözülememiştir. Ektopik endometrial dokunun varlığını açıklamaya yönelik bazılarının birbiriyle çeliştiği birçok teori öne sürülmüştür. Günümüzde retrograd menstruasyon ekopik endometrial dokunun varlığı için genel olarak kabul edilen mekanizmadır (**Şekil 4-1**) ancak retrograd hücrelerin tüm kadınlarda yaşadığı, yapışabildiği ve çoğalabildiği gerçeğini açıklamamaktadır. Daha spesifik olarak retrograd menstruasyon kadınların %90'ından fazlasında meydana gelirken, kadınların ancak %15-20'sinde endometriozis izlenmektedir. Endometriozise sebep olucu faktör bir gizem olarak kalmakla birlikte immunolojik-enflamatuvar faktörlerin hastalığın patogenezinde rol aldıklarına dair işaretler bulunmaktadır. Endometriozisli hastalarda peritoneal sıvı (PS) miktarı artmış ve fagositik makrofaj-monosit, doğal öldürücü (natural killer-NK) hücreler, sitotoksik T lenfositleri, B hücreleri ve enflamatuvar mediatörler-kompleman ve sitokinler de bu sıvı içerisinde artmış düzeylerde bulunmaktadır<sup>1-3</sup>. Enflamasyonun, endometriozisin sonucundan ziyade nedeni olup olmadığı henüz açığa kavuşmamıştır ve etik olmadığı için de kadınlarda çalışılmamaktadır. Bununla birlikte babunlarda ve farelerde yapılan çalışmalar enflamasyonun endometriozisin nedeninden çok sonucu olduğunu işaret etmektedir<sup>4,5</sup>. Daha spesifik olarak babunda menstruasyon beyaz küre hücrelerinden ve enflamatuvar sitokinlerden zengin, artmış PS volumü ile ilişkilidir ve bu hayvanlarda görülen spontan endometriozisde bu hücreler ve sitokinler çok daha yüksek düzeylerde bulunmaktadır<sup>5</sup>. Dahası CD4+ ve IL2R+ hücrelerin yüzdesi endometriozis evresi ile korelasyon göstermektedir<sup>5</sup>. Bununla birlikte tiogikolat medyumunu ile muamele görmüş farenin enflamatuvar peritoneal kavitesinde endometriozisin indüklenmesi endometriozis gelişimini negatif olarak etkilemiştir<sup>4</sup>.

### Hücresel Bileşenler

PS lökositlerinin %85'ini oluşturan **makrofajlar** PS daki temel hücre popülasyonunu meydana getirirler ve pik seviyeye mens sırasında ulaşırlar<sup>6</sup>. Makrofajlar endometrial debrislerin ve peritoneal kaviteden sperm ve folliküler hücrelerin temizlenmesinden sorumludurlar. Bilateral tubal oklüzyon vakalarında makrofaj sayısının mens sırasında artmadığı belirtilmiştir.

Makrofajlar, endometriozisli hastaların periton sıvısında sayıca artmıştır ve bu artış endometriozisli hastaların PS daki monosit kemotaktik protein-1, RANTES (regulated upon activation normal T cells, expressed and secreted) ve lizofosfaditilkolin gibi kemotaktik moleküllerin varlığına bağlanmaktadır. Dahası, makrofajlar artmış C3 ve C4 ve prostoglandin sentezinde kullanılan lizozomal fosfolipaz ekspresyonlarıyla çok daha fazla aktive olmuşlardır<sup>2,7,8</sup>. CD14, HLADQ ve lizozomal enzimler de yüksek seviyelerde eksprese olmaktadır. Bununla birlikte, endometriozisli hastaların ötopik endometriyumunda makrofaj konsantrasyonu ve aktivitesi ile ilgili bilgiler çelişkilidir<sup>9</sup>.

Makrofajlar normal peritoneal “temizleme sisteminin” parçası olmasına rağmen, endometriozis patogenezinde rolleri olduğu düşünülmektedir<sup>2,8</sup>. Bu kısmen birden fazla farklı polarize makrofaj alt gruplarının varlığıyla açıklanabilir. Özellikle klasik olarak aktive olmuş M1 makrofajlar sitokin üreterek mikroorganizma ve tümör hücrelerinin elimine edilmesinde rol alırlarken, buna karşın M2 makrofajları enflamatuar yanıtları, Th1 immunitisini, angiogenezi ve doku yeniden yapılanmasını düzenlerler. Bozulmuş M1/M2 dengesi endometriozis patogenezinde etkili olabilir. Capping fenomeni bununla birlikte sadece endometriozisli hastaların peritoneal makrofajlarında tanımlanmış yegâne fenomendir ve antijen-antikor komplekslerinin (HLA klas I ve II antijenleri) internalizasyon öncesi bir hücre kutbuna migrasyonunu tanımlar<sup>8</sup>.

Makrofajlar fibronektin, TNF- $\alpha$ , sitokinler ve interlökin üretimi sayesinde endometriozisin başlangıç ve gelişimiyle ilişkili bulunmuştur<sup>2,7,10</sup>.

Fibronektin, retrograd endometrial hücrelerin peritoneal kaviteye ve organlara yapışmalarını kolaylaştırma dışında, aynı zamanda östradiol gibi retrograd endometrial hücrelerin proliferasyonunu uyarıcı progresyon faktörlerinin de aktivitesini uyarır<sup>10</sup>. Aktive makrofajlar aynı zamanda adezyon oluşumuna neden olan fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini uyaran TNF- $\alpha$  ve endometrial hücre proliferasyonunu ve T ve B hücre aktivasyonunu uyaran sitokinleri de salgırlar<sup>11</sup>. Makrofajdan derive monosit kemotaktik protein-1 (Macrophage Derived Chemotactic Protein-1, MCP-1), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve makrofajdan derive büyüme faktörü de fibroblast ve endometrial hücrelerin proliferasyonunu artırır.

Doğal öldürücü hücreler (NK) lenfositik hücrelerdir ve bunlar da peritonun “temizleme sistemi” bileşenlerindedir. NK hücreler, sirküle olan sitokinlerle regüle edilen non-spesifik sitotoksikite gösterirler. NK hücreler endometrioziste hastalığın evresiyle orantılı bir şekilde sayı ve işlev bakımından defektlidirler<sup>2,7,12-14</sup>. NK hücre sitotoksitesindeki defektin, retrograd endometrial hücrelerin implantasyon ve gelişiminde primitif bir mekanizma mı olduğu, yoksa azalmış NK hücre sitotoksik işlevinin endometriotik hücreler, veya daha önceden endometriozisle ilişkili olmayan bir otoimmün olay gibi kronik antijen prezantasyonuna dengesiz immün yanıtın bir sonucu mu olduğu tartışma konusudur. Bununla birlikte çalışmalar sağlıklı kadınlara kıyasla endometriozisli kadınların endometriumunda NK sitotoksitesine karşı bir direnç olduğunu ve PS da artmış CD4/CD8 oranı ve TGF $\beta$  düzeylerinin NK hücre sitotoksitesini inhibe ettiğini göstermiştir<sup>15</sup>. Endometriozis gelişiminde steroidlerin ve özellikle de östradiolün rolü açık bir şekilde ortaya konmuşken, NK hücreler üzerindeki endorfin  $\beta$  ve otoimmünite defektlerinin rolü halen araştırma konusudur.

**T lenfositleri** endometriozisli hastaların periton sıvısında belirgin olarak azalmıştır<sup>2,7,15,16</sup>. Endometrioziste endometrial hücreler, muhtemelen değişmiş olan özellikleri ile peritoneal kaviteye düştüklerinde “defektif” makrofajlar bu hücrelerin implantasyon ve büyümesi yönünde işlev görmektedir. Daha spesifik olarak RT-PCR yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalarda endometriozisli hastalarda peritoneal T hücreleri makrofajdan derive sitokinlerin kontrolü altında B hücrelerini aktive eden ve hücre aracılı immunitiyi uyaran primer olarak Th2 sitokinleri olan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 ü eksprese ederken, hücresele immunitiyi aktive eden Th1 sitokinleri olan IL-2, IL-12 ve interferon  $\gamma$  defisitli olarak bulunmuştur<sup>7</sup>.

## Sitokinler

Sitokinler peritoneal makrofajlar, lenfositler, ektopik endometrial implantlar ve peritonun mezotel hücreleri tarafından sentezlenen düşük moleküler ağırlıklı protein veya glikoproteinlerdir. Sitokinler, diğer sitokinlerin sekresyonunun indüksiyonunu uyararak ve farklı hücrelerin aksiyonlarının birikimi, indüklenmesi veya eksikliği aracılığıyla, endometriozis patogenezi ve progresyonuna katkıda bulunmaktadır<sup>2,7,12,18</sup>. Bilgiler periton mikroçevresinin, endometrial hücrelerin implantasyon ve gelişimini, angiogenezi ve adezyon formasyonunu kolaylaştıran sitokinlerin aberan ekspresyonu ile karakterize olduğunu göstermiştir. Endometriozisli hastaların PS’nda saptanan sitokinler IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, interferon  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , RANTES, MCP-1, MCSF (macrophage colony stimulating factor), TGF- $\beta$  (transforming growth factor) ve VEGF’ dir.

**IL-1** endometriozisli hastaların PS'nda endometriozisli hastalarda yüksek düzeylerde IL-1 sekrete eden peritoneal kavite makrofajlarından salgılanır. IL-1 etkisi IL-1 in hücresele reseptörü olan IL-1ra (IL-1 reseptör antagonisti) ile dengelenir<sup>19</sup>. Endometriotik hücrelerde bu düzenleyici mekanizmanın, PS da yüksek düzeylerde IL-1 bulunmasına neden olan farklı IL-1ra lokalizasyonuna bağlı olarak defektif olduğu sonucuna varılmıştır. IL-1 aynı zamanda makrofajlardan IL-6 ve T ve NK hücrelerden IL-2 sekresyonunu düzenler, prostoglandin sentezini uyarır, adezyon formasyonunu kolaylaştırır ve B hücre proliferasyonu ve antikor üretimini stimüle eder<sup>2</sup>. **IL-6** da, tam etkisi henüz açıklanamamış olmakla beraber endometriozis patogeneğinde suçlanmaktadır<sup>19</sup>. Çalışmaların sonuçları ötopik endometriumdaki IL-6 nın IL-6 reseptör aracılığıyla stromal ve glandular proliferasyonu inhibe ettiğini, buna karşın bu etkinin ektopik endometrial hücrelerde bozuk olduğunu göstermektedir. **IL-8** de endometriozisli kadınların peritoneal makrofajları tarafından yüksek miktarlarda salgılanılmaktadır<sup>19</sup>. Endometrial hücreler de IL-8 üretimini onun büyüme uyarıcı etkisine yanıt vermektedir. IL-8'in endometriotik hücrelerin yapışma ve büyümesi, neoangiogenezis, kemoatraksiyon ve nötrofil aktivasyonunda rolleri olduğu gösterilmiştir<sup>20</sup>. **IL-10** ve **IL-13** de makrofaj aktivasyonunu uyarılmaktadırlar, ancak tam rolleri açıklanamamıştır.

**TNF- $\alpha$**  aktive makrofajlar, fibroblastlar, T ve B hücreleri tarafından salgılanır ve PS'daki konsantrasyonu bazı otörler tarafından endometriozis evresi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir<sup>19</sup>. In vitro TNF- $\alpha$  fibroblast proliferasyonu ve kollajen sedimantasyonu aracılığıyla adezyon formasyonunu uyardığı gibi endometrial hücre proliferasyonunu da uyarılmaktadır. **RANTES** endometriozisli hastaların periton sıvısında yüksek olarak bulunan diğer bir sitokindir. Endometriozis patogeneğinde tam rolü belirsiz olsa da olasılıkla makrofaj ve T-lenfosit aktivasyonu yoluyla etkili olduğu düşünülmektedir. **TGF- $\beta$**  da endometriozisli hastaların PS'nda hastalığın evresi ile orantılı bir şekilde yüksek bulunmuştur. TGF- $\beta$  olasılıkla endometrial proliferasyon, angiogenezis ve lenfosit ve NK hücre inhibisyonuna katılmaktadır<sup>21</sup>. **MCP-1** (monocyte chemotactic protein) makrofaj stimülasyonu gibi endometrial hücre proliferasyonunu da uyarırken, **VEGF** de angiogenezisi uyarır. Her ikisi de endometriozisli vakaların PS'nda yüksek düzeylerde bulunur ve gonadotropin tedavisi sonrası düzeyleri azalır. Anjiogenetik ve mitojenik etkiler aynı zamanda trombosit kökenli büyüme faktörüne (platelet derived growth factor-**PDGF**) de bağlanmaktadır. Son olarak hücre içi adezyon molekülü-1 (intracellular adhesion molecule-1-**ICAM**) de ektopik endometriyumun NK sitotoksitesisi için olası bir kaçış mekanizmasıdır.

## Endometriozis ve Defektif İmmünite

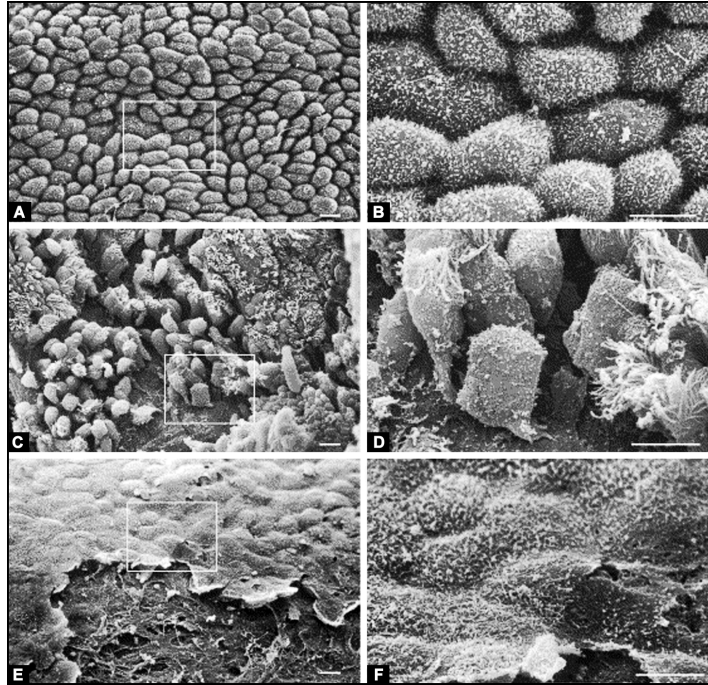
Bilgiler endometriozis ve kronik enflamatuar reaksiyonun defektif bir immün sistem aracılığıyla ilişkide olduklarını göstermektedir<sup>7,12,17,22</sup>. Daha spesifik olarak endometriozisli kadınlarda PS'daki endometrial hücrelerin immünoreaksiyonu önledikleri ileri sürülmüştür. Sırasıyla defektif doğal immün yanıtları veya değişmiş adaptif spesifik immün yanıtları destekleyen birbiriyle çelişen bilgiler olmakla birlikte, gerçekte bu bozuklukların kombinasyonu olası neden olarak gözükmektedir. Bununla birlikte NK hücreler doğuştan ve adaptif immün yanıt arasında anahtar bağlantı noktasını temsil etmekte ve immün toleransın hassas dengesine katılmaktadırlar. Öyle görünüyor ki endometrioziste NK hücreler tarafından değişen sitokin sekresyonu T ve B hücre aktivasyonunda değişikliğe/veya makrofajlardan ve dendritik hücrelerden otoreaktif T hücrelere hatalı otoantijen prezantasyonuna yol açmaktadır. T hücrelerinin bozuk işlevi direkt olarak T hücre sitotoksitesine veya makrofajların, NK hücrelerinin veya B hücre fonksiyonlarının indirekt etkisine bağlı olabilir. Endometriozis humoral aracılı immün yanıtla ilişkili olduğu kadar, PS, serum ve endometriyum implantlarındaki spesifik anti-endometriyum antikorları ve endometriozisli kadınların %85'inde izlenen bazı tür atipik otoantikorların (lupus antikoagülanı, antinukleotid, antifosfolipidler, antihistonlar, antitiroidler, vs) varlığı ile de ilişkilendirilmiştir<sup>23,24</sup>. Dahası son zamanlarda spesifik endometrial antijenlere karşı humoral yanıtın yokluğu da kaydedilmiştir. Garcia-Velasco ve arkadaşlarının<sup>25</sup> gösterdiği üzere makrofaj içeren medianın endometrial hücrelerden Fas-FasL ekspresyonunu stimüle ederek, T-hücrelerinin apoptozisini, endometriozisin implantasyon ve gelişimini indüklediğini göstermişler

ve buradan yola çıkarak endometriozis hastalarında Fas-Fas ligand (Fas-FasL) sisteminin defektif olabileceği sonucuna varmışlardır.

HLA klas I molekülleri de muhtemelen lokal sitokin ve hormon aracılı mekanizmalara sekonder olarak ektopik endometrial hücrelerde artmıştır, ve NK litik etkisinde endometrial duyarlılığı düzenlemektedirler<sup>26</sup>.

## Sonuçlar

- Endometriozis peritoneal kavitenin lokal steril enflamasyonu ile karakterizedir.
- Endometriozisli kadınların PS'ları normal kadınlara kıyasla farklı sentezlere sahiptir ve makrofaj, sitokin, anjiogenetik ve büyüme faktörlerinin artmış düzeyleri ile karakterizedir.
- Makrofaj kökenli sitokinler, büyüme ve adezyon faktörleri ve NK hücre disfonksiyonu olasılıkla ektopik endometrial hücrelerin yapışma ve gelişimini kolaylaştıran temel etiyopatogenetik faktörlerdir.
- Lokal olarak üretilen anjiogenetik faktörler endometriotik odakların mikroneovaskülarizasyonunu sağlamaktadır.
- Yeni bilgiler endometriozis patogenezinde enflamasyonu, hücresel ve kimyasal immünolojik değişiklikleri ve hormonal faktörleri dahil etmektedir. Tüm bu faktörlerin birleştiği ortak yol açıklanmayı beklemektedir.



**Şekil 4.1:** Elsevier'in izniyle, Trends in molecular endocrinology, Materese ve ark; 2003; Vol 9/No5 den alınmıştır. (A) Normal peritonun elektron mikroskop görüntülemesi. Tam bir mezotel hücre kılıfı peritoneal yüzeyi döşemektedir. (B) Panel (A)' da kare içindeki alanın yakından görünüşü, mezotelial hücrelerin kısa ve kalın mikrovilluslarla kaplandığını ve kaldırım taşı görüntüsüne sahip olduğunu göstermekte. (C) Kırmızı alev lekeli olarak sınıflanan aktif bir lezyonun elektron mikroskop görüntülemesi (şekil 1B'ye bakınız). Panelin üst sol ve sağında tam bir kılıf oluşturan sekretuar ve silyalı hücrelerin epitelial implantları bulunmaktadır. Geri kalan alanlarda hücreler dejenere olmakta ve ayrılmakta, alttaki peritoneal yüzey ortaya çıkmaktadır. (D) Panel (C)' deki kare içine alınmış alanın yakından görünüşü. Epitelial hücrelerde şekillerin yuvarlaklaşması, substratuma tutunmalarının gevşemesi, mikrovillus yokluğu ve silyaların kaybı gibi dejeneratif değişiklikler belirgindir. Substratum (peritonun konnektif dokusu) fibröz/amorf bir materyalle kaplanmış gözükmemektedir. (E) Mavi-siyah leke olarak sınıflanan bir lezyonun elektron mikroskop görüntülemesi. İki farklı alan görünmektedir: panelin üst ve sol kısımları düzleşmiş mezotelial hücre kılıfı ile kaplanmış bir alan göstermektedir. Panelin alt sağında muhtemelen enflamatuar reaksiyon sonucu oluşan fibröz/amorf bir materyalle kaplanmış izlenimi veren alttaki gevşek konnektif dokuyu açığa çıkaracak

şekilde mezotel hücreleri bulunmamaktadır. (F) Panel (E)'deki kare içine alınmış alanın yakından görünüşü. Mezotelial hücreler düz ve amorf materyalle kaplanmış. Bazı alanlarda plazma membranları incelmış görünümde. Tüm panellerdeki skala barı 10 mm'yi göstermektedir. (Trends in molecular medicine Vol 9/ edition number 5 Giuseppe Materese, Giuseppe De Placido, Yorgos Nikas and Carlo Alviggi, Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? Pages:223-228, Copyright (2003), Elsevier'in izniyle reprint edilmiştir.; Lisans sayısı:2130890960793)

## Kaynaklar

1. Halis G, Arici A. Endometriosis and inflammation in infertility. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1034: 300-15.
2. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123: 217-26.
3. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38: 400-12.
4. Nowak NM, Fischer OM, Gust TC, Fuhrmann U, Habenicht UF, Schmidt A. Intraperitoneal inflammation decreases endometriosis in a mouse model. *Hum Reprod* 2008; 23: 2466-74.
5. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and baboons. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 84-88.
6. Van Furth R, Raeburn JA and Van Zwet TI. Characteristics of human mononuclear phagocytes. *Blood* 1979; 54: 485-500.
7. Vinatier D, Dufour P, Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 371-84.
8. Halme J, Becker S and Wing R. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 85-90.
9. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2009; 24: 325-32.
10. Kauma S, Clark MR, White C, Halme J. Production of fibronectin by peritoneal macrophages and concentration of fibronectin in peritoneal fluid from patients with or without endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72:13-18.
11. Rana N, Braun DP, House R, Gebel H, Rotman C, Dmowski WP. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 925-30.
12. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends Mol Med* 2003; 9: 223-28.
13. Iwasaki K, Makino T, Maruyama T et al. Leukocyte subpopulations and natural killer activity in endometriosis. *Int J Fertil* 1993; 38: 229-34.
14. Garzetti G, Ciavattini A, Provinciali M, et al. Natural killer cell activity in endometriosis; correlation between serum estradiol levels and cytotoxicity. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 665-58.
15. Hill JA, Faris HM, Schiff I and Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 216-22.
16. Cunningham DS, Hansen KA and Coddington CC. Changes in T cell regulation of responses to self antigens in women with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58: 114-19.
17. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1: 123.
18. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 76: 1-10.
19. Wieser F, Fabjani G, Tempfer C, Schneeberger C, Zeillinger R, Huber JC, Wenzl R. Tumor necrosis factor-alpha promoter polymorphisms and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2002, 9: 313-18.
20. Arici A, Seli E, Zeyneloglu HB, Senturk LM, Oral E and Olive DL. Interleukin 8 induces proliferation of endometrial stromal cells a potential autocrine growth factor. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1998; 83: 1201-05.
21. Oral E, Olive DL and Arici A. The peritoneal environment in endometriosis *Hum Reprod Update* 1996; 2: 385-98.
22. Barrier BF, Kendall BS, Ryan CE, Sharpe-Timms KL. HLA-G is expressed by the glandular epithelium of peritoneal endometriosis but not in eutopic endometrium. *Hum Reprod* 2006; 21: 864-69.
23. Halme J and Mathur S. Local autoimmunity in infertile patients with endometriosis. *Int J Fertil* 1987; 32: 309-12.
24. Mathur S, Chihal HJ, Himm RJ, Himm RJ, Garza DE, Rust PF, Williamson HO. Endometrial antigens involved in the autoimmunity of endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 860-63.
25. Garcia-Velasco JA, Arici A, Zreik T, Naftolin F, Mor G. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 642-50.
26. Semino C, Semino A, Pietra G, Mingari MC, Barocci S, Venturini PL, Ragni N, Melioli G. Role of major histocompatibility complex class I expression and natural killer-like T cells in the genetic control of endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 64: 909-16.

# Bölüm 5

## Oksidatif Stres ve Endometriozis Patogenezi

*Çeviri: Banu Kumbak Aygün*

### GİRİŞ

Endometriozis etiyolojisi belirsiz olan komplike bir hastalıktır. Genel populasyonda kadınların %10'unu etkilemekte iken kadın infertilitesi olgularının %40'ında, kronik pelvik ağrısı olan kadınların ise %60'ında görülmektedir (1).

Endometriozis üreme çağındaki kadınlarda ve eksojen estrogen kullanımına bağlı olarak postmenopozal kadınlarda görülmektedir. Genel olarak endometriozis hastalığı endometrial glandların ve stromanın endometrium ve uterus kası dışında bulunması ile karakterizedir. Tanısında altın standart laparoskopidir. Laparoskopi ile çeşitli evrelerdeki endometriotik lezyonların tanımlanması mümkünse de minimal endometriotik lezyonları tespit etmek dolayısıyla da erken tanı koymak zordur (2). Sonuç olarak, endometriozisin şimdiki prevalansı muhtemelen gerçek yaygınlığının altındadır. Endometriozis tanısının cerrahi olmayan bir metotla konulmasının pek çok faydası olacaktır. Erken tanı olasılığı, daha geniş bir endometriotik evre aralığına duyarlılık, tedavi veya önlenmesinde invaziv olmayan bir seçeneğin sağlanması bu avantajlardandır. Tanısı için en çok üzerinde çalışılan non-invaziv seçenek serum ve peritoneal belirteçlerin analizidir. Foliküler ve peritoneal çevrede artmış oksidatif stres düzeylerini ve değişmiş immun fonksiyonları gösteren belirteçlerin tanımlanması özellikle çalışılan bir konudur.

Son zamanlarda endometriozis ile superoksit anyonlar, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri (ROS) arasındaki ilişki değerlendirilmekte ve bu maddelerin muhtemel serum ve peritoneal sıvı belirteçleri olarak değeri araştırılmaktadır. ROS tarafından oluşturulan hasar enflamatuvar bir olaya yol açmakta ve interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozan faktör alfa (TNF-alpha), interlökin-8 (IL-8), interlökin-1 beta (IL-1beta) ve serum paraoksonaz 1 (PON-1) gibi serum ve peritoneal sıvı belirteçlerinde artış oluşturmaktadır. Bu bölümde endometriozisde ROS'un etkisi tartışılacak ve bu belirteçlerin endometriozis tanısında invaziv olmayan bir yöntem olarak kullanımı konusunda son araştırmaların bulguları özetlenecektir.

### ENDOMETRİOZİS: ETYOLOJİDEKİ TEORİLER

Endometriozis etiyolojisi belirsiz olmasına rağmen olası nedenler olarak dört hipotez ileri sürülmüştür: (1) Sampson'un retrograd mensturasyon teorisi, (2) Çöломik metaplazi ve indüksiyon teorileri, (3) Embriyonik kalıntı teorisi ve, (4) Lenfatik ve vasküler metastaz teorileri (3). En çok kabul gören hipotez implantasyon diğer adıyla Sampson teorisidir. Sampson teorisine göre endometriozis, endometrial dokunun fallop tüplerinden peritoneal kaviteye retrograd mensturasyonu sonucu oluşmaktadır (4). Endometriozis olgularında kan ve endometrial dokudan oluşan menstrual reflünün miktarının diğer kadınlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (5). Endometriotik lezyonların anatomik dağılımı retrograd reflü ve peritoneal implantasyon fikrini desteklemektedir. Peritoneal sıvı, peritoneal kavitede dört yerde

yoğun olarak yer almakta ve birikebilmektedir: rektosigmoid düzeyde Douglas poşu, çekum ve ileoçekal bileşke, sigmoid mezokolonun superior kısmı ve sağ parakolik alan bu bölgelerdir (6). Bu alanlar endometriotik lezyonların genellikle gözlemlendiği lokalizasyonlardır (6).

Bazı hayvan çalışmaları da Sampson teorisini desteklemektedir. Bir çalışmada menstrual endometrium dört maymunda retroperitoneal aralığa enjekte edilmiş ve hepsinde endometriozis gelişmiştir (7). TeLinde ve Scott tarafından 1950'de yapılan bir çalışma da Sampson teorisini desteklemektedir. Bu çalışmada menstrual akımı peritoneal kaviteye yönlendirilen maymunların %50'sinde endometriozis geliştiği görülmüştür (8).

Sampson teorisine göre endometriozis oluşumu için üç koşul vardır (4). İlk koşul fallop tüplerinden retrograd mensturasyondur. Aslında tüpleri açık olan kadınların %76-90'ında çeşitli düzeylerde retrograd mensturasyon olmaktadır fakat hepsinde endometriozis gelişmemektedir (3). İkinci koşul peritoneal kavitede canlı reflü hücrelerinin bulunmasıdır. Mungyer ve ark. endometrial lavaj yaptıktan sonra endometriozis olgularında peritoneal sıvıda endometrial hücreler bulmuş ve bu hücreler kültüre edildiklerinde iki aya kadar canlı kalmışlardır (9). Üçüncü koşul reflü endometrial hücrelerin peritoneal epitele yapışması, implante ve prolifer olmalarıdır (3). İmlante hücrelerin canlılığını sürdürmesi için vaskülarizasyonu gerekmektedir. Oksidatif stres VEGF üretimini arttırarak ektopik endometrial implantlarda anjiogeneze katkıda bulunmaktadır (10). Bu etkiye kısmen Glikodelin aracı olmaktadır. Glikodelin oksidatif stresle ekspresyonu artan bir glikoproteindir. Glikodelin ektopik endometrial dokuda VEGF ekspresyonunu arttıran otokrin bir faktör olarak rol oynamaktadır (10).

Bazı araştırmacılar endometriozisin genetik komponentinin de olduğunu düşünmektedir. Bu görüş birinci derece akrabalarında endometriozis olan kadınların kendilerinde de endometriozis insidansının yüksek olmasına dayanmaktadır. Özellikle maternal kalıtım paterni söz konusudur. Şiddetli endometriozisi olan her on kadından birinin birinci derece akrabalarında endometriozis klinik bulguları mevcuttur.

## **ENDOMETRİOZİSDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

Oksidatif stres ovulasyonu, fertilizasyonu ve embriyo gelişimi ile implantasyonu etkileyerek kadın infertilitesine neden olmaktadır. Genellikle oksidatif stres düşük antioksidan düzeylerinden ziyade reaktif oksijen türlerinin (ROS) fazla üretimi sonucu oluşmaktadır ve her iki durum endometriozis olgularında mevcuttur (11,12). Tubal sıvıdaki artmış ROS düzeyleri oosit ile spermatozoa canlılığını, fertilizasyonu ve tuba içerisinde embriyo transportunu negatif yönde etkileyebilmekte ve olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir. Oksidatif stres nötrofil ve makrofajlar aktive olduğunda, örneğin proenflamatuar durumlarda oluşmaktadır. Bu durum tubal sıvıda ROS üretimini daha da arttırmaktadır (13). ROS üretimindeki önemli artış sperm plazma ve akrozomal membranlarına oksidatif hasar oluşturabilmekte ve böylelikle motiliteyi azaltmakta, spermin oosite bağlanmasını ve penetrasyonunu engelleyebilmektedir. Oksidatif strese bağlı DNA hasarı fertilizasyon başarısızlığına, düşük embriyo kalitesine, gebelik elde edilememesine ve spontan düşüklere neden olabilmektedir.

Şimdiye kadar oksidatif stres ile endometriozis arasında nedensel bir ilişki ortaya konulamamıştır. İki çalışmada negatif ilişki olduğu (11,14), diğer bazı çalışmalarda ise ilişki olmadığı ifade edilmiştir (15,16). Bu çalışmalara dayanarak oksidatif stres ve endometriozis ilişkisi için kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. Jackson ve ark. bu ilişkiyi endometriozis şüphesi ile laparoskopi yapılan kadınlarda araştırmıştır. Bu kadınların serumunda dört oksidatif stres ve antioksidan düzeyi belirteci ölçülmüştür. Bu seçilen belirteçler ile oksidatif stresde rol oynayan biyokimyasal yollardaki temel hedeflerin ölçülmesi amaçlanmıştır: (i) thiobarbiturik asit reaksiyon verici madde (TBARS), (ii) 8-F2-izoprostan, (iii) yağda çözünen antioksidanlar ve, (iv) paraoksonaz aktivitesi. Çalışma aşağıdaki faktörler açısından düzeltilmiştir: yaş, vücut kitle indeksi, sigara, son 12 ayda hormon kullanımı, gravida, serum vitamin E düzeyleri, serum östradiol düzeyleri ve total serum lipid düzeyleri. Yazarlar oksidatif stres ölçütü olan TBARS ile endometriozis arasında zayıf bir ilişki olduğunu ifade etmiştir. Fakat serum toplanması esnasında oto-oksidasyonu engellemek için herhangi bir madde eklenmemiştir. Bu oksidan ve antioksidan düzeylerini değiştirmiş olabilir. Ayrıca bu çalışmada peritoneal sıvı yerine serum kullanılması çalışmanın değerini azaltmaktadır.



Peritoneal sıvıda oksidatif stres, enflamatuar hücrelerde selüler artıkların substrat olarak kullanılması ile başlamaktadır ve oksidatif stres ürünleri seruma taşınmaktadır. Endometriozis hastalarının peritoneal sıvılarının antioksidan savunmalarının yetersiz olduğu, total antioksidan kapasitenin (TAC) düşük, superoksit dismutaz (SOD) gibi antioksidan enzim düzeylerinin belirgin olarak az olduğu gösterilmiştir (11,17). İstatistiksel olarak infertil endometriozis olgularında fertil kontrol grubuna göre SOD konsantrasyonlarının daha düşük olduğu bulunmuştur. Peritoneal sıvıda oksidatif stres ile endometriozis arasında ileri sürülen çeşitli ilişkilere rağmen pek çok çalışma endometriozis olguları ile fertil kontrol grubunun peritoneal sıvılarında ROS, nitrik oksit, lipid peroksit ve antioksidan düzeyleri arasında fark olmadığını göstermiştir (16,18). Bu durum endometriozis tanısı konulduğunda sadece stabil enzimlerin ve oksidatif stres son ürünlerinin gözlemlendiği bilgisi ile açıklanabilir. Bir diğer muhtemel açıklama fokal oksidatif stresin peritoneal sıvıdaki total ROS seviyelerini arttıracak kadar fazla olmamasıdır. Öte yandan Murphy ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, peritoneal sıvı vitamin E (bir antioksidan) düzeylerinin serum düzeylerine göre anlamlı oranda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durumda peritoneal kavitede antioksidan korunmanın daha az olduğu dolayısı ile oksidatif strese daha meyilli olduğu sonucu çıkmaktadır. Bu varsayım Mier-Cabrera ve ark. tarafından 2007'de yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir. Bu çalışmada, endometriozis olgularında vitamin C ve E takviyesinin plazma malondialdehit (MDA) ve lipid hidroperoksit (LOOHs) düzeyleri gibi periferik oksidatif stres belirteçlerine etkisi ifade edilmiştir. Yazarlar vitamin C ve E takviyesi sonrası MDA ve LOOHs düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Fakat vitamin C ve E takviyesinin gebelik oranlarına etkisi olmamıştır (19).

Araştırmacılar endometriotik dokudaki mitokondrial genin delesyonu sonrası yeniden düzenlendiğini göstermiştir. Ektopik ve ötopik endometrium farklı gen ekspresyonu göstermektedir. Farklı eksprese olan 904 gen ve glutatyon antioksidan metabolizmasında rol alan glutatyon-S-transferaz gen ailesi bunlara örnektir. Hücre proliferasyonu ve anjiogenez oksidatif strese selüler cevaplardır ve farklı gen ekspresyonu ile belirlenebilmektedir (20). Nitrik oksit ve hidrojen peroksit gibi serbest radikaller transkripsiyonel faktör, nükleer faktör  $\kappa\beta$  ve aktivatör protein 1'i aktive etmektedir. Bu medyatörler de hücre-hücre ve hücre-doku bağlanmasında rol alan hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu sağlamaktadır (21). Hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonu ektopik endometrial ve mezotelium dokusu arasında adezyon işleminin başlaması ve devamlılığı için çok önemli bir fenomendir.

## ROS VE ANTIOKSIDANLAR

Superoksit anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen türleri (ROS) lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri atake eden oksidan tipleridir. Öte yandan antioksidanlar bu hasarı engellemeye yardımcı olabilirler. İki tipi vardır: katalaz ve SOD gibi enzimatik antioksidanlar ile vitamin C ve glutatyon gibi enzimatik olmayan antioksidanlar (22). Antioksidanlar ROS'u oksijen bazlı serbest radikallere elektron vererek stabilize etmektedir (23). Sağlıklı kadınların foliküler sıvısındaki antioksidanlar oositleri ROS hasarından korumaktadır. Endometriozisde peritoneal sıvıdaki mononükleer hücrelerin ve makrofajların uyarılmasına bağlı olarak ROS üretimi artmaktadır (24). Bazı durumlarda, endometriozis hastalarının peritoneal sıvısı artmış nitrik oksit konsantrasyonu ve indüklenebilir nitrik oksid sentaz (iNOS) aktivitesi içermektedir. Aktive makrofajlar tarafından üretilen anormal yüksek nitrik oksit konsantrasyonları fertilitiyi önleyebilmektedir. Bu etkiyi peritoneal sıvı kompozisyonunu, ovulasyon işlemlerini, gamet transportunu, sperm oosit interaksyonunu, fertilizasyonu ve erken embriyonik gelişimi etkileyip değiştirerek oluşturmaktadır (25). Endometriozis hastalarında peritoneal sıvı nitrit ve nitrat içeriğinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İnterferon alfa ve interferon gamma, lipopolisakkarit (LPS) ile endometriotik peritoneal sıvıda makrofajları aktive etmekte ve iNOS ile nitrik oksit üretimini arttırmaktadır. Monositler için kuvvetli kemotaksin olan ve endometriozis olgularının peritoneal sıvısında sitokin sekresyonunu uyaran oksidasyonla modifiye lipid protein kompleks düzeyleri de artmıştır (13).

Nitrik oksit endometrial stromal ödem üretimini düzenlemektedir ve bu durum menstruel siklusta endometrial büyüme, embriyo implantasyonu ve uterin kontraksiyon için önemli bir adımdır. Fertil kadınlarda subendometrial myometriumdaki kontraksiyonlar menstruel siklus

fazına göre değişmektedir. Fakat endometriozis olgularında uterin hiperperistalsis ve disperistalsis görülmüştür (13). Fazla miktarlarda nitrik oksit üretimi uterin kontraksiyonları ve tubal fonksiyonu bozabilmekte, fertilizasyon ve implantasyonu olumsuz etkilemekte ve spontan düşüklere, fekunditenin azalmasına yol açabilmektedir.

Uterin reseptivite için integrin alfa V beta 3 en iyi adeziv molekül belirteçtir. Bu molekülün ve eNOS düzeylerinin tüm menstrüel döngü boyunca ekspresyon şekilleri benzerdir (13). Her ikisi de ağırlıklı olarak endometrial glandüler epitelde lokalizedir. Fakat endometriozis olgularında glandüler ve luminal epitelde eNOS ekspresyonu artmakta iken integrin alfa V beta 3 ekspresyonu azalmaktadır (13). Midluteal fazda eNOS düzeylerinde belirgin artış ve integrin alfa V beta 3 düzeylerinde azalma endometriozisde implantasyon başarısızlıklarına yol açmaktadır. Nitrik oksit endometrial hücre apoptozisine sebep olabildiğinden endometriumdaki yüksek nitrik oksit düzeyleri de embriyo implantasyonunu ve gelişimini bozabilmektedir (13).

Endometriozis olgularının endometriumunda nitrik oksit ve NOS düzeylerinin yüksek, NOS ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir (25). NOS ekspresyonunda değişiklik endometrial reseptiviteyi etkileyebilmekte ve embriyo implantasyonunu engelleyebilmektedir. Endotelyal NOS gen ekspresyonunda farklılık da endometrial anjiogenezi uyarmakta ve böylelikle endometriozis gelişimini hızlandırabilmektedir (25).

Endometriozis ve adenomyozis olgularının endometriumunda menstrüel siklus boyunca manganez ve bakır/çinko SOD ekspresyonunun (defansif enzimler) arttığı gösterilmiştir (13). Ayrıca ötopik ve ektopik endometriumda anormal glutatyon peroksidaz ve ksantin oksidaz ekspresyonu bulunmuştur (13). Antioksidan enzim düzeylerindeki bu değişim endometriozisde önemli oksidatif strese yol açmaktadır.

Endometrium ve ektopik endometrial implantlardaki oksidatif stres düzeyleri de endometriozis patogenezinde katkıda bulunmaktadır. Endometriozis olgularının endometriumunda lipid-protein kompleksinde artmış değişiklikler görülmüş olup bu durum yüksek lipid peroksid konsantrasyonlarına neden olmaktadır (11,17). Endometrium ve endometriozis implantlarının makrofajdan zengin alanlarında lipid peroksidasyonu ile oluşmuş epitoplara bulunmuştur (26). Bir çalışmada çeşitli antioksidanların yüksek düzeylerinin endometrial stromal hücrelerin proliferasyonunu engellediği ve orta düzeyde oksidatif stresin endometrial stromal hücre proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Yüksek düzeylerde oksidatif stresin ise proliferasyonunu engellediği bulunmuştur. Bu durum oksidatif strese bifazik bir doz-cevap olmasına dayandırılmaktadır. Orta düzeyde ROS büyüme/proliferasyonu uyarmakta iken daha yüksek düzeyler doğrudan sitotoksik etki ve yüksek apoptozis oranlarına bağlı olarak engellemektedir (27).

Serum paraoksonaz-1 HDL-ilişkili bir enzim olup LDL'nin oksidatif değişimini engellemektedir. Verit ve ark. tarafından 2008'de yapılan bir çalışmada, serum PON-1 aktivitesi endometriozis olguları ile sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırılmıştır (28). Serum PON-1 aktivitesi, LOOH düzeyleri, serum trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri ölçülmüştür. Orta-şiddetli endometriozis olgularında hafif endometriozis ve kontrol grubuna göre PON-1 aktivitesi anlamlı olarak daha düşük, LOOH düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hafif endometriozis olgularında kontrol grubuna göre daha düşük PON-1 aktivitesi tespit edilmiştir. PON-1 aktivitesi ile hastalığın evresi arasında anlamlı bir negatif korelasyon bulunmuştur. Endometriozis olgularında kontrol grubuna göre PON-1 aktivitesi ve HDL düzeyleri daha düşük, LOOH, trigliserid, total kolesterol ve LDL düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur. Azalmış serum PON-1 aktivitesi ve artmış LOOH düzeyleri endometriozis patofizyolojisinde oksidatif stresin rolü olduğunu düşündüren bulgulardan bazılarıdır. PON-1 aktivitesi endometriozisin belirlenmesinde indirekt olarak kullanılabilir fakat kesin tanısı için histopatolojik olarak teyit edilmesi gerekmektedir.

## **DEMİRİN ROLÜ**

Retrograd mensturasyondaki eritrositler redoks üreten demir moleküllerini içeren proenflamatuar faktör hemoglobin ve hem'i sağlamaktadır (29). Demirle birlikte makrofajların ve poliklorinli bifeniller gibi çevresel atıkların varlığı peritoneal sıvıdaki ROS ve antioksidanlar arasındaki dengeyi bozabilir (12,13,30). Aşırı demir yüklenmesi demire bağlı zarar, oksidatif hasar ve enflamasyona sebep olarak endometriozis patogenezinde yer almaktadır.

Endometriozisde pelvik kavitedeki demir yükünün kaynağı pelvik eritrosit yıkımıdır. Normal şartlarda pelvik kavitenin eritrositlerin reflüsüne karşı koruyucu mekanizmaları vardır. Ancak endometriozis olgularında iki hipotezden birine bağlı olarak peritoneal koruyucu mekanizmaların zorlandığı ileri sürülmüştür: (1) yoğun reflü veya (2) yetersiz antioksidan kapasite. Sonuç demir birikimidir. Çalışmalar ektopik endometriumdaki kanamalı lezyonlardan ortaya çıkan kanın yoğun eritrosit popülasyonuna önemli katkıda bulunduğunu göstermiştir (5,31). Retrograd menstrasyonu ve lezyon kanamasını taklit eden deneysel fare modeli çalışmaları pelvik kavitedeki demir yükünün kaynağını doğrulamıştır. Bir çalışmada tüsüz farelerde enjeksiyon ile endometriozis oluşturulmuştur. Menstruel akıntı veya eritrosit içeren endometrial hücrelerin enjeksiyonu ile oluşturulan lezyonlarda insan endometriozisinde bulunana benzer demir depozitleri gözlemlendi (5,32,33). Peritoneal makrofajlar pelvik kaviteye giren çok sayıda eritrositi fagosite etmektedir. Heme oksijenaz-1 (HO-1) hemoglobini metabolize etmekte ve demir ortaya çıkmaktadır. Demir, ferritin gibi makrofajlara katılmakta ya da peritoneal sıvıya salınarak burada demir taşıyıcısı olan Tf ile bağlanmaktadır.

Defere ve ark., ektopik endometrial hücrelerin Tf ile birleştiğini ve onu ferritin metabolize ettiğini göstermiştir (32). Bu görüş, transferrin reseptörünün (TfR) endometrial hücrelerde ekspresyonunu çalışan Mizuuchi ve ark. tarafından da desteklenmiştir (34). Pek çok çalışma ve fare endometriozis modellerinin hepsi endometriotik lezyonlardaki demir yığılımının varlığını göstermiştir. Ayrıca peritoneal kavitedeki ektopik lezyonlar Hp salmaktadır. Eritrositlerden salınan hemoglobin, Hb-Hp kompleksini oluşturmak üzere Hp ile bağlanmaktadır. Bu kompleks makrofajlarca endositoza uğrar, makrofajlar Hp ile satüre olur ve böylelikle peritoneal koruyucu mekanizmalara zorluk oluşturur.

Endometriozisde peritoneal makrofaj sayısı artmıştır, daha aktive haldedirler, bu da kronik enflamasyona yol açmaktadır. Demir sürekli peritoneal makrofajlar tarafından tutulduğunda oksidatif hasar oluşur, ferritinin demiri yakalaması ve depolaması engellenir. Sonuç olarak demir serbest radikaller üretmekte ve ROS üretimi ile antioksidan savunma arasındaki denge bozulmaktadır, neticede de oksidatif stres oluşmaktadır.

Wegener ve ark., 2003'de, endometriozise katkısı olan oksidatif stres ile aşırı demir yükü arasındaki ilişkiyi göstermek için HO-1 detoksifikasyon sistemini çalışmıştır. Hem, çeşitli enzim türleri içinde kritik bir rol oynamaktadır ve de gen ekspresyonunu arttırmaktadır. Endometriozis ile ilgili olarak, hem yıkan enzim olan HO-1'in konsantrasyonu zayıf makrofaj ve mezotelyal hücre ekspresyonu nedeniyle düşüktür. HO-1'in fonksiyonu heme'i indirgemek ve CO, bilirubin ve ferritin üretmektir. Bu yıkım ürünleri oksidatif stresin yan etkilerine karşı koruyarak ve detoksifiye ederek bir savunma mekanizması gibi görev yapar. Bu nedenle endometriozisde görülen düşük HO-1 konsantrasyonları bozulmuş detoksifikasyon sistemine ve takiben oksidatif strese neden olmaktadır.

Oksidatif stres peritoneal mezotelyumda lokal hasara sebep olabilir (30,35). Normalde mezotelyum yüzeyi menstrual endometrial fragmanların adezyonuna karşı koruyucu bir bariyer görevi görür. Ancak frajil yapısından dolayı oksidatif stres varlığında mezotelyum kolaylıkla bozulabilir ve yüzeyde adezyon alanları oluşabilir. Demir ve ark., menstrual akıntı faktörü demir bağlama proteini Hb'nin mezotelyum için zararlı olduğunu göstermiştir (36). Bu yukarıdaki teoriyi desteklemektedir, çünkü demir oksidatif stresi uyaran bir faktör olarak bilinmektedir ve makromoleküler oksidatif hasara, doku hasarına ve kronik enflamasyona neden olmaktadır (37).

Aşırı demir yükü epitelyal hücre proliferasyonunu arttırarak endometriozis gelişimine katkıda bulunmaktadır. Defere ve ark. ektopik endometriumda aşırı demir yükünün etkisini çalışmak için bir fare endometriozis modeli oluşturdu (32). Bu çalışma eritrosit enjeksiyonunun endometriotik lezyonlardaki epitelyal hücrelerin proliferatif aktivitesini arttırırken desferoksamin (DFO) uygulamasının bunu nasıl şiddetle inhibe ettiğini göstermiştir.

Reaktif oksijen türleri transkripsiyonel faktör NF- $\kappa$ B'nin regülasyonunu etkilemektedir (38). NF- $\kappa$ B, proenflamatuvar sitokinlerin, büyüme faktörünün, anjiyojenik faktörün, adezyon moleküllerinin ve uyarılabilir enzimler iNOS ve COX-2'nin ekspresyonundan sorumludur (39). Tüm bu ürünler endometrial fragman adezyonunu, proliferasyonu ve neovaskülarizasyonu uyarak endometriozis gelişiminde rol oynamaktadır (40). Lousse ve ark. bir çalışmada, endometriozis olgularında peritoneal makrofajlarda NF- $\kappa$ B aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur (Şekil 5-1; 41).

## TNF-ALFA'NIN ENDOMETRİOZİS PATOGENEZİNDE ROLÜ

Tümör nekrozan faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), nötrofil, lenfosit ve makrofajlar gibi bir çok hücre tipi tarafından aktive olan ve üretilen pleiotropik bir sitokindir. TNF- $\alpha$  çeşitli mekanizmalarla glutatyon (GSH) üretimini azaltan ve böylece oksidatif stres oluşumuna ortam hazırlayan bir major proenflamatuar sitokindir. Endometriozisde bu GSH bozuklukları ve artmış TNF- $\alpha$  üretimi, kadın üreme sisteminde aktif olabilir. Endometriozise bağlı infertiliteyi araştıran bir in vitro çalışmada TNF- $\alpha$  ile inkübasyonu sonrası spermatozoa kalitesinin doz ve zamana bağımlı olarak azaldığı gösterilmiştir (42).

TNF- $\alpha$  etkileri: Th hücrelerinin aktivasyonu, IL-1 ile birlikte metalloproteinlerinin düzenlenmesi, IL-1 ve IL-6 ile birlikte anjiyogenik ve sitotoksik etkilerin uyarılması, nötrofillerin çağırılması ve endotelial hücrelere nötrofil adezyonunun uyarılması ile IL-1, oksidanlar ve PG E2 üretimidir (43,44). TNF- $\alpha$  sekresyonu IL-1 ve bakteriyel endotoksinlerce uyarılmaktadır (44). IL-8 aracılığı ile TNF- $\alpha$ 'nın endometriotik hücrelerin büyümesini desteklediği bilinmektedir (45). Yüksek peritoneal sıvı TNF- $\alpha$  düzeyleri endometriozis ile ilişkilidir ve bu ilişki idiyopatik infertilitesi olan kadınlar veya sağlıklı kadınlarda yoktur (44,46-49). Endometriozis olgularının peritoneal sıvısında TNF- $\alpha$  reseptör (TNFR) konsantrasyonları da (hem sTNFR-1 hem de sTNFR-2) daha yüksek bulunmuştur (44). TNF- $\alpha$  hastalığın evresi veya şiddeti ile alakalı değildir (50). Fakat Japonya'dan bir çalışmada şiddetli endometriozis olgularında TNF- $\alpha$  geninin promoter bölgesindeki TNF- $\alpha$  1031c polimorfizm sıklığı daha düşük tespit edilmiştir ve polimorfizmin protektif bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (51). IL-6 ile birlikte peritoneal sıvıdaki TNF- $\alpha$ , Bedaiwy ve ark. tarafından, hastalıklı veya hastaliksız bireylerin teşhisi için hem duyarlı hem de spesifik bir belirteç olarak gösterilmiştir: 15 pg/ml düzeyinde sensitivite %100, spesifisite %89; 20 pg/ml düzeyinde sensitivite %96, spesifisite %95 olarak bildirilmiştir (50).

## İTERLÖKİN 6 (IL-6)

IL-6 sadece sitokin sekresyonunu regüle etmeyip aynı zamanda implantasyon olaylarında ve endometrial hücre büyümesinin regülasyonunda da önemli rol oynamaktadır (43). IL-6 monositlerde, makrofajlarda, endotelial hücrelerde, vasküler düz kas hücrelerinde, endometrial epitelyal stromal hücrelerde üretilmektedir (52). IL-6 ve diğer enflamatuar sitokinlerin peritoneal endometriozise katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (53).

Sharpe-Timms ve ark.'nın bir çalışmasında IL-6 ve endometriozis arasındaki ilişki araştırılmıştır. Endometriotik doku pek çok proteini sentezleyip salgılayan biyokimyasal olarak aktif bir dokudur. Endometriozis proteinleri (Endo), özellikle Endo-I en çok ilgilenilen proteinler olup maksimal ekspresyonu için IL-6 gereken özellikli bir haptoglobulin formudur. Haptoglobulin (Hp) ağırlıklı olarak enflamasyon veya hasara cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenmektedir, fakat endometriotik lezyonlar gibi diğer bazı dokuların da Hp sentezlediği gösterilmiştir (54-63). Endo-I'in hepatik Hp'den farkı, glikolize formda salgılanıyor olmasıdır (55). Protein glikolizasyonundaki değişim fagositik süreci başlatmakta ve Endo-I'in peritoneal makrofajlara bağlanmasını sağlamaktadır, böylece endometriozis olgularında görülen immun cevabı başlatmaktadır (64). Peritoneal makrofajlara bağlandığında Endo-I yapışkanlığı engelleyerek makrofajların fagositik kapasitesini bloke etmektedir. Değişen makrofaj fonksiyonu IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi enflamatuar medyatörlerin üretimini sağlamaktadır (65-67). Bu sitokinler de Endo-I ekspresyonunu artırma görevi yapmakta olup böylelikle IL-6 ve endometriotik haptoglobulin arasında pozitif bir döngü oluşmaktadır (68). Peritoneal sıvıdaki IL-1, IL-6 üretimini uyarmakta böylece IL-6'nın enflamatuar etkisini şiddetlendirmektedir (44). Peritoneal sıvıda IL-6 konsantrasyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endometriozis olgularında anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (69). Dolayısıyla hastalıklı ve hastaliksız kadınları ayırt etmek için yüksek spesifisite (%67) ve sensitivite (%90) ile kullanılabilir (50). IL-6 düzeyleri fazla sayıda implantları olan kadınlarda da anlamlı düzeyde daha yüksektir (70). IL-6, hem ektoik hem de ötopik endometrium tarafından üretildiğinden endometriozis olgularının serumunda da IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur (71). Ancak serum düzeylerinin hastalığın öngörülmesinde bağımsız olarak kullanılmasının kısıtlı değeri vardır (72).

## ENDOMETRİOZİSDE LEPTİN'İN ROLÜ

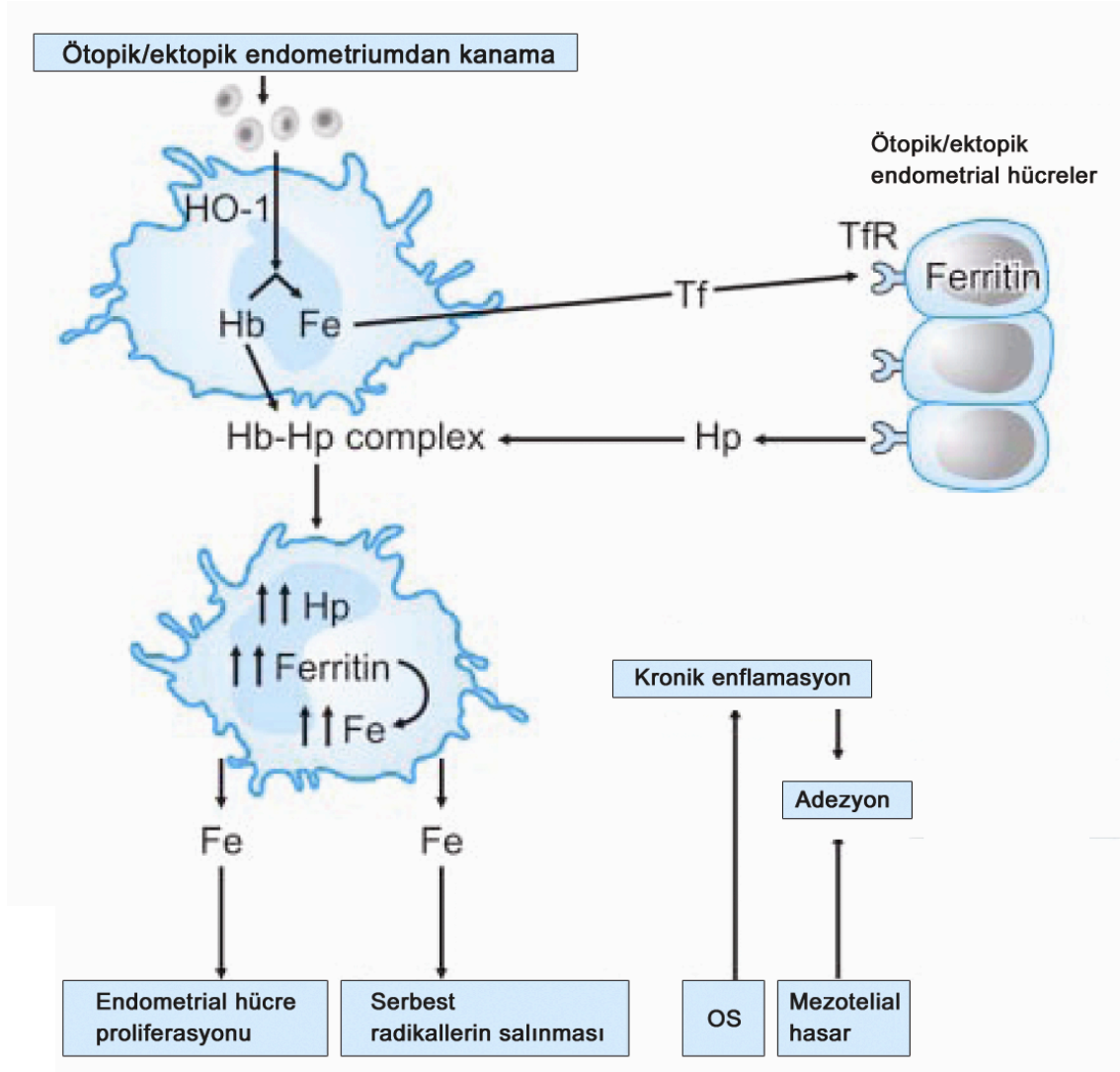
Leptin, hücre büyümesi ve maturasyonundaki rolünden dolayı sınıf I sitokin olarak değerlendirilmektedir (73). Asıl yağ dokusunda üretilmekle birlikte insan overyan folikülleri (granüloza ve kümülüs hücreleri), plasenta, mide ve iskelet kasında da üretimi söz konusudur. Leptin reseptörleri endotelial hücreler, T hücreleri ve endometrium gibi pek çok dokuda bulunmaktadır (74-76). Leptin ekspresyonu testosteron ile inhibe olmakta overyan sex steroidleri ile artmaktadır (77).

Leptin, yiyecek alımının düzenlenmesine yardımcı olmakta ve enerji dengesi ile hematopoezde rol oynamaktadır. Fakat peritoneal sıvı leptin düzeyleri, evre III-IV endometriozis ve kronik pelvik ağrı ile pozitif korele bulunmuştur (72,73). Ancak leptin düzeyleri ile endometriozise bağlı infertilite ve overyan endometriozis arasında korelasyon bulunmamıştır (72,73). Bu durum için olası açıklama olarak leptinin peritoneal endometriozisde periton sıvısına rahatlıkla difüze olmasına rağmen overdeki endometrioma olgularında kistik sıvı içerisinde hapsolmesi ileri sürülmüştür (78). Leptin VEGF'yi artırarak neoanjiyogenik aktiviteyi geliştirmektedir (79). Bu sitokin, matrix metalloproteinaz, bcl2 ve interselüler adezyon molekül ekspresyonunu artırarak ektopik endometriotik stromal hücrelerin ekstraselüler matrikse invazyonunu sağlamaktadır (77). Leptin enflamatuar cevabın akut fazı esnasında üretilmektedir ve sistemik enflamasyon ile ateş anında CRP ve IL-1 beta gibi davranmaktadır (80). Ayrıca akut enfeksiyon ve sepsise cevap olarak leptin düzeyleri anlamlı olarak artmaktadır ve leptinin CD4+ T hücre lenfosit proliferasyonu, makrofaj fagositozu ve IL-1 ile TNF- $\alpha$  (her ikisi de enflamatuar sitokin) sekresyonunu uyarıcı etkisi vardır (77). Hipoksinin indüklediği faktör-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) ile IL-1 $\beta$  ve prostaglandinler gibi proenflamatuar sitokinler peritoneal kavitedeki hipoksik strese (<%1 O<sub>2</sub>) bağlı olarak ektopik endometriotik stromal hücrelerde leptin düzeylerini arttırmaktadır (81).

## SONUÇ

Artan serbest radikal üretimi ve/veya azalan antioksidan düzeyleri sonucu oluşan oksidatif stres, endometriozis patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır. Serbest radikal fazlalığı ile bu durumun patofizyolojisi arasındaki ilişkinin bir neden-sonuç ilişkisi mi yoksa geçici mi olduğu çalışmalarla gösterilmelidir. Buna rağmen endometriozisin önlenmesi ve tedavisinde antioksidan ajanların rolünün araştırılması uygun olacaktır. Bu ajanlar lezyonların düzeltilmesine, semptomların şiddetinin azaltılmasına ve daha sonradan gelişebilecek komplikasyonların azaltılmasına yardımcı olabilirler. Bu nedenle, serum ve peritoneal sıvıda oksidatif stres belirteçlerinin veya IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-1 $\beta$  ve PON-1 gibi değişmiş immün fonksiyon belirteçlerinin hastalığın tanısında ve şiddetinin değerlendirilmesinde invaziv olmayan bir seçenek olarak tanımlanması önemlidir, fakat hala araştırma safhasındadır. Ayrıca aşırı demir yükü epitelyal hücre proliferasyonunu artırarak endometriozis gelişimine katkıda bulunmaktadır ve lezyon büyümesini engellemede DFO'nun oynadığı rol heyecan verici yeni bir araştırma konusudur.

## LİTERATÜR



**Şekil 5-1.** Endometriozisdeki kronik enflamasyon ve yapışıklıklar. Ötopik ve ektopik endometriümdaki kanama periton boşluğuna eritrositlerin dökülmesine neden olur. Peritondaki makrofajlar eritrositleri fagositoz yolu ile temizler. HO-1 eritrositlerdeki Hb bileşenini metabolize eder ve sonrasında demir (Fe) ortaya çıkar. Fe, Tf ile taşınarak ötopik ve ektopik endometrial hücrelerdeki TfR'ye bağlanır. Bağlanması ile birlikte ferritin ile bütünleşir. Ötopik ve ektopik endometrial hücreler Hp sentezler. Hb peritoneal makrofajlardan salınarak Hp ile birleşir ve Hb-Hp kompleksi oluştururlar. Makrofajlar sature olmak için Hb-Hp kompleksini fagosite ederler, böylece peritondaki koruyucu mekanizma zarar görür, sonuç olarak Hp, ferritin ve Fe düzeylerinde artış olur. Takiben sature olmuş makrofajlardan salınan Fe kronik enflamasyona ve oksidatif strese, nihai olarak da yapışıklıklara yol açar. HO-1: heme oxygenase-1; Hb: hemoglobin; Fe: demir; Tf: transferrin; TfR: transferrin reseptörü; Hp: Haptoglobin; Hb-Hp kompleksi: hemoglobin-haptoglobin kompleksi; OS: oksidatif stres.

## Kaynaklar

1. Eltabbakh GH, Bower NA. Laparoscopic surgery in endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2008;60:323-30.
2. Falcone T, Mascha E. The elusive diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril.* 2003;80:886-88.
3. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30:41-61.
4. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004;364:1789-99.
5. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64:151-54.
6. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod.* 2006;21:1839-45.
7. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Lauweryns JM, Koninckx PR. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (*Papio cynocephalus* and *Papio anubis*). *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:125-34.
8. Te LR, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1950;60:1147-73.
9. Mungyer G, Willemsen WN, Rolland R, Vemer HM, Ramaekers FC, Jap PH, et al. Cell of the mucous membrane of the female genital tract in culture: a comparative study with regard to the histogenesis of endometriosis. *In Vitro Cell Dev Biol.* 1987;23:111-17.
10. Park JK, Song M, Dominguez CE, Walter MF, Santanam N, Parthasarathy S, et al. Glycodelin mediates the increase in vascular endothelial growth factor in response to oxidative stress in the endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:1772-77.
11. Szczepanska M, Kozlik J, Skrzypczak J, Mikolajczyk M. Oxidative stress may be a piece in the endometriosis puzzle. *Fertil Steril.* 2003;79:1288-93.
12. Agarwal A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2004;9:338-47.
13. Alpay Z, Saed GM, Diamond MP. Female infertility and free radicals: potential role in adhesions and endometriosis. *J Soc Gynecol Investig.* 2006;13:390-98.
14. Shanti A, Santanam N, Morales AJ, Parthasarathy S, Murphy AA. Autoantibodies to markers of oxidative stress are elevated in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 1999;71:1115-18.
15. Arumugam K, Dip YC. Endometriosis and infertility: the role of exogenous lipid peroxides in the peritoneal fluid. *Fertil Steril.* 1995;63:198-99.
16. Wang Y, Sharma RK, Falcone T, Goldberg J, Agarwal A. Importance of reactive oxygen species in the peritoneal fluid of women with endometriosis or idiopathic infertility. *Fertil Steril.* 1997;68:826-30.
17. Polak G, Koziol-Montewka M, Niedzwiedek J, Tarkowski R, Sidor-Wojtowicz A, Kotarski J. [Lipid peroxides, tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interferon gamma (IFN-gamma) in peritoneal fluid from infertile women with minimal and mild endometriosis]. *Ginekol Pol.* 2001;72:422-26.
18. Ho HN, Wu MY, Chen SU, Chao KH, Chen CD, Yang YS. Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1997;12:2810-15.
19. Mier-Cabrera J, Genera-Garcia M, De la Jara-Diaz J, Perichart-Perera O, Vadillo-Ortega F, Hernandez-Guerrero C. Effect of vitamins C and E supplementation on peripheral oxidative stress markers and pregnancy rate in women with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100:252-56.
20. Wu Y, Kajdacsy-Balla A, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Jailwala P, et al. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium. *Endocrinology.* 2006;147:232-46.
21. Defrere S, Donnez J, Moulin P, Befahy P, Gonzalez-Ramos R, Lousse JC, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in human endometrial stromal and epithelial cells is regulated by interferon-gamma but not iron. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65:145-54.
22. Sikka SC. Role of oxidative stress and antioxidants in andrology and assisted reproductive technology. *J Androl.* 2004;25:5-18.
23. Gupta S, Agarwal A, Krajcir N, Alvarez JG. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2006;13:126-34.
24. Zeller JM, Henig I, Radwanska E, Dmowski WP. Enhancement of human monocyte and peritoneal macrophage chemiluminescence activities in women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1987;13:78-82.
25. Gupta S, Agarwal A, Agarwal R, Loret de Mola JR. Impact of ovarian endometrioma on assisted reproduction outcomes. *Reprod Biomed Online.* 2006;13:349-60.
26. Murphy AA, Santanam N, Parthasarathy S. Endometriosis: a disease of oxidative stress? *Semin Reprod Endocrinol.* 1998;16:263-73.
27. Foyoz N, Berkkanoglu M, Arici A, Kwintkiewicz J, Izquierdo D, Duleba AJ. Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells. *Fertil Steril.* 2004;82 Suppl 3: 1019-22.
28. Verit FF, Erel O, Celik N. Serum paraoxonase-1 activity in women with endometriosis and its relationship with the stage of the disease. *Hum Reprod.* 2008 ;23:100-04.
29. Reubinoff B, Shushan A. Preimplantation diagnosis in older patients, To biopsy or not to biopsy? *Hum Reprod.* 1996;11:2071-75.
30. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77:861-70.
31. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update.* 2002;8:84-88.
32. Defrere S, Van Langendonck A, Vaesen S, Jouret M, Gonzalez Ramos R, Gonzalez D, et al. Iron overload enhances epithelial cell proliferation in endometriotic lesions induced in a murine model. *Hum Reprod.* 2006;21:2810-16.

33. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Eggermont J, Donnez J. Characterization of iron deposition in endometriotic lesions induced in the nude mouse model. *Hum Reprod.* 2004;19:1265-71.
34. Mizuuchi H, Kudo R, Tamura H, Tsukahara K, Tsumura N, Kumai K, et al. Identification of transferrin receptor in cervical and endometrial tissues. *Gynecol Oncol.* 1988;31:292-300.
35. Arumugam K, Yip YC. De novo formation of adhesions in endometriosis: the role of iron and free radical reactions. *Fertil Steril.* 1995;64:62-64.
36. Demir AY, Demol H, Puype M, de Goeij AF, Dunselman GA, Herrler A, et al. Proteome analysis of human mesothelial cells during epithelial to mesenchymal transitions induced by shed menstrual effluent. *Proteomics.* 2004;4:2608-23.
37. Hippeli S, Elstner EF. Transition metal ion-catalyzed oxygen activation during pathogenic processes. *FEBS Lett.* 1999;443:1-7.
38. Dalton TP, Shertzer HG, Puga A. Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1999;39:67-101.
39. Viatour P, Merville MP, Bours V, Chariot A. Phosphorylation of NF-kappaB and I-kappaB proteins: implications in cancer and inflammation. *Trends Biochem Sci.* 2005; 30(1):43-52.
40. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75:1-10.
41. Lousse JC, Defrere S, Van Langendonck A, Gras J, Gonzalez-Ramos R, Colette S, et al. Iron storage is significantly increased in peritoneal macrophages of endometriosis patients and correlates with iron overload in peritoneal fluid. *Fertil Steril.* 2008
42. Said TM, Agarwal A, Falcone T, Sharma RK, Bedaiwy MA, Li L. Infliximab may reverse the toxic effects induced by tumor necrosis factor alpha in human spermatozoa: an in vitro model. *Fertil Steril.* 2005;83:1665-73.
43. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelas C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006;32:162-70.
44. Gupta S, Agarwal A, Sekhon L, Krajcir N, Cocuzza M, Falcone T. Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis: potential use as diagnostic markers. *Minerva Ginecol.* 2006;58:527-51.
45. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikawa M, et al. Tumor necrosis factor-alpha promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:824-29.
46. Eisermann J, Gast M, Pineda J, Odem RR, Collins JL. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril.* 1988;50:573-79.
47. Overton C, Fernandez-Shaw S, Hicks B, Barlow D, Starkey P. Peritoneal fluid cytokines and the relationship with endometriosis and pain. *Hum Reprod.* 1996 ;11:380-86.
48. Taketani Y, Kuo TM, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:265-70.
49. Mori H, Sawairi M, Nakagawa M, Itoh N, Wada K, Tamaya T. Peritoneal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. *Am J Reprod Immunol.* 1991;26:62-67.
50. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod.* 2002;17:426-31.
51. Asghar T, Yoshida S, Kennedy S, Negoro K, Zhuo W, Hamana S, et al. The tumor necrosis factor-alpha promoter -1031C polymorphism is associated with decreased risk of endometriosis in a Japanese population. *Hum Reprod.* 2004;19:2509-14.
52. Laird SM, Li TC, Bolton AE. The production of placental protein 14 and interleukin 6 by human endometrial cells in culture. *Hum Reprod.* 1993;6:793-98.
53. Rier SE, Zarmakoupi PN, Hu X, Becker JL. 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;80:1431-37.
54. Pos O, van Dijk W, Ladiges N, Linthorst C, Sala M, van Tiel D, et al. Glycosylation of four acute-phase glycoproteins secreted by rat liver cells in vivo and in vitro. Effects of inflammation and dexamethasone. *Eur J Cell Biol.* 1988;46:121-28.
55. Sharpe-Timms KL, Piva M, Ricke EA, Surewicz K, Zhang YL, Zimmer RL. Endometriotic lesions synthesize and secrete a haptoglobin-like protein. *Biol Reprod.* 1998;58:988-94.
56. Pelletier N, Boudreau F, Yu SJ, Zannoni S, Boulanger V, Asselin C. Activation of haptoglobin gene expression by cAMP involves CCAAT/enhancer-binding protein isoforms in intestinal epithelial cells. *FEBS Lett.* 1998;439:275-80.
57. D'Armiento J, Dalal SS, Chada K. Tissue, temporal and inducible expression pattern of haptoglobin in mice. *Gene.* 1997;195:19-27.
58. Olson GE, Winfrey VP, Matrisian PE, Melner MH, Hoffman LH. Specific expression of haptoglobin mRNA in implantation-stage rabbit uterine epithelium. *J Endocrinol.* 1997;152:69-80.
59. O'Bryan MK, Grima J, Mruk D, Cheng CY. Haptoglobin is a Sertoli cell product in the rat seminiferous epithelium: its purification and regulation. *J Androl.* 1997;18:637-45.
60. Hoffman LH, Winfrey VP, Blaeuer GL, Olson GE. A haptoglobin-like glycoprotein is produced by implantation-stage rabbit endometrium. *Biol Reprod.* 1996;55:176-84.
61. Kliffen M, de Jong PT, Luiders TM. Protein analysis of human maculae in relation to age-related maculopathy. *Lab Invest.* 1995;73:267-72.
62. Friedrichs WE, Navarajo-Ashbaugh AL, Bowman BH, Yang F. Expression and inflammatory regulation of haptoglobin gene in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1995;209:250-56.
63. Yang F, Friedrichs WE, Navarajo-Ashbaugh AL, deGraffenried LA, Bowman BH, Coalson JJ. Cell type-specific and inflammatory-induced expression of haptoglobin gene in lung. *Lab Invest.* 1995;73:433-40.
64. Aderem A, Underhill DM. Mechanisms of phagocytosis in macrophages. *Annu Rev Immunol.* 1999;17:593-623.



65. Oh SK, Ross S, Walker J, Zeisel S. Role of a SER immune suppressor in immune surveillance. *Immunology*. 1988;64:73-79.
66. Yong K, Khwaja A. Leucocyte cellular adhesion molecules. *Blood Rev*. 1990;4:211-25.
67. Fan ST, Edgington TS. Integrin regulation of leukocyte inflammatory functions. CD11b/CD18 enhancement of the tumor necrosis factor-alpha responses of monocytes. *J Immunol*. 1993;150:2972-80.
68. Piva M, Horowitz GM, Sharpe-Timms KL. Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrial-peritoneal interaction in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:2553-61.
69. Punnonen J, Teisala K, Ranta H, Bennett B, Punnonen R. Increased levels of interleukin-6 and interleukin-10 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174:1522-26.
70. Mahnke JL, Dawood MY, Huang JC. Vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2000;73:166-70.
71. Seeber B, Sammel MD, Fan X, Gerton GL, Shaunik A, Chittams J, et al. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertil Steril*. 2008;89:1073-81.
72. Bedaiwy MA, Falcone T, Goldberg JM, Sharma RK, Nelson DR, Agarwal A. Peritoneal fluid leptin is associated with chronic pelvic pain but not infertility in endometriosis patients. *Hum Reprod*. 2006;21:788-91.
73. Wertel I, Gogacz M, Polak G, Jakowicki J, Kotarski J. Leptin is not involved in the pathophysiology of endometriosis-related infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;119:206-09.
74. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garcia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa WC, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*. 1998;281:1683-86.
75. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 1998;394:897-901.
76. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1946-50.
77. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med*. 2004;82:4-11.
78. De Placido G, Alviggi C, Carravetta C, Pisaturo ML, Sanna V, Wilding M, et al. The peritoneal fluid concentration of leptin is increased in women with peritoneal but not ovarian endometriosis. *Hum Reprod*. 2001;16:1251-54.
79. Styer AK, Sullivan BT, Puder M, Arsenaault D, Petrozza JC, Serikawa T, et al. Ablation of leptin signaling disrupts the establishment, development, and maintenance of endometriosis-like lesions in a murine model. *Endocrinology*. 2008;149:506-14.
80. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2483-87.
81. Wu MH, Chen KF, Lin SC, Lgu CW, Tsai SJ. Aberrant expression of leptin in human endometriotic stromal cells is induced by elevated levels of hypoxia inducible factor-1alpha. *Am J Pathol*. 2007;170:590-98.

# Bölüm 6

## Genetik ve Endometriozis

Çeviri: Barış Ata

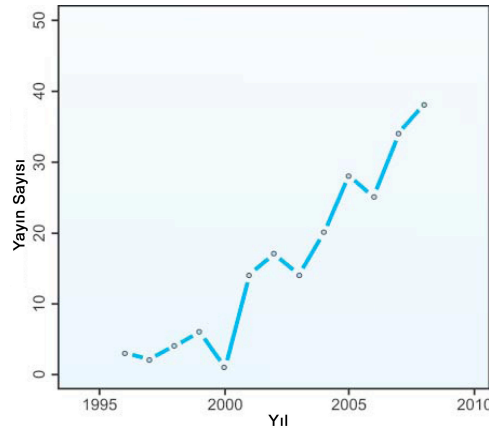
### ÖZET

*Endometriozise predispozisyon oluşturan DNA varyantlarının ve yatkınlığa neden olan genlerinin belirlenmesi giderek daha çok ilgi çekmektedir. Ancak, çok yavaş yol kat edilmektedir. Bu bölümde, yatkınlık oluşturan genlerin belirlenmesi çabalarının arkasındaki dayanaklardan ve varsayımlardan bahsederek, endometrioziste genotip-fenotip ilişkisinin karmaşıklığını ortaya koyacak ve endometriozis ile ilgili genetik araştırmaların durumunu tartışacağım.*

### GİRİŞ

Amerika Üreme Tıbbı Birliği'nin ( American Society of Reproductive Medicine- ASRM) 2002'de Seattle'da yapılan yıllık toplantısında yaklaşık beş yıl içerisinde endometriozise yatkınlık oluşturan en az bir adet genin belirleneceği öne sürülerek oldukça iddialı bir öngöründe bulunulmuştu. Aradan hızla geçen yedi yıla rağmen şu ana kadar ne tek bir gen belirlenebildi ne de bir gen belirlemeye yaklaşıldı. Gerçekleşemeyen bu öngörü insana Niels Bohr'un ünlü sözünü hatırlatmaktadır: "Öngöründe bulunmak çok zordur, özellikle geleceğe dair olduğunda".

Geleceği tahmin etmenin zorluğu bir yana, böyle karmaşık bir hastalığa dair bir öngörünün neden gerçekleşmediği kadar, geçde olsa gerçekleşip gerçekleşmeyeceği de merak konusudur. Endometriozis etiyolojisi bile tam anlaşılammış bir hastalıktır. Etkinliği yüksek ve yan etkileri az olan yeni bir tedaviye şiddetle ihtiyaç vardır. Gerçekten de, kadınlarda endometriozise predispozisyon oluşturan gen varyantları veya genler giderek daha çok ilgi çekmektedir. PubMed'de "endometriosis" ve "polymorphism" kelimeleriyle yapılan bir aramada, endometriozis ve GTSM1 polimorfizmi arasındaki ilişkiyi bildiren ilk çalışmanın<sup>1</sup> yayınlandığı 1996 yılından bu yana yayın sayısının neredeyse katlanarak arttığı görülmektedir (Şekil 6-1).



**Şekil 6-1:** Endometriozis ve polimorfizmler ile ilgili yayınlardaki artış. 2008'deki yayın sayısı, 2008 yılının ilk altı ayında PubMed'de indekslenen yazıların sayısı ikiye çarpılarak tahmin edilmiştir.

O günden bu yana endometriozise yatkınlık yaratan genlerin belirlenmesinde herhangi bir ilerleme kaydedilmiş midir? Endometriozisle ilgili genetik araştırmalar ümit verdiği kadar endometriozisin patogenezinin anlaşılmasına katkıda bulunmuş mudur? Başarısız öngörünün gerçekleşmesine engel olan nedir? Endometriozis araştırmalarında genetiğin yeri nedir? Bu konular, çok aşıkır şekilde endometriozis araştırmasında çok önemlidir. Bu bölümde, bu konuları tekrar gözden geçireceğim.

## ENDOMETRİOZİSE YATKINLIK YARATAN GENLERİN BELİRLENMESİNİN CAZİBESİ

Endometriozisin poligenik bir hastalık olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle kadınlarda endometriozise predispozisyon yaratan genlerin veya genetik varyantların genetik bağlantı ve ilişkilendirme çalışmalarıyla belirlenebilmesi gerekir.<sup>2</sup> Majör bir gen veya gen grubu bir kez belirlendikten sonra fonksiyonlarının ortaya çıkartılması sadece genotip – fenotip etkileşiminin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmakla kalmayacak, teorik olarak spesifik tedavilerin ve/veya önleyici yöntemlerin geliştirilmesini ve endometriozis gelişimi için yüksek risk taşıyan kadınların belirlenmesini kolaylaştıracaktır.<sup>2</sup> Belirli genotip ve çevresel etken kombinasyonları bir kez belirlendikten sonra, hastalığın gelişimini önlemek için yüksek riskli gruplara veya bireylere yaşam tarzı değişiklikleri gibi müdahalelerde bulunmak mümkün olacaktır.<sup>3</sup>

Endometriozise yatkınlık oluşturan genlerin belirlenmesi için dikkatli bir çalışma tasarımı, hassas genotip tayini, detaylı istatistiksel analiz yöntemleri<sup>4</sup> ve büyük miktarda kaynak gerekli olsa da olay aslında teorik olarak zor değildir. Bağlantı çalışmalarıyla, soyağacı verilerinde endometriozisle bağlantılı olduğu varsayılan genler ile fiziksel olarak ilişkilendirilen DNA markerleri kullanılarak söz konusu genler belirlenebilir.<sup>5</sup> Diğer yandan ilişkilendirme çalışmalarıyla, genetik varyantlar ile fenotipik farklılıklar arasındaki korelasyon, popölasyon ölçeğinde belirlenerek söz konusu genler belirlenebilir.<sup>6</sup> Bunun için vakalar ve kontroller arasında genotipik frekans farklılıklarının belirlenmesi gerekir.

Genomik teknolojiadaki hızlı gelişmeler sayesinde genotipleme hızı ve verimliliği artarken, örnek başına genotipleme maliyeti önemli oranda azalmıştır. Bütün bunlar, teorinin basitliğiyle bir araya geldiğinde, ve bu araştırmaların olası getirisi düşünöldüğünde endometriozisin genetik incelemesi endometriozis araştırmalarının yavaşığından hayal kırıklığına uğramış olan bir çok araştırmacıya çekici gelmektedir.

### Gerçek Durum Nedir? Kuru gürültü mü?

Teorinin basitliği mevcut teknolojilerle bir araya geldiğinde endometriozise yatkınlık yaratan genlerin belirlenmesine duyulan ilgi ve heyecan alevlenmiştir. 2002'de yapılan başarısız öngörünün arkasında da aynı faktörler vardır.

Ancak hem bağlantı hem de ilişki çalışmalarının başarı veya başarısızlığı, üzerinde çalışılan hastalığın, genetik veya daha kesin bir ifadeyle *kalıtsal* bir bileşeni olduğu varsayımına dayanmaktadır. Özellikle insanlar gibi karışık üreyen popölasyonlarda, endometriozis gibi hem genlerin hem de çevresel faktörlerin rol oynadığı komplike hastalığa yatkınlık oluşturan herhangi bir geni belirlemeden önce hastalığın kalıtsal bileşeni olduğunu, makul şüphenin ötesinde gösterebilmek hiç de kolay değildir.

İstatistiksel modeller kullanılan bazı çalışmalarda, belirli bir hastalık için, hastalık fenotipindeki varyasyonun belirli bir oranının genetik bileşenlere, kalanının da çevresel faktörlere bağlı olduğu iddialı şekilde öne sürölmüş olsa da bu iddiaların pratikte geçerliliği tartışmalıdır. Kullanılan istatistiksel modeller sıklıkla kontrol edilmemiş veya gerçeklikten uzak varsayımlara dayanmaktadır. Örnek olarak, gen-çevre etkileşiminin hiç bulunmadığı varsayılmaktadır. Aslında gerçekten de gen ve çevrenin artımsal veya çarpımsal şekilde, zamandan bağımsız olarak etkileşmesini zorunlu kılan bir tabiat kanunu yoktur.

Di ve Guo, endometriozis ile ilgili ailesel ve genetik epidemiyolojik çalışmaların kusurlarını sıraladıktan sonra, endometriozisin kalıtsal bir bileşeni olduğu tezini destekleyen kanıtların gücünü sorgulamışlardır.<sup>7</sup> Meta-analizlerde `risk tahmin`lerinin olduğundan yüksek bulunma eğilimi olmasına rağmen,<sup>11</sup> dioksin detoksifikasyon enzimleri, seks steroidlerinin sentezinde rol oynayan enzimler ve seks steroidi reseptörlerini kodlayan genlerdeki bazı polimorfizmler ile endometriozis arasındaki ilişkiyi değerlendiren üç meta-analizde de herhangi

bir ilişki ortaya koyulamamış olması sürpriz değildir.<sup>8-10</sup> Endometriozisle ilgili genetik ilişkilendirme çalışmaları üzerine yakın zamanda yapılan bir derlemede, belirli genetik polimorfizmlerin endometriozis riskinde artışla ilişkili olduğuna dair çok az kanıt bulunabilmiştir.<sup>12</sup> Gerçekten de, PubMed'deki yayınlar dikkatle gözden geçirildiğinde endometriozisle pozitif ilişkili olduğu bildirilen herhangi bir polimorfizmle ilgili er ya da geç bir veya daha çok negatif çalışma yayınlandığı görülebilir. Çelişkili sonuçlar endometriozis konusunda yapılan genetik ilişkilendirme çalışmalarının belirleyici bir özelliği haline gelmiştir.

Endometriyozis gibi karmaşık hastalıklara dair bağlantılandırma ve ilişkilendirme çalışmalarının sonuçlarının tekrarlanabilirliğinin düşüklüğünün ciddi ve süregelen bir sorun olduğu bilinmektedir.<sup>13-16</sup> Bu nedenle, bütün tartışmalara rağmen, endometriozisin patogenezi hala aydınlatılabilmemiş değildir.

Durum nedir? Bu sorunlar başarıya giden yolda sadece küçük engeller mi, yoksa daha ciddi sorunlardan oluşan bir buzdağının tepesi midir?

### **Ailesel birikim, Kalıtılabilirlik ve Endometriozis Genetiği: Bir Olgu İncelemesi**

Di ve Guo'nun işaret ettiği gibi endometriozisin kalıtsal bir bileşeni olduğuna dair kanıtlar pek de güçlü değildir.<sup>7</sup> Bu bölümde yakın zamanda yayınlanan tipik bir aile incelemesini irdeleyerek endometriozisin kalıtsal bir bileşeninin varlığını ortaya koymanın zorluklarını vurgulayacağım.

Kashima ve arkadaşları, 'endometriozise ailesel bir eğilim bulunduğunu ve endometriozis patogenezinde genetik bir faktörün rol oynadığını düşündüren' bir çalışma yayınladılar.<sup>17</sup> Yapılan şey tam olarak 'endometriozisli 339 hastanın kız kardeşlerinde endometriozis bulunup bulunmadığının sorgulanması'ydı. Kontrol grubu olarak da 284 'endometriozis hikayesi olmayan sağlıklı fertil kadına aynı sorular sorulmuştu. 339 vakanın 198'inin toplamda 251 kız kardeşi vardı ve bunların 22'sinde (%8.8) endometriozis mevcuttu. Diğer yanda, kontrol grubundaki kadınların 262 kız kardeşinin sadece 4'ünde (%1.5) endometriozis bulunmuştu. Sonuç olarak endometriozisli hastaların kız kardeşlerinde endometriozis varlığı için rölatif risk 5.7 olarak hesaplanmıştı. Yazarlar bu bulgunun endometriozisin patogenezinde genetik bir faktörün varlığını desteklediği görüşüne varmışlardı.<sup>17</sup>

Sonuçlar kesinlikle ilginç olmakla beraber, yakından bakıldığında kontrol grubunun uygun şekilde seçilmediği düşünülebilir. Olgular, kontrollerden bir jenerasyon daha gençtir (ortalama yaş 32.3 yıl'a karşın 56.3 yıl; 24 yıl fark). Endometriozis prevalansı tüm dünyada giderek artmaktadır,<sup>18</sup> vakalar ve kontrollerin akrabaları arasındaki prevalans farkı, en azından kısmen, bu çalışmada yeterince kontrol edilmemiş olan kohort etkisine bağlanabilir.

Aslında, jenerasyonlar arası bu farkın bir sonuç olduğunu düşündüren işaretler bulunmaktadır. Her bir olgunun ortalama 251/339 = 0.74 kızkardeşi varken, kontrol grubundakilerin 262/284 = 0.92 kız kardeşi bulunmaktadır. Bu fark çok büyük olasılıkla Japonya'da ki azalan doğum hızını yansıtmaktadır. Yüksek doğurganlık ilk doğumun daha genç yaşta olmasıyla ve daha fazla çocuk sayısı ile ilişkilidir ve bu faktörlerin ikisinin de endometriozise karşı koruyucu olduğu bildirildiğinden<sup>19</sup> doğru kontroller seçilmiş görünmemektedir. Tüm kontrollerin doğurgan olması (doğum yapmış olması) bu görüşü daha da desteklemektedir. Dahası, benzer bir probleme sahip olan ve bu nedenle doktora başvurmuş olan akrabalara sahip semptomatik kadınların kendilerinin de doktora gitme olasılığı daha yüksek olduğundan, vakaların kız kardeşlerinde hastalık varlığı hakkında kontrollerden daha çok bilgiye sahip olduğu düşünülebilir. Bu durumda çalışmada yazarların yorumunu hakından fazla destekleyen ek sistematik hatalar bulunduğu söylenebilir.<sup>20</sup>

Endometriozisin ailesel birikim gösterdiği gerçek olsa bile, göz ardı edilen önemli bir nokta ailesel birikimin endometriozise yatkınlık oluşturan bir genin varlığına kanıt oluşturmadığıdır. Aksine, bu durum risk faktörlerinin ailesel birikimine de bağlı olabilir, çünkü risk faktörlerinin kümelenmesi de hastalık yükünde artışa neden olabilmektedir.<sup>21</sup> Daha genç menarş yaşının endometriozis için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>22</sup> Kızkardeşlerin menarş yaşları arasında yüksek korelasyon vardır.<sup>23</sup> Beden kütle indeksi, menstrual siklusun süresi ve

menstrual kanama miktarı da endometriozis için risk faktörü olarak bildirilmiştir ancak onlar da ailesel korelasyon gösterebilir.<sup>24</sup> Endometriozisten sorumlu olan genlerin ve çevresel faktörlerin hepsi değilse bile en azından büyük çoğunluğu belirlenmeden hastalığın kalıtsal bir bileşeni olduğu sonucuna varmak çok güçtür.

Kalıtsallık olabileceğini bildiren çalışmalar dikkatle incelenmelidir. Örneğin, endometriozis prevalansındaki değişkenliğin belirli bir oranda genetik bileşenlere bağlı olduğu sıklıkla ifade edilmektedir. Ancak, yayınlanmış tüm kalıtım tahminleri gen-çevre etkileşimini gözardı eden oldukça basit matematik modellere dayanmaktadır (hesaplamaları ve yorumlamayı kolaylaştırmak için).<sup>25</sup> Gen- çevre etkileşimi hesaba katıldığında bu modeller ya kullanılamaz, ya faydalı olamayacak kadar karmaşık hale gelir ya da henüz sahip olmadığımız verilerin kullanımını gerektirir hale gelmektedirler.

Moleküler düzeyde neredeyse tüm hastalıkların genetik olduğu, yani biyokimyasal ve patolojik değişikliklerle beraber sonuçta ortaya çıkan klinik tabloların genellikle genlerdeki yapısal veya fonksiyonel değişikliklerle ilişkili olduğunun altı çizilmelidir. Ancak bu yapısal (örn. genomik aberasyonlar) veya fonksiyonel (örn. ekspresyon) değişiklikler kalıtsal olmayabilir ve bu nedenle de haritalandırma ve ilişkilendirme çalışmalarına uygun değildir.

İleride endometriozis ile ilgili yapılacak genetik epidemiyolojik çalışmaların geçerli sonuçlar vermesi için doğru metodoloji kullanılmalıdır. Uygun kontroller seçilmeli, vakaların belirlenmesinde sistematik hatalar olmamalı, endometriozis risk faktörlerinin ailesel yığılımı hesaba katılmalıdır. Gen haritalandırma/ilişkilendirme çalışmaları oldukça pahalıdır, dikkatli tasarlanmış ve titizlikle yürütülmüş bir çalışma uzun vadede kafa karışıklığını giderecektir.

Bir fenotipin tamamen genetik olması mümkün olmasına rağmen, ona neden olan genlerin belirlenmesi imkansız olmasa bile pratikte çok zor olabilir. Bunun nedeni bir fenotipin birbirinden ayrı yerleşmiş birçok lokus tarafından belirlenmesidir. Her bir lokusun küçük bir bireysel etkisi bulunmasına rağmen hepsi beraber fenotipi ortaya çıkartan "poligen"i oluştururlar. Bu senaryo ilk olarak RA Fisher tarafından matematiksel olarak tanımlanmıştır. Eğer durum gerçekten böyleyse, akrabalar arasında mükemmel genetik korelasyon olsa bile, her bir lokusun belirlenmesi çok zor olacaktır.

#### **Genler ve endometriozis arasında nedensel bir ilişki var mıdır?**

Kalıtsal bir bileşenin endometriozis gelişiminde nedensel bir rolü olup olmadığı konusunda belirsizlik sürmektedir. Noble<sup>26</sup> tarafından belirtildiği gibi, gen kelimesi ilk kez, geçen yüzyılın başında daha DNA'nın yapısı aydınlatılmadan 50 yıl önce, William Johannsen tarafından kullanılmış olmasına rağmen, kavram bir süredir biliniyordu. Gen kavramı `neredeyse evrensel olarak genetik faktör (gen) ve karakter arasında birebir ilişki olduğu varsayımı'na dayanıyordu.<sup>27</sup> Bir başka ifadeyle, `gen` kelimesi bir fenotipin kalıtsal belirleyicilerinin *bütününe* atıfta bulunuyordu. O zamandan bu yana gen kavramı ve hatta tanımı, özellikle nedensellik bağlamında kullanıldığında,<sup>26</sup> dramatik şekilde değişmiştir.<sup>28</sup> Eğer, 'genler kalıtılabilir fenotiplerin nedeni olmak zorundadır çünkü tüm fenotipik değişkenliğin kalıtımı sadece ve sadece DNA dizilerine bağlıdır' görüşünde değilsek, başlangıçta düşünüldükleri şekliyle genler, DNA dizileriyle aynı şey değildirler.<sup>26</sup>

Detaylı deneylerin göstermiş olduğu gibi, türler arası klonların hiçbirisi erişkinliğe ulaşmamaktadır ki bu durum genomik DNA'nın ötesinde hücresel sistemin de gelişim açısından önemli olduğuna işaret etmektedir. Gerçekten de, ebeveynlerden çocuğa aktarılan tek şey DNA değildir, örneğin yumurta hücresinin sistemleri de transfer edilmektedir. Bu nedenle, bu bilgi transferi işlemlerinden DNA-dışı kalıtımı dışlamak yanlıştır. Genin hücrenin diğer sistemleri olmadan fonksiyon gördüğünü düşünmek mantıklı değildir.<sup>26</sup> Hatırlayınız ki insan genomunun %1.1'i eksonlar tarafından oluşturulurken, %24'ü intronlar, %75'i de genler arası DNA'dır.<sup>29</sup> Ayrıca çeşitli örüntü varyantları, multipl eksonlar ve intronlar vardır ve DNA kromozomların içerisinde değişik şekillerde katlanmaktadır. Tüm bunların sonucunda insan genomunun yapısı oldukça karmaşıktır ve bu yapı biyolojik aktivitenin, yani proteinlerin, `gerçek` nedenlerini kodlamanın ve aktarmanın verimli bir şekli olarak görülebilir.<sup>26</sup> Gerçekten de, hücredeki sistemler genomik kodu sadece düz bir şekilde okumamaktadır, epigenetik mekanizmalar genomun değişik örüntülerde işaretlenmesini ve ekspresyonunu sağlamaktadır.<sup>30</sup>

Bu nedenle endometriozise yatkınlık oluşturan genler aranırken nedenselliğin başka önemli kaynakları göz ardı ediliyor olabilir.

Genetik ilişkilendirme çalışmalarında vakalar ve kontroller arasında genotip sıklıkları arasında fark gösterilerek, fenotipik farklılıklarla genetik varyantlar arasında popülasyon ölçeğinde anlamlı korelasyon gözlenen genlerin endometriozise yatkınlık oluşturduğu iddia edilmektedir.<sup>6</sup> Ancak, bu farklar belirlenen gen(ler)in tüm fonksiyonlarını ortaya koyamamaktadır, çünkü gen(ler)in tüm etkilerinin ne olduğu konusunda çok az fikrimiz vardır. Ayrıca, birçok genetik modifikasyon tamponlandığından organizma düzeyinde fonksiyonel bağlantı fazla değildir.

Yüksek düzeydeki fonksiyonların (ağrı algısı veya kadınlarda fertilitate gibi) her biri için çok sayıda gen rol oynadığından ve bir fonksiyon düzeyinde rol oynayan genlerin aynı zamanda başka bir çok fonksiyonda da rol oynadığı (örneğin progesteron reseptörleri sadece uterusda eksprese olmamaktadır, meme ve beyinde de bulunur) göz önüne alındığında herhangi bir gen için gözlenen ilk fenotip – genotip korelasyonunun o genin tek fonksiyonu olduğu sonucuna varmak en azından prematür bir yorum olarak değerlendirilebilir, hatta o genin asıl fonksiyonu olduğu sonucuna bile varılamaz. Bu durumda eğer varsa bile endometriozise yatkınlık oluşturan bir genin belirlenmesinin faydası hakkında soru işaretleri oluşmaktadır.

Endometriozis gibi karmaşık hastalıklar için görünen manzara, muhtemel poligenik etkileşimden dolayı genlerin hastalığıdaki varyasyonun sadece bir küçük kısmını açıkladığıdır.<sup>11</sup> Sıklıkla, varsayılan 'hastalık genleri'nin allelleri nadiren belirlenmektedir ve düşük penetransa sahiptirler. Bu nedenle hastalığın oluşması için yeterli değildirler.<sup>11</sup>

#### **KOMPLİKE HASTALIKLAR: Moleküler ağların özellikleri**

Son yıllarda yapılan araştırmalar göstermiştir ki DNA'da ki değişiklikler belirli bir hastalıkla doğrudan ilişkili olmak zorunda değildir.<sup>31</sup> DNA varyantları ara basamak olarak değerlendirilebilecek moleküler fenotipler üzerinde etki gösterebilir, bu moleküler fenotipler de sonraki basamakta hastalık fenotipleri düzeyinde değişikliklere neden olabilirler.<sup>31</sup> Bu nedenle genotip – fenotip ilişkisinin başarılı bir şekilde ortaya koyulabilmesinin anahtarı, DNA varyantlarına yanıt olarak değişen moleküler fenotipleri belirlemektir. Moleküler fenotipler hastalık fenotipindeki değişikliklerle de bağlantılıdır. Bu da, sadece DNA varyantları tarafından doğrudan etkilenen yatkınlık genlerinin belirlenmesini ve geçerliliğini sağlamanın ötesinde, bu genlerin etkili olduğu moleküler ağları ve bu ağlardaki değişikliklerin hastalık fenotiplerinde nasıl değişikliğe neden olduğunu da anlamaya yarayacak bilgiler sağlayacaktır.<sup>31</sup>

Endometriozis gibi karmaşık hastalıkların basit bir şekilde gen mutasyonu veya genetik polimorfizm sonucu ortaya çıkmadığı konusunda giderek görüş birliği oluşmaktadır. Bu hastalıklar moleküler ağların komplike genetik lokuslar ve çevresel/yaşam tarzıyla ilgili faktörler tarafından *modülasyonu* sonucu oluşmaktadır.<sup>32</sup>

Hastalıklarla ilişkili DNA varyantları daha çok bir biyolojik sistemde genomik, epigenetik, transkripsiyonel, proteomik düzeyde ve/veya sinyal ağlarında hastalığa yatkınlığı artıracak değişimlere yol açan aberasyonlar gibi görülmelidir.<sup>33</sup> Gerçekten de büyük ölçekli gen ekspresyon çalışmalarında hem ektopik ve homolog ötopik endometriumda<sup>34</sup> hem de endometriozis olan ve olmayan kadınlarda<sup>35-37</sup> farklı şekilde eksprese olan çok sayıda gen belirlenmiştir. Farklı şekilde eksprese olan bu genler sıklıkla şaşırtıcı derecede komplike bir gen ağı oluşturmaktadır (Şekil 6-2).



**Şekil 6-2:** Ötopik ve ektopik endometriümda farklı eksprese edildiği tespit edilen 567 gen arasındaki şaşırtıcı derecede karmaşık bağlantılar. Buradaki 567 gen, Wu ve ark.<sup>34</sup> tarafından ötopik ve ektopik endometriümda farklı eksprese olduğu bildirilen ~900 genden isimlendirilmiş olanlardır. Bu ağ Dr. Jonathan Wren tarafından hazırlanmıştır. (j Wren, kişisel iletişim).

Belirlenen bu genlerin tümü endometriozis nedeni olmamakla beraber, endometriozise yatkınlık yaratan sadece birkaç majör gen bulunduğu da şüphelidir. Bu kadar komplike bir genetik ağ içerisinde yatkınlık yaratan majör genleri belirlemek şüphesiz ki çok zordur. Tüm majör genler belirlense bile olası tüm genotip kombinasyonlarının sayısı hastalığın yaşa olan bağımlılığı, gen – gen ve gen – çevre etkileşimleri bir yana bırakıldığında bile risk değerlendirmesini çok zorlaştıracaktır. Başka bir ifade ile endometriozis gelişimi için genetik risk şartlara bağlı olabilir, bu nedenle de kişiselleştirilmiş tıp uygulaması veya genotipe dayanan girişimler uygulamak mutlaka çok zor olacaktır.

İnsanlardaki tüm fonksiyonlar/fonksiyon bozuklukları etkileşim içerisindeki elemanlardan oluşan bir ağdan kaynaklanan sistemik olaylar olduğundan dolayı homoseksüelliğe veya endometriyozise yol açan sihirli bir genin varlığı şüphelidir.

### **Endometriozis: Bir epigenetik hastalık mı?**

Neo-Darwinyan kalıtım anlayışına göre kalıtsal materyaller DNA dizileri halinde yazılıdır ve bu nedenle yaşam tarzı veya çevresel etkilerden etkilenmezler.

Yine de Theodosius Dobzhansky'nin bir zamanlar söylediği gibi "kalıtım bir durum değil bir süreçtir". Gerçekten de "Nükleuslu organizmalarda DNA eşit miktarda protein ile kaplıdır ve ikisi beraber kromatin denilen kompleks bir yapıyı oluştururlar. Gen aktivitesini ve özelliklerin kalıtımını kontrol eden yapı kromatindir."<sup>38</sup> DNA bir kukla gibi ancak proteinler "ip"lerini oynattığında hayata gelmektedir.<sup>39</sup> Ökaryot hücrelerde DNA, kromatinin içerisinde paketlenmiştir. Kromatin, histonlar, bağlantı histonları ve diğer fonksiyonel proteinlerle birlikte transkripsiyon, replikasyon, onarım ve rekombinasyon gibi nükleer süreçleri etkilemektedir.<sup>40</sup>

Son on yıl içerisinde daha net görülmüştür ki bilginin kromozomlar boyunca dağılımı daha önce düşünüldüğünden çok daha karmaşıktır.<sup>28</sup> Kenneth Burke'un söylediği gibi "Görmenin bir yolu da görmemektir – bakış A nesnesine odaklandığında B nesnesi ihmal edilmektedir".<sup>41</sup> Dizi varyasyonları ve onların hastalık riski üzerindeki etkileri üzerine odaklanılması metilasyon<sup>42</sup>, histon asetilasyonu<sup>43</sup> ve diğer kromatin re-modeling mekanizmaları<sup>38</sup> dahil olmak üzere epigenetik aberasyonlar gibi olası ve muhtemelen daha önemli nedenlere yeterince dikkat edilmesini önleyebilir.

Endometriozis semptomolojisinin genişliği düşüldüğünde, tüm endometriozis nedenlerinden ve başlangıç yaşının değişkenliğinden bir veya birkaç polimorfizmin sorumlu

tutulması oldukça zordur. Eğer yatkınlık yaratan DNA varyantları varsa, bunlar ya endometriozisin çok küçük bir kısmından sorumludurlar, meme kanseri ve BRCA-1 gibi, ya da herbiri sadece marjinal öneme sahip olup, yüksek sıklıkta bulunur ve ileri derecede heterojeniteye sahiptir. Her bir varyantın küçük, muhtemelen marjinal etkisi olması genellikle oldukça pahalı, uygulaması zor ve sonuçları belirsiz olan genotip bazlı girişimlerin kullanımını engelleyecektir.<sup>44,45</sup> Bu durumda endometriozis olgularının çoğunluğunda asıl suçlu büyük olasılıkla epigenetik aberasyonlardır.

Heterojenite sorunu epigenetik araştırmalar için bir şans da olabilir. Çünkü gen transkripsiyonu üzerindeki epigenetik etkilerin ayırıcı özelliği bir genin izogenik bir popülasyondaki ekspresyonunun değişkenliğidir.<sup>46</sup> İnsanlar da dahil olmak üzere memelilerde kuşaklar arası epigenetik kalıtım<sup>47,48</sup> ve çevresel faktörlerce indüklenen fenotiplerin epigenetik kalıtımının<sup>49 - 52</sup> gerçekleştiği yakın zamanda gösterilmiştir. Bu durumda endometriozis olgularının çoğunluğundan ve ailesel birikimden epigenetik aberasyonların sorumlu olması muhtemeldir.

Bu görüşü destekleyen çeşitli kanıtlar mevcuttur. İlk olarak, endometriozis için bildirilen en yüksek monozygot (MZ) konkordans oranı, küçük bir örneklem hacminde ve bu nedenle muhtemelen bir yanlış payıyla, %75'tir.<sup>55</sup> MZda gözlenen endometriozis diskordansı MZ ikizlerde epigenomların yaşa bağlı ayrışmasına bağlanabilir.<sup>56</sup> İkinci olarak, endometriozis remisyon ve nükslerle seyredebilir ve hatta bazı hafif veya yüzeysel endometriozis olgularında hiç bir müdahale olmadan spontan iyileşme olmaktadır.<sup>57,58</sup> Bu olayları, yatkınlık yaratan DNA varyantları varsayımıyla açıklamak zor olmasına karşın, epigenetik değişimlerin geri dönüşümü ile kolaylıkla açıklanabilirler. Üçüncü olarak, endometriozis belirtilerinin başlangıç yaşındaki değişkenlik genetik bağlamda kolay açıklanamazken, metilasyonda yaşa bağlı oluşan değişikliklerle kolaylıkla açıklanabilir.<sup>59-61</sup>

Yeni çalışmalarda endometriozisli kadınların endometriumunda HOXA 10'un aberan metilasyonu,<sup>62</sup> ektopik endometriumda PR-B aberan metilasyonu,<sup>63</sup> ve ektopik endometriumda DNA metiltransferazları kodlayan genlerin aberan ekspresyonu<sup>64</sup> gösterilmiştir. Bütün bu gözlemler endometriozisin epigenetik bir hastalık olduğuna işaret etmektedirler. Bu aberasyonlar endometriozis ile sadece ilişkilidirler, genetik dışı faktörlerin epigenetik değişimlere neden olarak endometriozise yol açmaları hala olasıdır. Kanıtlardan birisi endometriumda eksprese olmayan iki genin metilasyonunun üç veya daha çok çocuğu olan multipar kadınlarda ve zayıf (BMI<24) kadınlarda obez kadınlara kıyasla anlamlı derecede fazla olmasıdır.<sup>65</sup> Bu yaşam tarzı farklılıklarının (parite veya vücut ağırlığı) farklı epigenetik değişikliklere yol açarak sonunda aşikar endometriozise neden olduğunu göstermektedir.

### **Genetik ilişkilendirme takıntısı**

Bir gen veya DNA varyantının endometriozis riskinde artış ile ilişkili olduğu bildirildi. Şimdi ne olacak?

Atasözünün dediği gibi bir çiçekle bahar olmaz. Günümüzde birçok gen genotiplenmekte ve ardından bir tek çalışmada analiz edilmektedir. Özellikle multipl testler için bir düzeltme yapılmadığında yalancı pozitif sonuç elde etme riski dramatik olarak artmaktadır. Ek olarak vakalar ve/veya kontrollerin yanlış seçimi, selektif bildirim ve hatta genotipleme hataları oldukça etkileyici p değerlerine yol açabilmektedir. Bu nedenle, bu tarz yazılar ciddiye alınmadan önce bağımsız çalışmalarda sonuçların tekrar edilmesini beklemek gereklidir. Dahası, fonksiyonel ve hatta tercihen mekanistik verilere de ihtiyaç vardır.

Endometriozis ile ilgili genetik ilişkilendirme çalışmalarının Di ve Guo tarafından belirtilen ilgi çekici bir özelliği de bu çalışmaların kaydedeğer kısmının bir avuç çok üretken araştırma ekibi tarafından yazılmış olmasıdır.<sup>7</sup> Bir araştırma ekibi vakalar ve kontrollerden kan örnekleri alıp sakladığında, hatta bir de gelecekte DNA ekstraksiyonu için periferik kandaki monositleri ölümsüzleştirdiğinde endometriozise yatkınlık yaratan DNA varyantlarını belirlemek için çok iyi bir pozisyon almış olur ve sürekli bulgularını yayınlamaya devam edebilir. Ancak, bir ekip uzun sayılabilecek bir süreç içerisinde bir düzineden fazla makalede pozitif ilişki bildirdikten sonra, hala bulgularını bu ilişkilerin fonksiyonel önemini daha iyi açıklayacak bir düzene sokamıyorsa durum artık bir genetik ilişkilendirme takıntısı haline gelmiştir. Özellikle ekibin



bulguları bağımsız olarak tekrarlanamıyorsa, hatta diğer araştırma gruplarınca reddediliyorsa artık bu konu dikkat çekmektedir.

Endometriozise predispozisyon oluşturan genomik polimorfizmlerin peşindeki genetik arayışın belirli polimorfizmlerin belirlenmesiyle durmaması gerektiğini belirtmeye gerek yoktur. İdeal olarak, bu arayış fonksiyonel veriler sağlayarak öncelikle böyle bir nedensel ilişkinin var olduğunu ve ikinci olarak da bu nedensel ilişkinin neden ve nasıldığını açıklığa kavuşturmalıdır. En azından, belirlenen polimorfizmlerin tanı, tarama ve prognozda nasıl kullanılabileceğini, eğer mümkünse, açıklamalıdır.

Genetik testlerin sağlayacağı herhangi bir tanısal ve/veya prognostik değer, genetik riskin, tabiatı itibarıyla prospektif olarak hassasiyetle tahmin edilmesini gerektirecektir. Örneklem hacmi, gereken kaynaklar ve zaman bir yana bırakılsa bile non-genetik katkının kantitatif analizi oldukça zor olacaktır. BRCA-1 ve BRCA-2 gibi meme ve over kanser riski ile ilişkisi artık tartışmasız olan belirteçler için bile, öngörülen risk doğum kohortu etkisi de hesaba alındığında iki kat kadar oynamaktadır.<sup>66, 67</sup> Bu durumda meme kanserine kıyasla daha az ciddi olmasına rağmen daha çok heterojenite gösteren endometriozis gibi bir hastalıkta genetik dışı faktörler daha da önemli olabilir.

### **Genetik çalışmalar endometriozis tanı ve tedavisinde devrime neden olur mu?**

Hastalık riskini artıran belirli DNA varyantları belirlenebilse de, bunun yararlarının sınırlı olacağına inanılanlar vardır.<sup>44,45,68 - 70</sup> Tartışmalı alanlardan birisi çevresel faktörleri ve yaşam tarzını etkileyen değişikliklerin yaygın bir hastalık için yüksek genetik risk altındaki insanlarda hastalığı ne oranda engelleyebileceğidir. Bilinen genetik risk faktörleri, bu konuda bugüne kadar pek faydalı olmamıştır.<sup>71</sup>

Büyük iddialar başlangıçta araştırmalar için maddi kaynak bulmayı kolaylaştırırsa bile kaçınılmaz olarak gerçekçilikten uzak yüksek beklentilere ve sonunda hayal kırıklığına yol açacaktır. Vaatlerimiz geri teperek insanların genetik araştırmalara olan güvenini sarsabileceğinden söz verirken gerçekçi olmak durumundayız.

Endometriozise predispozisyon oluşturan bir genetik polimorfizm kesin olarak belirlense bile buna uygun tedavilerin geliştirilmesinin yıllar, hatta on yıllar alabileceğinin de ayırında olmamız gerekmektedir. Orak hücreli aneminin genetik temeli 50 yıldan uzun zamandır bilinmesine rağmen henüz genetik bazlı bir tedavi geliştirilebilmiş değildir.

### **Tarihten dersler**

Tarih bize genetik ilişkilendirme çalışmalarıyla ilgili birkaç değerli ders vermiştir. Yayınlanmış genetik ilişkilendirme çalışmalarını değerlendirirken yazarların yorumlarını oldukları gibi kabul edilmemelidir.

Erkek homoseksüelliği ve Xq28 arasındaki ilişki 1990'ların başında bildirildiğinde, herkesi şaşırtmıştı. Hem bilim insanlarında hem sokaktaki insanda heyecan yaratarak tabiat mı çevre mi tartışmasına neden olmuştur. İnsan cinselliği gibi karmaşık özelliklerin kalıtımla ne derece aktarılacağı konusunda yoğun spekülasyonlar yapılmıştır. Bulgular tekrarlanamayınca<sup>72</sup> ve daha ötesi öne sürülen gen(ler) klonlanamayınca heyecan ve ilgi zamanla kaybolmuştur. Manik depresyon, bipolar hastalık ve miyopluk benzer durumun örneklerinden sadece birkaçıdır.<sup>73</sup>

Yayınlanmış genetik ilişkilendirme çalışmaları değerlendirilirken “şok ve dehşet”in ötesine bakılmalı ve bağımsız bir sonuca varmadan önce veriler dikkatle incelenmelidir. 0.00001'den küçük bir p değeri etkileyici görünse bile bildirilen bir ilişki için sunulan kanıtların çoğunun neticede istatistiksel olduğu ve istatistiksel kanıtları etkileyebilecek birçok faktörün bulunduğu unutulmamalıdır. Bunlar arasında yanlış olgu ve/veya kontrol grubu seçimi, seçici bildirim (tüm vakaların / kontrollerin / soyağaçlarının sadece belirli bir grubunu yayınlamak), gerekli düzeltmeleri yapmadan birçok hipotez testi yapmak, genotipleme de hata yapmak sayılabilir. Genetik ilişkilendirme çalışmaları söz konusu olduğunda sadece kanıtlara inanılmalıdır. Bu nedenle, bulguların bağımsız olarak tekrar edilebilirliğine bakmak sap ve samanı ayırdetmek için vazgeçilmez bir araçtır. Ek olarak, ilişkilendirme çalışmalarından elde edilen bulgu “ilişki” varlığıdır ki bu da mutlaka nedensel bir ilişki varlığı anlamına gelmemektedir. Nedensel bir ilişki varlığını iddia etmek için öne sürülen gen(ler)in klonlanması ve en azından öne sürülen genotiplerin veya DNA polimorfizmlerinin endometriozis riskinde artışa neden olduğunu prospektif olarak kanıtlanması gereklidir.

## Sonuçlar

Endometriyozise yatkınlık yaratan genlerin belirlenmesi kavramsal olarak oldukça basit olmasına, genotipleme teknolojisinin hızla ve makul bir maliyetle uygulanabilmesine rağmen endometriyozise yatkınlık yaratan majör genlerin bulunduğu varsayımı henüz yeterince titizlikle incelenebilmiş değildir. Karmaşık hastalıkların, komplike genetik lokuslar ve çevresel ve/veya yaşam tarzı faktörleri tarafından moleküler ağların modülasyonu ile ortaya çıktığı görüşü giderek güçlenmektedir. Bu durumda yatkınlık yaratan bir(kaç) majör gen varsayımı, konuyu biraz fazla basite indirgemek gibi görülebilir. Yaşa bağımlılık, fenotipik ve genotipik heterojenite, çevresel/yaşam tarzı faktörleri, gen – çevre ve gen – gen etkileşimlerinin hepsini barındırdığı görünen endometriyozis konusunda yapılan araştırmalar için üstesinden gelinemez gibi görünen metodolojik zorluklar vardır. Tüm bu faktörler 2002’de verilen vadin tutulmamasına katkıda bulunmuş olabilirler. Endometriyozise yatkınlık oluşturan bir gen belirlenebilse ve genetik bazı tanı göreceli olarak hızla geliştirilebilse bile, klinik uygulamada elde edilecek faydanın dikkatle değerlendirilmesi gerekebilir. Ek olarak, gen bazı teröpatik girişimler en azından on yıllar boyunca geliştirilemeyebilir.

Tüm bu sıkıcı düşünce ve uyarıların amacı endometriyozise yatkınlık yaratan gen avında harcanan emekleri küçümsemek, yok saymak veya önüne geçmek değildir. Aksine, bu konuya ilgi duyan araştırmacılara olayları doğru perspektiften görmeleri ve genetik ilişkilendirme/haritalandırma çalışmalarının amaç, boyut ve sınırlarını anlamakta yardımcı olmaktır. Bu konuları ve önümüzdeki engelleri ne kadar iyi anlarsak o kadar iyi hazırlanabiliriz. Ek olarak, konunun gerçekçi bir değerlendirmesini yapmak sonunda kamuoyundan geritepecek gerçekçilikten uzak vaatlerde bulunmamıza engel olacaktır.

Bu alanda çalışmaya niyetlenen genç ve hevesli bir bilim insanı kararını verirken, diğer seçeneklerin yanında, ihtiyaç duyacağı kaynakları (büyük bir olgu-kontrol örnekleme), “Evreka” anlarının ardından bulguların tekrarlanamamasıyla oluşan hayal kırıklıklarının neden olacağı duygusal dalgalanmaları, keskin kantitatif/analitik becerilere duyulan gereksinimi veya en azından bu ihtiyacın farkedilmesini, gen(ler)in klonlanabilmesi ve endometriyozisin patogeneziindeki fonksiyonlarının ve rollerinin aydınlatılabilmesi için gerekli becerilere ihtiyaç duyulduğunu göz önüne almalıdır. Bulguların tekrarlanabilirliğinin bu kadar zor olduğu bir alanda çalışmak kesinlikle pek eğlenceli bir iş değildir.

Tabii ki hiç bir bilimsel çabada kimse başlayacağı projenin mutlaka başarılı olacağından emin olamaz. Sürprizler olmaktadır. Meme kanseri gibi karmaşık hastalıklar için başarılı gen klonlama hikayeleri mevcuttur. BRCA-1’e benzer şekilde endometriyozis vakalarının küçük bir kısmından bazı mutasyonların polimorfizmlerin sorumlu olması da mümkündür. Hastaların bakımında gözle görülür gelişmeler sağlama olasılığını artırmak için hangi yönde ilerlememiz gerektiği konusunda makul ve doğru kararlar endometriyozis konusundaki genetik araştırmaların arkasında yatan mantığı bir kez anlayıp bu araştırmaların avantaj ve dezavantajları tarttıktan sonra verebiliriz.

Günümüzde artık monogenik Mendelyan hastalıkların bile oluşması için genlerin katılımının şart olmasına rağmen genlerin sadece kısmi katkıda buldukları “karmaşık, koşullara bağımlı antite”ler<sup>74</sup> oldukları bilinmektedir.<sup>75</sup> Basit görünen genotiple karmaşık görünen fenotip (endometriyozis dahil olmak üzere) arasında herbiri dinamik bir sistem tarafından oluşturulan<sup>74,76</sup> hiyerarşik düzene sahip bir çok kontrol noktası bulunmaktadır. Bunlar karmaşık genetik lokuslar, çevresel ve yaşam tarzına dair faktörlerden etkilenebilmektedir.<sup>32</sup> Endometriyozis patogeneziinde epigenetik de çok önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle büyük kaynaklar ve muhtemelen bir kariyer söz konusu olduğunda tüm kanıtların, altta yatan varsayımların, ve endometriyozise genetik yaklaşımın güçlü ve zayıf yönlerinin dikkatle gözden geçirilmesi gerekir. Yaklaşım kavram olarak oldukça basit olmasına ve gerekli teknolojinin mevcut olmasına rağmen ilerlemenin önünde hala ciddi kavramsal ve metodolojik zorluklar vardır. Komplike hastalıklar genetiğinin geçmiş olduğu zorlu yolculuk göz önüne alındığında, olası geri dönüşü yüksek olmasına rağmen endometriyozise yatkınlık oluşturan gen(ler)in belirlenmesi de kolay bir yolculuk olmayacaktır.

## Açıklama

Bu eser kısmen Shangai Science and Technology Comission (074119517) ve National Science Foundation (30872759) tarafından desteklenmiştir.

## Kaynaklar

1. Baranov VS, Ivaschenko T, Bakay B, et al. Proportion of the GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases. *Hum Genet* 1996; 97:516-20.
2. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6:37-44.
3. Collins FS, McKusick VA. Implications of the Human Genome Project for medical science. *Jama* 2001; 285:540-4.
4. Hattersley AT, McCarthy MI. What makes a good genetic association study? *Lancet* 2005;366:1315-23.
5. Ott J. *Analysis of Human Genetic Linkage*. 3rd Ed. ed. Baltimore: The John Hopkins University Press.; 1999.
6. Zondervan KT, Cardon LR, Kennedy SH. The genetic basis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13: 309-14.
7. Di W, Guo SW. The search for genetic variants predisposing women to endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:395-401.
8. Guo SW. Glutathione S-transferases M1 (GSTM1)/T1 (GSTT1)Gene Polymorphisms and Endometriosis: A Meta-Analysis of Genetic Association Studies. *Molecular Human Reproduction* 2005; 11:729-43.
9. Guo SW. Association of Endometriosis Risk and Genetic Polymorphisms Involving Sex Steroid Biosynthesis and Their Receptors: A Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 61:90-105.
10. Guo SW (2005). The association of endometriosis risk and genetic polymorphisms involving dioxin detoxification enzymes: a systemic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006 Feb 1;124(2):134-43.
11. Weiss KM. Tilting at quixotic trait loci (QTL): an evolutionary perspective on genetic causation. *Genetics* 2008; 179:1741-56.
12. Falconer H, D'Hooghe T, Fried G. Endometriosis and genetic polymorphisms. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62:616-28.
13. Altmuller J, Palmer LJ, Fischer G, et al. Wjst M. Genomewide scans of complex human diseases: true linkage is hard to find. *Am J Hum Genet* 2001;69:936-50.
14. Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, et al. Comprehensive review of genetic association studies. *Genet Med* 2002; 4:45-61.
15. Ioannidis JP, Ntzani EE, Trikalinos TA, Contopoulos-Ioannidis DG. Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet* 2001; 29:306-09.
16. Chanock SJ, Manolio T, Boehnke M, et al. Replicating genotype-phenotype associations. *Nature* 2007; 447:655-60.
17. Kashima K, Ishimaru T, Okamura H, et al. Familial risk among Japanese patients with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84:61-64.
18. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, et al. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod* 1994; 9:1001-2.
19. Parazzini F, Ferraroni M, Fedele L, et al. Pelvic endometriosis: reproductive and menstrual risk factors at different stages in Lombardy, northern Italy. *J Epidemiol Community Health* 1995; 49:61-64.
20. Guo SW. Inflation of sibling recurrence-risk ratio, due to ascertainment bias and/or overreporting. *Am J Hum Genet* 1998; 63:252-58.
21. Guo SW. Familial aggregation of environmental risk factors and familial aggregation of disease. *Am J Epidemiol* 2000; 151:1121-31.
22. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76:559-62.
23. Salces I, Rebato EM, Susanne C, et al. Familial resemblance for the age at menarche in Basque population. *Ann Hum Biol* 2001; 28:143-56.
24. Salces I, Rebato E, Slachmuylder JL, et al. Genetic and environmental sources on familial transmission in Basque families. II. Stature, weight and body mass index. *Ann Hum Biol* 2003; 30:176-90.
25. Guo SW. Gene-environment interaction and the mapping of complex traits: some statistical models and their implications. *Hum Hered* 2000; 50:286-303.
26. Noble D. Genes and causation. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2008; 366:3001-15.
27. Mayr E. *The growth of biological thought*. Cambridge, MA: Harvard University Press. 1982.
28. Pearson H. Genetics: what is a gene? *Nature* 2006; 44:398-401.
29. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 29:1304-51.
30. Qiu J. Epigenetics: unfinished symphony. *Nature* 2006; 441:143-45.
31. Schadt EE, Molony C, Chudin E, et al. Mapping the genetic architecture of gene expression in human liver. *PLoS Biol* 2008; 6:e107.
32. Chen Y, Zhu J, Lum PY, et al. Variations in DNA elucidate molecular networks that cause disease. *Nature* 2008; 452:429-35.
33. Schadt EE. Novel integrative genomics strategies to identify genes for complex traits. *Anim Genet* 2006; 37 1:18-23.
34. Wu Y, Kajdacsy-Balla A, Strawn E, et al. Transcriptional characterizations of differences between eutopic and ectopic endometrium. *Endocrinology* 2006; 147:232-46.
35. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144:2870-81.
36. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 2007; 148:3814-26.
37. Giudice LC. Microarray expression profiling reveals candidate genes for human uterine receptivity. *Am J Pharmacogenomics* 2004; 4:299-312.
38. Felsenfeld G, Groudine M. Controlling the double helix. *Nature* 2003; 42:448-53.

39. Aleem F, Pennisi J, Zeitoun K, et al. The role of color Doppler in diagnosis of endometriomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:51-54.
40. Luger K. Dynamic nucleosomes. *Chromosome Res* 2006; 14:5-16.
41. Burke K. *Permanence and Change: An Anatomy of Purpose*. 3rd. Ed. ed. Berkeley: University of California Press.; 1984.
42. Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. *Nat Rev Genet* 2000; 1:11-19.
43. Huang C, Sloan EA, Boerkoel CF. Chromatin remodeling and human disease. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13:246-52.
44. Cooper RS, Psaty BM. Genomics and medicine: distraction, incremental progress, or the dawn of a new age? *Ann Intern Med* 2003; 138:576-80.
45. Baird P. The Human Genome Project, genetics and health. *Community Genet* 2001; 4:77-80.
46. Whitelaw E, Martin DI. Retrotransposons as epigenetic mediators of phenotypic variation in mammals. *Nat Genet* 2001; 27:361-65.
47. Morgante G, Ditto A, La Marca A, et al. Low-dose danazol after combined surgical and medical therapy reduces the incidence of pelvic pain in women with moderate and severe endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14:2371-74.
48. Rakyan VK, Chong S, Champ ME, et al. Transgenerational inheritance of epigenetic states at the murine Axin(Fu) allele occurs after maternal and paternal transmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100:2538-43.
49. Weaver IC, Cervoni N, Champagne FA, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci* 2004; 7:847-54.
50. Weaver IC, Champagne FA, Brown SE, et al. Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life. *J Neurosci* 2005; 25:11045-54.
51. Szyfelbein WM, Baker PM, Bell DA. Superficial endometriosis of the cervix: A source of abnormal glandular cells on cervicovaginal smears. *Diagn Cytopathol* 2004; 30:88-91.
52. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, et al. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308:1466-69.
53. Suter CM, Martin DI, Ward RL. Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers. *Nat Genet* 2004; 36:497-501.
54. Hitchins M, Williams R, Cheong K, et al. MLH1 germline epimutations as a factor in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2005; 129:1392-99.
55. Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73:59-62.
56. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:10604-09.
57. Hoshiai H, Ishikawa M, Sawatari Y, et al. Laparoscopic evaluation of the onset and progression of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:714-19.
58. Koninckx PR. Is mild endometriosis a condition occurring intermittently in all women? *Hum Reprod* 1994; 9:2202-05.
59. Boggi U, del Chiaro M, Pietrabissa A, et al. Extrapelvic endometriosis associated with occult groin hernias. *Can J Surg* 2001; 44:224.
60. Issa JP. Age-related epigenetic changes and the immune system. *Clin Immunol* 2003; 109:103-08.
61. Bennett-Baker PE, Wilkowski J, Burke DT. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse. *Genetics* 2003; 165:2055-62.
62. Wu Y, Halverson G, Basir Z, et al. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192.
63. Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* 2006; 1:106-11.
64. Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Aberrant expression of deoxyribonucleic acid methyltransferases DNMT1, DNMT3A and DNMT3B in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2006.
65. Kim JY, Tavare S, Shibata D. Counting human somatic cell replications: methylation mirrors endometrial stem cell divisions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:17739-44.
66. Chen S, Iversen ES, Friebel T, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol* 2006; 24:863-71.
67. King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302:643-46.
68. Strohmman RC. The coming Kuhnian revolution in biology. *Nat Biotechnol* 1997; 15:194-200.
69. Harris RD, Holtzman SR, Poppe AM. Clinical outcome in female patients with pelvic pain and normal pelvic US findings. *Radiology* 2000; 216:440-43.
70. Vineis P, Schulte P, McMichael AJ. Misconceptions about the use of genetic tests in populations. *Lancet* 2001; 357:709-12.
71. Vineis P, Ahsan H, Parker M. Genetic screening and occupational and environmental exposures. *Occup Environ Med* 2005; 62:657-62, 597.
72. Rice G, Anderson C, Risch N, Ebers G. Male homosexuality: absence of linkage to microsatellite markers at Xq28. *Science* 1999; 284:665-67.
73. Risch N, Botstein D. A manic depressive history. *Nat Genet* 1996; 12:351-53.
74. Strohmman R. Maneuvering in the complex path from genotype to phenotype. *Science* 2002; 296:701-03.
75. Weatherall DJ. Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias. *Nat Rev Genet* 2001; 2:245-55.
76. Schadt EE, Lum PY. Thematic review series: systems biology approaches to metabolic and cardiovascular disorders. Reverse engineering gene networks to identify key drivers of complex disease phenotypes. *J Lipid Res* 2006; 47:2601-13.

# Bölüm 7

## Endometriozisde İnce Ayar: Nedeni Bilinmeyen Bir Hastalıkta Çevresel Etkenlerin

*Çeviri: Begüm Aydoğan, Engin Oral*

### GİRİŞ

Genel jinekolojik düşünce; endometriozisin kökeni bilinmeyen, pelvik ağrı ve infertiliteye sebep olabilen bir hastalık olduğu şeklindedir. Endometriozis ile pelvik ağrı arasındaki bağlantı açık bir şekilde hastalığın anatomik olarak yerleştiği yer ve klinik bulguların gelişmesi ile bağlantılıdır (1). Endometriozis implantlarının cerrahi çıkarılmasının gerekçesi ise hastalık tekrarlasa bile semptomların geçici de olsa azalması veya bitmesini sağlamaktır. Endometriozis ve infertilite zayıf kardeşlik ilişkisi olan bir durumdur, buna rağmen; doğanın ve mekanizmaların hiyerarşisinin ne şekilde infertiliteyi etkilediği halen şiddetli bir tartışma konusudur. Bütün bu tartışmaların kalbinde endometriozisin infertilite etkeni olabileceğine dayanak 2 etki gözükmektedir: (1) Sperm-oosit iletişimini etkileyen pelvik enflamasyon, bu da özellikle in vivo etkileşimi bozmaktadır, in vitro fertilizasyona(IVF) etkisi yoktur. (2) Ötopik endometrium dokusundaki değişiklikler embriyo imlantasyonunu değişik seviyelerde etkileyebilir, bu da özellikle IVF’te daha ön plandadır.

Endometriozise neden olabilen ya da kolaylaştıran aday faktörler arasında skorlama yapılacak olursa – genetik(2) ve immunolojik(3) nedenler dahil- çevresel nedenler hızla çoğalarak önemli bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir.(4) Son yıllarda gerçekten de çevremizdeki kimyasalların üreme sistemini veya endometriozis gibi üreme sistemi hormonları ile ilgili hastalıklara; hormonların etkilerini taklit ederek ve/veya hormon reseptörleri ile etkileşime girerek ve/ veya DNA metilasyonu yoluyla gen ekspresyonlarını modifiye etmektedirler. Reprodüktif sistem ve hormonlar ile ilgili bozuklukları açıklayan bir olası mekanizma ise transkripsiyon faktörü (5) olarak görev yapan hormon reseptörlerinin uygunsuz aktivasyonu ya da deaktivasyonu sonucu gen ekspresyonlarının değişmesidir. Bu yazının amacı ise endometriozisin tek başına oluşumuna veya hastalığın bir kısmı ile ilgili de olsa reproduktif sistem üzerine olan çevresel faktörlerin etkilerini anlatmaktır.

### ÇEVRESEL ÖSTROJENLER

Endometriozis östrojen odaklı bir süreç olduğu için karşılaştığımız çevresel östrojenlerin miktarının hastalığın yaygınlığı ve insidansı üzerine olan etkisini irdelemek gerekir. Bisphenol-A ( BPA) plastik ve birçok reçinede kullanılan hormonal olarak aktif bir kimyasal olup yiyecek ve içecek kaplarında da gösterilmiştir. Ayrıca musluk sularında olası kontaminasyon ve çok çeşitli vücut sıvılarında mevcudiyeti bildirilmiştir(10). Bu ciddi gerekçelere rağmen risk almaktan korkulmazsa, Amerika Birleşik Devletleri Çevre Koruma Ajansı(Environmental Protection Agency-EPA) karsinogenik ve transplasental riskler için doz- bağımlı bir skala sağlamışlardır. İnsanların tükettiği BPA dozları için örneğin musluk suyu tüketiminden yola çıkarsak, şu ana kadar elimizdeki verilerden immünolojik veya nörolojik hastalıklar için artmış risk mevcuttur ya da tam tersi bu riskler yoktur şeklinde kesin bir kanıt olduğunu söylemek mümkün değildir(11).

Endokrin sistemi bozan kimyasallara( EDC) toksik maruziyetin olasılığı ve özelliklede endüstriyel kirliliğin sonucunda oluşan yüksek dozlardaki BPA'nın olumsuz etkileri ne yazık ki şok edici derecede gerçektir. Atık sulardaki balıkların reproduktif sistemlerindeki ürkütücü değişiklikler bize bu gerçeği hatırlatmaktadır.(12)

Deneysel olarak in utero BPA'ya maruz kalan farelerin genital yollarında anatomik değişiklikler olduğu gözlemlenmiştir. Bu değişiklikler yetişkin dönemde de vajinanın ıslak ağırlığının azalması, endometrial lamina proprianın haciminin azalması, östrojen reseptör alfanın (ER $\alpha$ ) ve progesteron reseptörünün (PR) ekspresyonlarının artması şeklinde kendini belli etmektedir.(10). BPA'nın östrojenik etkisi E2'ninkinden çok daha azdır, bu yüzden öne sürülen BPA'nın olası etkilerinin ER tarafından olmadığı yönündedir. Alternatif olarak, BPA maruziyetini takiben gelişen genital sistem değişikliklerinde ise, gelişen organizmanın çevresel östrojenlere karşı hassasiyetinden dolayı in utero BPA maruziyeti sonuçlarının ER üzerinden olduğu yönündedir.(11). Aşağıda hormonların epigenetik etkilerinde tartışılacağı üzere, tüm bu anatomik ve fizyolojik değişiklikler, endometrial hücrelerin fonksiyonlarında bozulmaya neden olup gelişimsel endometriozis sürecini başlatabilir.

## **ÇEVRESEL DİOKSİNLER VE ENDOMETRİOZİS**

Birçok kanıt göstermektedir ki 2,3,7,8 –tetraklorodibenzo-p-dioksin(dioksin) ve dioksin benzeri ürünler endometriozis gelişimine neden olabilmektedir. Dioksin ailesinden ürünler; dibenzo-p-dioksin( PCDD), dibenzofuranlar( PCDFs) ve bifeniller(PCBs) içermektedir. TCDD, PCDDs ve PCDFs birçok endüstriyel süreçte istenmeyen yan ürünler olarak karşımıza çıkarlar. PCBs birçok tüketim malzemesinde bulunur ve pratikte dioksin olarak karşılaştığımız maddelerin %85'ini oluşturur. Dioksin ve birçok dioksin benzeri bileşik, ortak etki mekanizmalarını iyi bilinen aril-hidrokarbon reseptörüne (AhR) bağlanarak gösteren bir molekül ailesini oluşturmaktadır (14). Ligandın bağlanmasından sonra, ligand-reseptör kompleksi nükleusa gider ve sitokrom p450, differansiasyon ve inflamasyon ile ilgili genler gibi hedef genleri içeren genlerde transkripsiyonel aktivasyona neden olur.(15)

Dioksin maruziyeti ve endometriozis ile ilişkili ilk raporlar maymunlarda gösterilmiştir(16). Bu yazarın verilerinde CDD-dioksin benzeri ürünün artan dozlarda kullanımının doza bağımlı endometriozis gelişimine neden olduğunu göstermiştir. Dahası, dioksin benzeri bu maddelerin serum konsantrasyonları, toksik maddeye maruziyetin göstergesidir.(17)

Endişe verici olan, insanların karşılaştıkları dioksin ve dioksin benzeri ürünlerin konsantrasyonlarının, maymunlarda yapay olarak oluşturulan ve spontan endometriozis gelişimine neden olan dozu geçmese de eşit olduğu.(18) Bu yüzden bu kimyasallara maruz kalmanın aslında geniş bir halk sağlığı problemi olduğunun altını çizmek gerekir. Japon araştırmacılar günümüzde uygulanan standartların, halkı çevresel etkenler sonucu oluşan endometriozise ve en önemlisi bazı kanserler gibi diğer çevresel hastalıklara karşı garantili kesin koruma sağlayamadığı görüşündedir (19).

Endometriozis gelişimi ile dioksin ve dioksin benzeri maddelere maruz kalma arasındaki olası ilişkinin neden olduğu kaygı, Belçika'da infertil olan kadınlar arasındaki yüksek endometriozis insidansı ve anne sütü dahil birçok üründe yüksek oranda dioksin konsantrasyonlarının gösterilmesi ile artmıştır (20). Bu tarihten sonra, endometriozisin gelişimi ile dioksin ya da dioksin benzeri kimyasallar arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar olduğu gibi desteklemeyen çalışmalar da yapılmıştır (21)

## **BESİNLER VE ENDOMETRİOZİS**

Hormon ilişkili hastalıklar –bunların arasında endometriozis de vardır- son 20 yıldır tüketilen besinlerden etkilenmiş olabilir.(22,23). Kuzey İtalya'da, Parazzini ve ark.(24)'nın yaptığı 2 vaka-kontrol çalışmasında, koşulsuz çoklu lojistik regresyon analizinde, maksimum olabilirliğe uyan ve endometriozis için birçok değişik gıdanın odds oranları (OR) elde edilmiştir. Bu yaklaşım ile yazarlar, yüksek oranda yeşil sebze tüketilmesi (OR ¼ 0.3) ve taze meyve tüketimi (OR ¼ 0.6) ile endometriozis riskinde belirli azalma gözlemlenmişlerdir. Buna karşılık,

biftek ve diğer kırmızı et ürünleri (OR ¼ 2.0) ve jambon (OR ¼ 1.8) tüketimiyle artmış risk bulunmuştur. Yazarlar, çoklu lojistik regresyon analizi kullanarak, bu oranları (OR, %95 CI) orta derecede biftek ve kırmızı et tüketimi için 1.0( 0.7-1.4) ve aynı ürünler için yüksek derecede tüketim için ise 1.8 (1.3-2.5) olarak belirlemişlerdir. Aynı şekilde, OR oranlarını orta derecede sebze tüketimi için 0.5 (0.3-0.9) ve yüksek derecede sebze tüketimi için ise 0.3 (0.1-0.5) olarak bulmuşlardır. Sosyoekonomik seviye, eğitim durumu ve vücut kitle indeksi (VKİ) olası karıştırıcı faktörler olsa da, gözlenen farklılığı tek başlarına açıklamamaktadırlar.

Paralel bulgular diğer östrojen bağımlı hastalıklar için de geliştirilmiştir. Örneğin, Kuzey İtalya popülasyonuna bakıldığında kırmızı et ve jambon tüketimi ile endometrium, over kanseri ve myomlar arasında direkt bir ilişki vardır (25). Bu mekanizma, yağdan zengin diyet ile beslenildiğinde dolaşımdaki östrojenin artmasıyla açıklanabilir (26). Oysa tam tersi, yüksek oranda taze sebze ve meyve tüketiminde ise bu tür hastalıklara karşı kısmen (belirli oranda) koruma sağlanmaktadır.(26,27). Lewi ve ark.(28), İsviçre ve kuzey İtalya'da ki popülasyona baktıklarında, fazla kilolu olmanın olumsuz etkilerinden bağımsız olarak, hayvansal proteinlerin ve yağların tüketiminin direkt olarak endometrium kanseri riski ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Aksine, düzenli taze sebze, meyve ve lif tüketiminin endometrium kanserine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (28). Bu olayın bir uzantısı olarak aynı koşullar endometriozis içinde geçerlidir.

Tsuchiya ve ark.(29), Japon kadınlarda yaptığı bir çalışmada besinsel izoflavinlerin endometriozis riskini azalttığını gözlemişlerdir. Bu çalışmayı, Tokyo'daki bir üniversite hastanesinde, laparoskopi ile endometriozis teşhisi olan 138 kadında yapmışlardır. Bu kadınlar; endometriozisi olmayan (kontrol grubu), hafif-orta endometriozis (AFS 1-2) ve ciddi-ağır endometriozis (AFS 3-4) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Besinle alınan soya izoflavinlerinin göstergesi olarak, idrarda genistein ve daidzein düzeyleri ölçülmüş ve endometriozisin şiddeti ile ters ilişki gösterilmiştir.(şekil 7-1). İleri evre endometriozis grubuna bakıldığında, en düşük gruba kıyaslandığında, en yüksek gruptaki genistein için düzeltilmiş odds oranları 0.21( %95 güven aralığı= 0.06-0.76) ve aynı şekilde daidzein için ise bu oranlar 0.29 (0.08-1.03) olarak bulunmuştur.(29).

Yukarıda anlatılan hormonal aktif bileşiklere maruziyetin yanısıra, besinler aynı zamanda bir sonraki bölümde bahsedilecek DNA-demetilasyonu ilişkili anahtar promotör bölgeleri aktive ederek bazı hayati genlerin ekspresyonunu değiştirecek toksik maddelerin de kaynağı olabilmektedir. Tsukino ve ark. (30) ; 26-43 yaşları arasındaki balık tüketiminin sık olduğu 80 Japon bayanı içeren kesitsel çalışmada, bu kişilerin vücutlarında organoklorinlerin biriktiğini gözlemişlerdir.

Yukarıda sunulan veriler, besinlerin içeriklerinin endometriozis gelişimine neden olabilmesi açısından endişe vericidir. Endometriozisin infertilite ve pelvik ağrı nedeni olması ve tüm bunların sağlık giderleri açısından maliyetinin yüksek olması nedeniyle, aslında sosyal bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konuyla ilgili daha çok çalışmaya gerek duyulmaktadır ve bu konuda toplumu, özellikle de dismenoreesi olan genç kızlar gibi yüksek riskli grubu aydınlatmak gerekir.

## **E2 VE PROGESTERONUN LOKAL ÜRETİMİNİN VE METABOLİZMASININ EPİGENETİK MODÜLASYONU**

İlk kez retrograd menstruasyonu ileri süren Sampson'un teorisinin endometriozis gelişiminde olası mekanizma olduğu konusunda pek çok kanıt vardır (31). Zaten var olan bu eski teoriden yola çıkarak 2002 yılında ortaya atılan yeni yaklaşım ise regurjite eden endometrial hücrelerin artmış invaziv özelliği ve bu yoldan hastalığın oluşmasıdır (32). Endometrial hücrelerde gözlemlenen değişiklikler ve dökülen hücrelerin pelvik kaviteye tutunma ve invaze etme yönünde değişen fonksiyonları çok büyük olasılıkla direkt olarak uterusun kendisinde ve bir bütün olarak pelvik kavitede olan fonksiyonel değişikliklere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (33,34).

Normal endometriumda, orfan (öksüz) nükleer reseptör SF1, DNA-metilasyonu ve transkripsiyon faktör bağlayıcı domainin sessiz olması nedeniyle eksprese edilmez.(35) Bir çok çevresel toksinlere maruz kalındığında olduğu gibi, promotör metilasyonunun olmaması, stimulatuar faktör 2'nin metillenmemiş SF1 promotör bölgesine bağlanması ve aktive olması ile sonuçlanır. (36) Bu da stromal hücrelerde ER-alfanın fazla ekspresyonuna ve ER-beta reseptörlerinin ise azalmış ekspresyonuna neden olur, özellikle de stromal hücrelerde PR ekspresyonunda azalma ile sonuçlanır. ER-beta hiperekspresyonu 17OH- steroid dehidrogenazın inaktivasyonuna neden olur ki normalde bu enzim E2'yi daha az aktif olan E1'e dönüştürür. Bundan dolayı ER-beta'nın hiperekspresyonu sonucunda dolaylı olarak endometrioziste karşılaşılan endometriumun hiperöstrojenizasyonu ( endometriotik implantların) neden olur.(36) DNA metilasyonun paternlerindeki değişiklikler; bazı toksik maddelere maruz kalındığındaki gibi ya da parental beslenmenin fetal DNA-metilasyonundaki etkilerinin sonucunda oluşabilir (37,38). Gen değişikliğinin bir yönü de metilasyon paternlerinin kalıtımdır. Ebeveynlerin edinmiş oldukları DNA-metilasyonundaki değişiklikler çocuklarına geçebilmektedir. Örneğin; erkek sıçanlara gonadal sex differansiasyonunun olduğu dönemde; antiandrojenik özelliği olan fungusid vinklozolin veya östrojenik etkisi olan organokloridinli böcek ilacı, metoksiklor verildiğinde sperm sayısında azalma ve yetişkin dönemde ise bu sıçanlarda infertilite oranlarında artış görülmüştür (39). Dikkat çekecek derecede olan ise bu infertilitedeki bozulmanın sonraki 4 jenerasyona geçmesi ve hepsinde de bu sperm bozukluklarının gözlemlenmesidir. Bu mekanizmada önerilen, DES'te olduğu gibi toksik maddelere maruz kalındığındaki sonuçların sonraki jenerasyonlara geçişleri ve bu toksik maruziyetin bir sonraki jenerasyonda endometriozisin gelişimine artmış bir duyarlılığa neden olmasıdır.

## **ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİ İÇİN ÇEVRESEL PERSPEKTİFLER: MEDİKAL BİTKİLER**

Bir tarafta çevresel atıkların BPA'nın direkt östrojenik etkisinde olduğu veya dioksin gibi toksinlerin epigenetik etkileri ile endometriozis gelişimini sağladığı gerçeği varken, madalyonun diğer yüzünde ise yine doğadan gelen bitkisel ilaçlar ile bu hastalığın iyileştirilmesi olasılığı vardır. Aslında çevresel faktörlerin belli durumlarda etkileyerek ve DNA metilasyon ve demetilasyon yoluyla gen ekspresyonlarında nasıl değişikliklere neden olduğunu anlamamız geleneksel herbal tıbbın bazı iddia edilen faydaları üzerine ışık tutmuştur.

YWN - birçok bitkinin karışımı olan bir ilaç- gibi bazı geleneksel Çin bitkisel ilaçlarının, şu an için mekanizması bilinmemekle beraber, endometrioziste cerrahi sonrası rekürrensi önlediği pozitif olarak gösterilmiştir.(40) Bitkisel ürünlerin etkinliği için kanıta dayalı veri elde etmek problemidir. Bunun bir nedeni de; bitkisel karışımlardaki bileşenlerin konsantrasyonlarının, ilaçların tabiatı gereği değişken olmasıdır. Bu geleneksel ilaçların olası faydalarını anlamada yeni bakış açıları bizi yeni çalışmalara yönlendirir. Özellikle de bazı tıbbi ürünlerin belirli çevresel atıkların yaygın ve yıkıcı özelliklerini köreltebilirliği konusunda araştırmalar gereklidir.

## **SONUÇ**

DNA metilasyonu mekanizması ile çevresel toksinlere maruz kalınması ve/veya parental diyetle bu değişikliklerin geçmesi başta endometriozis gelişimi olmak üzere genital sistemde değişikliklere neden olabilmektedir.

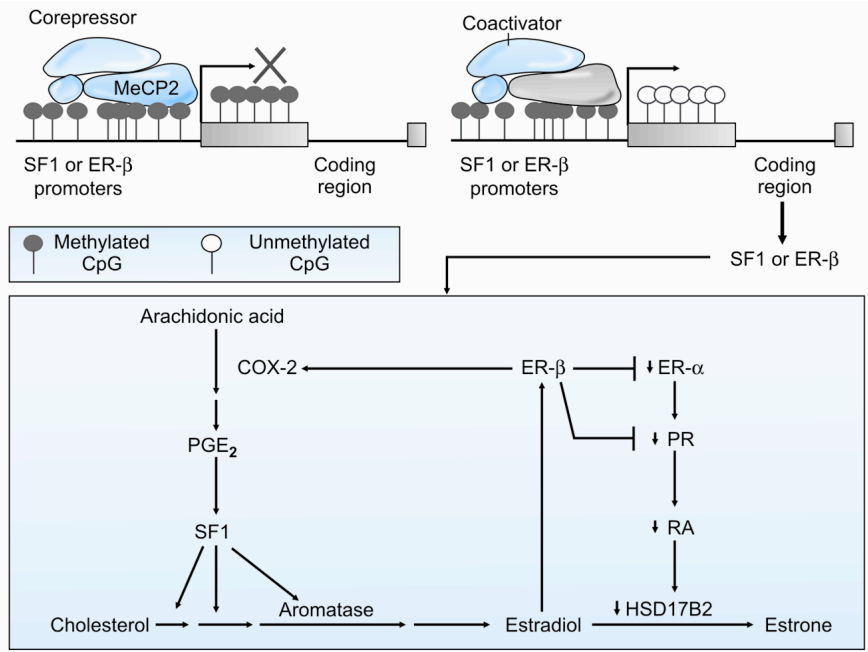
Çevresel atıkların yol açtığı bu gen ekspresyonu ile ilgili değişiklikler ve bunların bir sonraki jenerasyona geçişinin olabilmesi, bu çevre kirliliği ve maddeler ile ilgili farkındalığın doğmasına neden olmuştur. Hükümet organları, test kuralları ile ilgili detaylı planlar yapmakta ve tehlikeli çevresel atıklar için olası maruziyeti engelleyecek mekanizmaları harekete geçirmektedir.

Aynı şekilde, çabaların amacı; endometriozisin tanısı için non-invaziv yöntemlerin bulunması ve doğrulanması buna ilaveten çevresel atıklara maruz kalındığında hastalığın ilerlemesinin veya gerilemesinin de non-invaziv olarak değerlendirilmesi şeklinde olmalıdır.

Endometriozis için özellikle kanda bakılabilen aday belirteç CA-125 tir ve bu belirteçin düzeyleri menstruel siklusla değişmektedir. Her ne kadar serum örnekleri kadar kolay ulaşılabilir



olmasa da ve endometrial biyopsi gerektirse de, endometriozis tanısı için non-invaziv belirteç olarak alternatif opsiyonlardan birisi de ötopik endometriumdaki değişikliklerin değerlendirilmesidir. DNA-metilasyonu ve gen ekspresyonlarındaki epigenetik değişiklikler yeni bir tanısal bir yöntem olarak karşımıza çıkabilir. Bu yeni bilimsel yöntemler, tanı yöntemi dışında, prognostik faktörler ve rekürrens belirteçleri olarak da endometriozise bağlı infertilite tedavisinde kullanılabilirler. Dahası; gen ekspresyonlarındaki epigenetik değişiklikler mutasyonların aksine geri dönüşümlü olduğu için, bu yeni alanla ilgili çalışmalar, endometriozis tedavisinde yeni tedavi yöntemlerine yönlendirmektedir.(41). Gerçekten de yakın bir gelecekte transkripsiyon faktörlerinin belirli gen promoterlar için hedef olarak kullanıldığı, epigenetiğe özel tedaviler geliştirilecektir.



**ŞEKİL 7-1:** Endometriotik dokudaki epigenetik değişiklikler. Normalde steriojenik faktör 1 ( SF1) ve östrojen reseptör beta( ER-β)'nın promoter bölgeleri metilasyonlu olduklarından sessizdirler. Çevresel atıklara maruz kalma sonucunda olabilir; DNA demetilasyonu sonucunda promoter bölgeleri aktive olur ve sonucunda da patolojik olarak SF-1 ve ER-β fazla ekspresyonuna neden olur. SF-1, prostoglandin E2 aktivasyonuna bağlı olarak SYP-19 aromataz genini tetikler ve sonucunda lokal östrojen üretimi artmış olur. ER-β , ER-α ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonlarını baskılar.

## Kaynaklar

1. Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;78:719-26.
2. Borghese B, Mondon F, Noël JC, Fayt I, Mignot TM, Vaiman D, Chapron C. Gene expression profile for ectopic versus eutopic endometrium provides new insights into endometriosis oncogenic potential. *Mol Endocrinol* 2008;22:2557-62.
3. Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2005;57:237-48.
4. Ryer S, Foster W. Environmental dioxins and endometriosis. *Toxicological Sciences* 2002;70:161-70.
5. Edwards TM, Myers JP. Environmental exposures and gene regulation in disease etiology. *Environ Health Perspect*. 2007;115:1264-70.
6. Villalobos M, Olea N, Brotans JA, Olea-Serrano MF, Ruiz de Almodovar JM, Pedraza V. The E-screen assay: a comparison of different MCF7 cell stocks. *Environ Health Perspect*. 1995;103:844-50.
7. Biles JE, White KD, McNeal TP, Begley TH. Determination of the diglycidyl ether of bisphenol A and its derivatives in canned foods. *J Agric Food Chem*. 1999;47:1965-69.
8. Mariscal-Arcas M, Rivas A, Granada A, Monteagudo C, Murcia MA, Olea-Serrano F. Dietary exposure assessment of pregnant women to bisphenol-A from cans and microwave containers in Southern Spain. *Food Chem Toxicol*. 2009;47:506-10.
9. Willhite CC, Ball GL, McLellan CJ. Derivation of a bisphenol A oral reference dose (RfD) and drinking-water equivalent concentration. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11:69-146.
10. Markey CM, Wadia PR, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenoestrogen bisphenol-A in the female mouse genital tract. *Biol Reprod*. 2005;72:1344-51.
11. Nagel SC, vom Saal FS, Welshons WV. Developmental effects of estrogenic chemicals are predicted by an in vitro assay incorporating modification of cell uptake by serum. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1999;69:343-57.
12. Vajda AM, Barber LB, Gray JL, Lopez EM, Woodling JD, Norris DO. Reproductive disruption in fish downstream from an estrogenic wastewater effluent. *Environ Sci Technol*. 2008;42:3407-14.
13. Rier S, Foster WG. Environmental dioxins and endometriosis. *Toxicol Sci*. 2002;70:161-70.
14. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol*. 1994;24:87-149.
15. Wen LP, Koeiman N, Whitlock JP Jr. Dioxin-inducible, Ah receptor-dependent transcription in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:8545-9. ; Whitlock JP Jr. Genetic and molecular aspects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1990;30:251-77.
16. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam Appl Toxicol*. 1993;21:433-41.
17. Rier SE, Turner WE, Martin DC, Morris R, Lucier GW, Clark GC. Serum levels of TCDD and dioxin-like chemicals in Rhesus monkeys chronically exposed to dioxin: correlation of increased serum PCB levels with endometriosis. *Toxicol Sci*. 2001;59:147-59.
18. Kahn PC, Gochfeld M, Nygren M, Hansson M, Rappe C, Velez H, Ghent-Guenther T, Wilson WP. Dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue of Agent Orange-exposed Vietnam veterans and matched controls. *JAMA*. 1988;259:1661-67.
19. Yoshida K, Ikeda S, Nakanishi J. Assessment of human health risk of dioxins in Japan. *Chemosphere*. 2000;40:177-85.
20. Koninckx PR, Braet P, Kennedy SH, Barlow DH. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Hum Reprod*. 1995;10:1274.
21. Mayani A, Barel S, Soback S, Almagor M. Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 1997;12:373-75.
22. Ingram DM, Bennett FC, Willcox D, de Klerk N. Effect of low-fat diet on female sex hormone levels. *J Natl Cancer Inst*. 1987;79:1225-29.
23. Bennett FC, Ingram DM. Diet and female sex hormone concentrations: an intervention study for the type of fat consumed. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:808-12.
24. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, et al. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod*. 2004;19:1755-59.
25. Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Pelucchi C, Talamini R, Montella M, et al. Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int J Cancer*. 2001;93: 911-15.

26. Gorbach SL, Goldin BR. Diet and the excretion and enterohepatic cycling of estrogens. *Prev Med.* 1987;16:525-31.
27. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1999;94:395–98.
28. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer.* 1993 Jun 1;71:3575-81.
29. Tsuchiya M, Miura T, Hanaoka T, Iwasaki M, Sasaki H, Tanaka T, et al. Effect of soy isoflavones on endometriosis: interaction with estrogen receptor 2 gene polymorphism. *Epidemiology.* 2007;18:402-08.
30. Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, et al. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese women. *Sci Total Environ.* 2006;359:90-100.
31. Sampson JA, peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
32. Bulletti C, De Ziegler D, Polli V, Del Ferro E, Palini S, Flamigni C. Characteristics of uterine contractility during menses in women with mild to moderate endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77:1156-61.
33. Wei Q, St Clair JB, Fu T, Stratton P, Nieman LK. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2008;29.
34. Weinberg JB, Haney AF, Xu FJ, Ramakrishnan S. Peritoneal fluid and plasma levels of human macrophage colony-stimulating factor in relation to peritoneal fluid macrophage content. *Blood.* 1991;78:513-16.
35. Yin P, Lin Z, Cheng YH, Marsh EE, Utsunomiya H, Ishikawa H, et al. Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4459-66.
36. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, Huang CC, Marsh E, Yin P, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biol Reprod.* 2007;77:681-87.
37. Dolinoy DC, Weidman JR, Jirtle RL. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol.* 2007;23:297-307.
38. Dolinoy DC, Das R, Weidman JR, Jirtle RL. Metastable epialleles, imprinting, and the fetal origins of adult diseases. *Pediatr Res.* 2007;61:30-37.
39. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005;308:1466-69.
40. Wieser F, Cohen M, Gaeddert A, Yu J, Burks-Wicks C, Berga SL, et al. Evolution of medical treatment for endometriosis: back to the roots? *Hum Reprod Update.* 2007;13:487-99.
41. Moore M, Ullman C. Recent developments in the engineering of zinc finger proteins. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2003;1:342-55.

# Bölüm 8

## Endometrioziste Endojen Hormonların Rolü

Çeviri: Sebiha Özdemir Özkan

### GİRİŞ

Endometriozis, endometrial dokunun ektopik yerlerde varlığı olarak tanımlanır. Histolojik olarak endometriozis, endometriumun uterin kavite dışında büyümesidir; bu endometrium, endojen hormonların etkisi altında, ötopik endometriumun fonksiyonel tabakasına çok benzer bir biçimde siklik değişiklikler geçirir. Endometrial dokunun peritoneal kavite içinde yer değiştirmesi için en yaygın, bilinen teori retrograd menstruasyondur. Ancak genetik çalışmalar, endometriozis gelişen kadınların endometriumunda hastalığın kendi doğasından kaynaklanan bir anormalliğin var olduğunu öne sürmektedir. Bu, peritoneal kaviteye geriye doğru akan hücrelerin azalmış klirensi ve artmış sağkalımları ile ilişkilidir.<sup>1</sup> Endometriozis, genel popülasyondaki kadınların %7-10'unda bulunmaktadır.<sup>2</sup> Cerrahi, bu durumun tanısını koymakta tek güvenilir yol olduğundan ve asemptomatik olan kadınlarda uygulanmadığından gerçek prevalansı belirlemek zordur. Asemptomatik endometriozis, elektif cerrahi sterilizasyona giden kadınların %4'ünde tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, üreme çağı grubunda, %3-10 oranında genel prevalansta olduğu konusunda fikir birliğine varmaktadır. Çalışmalar, ektopik endometrial dokunun ötopik endometriuma çok benzer bir biçimde endojen ve eksojen hormonlara yanıt verdiğini öne sürmüşlerdir. Bundan dolayı, peritoneal kavitedeki endometrial fragmanlar ovarian hormon regülasyonuna duyarlıdır.

### ÇEŞİTLİ ENDOJEN HORMONLARIN ROLLERİ

Bu nedenle, endometriozisin patogenezi, endometrial fragmanların peritoneal yüzeylere yapışmasına ve bunu takiben peritoneal mezotelial katmanların yeniden şekillenmesine (remodelling) gereksinim duyacaktır ki bu MMP'lerin (matriks metalloproteinazlar) aktivasyonunu gerektirir. MMP'ler, endometriumun yıkılmasına aracılık eder ve östrojen uyarısı altında endometriumun yeniden büyümesine yardım eder. MMP'lerin anormal ekspresyonunun geriye dökülen endometriuma invazif bir potansiyel sunduğu ve böylece endometriozisin proliferasyonuna yardım ettiği öne sürülmüştür.<sup>4</sup>

Şimdilerde, çalışmalar endometrioziste östrojen üretiminin ve metabolizmasının hastalık patolojisine ön ayak olacak ve destekleyecek şekilde değişmiş olduğunu göstermektedir.<sup>5</sup> Bu değişiklikler, endometriuma karşılaştırıldığında endometriozis dokusu üzerinde progesteronun azalmış antiproliferatif ve differansiasyon sağlayıcı etkilerinden, endometriozis dokusundaki aromataz ekspresyonundaki anormalliklere kadar çeşitlilik arzeder. Ötopik endometrial dokuda olduğu gibi, endometriotik odaklar da büyüme için devamlı östrojen kaynağına gereksinim duyar ve bu nedenle doğal veya iatrojenik olarak yaratılmış olabilen östrojen eksikliği durumlarında regresyona uğruyor görünmektedir. Bu bölümde, endojen hormonların endometriozisteki rolünü ve dolayısıyla bu durumun tedavisindeki rollerini açıklayacağız (**Tablo 8-1**).

**TABLO 8-1 Endometriozisin endokrin temelini destekleyen kanıtlar**

- Östrojen maruziyetine gereksinim duyar (Çocukluk çağında ve menopoz sonrasında nadirdir).
- Östrojen üretiminde anormal azalmanın olduğu Turner veya Kallman sendromları veya ovarian disgenezide (Swyer sendromu) istisnai durum söz konusu.
- Hiperprogesteronik (gebelik)-hipoöstrojenik (laktasyon) durumlar yararlı gözükmemektedir.
- Yaşamın menstruasyonun devam ettiği fazında gözlenmektedir (Östrojen ve progesteronun siklik etkisi).
- Eksojen östrojen verilmedikçe erkeklerde olmaz.
- Endometrial ve endometriotik doku östrojen ve progesteron reseptörleri eksprese eder.
- Östrojen üretiminin inhibe edilmesinin (Aromataz inhibitörü, GnRH agonisti ve antagonistleri) veya etkilerinin karşılanması yararlı etkileri (Progesterinler).

Doğal şartlar altında, eksojen hormonlara maruziyet söz konusu değilse, çocukluk çağında endometriozis bulmak nadirdir. Doğum sonrasında, maternal hormonların etkileri postnatal hayatın 1-2 ayı içinde çözülür ve çocukluk çağında çok az hormonal stimülasyon söz konusudur veya hiç yoktur. Bu durum, korpusu serviksten daha küçük olan bir uterusun varlığına yol açar. Menarş öncesi endometriozise dair yayınlanmış tek bir olgu sunumu mevcuttur.<sup>6</sup> Bu seride, yazarlar yetişkinlerde söz konusu olan retrograd menstruasyon teorisinden farklı olması muhtemel bir patofizyoloji öne sürmüşlerdir. Beş kızda laparoskopik olarak görülen ve endometriozisi düşündüren lezyonlar bulunmuşlardır, bu olguların ikisinde menarş sonrası tekrar ettikleri laparoskopide histolojik kanıtlama söz konusu olmuştur. Menarş öncesi dönemde histolojik tanı olmadığı için ilk lezyonların endometriotik olup olmadığı tartışmalıdır. Olağandışı durumlarda ve yaş gruplarında, çöломik metaplazi teorisi endometriozisi açıklayacaktır. Bu, mezotelial hücrelerin spontan olarak veya geriye akan menstruel kan gibi bazı iritanların etkisi altında metaplaziye uğradığını öne sürmektedir, ancak spesifik kanıt yokluğundan sadece bir teori olarak kalmaktadır.

Bundan sonraki ardışık doğal durumlara bakacak olursak; rölatif olarak hiperprogesteronik ancak aynı zamanda östrojenik bir durum olan gebelik ve bunun aksine rölatif olarak hipöstrojenik bir durum olan laktasyondur. Bu farklı durumların her ikisi de endometriozis üzerine yararlı etkileri olma eğilimindedir. Gebelik, endometriumun desidualizasyonuna neden olarak semptomların azalmasına yol açar. Desidual hücreler, progesteron uyarısı altında endometriumun stromal hücrelerinden kaynaklanır, bu hücreler glikojen damlacıklarının birikimi ile karakterizedir ve bundan sonra endometrium ince ve atrofik hale gelir. Progesteron reseptörünün östrojene bağımlı bir protein olduğu gösterildiğinden, bu progesteronik etkiler daha önce bir östrojen maruziyetini gerektirir. Bu nedenle progesteronun supresif etkisi, belli bir zaman periyodunda, desidualizasyon ve endometrial atrofiye<sup>7</sup> ve de amenoreye yol açacak şekilde ovulasyonun inhibisyonundan dolayıdır. Teorik olarak endometriozisin daha fazla gelişimini önleyerek, potansiyel olarak hastalığın doğal rezölüsyonuna yol açar.

Ancak, hayvan modellerindeki çeşitli çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermişlerdir, 1997'de D'Hooghe ve arkadaşları, babun modellerinde gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde endometriozis evresinde herhangi bir iyileşme olduğunu göstermişlerdir.<sup>8</sup> Bunun aksine fare modeli, gebelikte endometriozis lezyonlarında anlamlı bir azalma göstermiştir.<sup>9</sup> Ancak, fare modeli spontan endometriozise sahip olmaması açısından özgündür ve bu verilerden insanlarda bir sonuca ulaşmak açısından ihtiyatlı olunması gereklidir. İnsanlarda, sıklıkla endometriozisin gebelikte iyileştiği bildirilmektedir. Bunun gebeliğin kendisinin mi, uzamış ameno-renin mi veya emzirmenin hipöstrojenik durumunun mu bir etkisi olduğu açık değildir. Çalışmalar, hem ötopik hem de ektopik endometriumda, gebelik esnasında progesteron reseptör ekspresyonuna anlamlı bir etki olduğunu göstermiştir<sup>10</sup> ve bu endometrioziste progesteron tedavisinin temelini oluşturabilir.

Öte yandan, yaşamın reproduktif/menstruasyon fazı, bu dönem östrojen ve progesteronun endometriumu siklik etki ettiği zaman olduğundan, endometriozis konusunda çalışmak için klasik

model olacaktır. Ovarian steroidlerin endometrium differensiasyonu ve fonksiyonu üzerine derin etkisi vardır, bu muhtemelen ektojik endometriumda da benzerdir. Retrograd menstruasyon, endometriozis gelişiminin arkasındaki teorilerden biri olduğundan, endometriozisin yaşamın menstruasyonun varolduğu fazında sıklıkla görülmesini anlamak kolaydır. Menstruasyonda, fallop tüplerinden geriye akan endometriumun ektojik bölgelerde implante olmasına dair kesin kanıt olmamasına rağmen ikinci derecede kanıt ilgi uyandırmaktadır. Bu, hem hayvan hem de insan modellerinde dökülmüş endometriumun viabilitesini ve ektojik alanlara implante olma potansiyelini doğrulayan çalışmaları kapsamaktadır. Ancak belki de retrograd menstruasyonu endometriozisin patogenezindeki tek mekanizma olarak desteklemekten ziyade retrograd menstruasyonun endometriumun uterin kavite dışındaki alanlara ulaşacak ve endometriozise yol açacak pek çok mekanizmadan biri olduğu düşünülmelidir.

Endometriozisin endokrin temelini anlamamızda bize yardımcı olan diğer bir kavram, adet gören kadınlarda her ikisi de varolan östrojen ve progesteronun, bu hormonların reseptörlerini eksprese eden dokularda büyümeye ve differansiasyona yol açtığıdır. Bu reseptörlerin hem endometrial hem de endometriotik dokudaki varlığı doğrulanmıştır ve bu daha sonra tartışılacağı üzere tedavide kullanılmaktadır. Bu reseptörler, çöломik epitelden kaynaklanan dokuda gözlenmemiştir.

Menopoz, yaşamda endometriozisin pek sık görülmediği, görülme olasılığının az olduğu diğer doğal evredir. Kadınların çoğu, menopozdan sonra semptomlarında bir iyileşme bildirirler. Yaşamın bu evresinde aktif endometriozisi olanlar, genellikle eksojen hormonlara maruz kalanlardır. Bazen hormonal terapinin yokluğunda da bu görülebilir, ancak bu hastalar, endometrium ve meme kanseri gibi daha çok obezlerde sıklıkla görülen diğer hormon bağımlı durumlara sahip olgulardır ki, bu, yine ekstraovarian orijinli olabilecek endojen hormonların rolünü pekiştirir.<sup>11</sup> Bundan dolayı hipogonadal bir durum olmasına rağmen bir miktar hormonal stimülasyon gerçekleşebilir ve bu nedenle her ne kadar postmenopozal kadınlarda nadir olsa da endometriozisin varlığını açıklayabilir. Geçmişte postmenopozal endometriozisin patofizyolojisinin premenopozal hastalıktan farklı olduğuna dair şüpheler uyanmıştır. Ancak son zamanlarda yapılan bir çalışma,<sup>12</sup> iki durumda benzer immunhistokimyasal profil olduğunu onaylamıştır ve uygun stimülasyon verildiğinde reaktif olma potansiyeline sahip sürecin aynı olduğu sonucuna varılmıştır.

Dolaşımdaki östrojenin en alt seviyede olduğu ve böylece endometriozisin inhibisyonuna yol açtığı, normal bir insan yaşamında varolan yukarıdaki durumların aksine, östrojen üretiminin anormal olarak azaldığı veya over yetmezliği veya disgenezisi gibi bir etkinin olduğu durumlar vardır.

Turner Sendromu, hızlanmış germ hücresi atrezisine ve ovarian fonksiyonun erkenden kaybı ile birlikte olan band şeklinde overlerin varlığına yol açar. Bu hastalarda genellikle hipoöstrojenik durumdan dolayı primer amenore vardır. Bildirilen Turner sendromlu endometriozis olgularının tümü eksojen hormon uygulaması ile ilişkilidir.<sup>13</sup> Hipogonadotropik hipogonadizme yol açan diğer bir bozukluk Kallman sendromudur ve yine böyle bir grupta, endometrioziste endojen östrojenlerin rolünü daha da pekiştirecek şekilde, bildirilmiş endometriozis olguları yoktur. Swyer sendromu gibi gonadal disgeneziler, primer amenore ve genellikle SRY gen mutasyonları veya Y'nin kısa kolunun delesyonları ile ilişkili sekonder seks karakterlerinin yokluğu ile prezente olurlar. Genellikle band şeklinde gonadlara, yükselmiş FSH'ya sahiptirler, hipoöstrojeniktirler ve yine endometriozis için aday olmaları pek muhtemel değildir. Swyer sendromunda rapor edilmiş az sayıdaki endometriozis olgusu, siklik HRT'ye maruz kalmıştır.

Endometriozisin etiopatogenezisinde önemli bir yer alan östrojenle birlikte, XY karyotipli bireylerde endometriozis prezentasyonu pek muhtemel değildir; bu "Komplet Androjen İnsensitivitesi Sendromu"nda (Complete Androgen Insensitivity Syndrome-CAIS) veya normal erkeklerde söz konusudur. CAIS'de hastalar testis şeklinde XY fonksiyonel gonadlara sahiptir ve Sertoli hücrelerinden MIF'in (Müllerian inhibe edici faktör) etkisine bağlı olarak kör sonlanan bir vagina vardır, uterus ve tüpler yoktur. Östrojen, testislerden ve testosteronun periferik aromatisasyonundan üretilebilir ve bu subgrupta bildirilmiş endometriozis olgusu yoktur.

Erkeklerde endometriozise geçecek olursak, şimdiye kadarki olgu sunumları prostat kanseri tedavisi için eksojen östrojen tedavisi almış erkekleri kapsamaktadır. Bir erkekte bir Müllerian kanal artığında gelişen tek bir olgu vardır. In utero hormon maruziyetine bağlı olabilecek bu artıklar, erkeklerin %1'inde bulunur. Prostat kanseri olguları ve Müllerian kanal artığı olgusunun hepsi

Müllerian kaynaklı dokuda ortaya çıkar. Prostat kanseri, prostatik keseciktendir (Müllerian duktustan kaynaklanır) ve prostatın endometrioid karsinomuna yol açmıştır.

Endometriozisin gelişimi, endojen veya eksojen olabilecek östrojenin, Müllerian kanaldan kaynaklanan yapılara olan trofik etkilerine gereksinim duyar. Östrojen etkisi, endometrial proliferasyon ve menstruasyon şeklinde sonuçlanır. Düzenli endometrial dökülmenin yokluğunda endometriozis oluşuyor gözükmemektedir. Bu sonuçları minimize etmeye yönelik bilinen stratejiler, böylece önleyici stratejiler geliştirmekte yararlı olabilir. Bundan dolayı, epidemiyolojik kanıtlar, hormonların, özellikle östrojenin endometriozis patogenezindeki rolünü doğrulamak için yeterince güçlüdür.

Endojen hormonların rolü, endometriozis için önleyici-tedavi stratejilerin geliştirilmesinde yer almıştır. Hayvan modelleri, ektopik endometrial dokuda steroid hormon reseptörlerinin ve östrojen dönüştürücü enzimlerin (dehidrogenaz, sulfataz, aromataz) transkripsiyonunu göstermiştir, ayrıca progesteronların ve danazolün uygulanması endometrial proliferasyonda paralel bir düşmeye yol açacak şekilde anlamlı olarak aromataz transkripsiyonunu inhibe etmiştir.<sup>14</sup> Özünde, çalışmanın arkasındaki prensip, endometrioziste endojen hormonların rolünü araştırmada kullanılan ile aynıdır. Histolojik düzeyde, endometriotik implantların siklik endojen hormonlara ve tedaviye öngörülemez bir yanıtı ortaya çıkmaktadır. Bu, stromal implantların ötopik endometriumla daha fazla senkron olması ve fibrozisle birlikte olan implantların hormonlara rölatif olarak daha az yanıt vermesi gibi sellüler elemanlar arasındaki mimari ilişkilerle açıklanabilir.<sup>15</sup>

Östrojenin endometriozisin gelişimi ve proliferasyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu, endometrial dokuda çeşitli biyokimyasal yolların aktivasyonundan dolayı olabilir. Endometrial dokunun yaygın regülasyonu, yeniden şekillenmesi (remodelling) ve siklik dökülmesi, endometriozisin gelişiminde önemli bir rol oynayabilen MMP'lerin aktivasyonuna gereksinim duyar. MMP'lerin çoğu östrojenin etkisi altındadır ve östrojenle aktive edilirken progesteronla baskılanırlar.<sup>16</sup> Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, glükolize bir transmembran protein olan EMMPRIN, MMP'lerin üretimini regüle eder ve ötopik endometrial ve endometriotik lezyonlardaki peritoneal mezotelial hücreler tarafından eksprese edilir.<sup>16</sup> Ayrıca EMMPRIN ekspresyonu, ER ve PR'nin bu dokularda maksimal olarak eksprese edildiği proliferatif fazda en kuvvetlidir.<sup>17</sup> Bu EMMPRIN ekspresyonu, peritoneal yüzeylere invazyon alanında MMP üretimini uyarmada ve dolayısıyla endometriozisin başlamasında görev almış olabilir.

Etiyopatogenezi östrojenin anahtar rolü, tersten giderek endometriozisin tedavisinde aromataz inhibitörlerinin rolünü incelemekle de araştırılabilir. Aromataz p-450, ekstraovarian östrojen biyosentezi için anahtar enzimdir ve androstenedion ve testosteronun östron ve östradiol dönüşümünü katalizleyerek etki eder. Çalışmalar, endometriozisli kadınlarda ötopik ve ektopik endometrial dokuda aromataz ekspresyonu olduğunu, sağlıklı ötopik endometrial dokuda ise aromataz aktivitesi olmadığını bildirmişlerdir.<sup>18</sup> Bu yüzden endometriozisli hastalarda aromataz inhibitörlerinin kullanımını düşünmek mantıklıdır. Ancak ekstraovarian östrojenin azalması ile ovarian östrojen sentezi için bir pozitif feedback (geri besleme) kurulabilir ve dolayısı ile endometriozis üzerindeki etki olumsuz etkilenebilir. Bu nedenle, endometriozisli hastalar için bunlar ovarian östrojen sentezini azaltan standart rejimlerle kombine bir biçimde kullanılabilir. Endometriozisin tedavisinde aromataz inhibitörlerini kullanan çalışmaların son zamanlarda yapılan bir sistematik derlemesinde, bunlar ağrıyı, lezyon büyüklüğünü azaltıyor, yaşam kalitesini artırıyor görünmektedir.<sup>19</sup> Ancak bu eğilimleri doğrulamak için daha geniş çalışmalara gereksinim vardır. Söz konusu sistematik derlemeye dahil edilen çalışmaların çoğu, aromataz inhibitörlerinin GnRH analogları veya progesteronla kombinasyonunu kullanmıştır. Endometriotik implantlar, hem glanduler epitelde hem de stromada östrojen (ER) ve progesteron reseptörlerinin (PR) her ikisini de içermektedir, fakat daha heterojendir ve siklik hormonal ortama beklenmedik yanıt vermiştir, ancak uzun bir periyotta hormonal supresyona yanıt verir.<sup>20</sup>

Endometrioziste gonadotropin serbestleştirici hormon agonistlerinin (GnRH agonistlerinin) rolü, östrojenin endometriozisin patogenezi ve proliferasyonundaki anahtar rolünü daha da destekler. GnRH, pituitar-ovarian eksenini suprese ederek ovarian östrojen sentezini baskılar, ancak aromataz aktivitesini ve periferik aromatazasyonu etkilemediği gibi ekstraovarian östrojen sentezine de etkisi yoktur ve östrojen üretimi devam eder. Çalışmalar, bunların kültüre edilmiş endometriotik hücreler üzerinde antiproliferatif ve apoptotik etki oluşturduklarını da göstermiştir.<sup>21</sup> İnsan endometrial hücreleri üzerinde daha potent antiproliferatif etkisi olan başka bir GnRH (GnRH II), santral sinir sisteminde, kadın üreme sisteminin periferik dokularında, endometriumda ve ovarian

granuloza hücrelerinde yaygın bir biçimde dağılmıştır.<sup>22</sup> GnRH II, etkisini iki şekilde; GnRH reseptör yolağı üzerinden olduğu kadar, GnRH reseptöründen bağımsız olarak da oluşturur. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hastalık olmayan kadınlardaki ile karşılaştırıldığında, endometriozisli kadınların endometrial ve endometriotik dokularında GnRH II ekspresyonunun daha düşük olduğunu bildirmektedir. Hastalığı olmayan kadınlar ile kıyaslandığında, endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda bile aberan özellikler olduğuna dair artan kanıtlar mevcuttur ve bu, hastalığın patofizyolojisinde bir anahtar olabilir.<sup>23</sup> Son zamanlarda yapılan bir çalışma, GnRH II ekspresyonunun, endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Ayrıca GnRH II'nin endometriotik hücreler üzerinde antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkisi olduğundan, bu bulgular endometriozisli kadınlardaki endometrial hücrelerin artmış proliferatif aktiviteleri olduğu görüntüsünü desteklemektedir.<sup>24</sup>

Yukarıdaki bulgulara paralel olarak gonadotropinlerin supresyonu, gonadotropin serbestleştirici hormon antagonistleriyle (GnRH antagonist) de yapılabilir. GnRH antagonisti, şu anda sadece ilerlemiş prostat kanserinde veya IVF için belli bazı kontrollü ovarian stimülasyon tiplerinde prematür luteinleştirici hormon (LH) artışını önlemek amacı ile lisans almıştır. Adının da belirttiği gibi bunlar gonadotropin serbestleştirici hormonların etkisini antagonize ederler ve GnRH agonistleri ile görülen başlangıç alevlenme etkisi olmaksızın gonadotropinlerin daha hızlı bir biçimde supresyonu avantajına sahiptirler.<sup>25</sup> Ancak, net sonuç hala hipoöstrojenik bir duruma yol açan bir hipofizer supresyondur ki bu, östrojenlerin endometriozisteki rolünü yeniden tekrarlamaktadır.

Progesteron, normal menstruel siklusta önemli bir rol oynar. Progestagenler endometrial glandlarda sekretuar aktiviteyi ve endometrial stromada desidual reaksiyonu uyararak yalancı gebeliğe benzer bir durum yaratır. Progestagenler (progestasyonel ilaçlar) endometriozisin tedavisi için kullanılmışlardır ve hala yaygın bir biçimde kullanılmaktadırlar. Endometriozisli kadınların büyük bir kısmında ağrıyı ve somatik semptomları azaltarak yardımcı olurlar.<sup>26</sup> Kullanımlarının arkasındaki prensip, östrojen reseptörlerini down regüle ederek endometrium üzerindeki östrojenik etkiye karşı koyulmasıdır.

Progesteronun fizyolojik etkileri progesteron A ve B reseptörleri aracılığı ile olur, ancak maalesef kadınların %9'u progestagen tedavisine yanıt vermez. Progestagenler, endometrioziste PR-A reseptörlerini değil ama PR-B reseptörlerini down regüle ediyor gözükmektedir. Bu, endometriotik dokuda PR-A reseptörünün promoter bölgesinin hipermetilasyonunu gerçekleştirememekten dolayıdır.<sup>27</sup> Bundan dolayı endometriozisin patofizyolojisi için epigenetik bir temele sahip olabileceği öne sürülmüştür. Hastalık sürecinin temeli ne olursa olsun bu durumun aşikar hale gelmesinde ve tedavisinde endokrin ortamın önemli bir rol oynadığı açıktır. Progestagenler, progesteronun veya 19 nortestosteronun ürünleri olabilir ki, 19 nortestosteron etkisini androjenik reseptörler üzerinden gösterebilir. Ayrıca progesteronun endometriozise aracı olduğu görülen MMP'ler üzerinde supresif bir etkiye sahip olduğu gözlenmektedir.<sup>28</sup> In vitro çalışmalar, uzamış progestin maruziyeti ile endometrial RANTES (Regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) gen transkripsiyonunda bir down regülasyon olduğunu bildirmişlerdir.<sup>29</sup> RANTES, ötopik ve ektopik endometrial stromal hücreler tarafından eksprese edilen bir kemokindir ve endometriozisli kadınların peritoneal sıvısında artmış görünmektedir.<sup>30</sup> Bundan dolayı endometriozisle ilişkili pelvik ağrının progestagenlerle supresyonu, RANTES gen ekspresyonunun inhibisyonu üzerinden inflamatuvar belirteçlerin supresyonu ile açıklanabilir.

Endometriumdaki androjenlerin, androjen reseptörlerinin ve 5  $\alpha$  redüktaz aktivitesinin rolü hala belirsizdir. Son zamanlarda yapılan çalışma, endometriotik hücreler üzerinde lokal ve sistemik androjenlerin bir rolü olduğunu öne sürerek ektopik ve ötopik endometriumun her ikisinde de 5  $\alpha$  redüktaz gen ekspresyonunun varlığını doğrulamıştır.<sup>31</sup> Bu, endometrium içerisinde testosteronun çok potent bir androjen olan 5 hidroksi testostereona dönüşümünü akla getirebilir. Androjenlerin çok farklı iki etkisi olabilir, androjenlerin kendisinin proliferasyonu inhibe etmesi<sup>32</sup> ve bundan dolayı 5  $\alpha$  redüktaz aktivitesinin varlığı düzenleyici bir mekanizma olabilir, öte yandan artmış lokal östrojene yol açacak şekilde aromataz aktivitesini stimüle edebilir ve böylece uyarıcı bir etkiye sahip olabilir. Şimdiye kadar elde edilen epidemiyolojik verilere bakılırsa, önceki etkinin sonrakine ağır basması muhtemeldir ve hiperandrojenik bir çevre endometrial atrofiye neden olma eğilimindedir ve endometriozisi suprese eder. Danazol, rölatif olarak hipoöstrojenik bir durum ve endometrial atrofi oluşturmak üzere, kronik anovulatuvar bir duruma yol açacak şekilde, luteinleştirici hormonu ve follikül stimulan hormonu inhibe eden sentetik bir androjendir (19 alfa etinil testosteronun izoksazol



derivatifi). Yan etkiler, özellikle de akne, hirsutizm, ödem, kilo artışı ve ses değişiklikleri gibi androjenik etkiler, klinik tıpta kullanımını büyük oranda sınırlamıştır.<sup>33</sup> Ayrıca, danazol, endometriozisten kaynaklanan stromal hücrelerde aromatazın mRNA veya protein düzeylerinden herhangi birini ve dolayısı ile de danazolün endometriotik lezyonlara lokal uygulanmasının etkinliğini etkilemeksizin aromataz aktivitesini inhibe ediyor görünmektedir. Rekürren derin infiltratif lezyonlarda semptomatik rahatlama için vaginal danazol kullanımı gibi yeni yaklaşımlar alternatif olarak düşünülebilir.<sup>34</sup> Gestrinon, androjenik ve antiöstrojenik özellikleri olan bir 19 nortestosterondur ve endometriozisi suprese etmek için kullanılır. Bu, östrojenlerin ve androjenlerin endometriozisteki rolünü ayrıca aydınlatır.

Endojen hormonlar, endometriyumun büyümesini etkileyerek endometriozis üzerine sadece direkt etkide bulunmaz, immun sistemi de değiştirme yolu ile indirekt bir etkiye bile sahip olabilir. Sistemik immun değişiklikler, endometriozis için olası bir etiopatogenetik faktör olarak ileri sürülmüştür. Bu, sitokin üretiminin disregülasyonundan dolayı öne sürülmüştür.<sup>35</sup> Endojen ve eksojen hormonların immun fonksiyonu nasıl ve ne dereceye kadar regüle ettiği (değişmiş makrofaj ve sitokin fonksiyonu) ve dolayısıyla biyokimyasal seviyede etkilerini oluşturdukları görülmek üzere beklenmektedir. Sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin değişmiş sekresyonu, ektopik endometriyum stimüle ediyor ve makrofajların temizleyici etkilerini down regüle ediyor görünmektedir.<sup>36</sup> Bunlar ektopik endometriyumun adezyonunu destekleme eğilimindedir ve anjiogenik faktörler, angiogenez ve proliferasyonu stimüle eder. Ancak, dioksin gibi östrojenik toksik maddelerin, lökositlerden inflamatuvar mediatörlerin üretimini değiştirdiği gösterilmiştir ki, bu endometrioziste de görülmüştür<sup>37</sup> ve bu da endometriozisin vücudun hormonal ortamı tarafından etkilenmiş olabilen sistemik immun değişikliklerle karakterize olduğunu desteklemektedir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, patofizyolojisi, gelişimi ve tedavi seçeneklerinde endojen hormonların rolü açısından bakılacak olursa endometriozisin nasıl endokrin bir hastalık olarak tanımlanabildiğini görmek kolaydır. Endometriozis, histolojik olarak endometriuma benzer, steroide bağımlı bir durumdur. Ancak endometriozis ve endometriyum arasında hormonal çevreye yanıt konusunda kantitatif farklılıklar vardır, bu steroid reseptörlerin ekspresyonundaki varyasyonlardan dolayı olabilir. Patogenez ve tedavinin daha ince detaylarının hala araştırılmak üzere beklemesine ve bunların devamlı yenilenmesine rağmen, iki başlıca bileşenin yani östrojen ve endometriyumun, endometriozisin ana bileşenleri olduğu, şüpheye yer bırakmayacak bir biçimde kanıtlanmıştır.

## Kaynaklar

1. Garcia-Velasco JA, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:165-72.
2. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *Am J Public Health* 1996;86:195-99.
3. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991;6:544-49.
4. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21:155-64.
5. Gurates B, Bulun SE. Endometriosis: the ultimate hormonal disease. *Semin Reprod Med* 2003;21:125-34.
6. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril* 2005;83:758-60.
7. Song JY, Fraser IS. Effects of progestogens on human endometrium. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:385-94.

8. D'Hooghe TM, Bambra CS, De Jonge I, et al. The effect of pregnancy on endometriosis in baboons (*Papio anubis*, *Papio cynocephalus*). *Arch Gynecol Obstet* 1997;261: 15-19.
9. Cummings AM, Metcalf JL. Effect of surgically induced endometriosis on pregnancy and effect of pregnancy and lactation on endometriosis in mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1996;212:332-37.
10. Dunselman GA, Willebrand D, Evers JL. Immunohistochemical analysis of oestrogen and progesterone receptors of eutopic and ectopic endometrium in the rabbit model of endometriosis: the effect of pregnancy. *Hum Reprod* 1992;7:73-75.
11. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11:195-200.
12. Cumiskey J, Whyte P, Kelehan P, Gibbons D. A detailed morphologic and immunohistochemical comparison of pre- and postmenopausal endometriosis. *J Clin Pathol* 2008;61:455-59.
13. Tazuke SI, Milki AA. Endometrioma of uterine serosa in a woman with mosaic Turner's syndrome receiving hormone replacement therapy: case report. *Hum Reprod* 2002;17:2977-80.
14. Fechner S, Husen B, Thole H, et al. Expression and regulation of estrogen-converting enzymes in ectopic human endometrial tissue. *Fertil Steril* 2007;88:1029-38.
15. Metzger DA, Szpak CA, Haney AF. Histologic features associated with hormonal responsiveness of ectopic endometrium. *Fertil Steril* 1993;59:83-88.
16. Braundmeier AG, Fazleabas AT, Lessey BA, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer regulates metalloproteinases in human uterine endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2358-65.
17. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, et al. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:334-40.
18. Bulun SE, Fang Z, Imir G, et al. Aromatase and endometriosis. *Semin Reprod Med* 2004;22:45-50.
19. Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *Bjog* 2008;115:818-22.
20. Lessey BA, Metzger DA, Haney AF, McCarty KS, Jr. Immunohistochemical analysis of estrogen and progesterone receptors in endometriosis: comparison with normal endometrium during the menstrual cycle and the effect of medical therapy. *Fertil Steril* 1989;51:409-15.
21. Borroni R, Di Blasio AM, Gaffuri B, et al. Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate. *Mol Cell Endocrinol* 2000;159:37-43.
22. Khosravi S, Leung PC. Differential regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH)I and GnRHII messenger ribonucleic acid by gonadal steroids in human granulosa luteal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 663-72.
23. Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001;943:131-47.
24. Morimoto C, Osuga Y, Yano T, et al. GnRH II as a possible cytostatic regulator in the development of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:3212-18.
25. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH-antagonists in reproductive medicine. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273:71-78.
26. Goldman MB, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Prog Clin Biol Res* 1990;323:15-31.
27. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* 2006;1:106-11.
28. Bruner KL, Eisenberg E, Gorstein F, Osteen KG. Progesterone and transforming growth factor-beta coordinately regulate suppression of endometrial matrix metalloproteinases in a model of experimental endometriosis. *Steroids* 1999;64:648-53.
29. Zhao D, Lebovic DI, Taylor RN. Long-term progestin treatment inhibits RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted) gene expression in human endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2514-19.
30. Hornung D, Bentzien F, Wallwiener D, Kiesel L, Taylor RN. Chemokine bioactivity of RANTES in endometriotic and normal endometrial stromal cells and peritoneal fluid. *Mol Hum Reprod* 2001;7:163-68.
31. Carneiro MM, Morsch DM, Camargos AF, Reis FM, Spritzer PM. Androgen receptor and 5 alpha-reductase are expressed in pelvic endometriosis. *Bjog* 2008;115: 113-17.
32. Rose GL, Dowsett M, Mudge JE, White JO, Jeffcoate SL. The inhibitory effects of danazol, danazol metabolites, gestrinone, and testosterone on the growth of human endometrial cells in vitro. *Fertil Steril* 1988;49:224-28.
33. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD000068.
34. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88:789-94.
35. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156: 783-89.
36. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
37. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Becker JL. Immunoresponsiveness in endometriosis: implications of estrogenic toxicants. *Environ Health Perspect* 1995;103:151-56.

# Bölüm 9

## İmmünoloji ve Endometriozis: Bir Bağlantı Var mı?

Çeviri: Barış Ata

### GİRİŞ

Endometriozis neredeyse bir yüzyıldır, kadın üreme sistemi hastalıklarının hiç birinin olmadığı kadar çok klinik ve deneysel araştırmaya konu olmuştur. Yine de etiyoloji ve patogenezi tam aydınlatılmış değildir ve hastalığa yatkın bireyler kolaylıkla belirlenememekte, etkin bir şekilde tanı koyulamamakta, ya da endometriozisli kadınlar tedavi edilememektedir. Endometriozis histolojik olarak atipik hücreli değişikliklerin bulunmadığı selim bir hastalık olmasına rağmen kanserle birçok ortak noktası vardır. Kadın üreme sisteminden kaynaklanmasına rağmen kanser gibi tüm doku ve organlara yayılabilmektedir. Endometriozis over kaynaklı reproduktif hormonların kontrolü altında olmasına rağmen kendisi de bu hormonları üretme kapasitesi kazandığı gibi büyümesini otonom şekilde devam ettirmeye yarayan otokrin ve parakrin etkili çeşitli faktörler de üretebilmektedir. Endometriotik hücreler kansere benzer şekilde çeşitli maddeler üreterek immün sistemi baskılamakta, immün kontrolden kaçabilmekte ve endometriotik invazyonu sürdürebilmektedir.

1980'lerin başından itibaren yayınlanan birçok araştırmada endometrioziste immün sistemde ve immün yanıtta değişiklikler olduğunu gösterilmiştir. Ancak, ilginç şekilde bu değişiklikler endometriozisli kadınların sadece bir kısmında ve değişik derecelerde gözlenmiştir. Dahası tüm bulguların istikrarlı bir şekilde replikasyonu mümkün olmamıştır. Probleme katkıda bulunan bir faktör endometriozisin şiddetinin, lokasyonunun ve görünümünün büyük değişkenlik göstermesidir. Bu değişkenlik lokal doku reaksiyonunun şiddetinde de değişkenliğe neden olmaktadır. Bu nedenle lezyonların görünümü aldatıcı olarak tanısal hatalara yol açabilmektedir. Dahası, laboratuvar hayvanlarında indüklenen deneysel endometriozis modelinden elde edilen bilgilerin kadınlarda ne kadar geçerli olduğu belirsizdir. Endometriozis patogenezinde immün sistemin rolünü açıklamak için birçok teori öne sürülmüştür. Ancak immün fonksiyondaki hangi değişikliklerin ektoptik endometrial gelişime predispozisyon yarattığı hangilerinin ise ektoptik endometrial gelişimin sonucunda oluştuğu belirsizliğini korumaktadır.

Bu bölümde hem literatürdeki kanıtlardan endometriozis ile immün sistem arasında bir bağlantı olduğunu düşündürenleri hem de kendi yayınlanmış çalışmalarımızda elde edilen ilgili sonuçları tartışacağız. Konuya teorik bir perspektiften yaklaştığımız için ilgili tüm literatüre atıfta bulunmayacağız. Bunun yerine okuyucuyu konuyla ilgili birçok kaliteli derleme, kitap bölümü ve kitaba doğru yönlendireceğiz. Amacımız okuyucuyu yaklaşık 40 yıldır yapılan araştırmaların "immün sistem endometriozise neden olmakta mıdır?" sorusuna cevapları incelemeye, bunlar üzerine düşünmeye ve spekülasyon yapmaya teşvik etmektir.

### İmmün Sistem ve Fonksiyonları

Okuyucuya: Bu kısımda sunulan kavramlar immün sistemin endometriozis gelişimi ve patogenezinde nasıl bir rol oynayabileceğini incelemek için altyapı oluşturmak amacıyla verilmiştir. Bu konunun detaylı bir tartışması için okuyucuya Peter Parham'ın "The Immune System" adlı eserini öneririz (The Immune System 2nd Ed. New York, NY, Garland Science,

2005). Bu kısımda tartışılan kavramları kendimizin geliştirdiği iddiasında bulunmadan, sadece okuyucuya sunuyoruz. Ancak, endometriozis etiyoloji ve patogenezi ile ilişkili olabilecek immünolojik kavram ve mekanizmalar, ilk kez tanımlayan biz veya başkası da olsa, hakkında kendi görüşlerimizi italik karakterlerle belirteceğiz.

### **Doğuştan var olan (Innate) ve Adaptif Spesifik İmmun Yanıt**

Geçtiğimiz 30 yılda immün yanıtı ve farklı patolojik durumlardaki rolünü kavrayışımız çok gelişmiştir. Araştırmaların çoğu doğuştan var olan ve adaptif-spesifik immün sistemin farklı hastalıklara özgü patolojik proseslere nasıl katkıda bulunduğunu anlamayı amaçlamıştır. Çok çeşitli durumlar (örn. İnfeksiyonlar, travma, mutasyonlar) tarafından uyarılan immünolojik reaksiyonlar var olan immün sistemin hem hücreleri (örn. nötrofiller, makrofajlar, NK hücreleri) hem sitokinleri (örn. IL1, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) aracılığıyla yürütülen inflamatuvar yanıtları ortaya çıkartmaktadır. Doğuştan var olan immün sistemin aktivasyonu konağın yaşamı için vazgeçilmezdir. Bu nedenle, infeksiyöz veya travmatik tetikleyici olaylar bu immün reaksiyonları hızlı aktivasyon sinyalleri (örn. kemokinler, örüntü tanıma reseptörleri) indüksiyonu üzerinden nerdeyse anlık olarak aktive etmektedir. Bu mekanizmalar filogenez boyunca korunmuş ve geliştirilmiştir. Bu reaksiyonlar hedeflenen organizma, doku veya hücrenin yıkımına yol açar. Bunu takiben antijen-işleyen (antigen-processing) hücreler (örn. makrofajlar, dendritik hücreler) olay yerine gelir ve adaptif (antijen-spesifik) immünite aktive olur. Bu reaksiyonlar doğuştan var olan ve adaptif yanıt arasındaki bağlantıyı sağlayarak konağa uzun süreli kalıcı bağışıklık kazandırır. Ancak, konağın bu savunma mekanizmaları reaksiyon yerindeki ve çevresindeki normal doku ve hücrelerin tahrip olmasına neden olabilmektedir.

Bazı bireylerde, normal dokuların inflamatuvar reaksiyonla tahrip olması self-toleransın kaybına yol açar. Bu durum normal veya normal-benzeri epitoplara karşı T hücreleri ve B hücreleri aracılığıyla gerçekleşen reaksiyonlarla görülür. Bu reaksiyonlar oluştuktan sonra bir kez sensitize olmuş olan immün sistemin self-antijenlere sürekli maruz kalması T hücre ve B hücre klonlarının kronik siklik stimülasyonuna neden olur. Bu duruma ilave inflamatuvar hücrelerin de aktivasyonu ile doku yıkıcı yanıtın şiddetlenmesi eşlik eder. Bu döngü tekrar ettikçe, olay kronik hale gelir ve hastalık patofizyolojisinin karakteristiği olan sürekli doku hasarı ortaya çıkar. *Bu olaylar zinciri endometriozisli kadınlarda etkin görünen bir çok ilişkiyi açıklamak için kullanışlı bir paradigma sağlamaktadır.*

### **Humoral ve hücrel immünite**

Adaptif-spesifik immün sistem bir zamanlar antikorlar aracılığıyla (humoral) ve hücreler aracılığıyla (hücrel) gerçekleşen reaksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılabilir basit bir sistem olarak görülüyordu. Günümüzde immün sistemin sıkı regülasyon altında fonksiyon gören komplike, entegre, koordine bir fizyolojik süreç olduğu anlaşılmıştır. İmmün sistemin fonksiyonları konağın savunması ve homeostazın idamesi yanında çeşitli hücrel ve metabolik süreçlerin kontrolü için kritik önem taşımaktadır. "İmmünolojik olarak ayrıcalıklı" olarak tanımlanan bir kaç bölge dışında immün sistem vücudun tüm kompartman ve boşluklarında mevcut, tüm fizyolojik koşullarda aktiftir. Bulunduğu koşullarla karşılıklı etkileşim içerisinde. Böylece doğuştan var olan ve adaptif immün sistem reaksiyonları tüm anatomik kompartmanlarda ve dokularda hücre davranışlarını etkileme potansiyeline sahiptir.

Günümüzde immün yanıtın efektör kolu izole olaylar ve reaksiyonlardan ibaret olarak değil multipl hücrel ve biyokimyasal efektörler aracılığıyla gerçekleşen reaksiyonlar olarak görülmektedir. Bu reaksiyonlar hücrel ve biyokimyasal süreçler tarafından başlatılmaktadır. Bu süreçler hem hücrel hem humoral medyatörler ortaya çıkartmaktadır. Bu medyatörler konağa faydalı veya zararlı olabilen potent biyolojik etkilere sahiptir. İmmün yanıtın kendisini ortaya çıkartan immünojene karşı affinitesi (spesifitesi) ve şiddeti sürekli değişmekte ve gelişmektedir. Antikor sentezinin indüksiyonu ve T hücre aktivasyonu immün yanıtın iyi çalışmış iyi bilinen yönleridir ve bu geniş perspektif konunun anlaşılmasına yardımcı olmaktadır.

İmmün sistemin bilinen başka bir özelliği de immün yanıtın uyarılmasının hem doğuştan gelen hem de adaptif immüniteyi kontrol edebilen bir seri "regulatuvar" yanıtı da başlattığıdır.

Adaptif immun yanıtın afferent evresinde (aktivasyon) hangi tip lenfosit popülasyonunun (B hücre predominant veya T hücre predominant) aktive olacağını belirleyen bu kontrol mekanizmalarıdır. Yanıtın amplifikasyon evresinde tepki veren lenfosit havuzunun büyüklüğünü ve spesifitesini farklı regülatuar mekanizmalar belirlemektedir. Yanıtın efferent evresinde ise ilave regülatuar mekanizmalar devreye girerek yanıtın süresini belirlemektedir. Humoral immunitenin indüksiyonundan sorumlu CD4 + “helper” T hücrelerin sitokinlerinin, hücrel immunitenin indüksiyonundan sorumlu sitokinlerden ayrı olduklarını biliyoruz. Hücrel immunité Tip 1 sitokinler (tipik örneği gamma interferondur) hücrel immunitéyi indüklerken Tip 2 sitokinler (tipik örneği IL4) humoral immunitéyi indüklerler. Bekleneceği üzere, Tip 1 ve Tip 2 sitokinler arasındaki denge hem hangi tip immun yanıtın oluşacağını (hücrel predominant veya antikor predominant) hem de immun yanıtın genel “şiddetini” ve “polaritesini” belirlemektedir.

Bir hastalığın patogenezi ve konağın sürvisi açısından sonucunu belirleyen faktör sıklıkla immun yanıtın polaritesidir. *Mycobacterium leprae* ile oluşan bir enfeksiyona karşı Tip 1 predominant yanıt makrofaj aktivasyonuna neden olur. Aktive makrofajlar mikrobu baskılayarak infektiviteyi düşürür ve Tüberküloid lepra denilen ölümcül olmayan enfeksiyon tablosunun oluşmasına neden olur. Aksine, aynı organizmaya karşı Tip 2 predominant reaksiyon gelişmesi mikroba ulaşamayan antikorların oluşumuna neden olur. Bu yanıt enfekte makrofajları aktive edemez, böylece infektivitesi yüksek ve ölümcül olabilen Lepramatöz lepra tablosu oluşur.

İmmun yanıt sırasında aktive olan bir diğer regülatuar mekanizmanın medyatörleri ise farklı bir CD4+ “helper” alt grubudur. Geleneksel anlayış “helper” T hücrelerinin antijen sunan hücreler tarafında aktive edildikten sonra CD8+ T hücrelerini, makrofajları veya B hücrelerini aktive ederek hücrel ve humoral immunitéyi tetikleyip şiddetlendirdiği şeklinde olsa da T “regülatuar” (Treg) denilen hücrelerin immun yanıtı baskıladığı gözlenmiştir. Treg hücrelerin aktivasyonu tetikleyici uyarının eliminasyonundan sonra immun yanıtın devam ettirilmesini engellemektedir. Bu nedenle immun yanıtın şiddetinin ve süresinin belirlenmesinde kritik öneme sahiptir. T “helper” hücreleri üzerinde eksprese olan erken etkili ko-stimülatör reseptör (CD 28 olarak isimlendirilmiştir) T hücrelerinin antijen sunan hücreler tarafından aktivasyonunu sağlamaktadır. Treg hücreleri immun yanıtı baskılamak için CD 28 ile yarışmaya giren bir reseptör (CTLA4 olarak isimlendirilmiştir) eksprese ederler. Konağın zararlı hücrelere veya organizmalara karşı savunulması için immun sistemin hücrel ve humoral efektörler üretme kapasitesi regülatuar sistemler tarafından sürekli olarak dengelenmektedir. Regülatuar sistemler immun yanıtın sürekli devam etmesini ve normal homeostazı bozmasını engellerler. *Endometriozisin gelişimi ve patogeneziinde immun yanıtın rolüne dair kanıtları incelerken immun sistemin aktivasyonu ve regülasyonu ile ilgili bu kavramlar yararlı olmaktadır.*

### **Yaşlanan, Yanlış Yerleşimli ve Ektopik Hücrelerin Eliminasyonu**

Günümüzdeki yaygın kanı immun yanıtın asıl olarak sadece “yabancı” materyallerin veya kendi dışındaki (non-self) antijenlerin eliminasyonuna yönelik olmadığı, aynı zamanda konak kaynaklı anormal hücre ve dokuların eliminasyonunda da rol oynadığıdır. Bu görüşe göre yaşlanan hücrelere, yanlış yerleşimli (ektopik) hücrelere, hasarlı hücrelere, stres altındaki hücrelere ve mutasyona uğramış hücrelere karşı reaksiyonu tetikleyebilen birçok immunojen bulunmaktadır. Böylece, sistemin asıl görevi tüm fizyolojik kompartmanlarda “temizlik” fonksiyonunu yerine getirerek normal homeostazın korunması olarak görülebilir. Örneğin, makrofajlar yaşlanan eritrositleri fosfatidil serin kalıntılarında tanıyarak fagosite ederek elimine etmekle sorumludur (henüz yaşlanmamış eritrositlerde fosfatidil serin kalıntıları sadece eritrosit membranının iç yaprağında eksprese olmaktadır). Yaşlanan eritrositlerin makrofajlar tarafından homeostatik eliminasyonu konağın sürvisi için vaz geçilmezdir.

Başka immun fonksiyonlar doku onarımı ve doku re-modeling süreçlerinde rol oynamaktadır. Bunların bazıları uterin kavitedeki endometrial hücrelerin sıklık proliferasyon, apoptozis, dökülme, atılma ve rejenerasyon sürecinde rol oynamaktadır. *Dahası, menstruasyon sırasında endometrial hücreler ektopik lokasyonlara geldiklerinde immun sistemin homeostatik fonksiyonlarının bu yanlış yerleşimli hücrelerin eliminasyonunda kritik öneme sahip olduğunu varsaymak mantıklıdır. Bu nedenle immun sistemin bu fonksiyonlarını doğru şekilde gerçekleştirmemesinin endometriozis gelişimine neden olabileceği de öne sürülebilir.*

Menstrual siklus sırasında immun sistemle iletişim kuran endometrial faktörlerin veya fonksiyonların varlığının gösterilmesi bu olasılıkları kuvvetlendirebilirdi. Bu nedenle, endometrial hücreler tarafından çeşitli sitokin ve kemokinlerin üretildiğini, endometrial makrofajların ve diğer immun sistem hücrelerinin varlığını ve bunların miktarlarının menstrual siklus boyunca dalgalandığını gösteren çalışmalar immun sistemin normal endometrial büyüme, apoptozis ve rejenerasyon/re-modelingde rol oynadığını desteklemektedir.

### **Kendinden olan, kendinden olmayan, kendinden değişmiş olanın tanınması (Recognition of Self, Non-self, and Altered-self)**

İmmun sistem ile ilgili bilgilerimizdeki en önemli ilerlemelerden birisi antijenlerin tanınması, işlenmesi ve sunumunu kavrayışımızdaki gelişmelerdir. Bu konulardaki çalışmalardan immun sistemin konağın kendisine "self" tolerans gösterirken kendisinden olmayana (non-self) tanımaya nasıl programlandığı hakkında çok şey öğrendik. Antijenleri işlemek ve göstermek için iki yol vardır: birisi Sınıf II MHC molekülleri ile ilişkili diğeri de Sınıf I MHC molekülleri ile ilişkilidir. Sınıf II moleküllerle beraber antijenlerin gösterilmesi profesyonel antijen sunan hücrelere ait bir fonksiyondur ve adaptif-spesifik immunitenin aktivasyonuna yol açar. "Self" antijenlerin sınıf I moleküller üzerinde gösterilmesi vücuttaki tüm nukleuslu hücrelerde olmaktadır ve self-toleransın sürdürülmesiyle beraber otoimmunitenin engellenmesi için şarttır.

İmmunojenisite için primer koşul olan "non-self" tanımı "modifiye-self" veya "altered-self" kavramlarını da içerecek şekilde genişlemiştir. Bu bağlamda normal "self" antijenler çeşitli nedenlerle (örn. oksidatif stress, yaşlanma, mutasyon) değişikliğe uğrayıp anti-"modifiye-self" immun yanıt oluşturabilecek epitoplara ekspresyon etmektedir. Bu kavram malign hücrelerde normal "self" antijenlerden türetilerek ekspresyon edilen antijenlerin incelenmesinde çok faydalı olmuştur. Bu durum immun sistemin normalde tolere edilmesi gereken hücre ve dokular üzerindeki epitoplara tanınmasına neden olmaktadır. "Self modifikasyon" genomik düzeyde (örn. delesyon mutasyonları), ekspresyon düzeyinde (örn. post-translasyonel modifikasyonlar) gerçekleşen değişimler veya epigenetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkabilir. İmmun reaksiyonlar sırasında oluşan süreçlerin neden olduğu strese veya oksidatif strese maruz kalan tüm somatik hücrelerde olabilir.

Malign dokularda en yaygın görülen "self" antijen modifikasyonlarından birisi musinöz glikopeptidlerin glikozilasyonunun azalması sonucu oluşmaktadır. Glikozilasyonun azalması sadece glikoproteinin glikolize kısmının modifiye olmasına neden olmayıp normalde immun sistemle temas etmeyen kor peptid üzerindeki kriptomik epitoplarda açığa çıkmasına neden olmaktadır. Böylece malign hücrelerdeki mutasyonlar sonucu normal hücrelerdeki glikopeptidlerin "self-modifikasyon"u en az iki immunojenik epitopun ekspresyonuna neden olmaktadır. "Muc-1" denilen bu epitoplara çeşitli insan kanser hücrelerinde (örn. meme, akciğer, over, pankreas) ekspresyon olmaktadır ve insan kanser aşısı araştırmaları kapsamında incelenmektedirler.

*Bazı kadınlarda endometrial hücrelerin immün sistemi aktive eden "modifiye-self" epitoplara ekspresyon ettiği öne sürülebilir. Dahası, eğer immun yanıt bu "modifiye-self" hücreleri elimine edemezse onların varlığı kronik inflamasyona yol açarak çevredeki hücrelerde hasara ve normal "self" antijenlere karşı sensitizasyona sonunda da immun supresyona neden olabilir. Anlatılan model hastalığın oluşumu, patogenezi, kronik tabiatı ve siklik seyri hakkında endometriozis immun sistem ilişkilerinin bazı özelliklerini açıklayabilir.*

### **İmmun Yanıttaki Değişimler Endometriozisin Nedeni mi Yoksa Sonucu mudur?**

Endometriozis ve immun sistemdeki değişimler arasındaki ilişkiler 1980'lerin başında farkedilmiş ve o zamandan bu yana sürekli güncellenen birçok derlemeye konu olmuşlardır.<sup>1,2</sup> Bu değişikliklerin endometriozisle temporal (zamanla ilişkili) bir ilişkisi olduğu konusunda görüş birliği olmasına rağmen bu immun anomalilerin hastalığın nedeni olduğuna dair kesin bir kanıt yoktur.

*Bu belirsizlik sadece endometriozisle sınırlı değildir, immunolojik anormalliklerle ilişkili bir çok hastalık için temel soru olarak durmaktadır. İmmun sistemin malign transformasyona uğramış hücreleri tanıyıp elimine etmekte başarısız olması uzun zamandır kanser gelişiminde*

önemli bir faktör olarak görülmüştür. İmmun yetmezliği olan insanlarda kanser insidansının arttığını gösteren çalışmalar ve konağın immün supresyona tabi tutulduğu karsinogenez modelleri bu teoriyi desteklemektedir. Bu nedenle, edinsel bir immün yetmezliğin veya istemli olarak oluşturulan immün supresyonun endometriozis insidansında artışla ilişkili olacağı öne sürülebilir.

### **Hücrel İmmunitedeki Bozukluklar Endometriozise Nasıl Neden Olabilir?**

Yukarıda anlatıldığı gibi, immün yanıtı başlatan stimulusun tahrip edilmesi, ardından antijenler işlenerek CD4+ helper hücreleri stimüle eden epitoplara ekspresyonu, CD4+ helper hücrelerin antijen spesifik B veya T lenfositleri aktive etmesi adaptif immünitenin gelişiminde önemli basamaklardır. Tip 1 yanıt açısından bu olayların sonucu antijen spesifik CD4+ ve CD8+ T hücre popülasyonlarının oluşumudur. Bu hücreler antijenle bir sonraki temasta geniş bir spektrumda efektör reaksiyon oluşturma kapasitesine sahiptirler. Bu reaksiyonlar (i) antijen pozitif hücrelere karşı direkt saldırı, (ii) makrofajların mobilizasyonu ve aktivasyonu, (iii) NK hücrelerinin aktivitesinin artırılması ve (iv) endometriozis gelişiminde rol oynadığı bilinen tüm hücre tiplerine karşı pluripotent etkilere sahip çözünür medyatör sentez ve sekresyonunda artıştır.

### **Endometrioziste Hücrel İmmünitenin Bozulma Mekanizması**

*Eğer normalde aberan endometrial antijenlere yanıt olarak T hücre aktivasyonu olup hücrel immünite indükleniyorsa, bu süreçlerin bozulmasının anormal endometrial hücrelerin varlıklarını korumasını sağladığı öne sürülebilir. Bozulma çeşitli tiplerde olabilir, endometrial hücrelere karşı immünitenin bozulmasına ve/veya yaygın immün bozukluğa yol açabilir. Bu durum neden sadece bazı endometriozisli kadınlarda genel hücrel immünitenin suprese olduğunu açıklayabilir.*

Endometrioziste hücrel immünitenin bozulduğuna dair kanıtlar endometriyotik hücrelerin dolaşımında, peritoneal sıvıda veya endometriyotik hücre kültürlerinde tespit edilebilen immunosupresif maddeler üretebildiklerini gösteren çalışmalardan gelmektedir. Bu maddelerden haptoblobin, sKIR (soluble form of Killer Inhibitory Receptors), kadherinler, sICAM-1, RCAS1 (receptor binding cancer antigen) bu tarz çalışmalarda gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan çalışmalara göre RCAS1 ektopik ve ötopik endometriyumda, desiduada, tubal ve servikal mukozada ekspresyonu olmaktadır. Ayrıca jinekolojik kanser hücrelerinde de ekspresyonu olur ve konağın immunolojik kontrolünden kaçtığı öne sürülmektedir.<sup>3</sup> RCAS1, NK ve sitotoksik T hücrelerinde apoptozu uyarak aktiviteyi engellemektedir. Endometriozisli kadınların ötopik endometriyumunda anormal RCAS1 ekspresyonu dolaşımında artan çözünür (soluble) RCAS1 düzeyiyle ilişkilidir ve immün supresyon ile korelasyon gösterir. Benzer şekilde, immün supresyonun medyatörü olan FAS ligandı ekspresyonu eden endometriyotik hücreler de olabilir. Bu hücreler T ve NK hücrelerinde apoptozu indükleyebilmektedir.

### **NK Hücreleri Endometriozis Patogenezinde Nasıl Rol Oynayabilir?**

NK hücreleri duyarlı hedeflerin tahrip edilmesinde rol oynarlar, gamma interferon, IL12 ve TNF $\alpha$  gibi tip 1 sitokinler sentezler ve onlara tepki verirler, antikor bağımlı hücrel immünite (ABHI) fonksiyonlarının yerine gelmesi için antikorlarla beraber çalışırlar. NK hücrelerinin antijen tanıma ve aktivasyon fonksiyonları membran reseptör aileleri tarafından düzenlenmektedir. Bu reseptör aileleri aktive edici (hepsi beraber Killer Cell Activating Receptors (KARs) olarak adlandırılır) ve inhibe edici (hepsi beraber Killer Cell Inhibitor Receptors (KIRs) olarak adlandırılır) sinyaller iletirler. Bu reseptör aileleri, potansiyel hedef hücrelerin yüzeylerindeki aynı kökten gelen ligandlarla etkileşirler. Bu etkileşimin sonucunda ya NK aktivasyonu inhibe olur (tepkisizlik durumu) veya aktivasyonu desteklenir. Normal somatik hücrelerin hem aktive edici hem de inhibe edici ligandları ekspresyonu ettikleri bilinmelidir. NK hücrelerinin aktive mi olacağını sessiz mi kalacağını belirleyen faktör, aktivatör ve inhibitör reseptör angajmanı arasındaki dengedir.

NK hücreleri üzerindeki inhibitör reseptörler normal hücreler tarafından eksprese edilen inhibitör ligandlara, çoğunlukla MHC Sınıf I moleküller üzerindeki epitoplara bağlanırlar. Böylece konağın Sınıf I "self" molekülleri eksprese eden normal hücreleri NK hücreleri üzerindeki inhibitör ligandları bağlarlar ve bu NK hücreleri "self" hücrelere reaksiyon vermezler. Ancak, hücreler üzerinde Sınıf I moleküllerin eksprese olmaması veya aberan ekspresyonu, ki bunlar viral enfeksiyonlarda veya malign hastalıklarda sık görülen durumlardır, NK hücreleri üzerindeki inhibitör reseptörlerin daha az angaje olmasına neden olur. Bu durum hedef hücre üzerindeki aktive edici ligandların angajmanı lehine kantitatif bir avantaj yaratır. Böylece NK hücreleri aktive olur ve hedef hücre yıkılır. Bu konular da düzenli olarak güncellenen kaliteli derlemelerde ele alınmaktadır.<sup>6</sup>

*Menstruasyon sırasında ektopik lokasyonlara taşınan endometrial hücreler stress-ilişkili epitoplara eksprese ediyorsa veya membranları üzerinde Sınıf I moleküller veya KIRs down-regüle oluyorsa ektopik ortamdaki NK hücreleri bu hücrelerin eliminasyonunda rol alıyor olmalıdır. Eğer durum böyleyse, endometriozis gelişimi ile NK hücrelerinin bu fonksiyonlarını yerine getirememesi arasında bir ilişki olduğunu düşünmek mantıklıdır. NK hücreleri ve endometrial hücreler ile ilişkili farklı mekanizmalar NK hücrelerinin tanıma, aktivasyon veya hedef hücre yıkımı fonksiyonlarını yerine getirememesine neden olabilir.*

Endometriozisli kadınlarda NK hücrelerinin referans hedef hücreleri ve endometrial hücreleri öldürme kabiliyetinde kusur olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>7</sup> Bugüne kadar endometriozisli kadınlarda gerek dolaşımda gerek peritoneal sıvıda NK hücre sayısında azalma olduğunu gösteren kesin bir kanıt yoktur. Aynı şekilde, endometriozisli kadınların endometrial hücreleri üzerinde aktivatör ligand kaybı veya inhibitör ligand sayısında bir artış gösteren çalışma da yoktur.

Ancak, endometriozisli kadınların hem dolaşımdaki hem de peritoneal NK hücreleri üzerinde KIR ailesine ait reseptör sayısında artış bildirilmiştir.<sup>8-10</sup> Örneğin, endometriozisli kadınlarda NK hücreleri üzerinde KIR CD-158A ekspresyonunun arttığı ve bu durumun cerrahi veya medikal tedaviden etkilenmediği gösterilmiştir. Dolaşımdaki CD-158A+ NK hücre miktarı peritoneal sıvıdakinden bin kattan daha fazla yüksek bulunmuştur ki bu durum endometriozis gelişimine genetik bir predispozisyonu ve yanlış yerleşimli endometrial hücrelere immun toleransı yansıtır.

Endometrial stromal hücre kültürlerinden elde edilen çözünür faktörlerin NK öldürme fonksiyonu üzerinde inhibitör etkiye sahip olduğu bir kaç araştırmacı tarafından gösterilmiştir.<sup>11-13</sup> Çözünür ICAM-1 ve IL12 reseptörünün p40 altbirimi (not: IL12 potent bir NK aktivatörüdür) endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında artmış miktarlarda bulunur. Bu durum hastalıklı kadınlarda ektopik endometrial hücrelerin NK hücreleri tarafından yıkımını inhibe edebileceği başka bir mekanizmaya örnektir. Bir arada değerlendirildiklerinde, bu bulgular NK hücre aktivasyonunda ve sitolitik fonksiyondaki bozuklukların endometriozisli kadınlarda ektopik endometrial hücrelerin NK hücreleri tarafından öldürülmesine engel olacağını düşündürmektedir. Bu bulgular endometriozis oluşumu ve devamı açısından çok önemli olmasına rağmen, bugüne kadar endometriozisli hastalarda NK hücre stimülatörleri ile yapılmış bir kontrollü klinik çalışma yoktur.

## **T Hücreleri Endometriozis Patogenezinde Nasıl Rol Oynayabilir?**

Adaptif hücresel immunitenin indüklenmesi ve ekspresyonundan sorumlu T hücreleri CD8+ T hücrelerinin yanında Tip 1 sitokin profili eksprese eden CD4 hücreleridir (yani TH1 CD4+ T hücreleri). Geçtiğimiz on yıl içerisinde yapılan çalışmalar yanıtın süresini ve şiddetini kontrol eden CD4+ T regulatuar (Treg) hücrelerinin de indüklendiğini ortaya koymuştur. Tüm bu T hücrelerinin stimulan epitoplara için antijen spesifik reseptörler eksprese ediyor olması dikkat çekicidir.

T hücreleri üzerinde antijen spesifik reseptörlere gereksinim duyulması akla şu provokatif soruyu getirmektedir: acaba T hücre reseptörleri endometrial hücre epitoplalarını bağlamakta mıdır? Maalesef bunu kesin olarak gösteren veriler yoktur. 1980'lerin başında yayınlanan birkaç çalışmada T hücrelerini içerdiği düşünülen fonksiyonel testler ile lenfositlerin otolog endometrial hücreleri tanıdığına dair indirekt kanıtlar bulunmuştur.<sup>14</sup> Ancak bu çalışmaların çoğunda ilişkisiz donörlerden alınan endometrial hücreler kullanılarak antijenik



spesifite test edilmemiş veya antijenik spesifiteyi göstermek için endometriozisli kadınlarda klonal olarak ekspansiyon edilen T hücrelerinde reseptör düzenlemesi detaylı şekilde değerlendirilmemiştir. Çalışmaların hiçbirisinde (varsayılan) T hücre reaktivitesinin endometriozis varlığıyla sınırlı olduğunun gösterilmemiş olması anlamlıdır.

Örneğin, otolog endometrial hücrelerin intradermal injeksiyonuna karşı gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının ve bu hücrelere yanıt olarak oluşan lenfosit proliferasyonunun spontan endometriozisli maymunlarda normal kontrollere kıyasla azaldığı bildirilmiştir.<sup>14</sup> *In vitro* 51-chromium salınımı testinde kontrollere kıyasla endometriozisli kadınlarda periferik kandaki lenfositlerin otolog endometrial hücrelere karşı daha az sitotoksikite sağladığı bildirilmiştir.<sup>15</sup> Bu bulguların işaret ettiği sonuç otolog endometrial hücre antijenlerinin T hücreleri tarafından tanınmasının sadece endometriozisli kadınların endometriyumlarında eksprese olan epitoplara yönelik olmadığıdır.

*Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda endometriozisli kadınlarda T hücre immüitesinin durumu araştırılmıştır. Bu amaçla hücreSEL ve humoral immüitenin indüksiyonunda sırasıyla Tip 1 ve Tip 2 hücrelerin yukarıda bahsedilen rollerine dayanarak CD4 popülasyonlarının sitokin profilleri değerlendirilmiştir. Bir CD4+ T hücre popülasyonunun sitokin içeriğinin, antijen sunan hücreler aracılığıyla antijen spesifik stimülasyon tarafından belirleneceğini varsayıldığında, TH1 ve TH2 hücreleri arasındaki dengenin hücreSEL ve humoral immüite bağlamında immün sistemin polaritesini yansıttığı olması gerekir. Dahası, olaya dahil olan antijen spesifitesi bilinmeden de bu durum değerlendirilebilir.*

Bu tarz çalışmaların büyük çoğunluğunun endometriozisli kadınlarda humoral immüitenin indüksiyonu lehine TH1:TH2 oranı göstermesi dikkat çekicidir.<sup>16</sup> Hem dolaşımdaki hem peritoneal T hücrelerinde bu durum gözlenmiştir ve endometriozis olmayan kontrol deneklerinde görülenden farklıdır. Kontrollerde CD4+ hücrelerin çoğu TH1 fenotipine sahiptir. Bazı çalışmalarda endometriozisli kadınlarda ektopik endometriyumdan alınan hücrelerde TH1 ve TH2 popülasyonları incelenmiştir.<sup>17</sup> Bir kez daha sonuçlar T hücresi reaktivitesinin endometriozisli kadınlarda humoral immüitenin indüklenmesini desteklediği yönünde bulgu vermiştir. *Bütün bunlara rağmen, tekrar organize olarak endometrial antijenlere spesifik kazanmış olan reseptörlere bağlanma kapasitesine sahip T hücrelerinin klonal ekspansiyonuna dair kanıt olmadığı sürece endometrioziste adaptif spesifik T hücre immüitesinin varlığı ve önemi kanıtlanmış sayılamaz.*

## **Makrofajlar Endometriozis Patogenezinde Nasıl Rol Oynayabilir?**

Mononükleer fagositoz sisteminin hücreleri, yani makrofajlar, muhtemelen endometriozisli kadınlarda en çok çalışılmış olan lökosit popülasyonudur. Makrofaj serisi hücreler hem innate hem de adaptif immün sistemde çeşitli roller oynamaktadırlar. Kemik iliğinde üretilen monositlerden köken almaktadırlar, bu monositler periferde 2 – 3 gün sirküle ettikten sonra doku ve organlara giderler. Gittikleri mikroçevredeki faktörlere yanıt olarak diferansiyasyon olurlar. Aktive olduklarında makrofajlar düzinelerce farklı medyatör sentezler ve salgırlar. Bu medyatörler kemokin, sitokin, inflamatuvar medyatör, büyüme faktörü, anjiyogenez faktörü, diferansiyasyon faktörü, sitolitik faktör olarak görev yapmanın ötesinde burada sayılamayacak kadar çok çeşitli roller oynarlar.

Akut inflamatuvar koşullarda kemik iliğinde monosit üretimi önemli miktarda artar. Üretilen monositler mobilize olarak olayı başlatan uyarının bulunduğu bölgede aktive olurlar. Bunu uyarının fagositozu ve/veya nötralizasyonu, degradasyonu, antijenik epitoplara işlenmesi ve sunumu, T hücre aktivasyonu ve adaptif-spesifik immüitenin oluşumu izler. İnfeksiyöz ve travmatik olaylara hızla tepki vermekte çok etkin olan bu sistem konağın savunması için vazgeçilmezdir.

*Ancak, kronik inflamatuvar koşullarda, başlatan uyarıyı başarıyla elimine etmek mümkün olmayabilir. Böylece sürekli stimülasyon durumu ortaya çıkar. Bu durumda, monosit/makrofaj sayısı ve fonksiyonel durumu zamanlaması, şiddeti ve süresi öngörülemez düzensiz bir şekilde dalgalanır. Endometrioziste gözlenen durum böyledir.*

Endometriozisli kadınlarda, dolaşımdaki, peritoneal ve pelvik kavitelelerdeki ve endometriyumdaki monositler ve makrofajlar yaklaşık 40 yıldır yoğun şekilde incelenmektedir. Çalışmaların çok büyük çoğunluğunda hastalıklı kadınlarda makrofaj sayısının ve aktivasyon

düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Aynı şey aslında tüm kronik inflamatuvar durumlar için söylenebilir. Buna kronik inflamatuvar duruma sebep olan temel sorunun belirlenmiş olduğu durumlar da dahildir. Hastalığın varlığının makrofaj sayısı ve fonksiyonunda değişikliğe neden olduğu, böylece hastalığın klinik seyrini ve şiddetini etkilediği gösterilmiştir. Ancak, endometriozis gelişiminden sorumlu olan temel bir neden belirlenmeden makrofaj değişikliklerinin endometriozis oluşumu açısından önemi aydınlatılamayacaktır. Ancak endometriozisli kadınlarda görülen makrofaj değişikliklerinin endometriozis patogenezi ve klinik seyrini etkileme kapasitesinin yüksek olduğu açıktır.

Endometriozisli kadınlarda dolaşımdaki, peritoneal ve pelvik kavitelere, ve ötopik endometriumdaki makrofajlarda gözlenen fonksiyonel değişikliklerin çok uzun ve hala da uzamakta olan bir listesi vardır. Burada amacımız bu değişiklikleri listelemek değildir. Sadece bu bulguların bizim grubumuz ve diğerleri tarafından gözlemlendiğini ve endometriozise özgü ektopik endometrial lezyonların oluşumunu, büyümesini, neovaskülarizasyonunu ve dağılımını açıklamayı kolaylaştırabileceğini belirtmektir. Söz edilen olgular aktive makrofajların çok çeşitli pluripotent medyatörler üretebiliyor olmasına da bağlanabilir. Dahası bu faktörlerin çoğu inflamatuvar, immünolojik ve nörolojik sistemler gibi farklı fizyolojik sistemlerde rol oynamaktadırlar. Hem bizim hem diğer grupların TNF $\alpha$  ile ilgili aşağıda daha detayla açıklanacak olan gözlemleri dikkate alındığında bu durumun endometriozis açısından önemi daha kolay anlaşılacaktır. *Endometriozisli kadınlarda değişikliğe uğradığı gösterilmiş olan birçok sitokin içerisinde makrofaj kaynaklı tek bir sitokin tarafından ne kadar çok ve çeşitli etkinin tetiklendiği anlaşıldığında, endometriozisli kadınlardaki makrofaj değişikliklerinin önemi de anlaşılacaktır.*

### **Endometriozis Medyatörü ve Modülatörü Olarak Kronik İnflamasyon**

Doğuştan mevcut immün sistemin parçası olarak rol alan mononükleer ve polimorfonükleer lökositler (yani makrofajlar ve nötrofiller) okside olmuş lipidlerin, süperoksitlerin, hidrojen peroksidin, prostaglandinlerin ve endometriozisin inflamatuvar bileşeninin sürekli devam etmesine yarayan diğer medyatörlerin asıl kaynaklarıdır. İnflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin yanında, bu oksijenlenmiş moleküller bilinen en potent biyolojik medyatörlerdendir. Çeşitli yollardan endometriozis semptomlarına yol açabilecek hücrel strese neden olma kapasiteleri çok yüksektir. Bu inflamatuvar medyatörlerin büyüme faktörü, diferansiyasyon faktörü, anjiyogenez faktörü, koagülasyon faktörü ve metastaz medyatörü olarak da fonksiyon görebildikleri yakın zamanda gösterilmiştir.

Bu nedenle, endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında birçok inflamatuvar medyatörün miktarının arttığına gösterilmiş olması anlamlıdır.<sup>18-20</sup> Biyolojik sistemler için aşırı potens sahibi olmaları nedeniyle bu medyatörler sıkı regülasyon altındadır ve yarı ömürleri çok kısadır. Bu nedenle de miktarlarının sürekli dalgalanma göstermesi şaşırtıcı değildir. Buna rağmen, immün sistemin diğer hücreleri de dahil olmak üzere ortamdaki hücre ve dokular üzerindeki etkileri çok daha uzun ömürlüdür. Örneğin, prostaglandin E2 gibi bir medyatör NK hücrelerinin, T hücrelerinin ve makrofajların sitotoksik fonksiyonunu baskılama kapasitesine sahiptir.<sup>21</sup> Endometriozisli kadınlarda ektopik endometrial hücrelerin eliminasyonuna engel olan mekanizmalardan birisi immün sistem hücrelerinin supresyonu olabilir. Endometriozisli kadınlarda oksijenlenmiş inflamatuvar medyatörlerin miktarının artmış olduğunun farkedilmesi bu hastalarda siklooksijenaz inhibitörleri veya antioksidanların kullanıldığı klinik araştırmaların yapılmasına neden olmuştur. İlgili çekici sonuçlar gözlenmesine rağmen bugüne kadar kesin sonuç elde edilmiş değildir ve daha çok araştırma yapılması kesinlikle gereklidir.

### **Endometriozis ve İmmün Supresyon: Bir İlişki Var mı?**

Eğer hücrel immünite kusuru endometriozis gelişiminde rol oynayan bir faktör ise immün supresyon veya yetmezlik durumlarında hastalığın sıklığının artması veya hastalığın daha hızlı ilerlemesi beklenebilir. Gerçekten de, Wood ve arkadaşları 1983'te sistemik olarak tek doz proton radyasyonuna maruz bırakılan Rhesus maymunlarında 7 – 10 yıl sonra ileri evre endometriozis sıklığının kontrollere kıyasla iki kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.<sup>22</sup> Benzer şekilde, Campbell ve ark.<sup>23</sup> ile Rier ve ark.<sup>24</sup> poliklorinli bifenillere (PCB) veya dioksine

kronik maruziyetten birkaç yıl sonra bağırsağı da tutan agresif endometriozis görüldüğünü bildirmişlerdir. PCBler ve dioksin, immunotoksik özelliklere sahip olan organokloridlerdir ve sık karşılaşılan atık maddelerdir.

Çalışmaların amacı dioksinle temasın çeşitli fizyolojik süreçler üzerindeki patolojik etkilerini incelemek olmasına rağmen, hayvanlardaki endometriozis insidansında gözlenen doza bağımlı artış ve endometriozisin şiddeti normal immun fizyolojiyi bozan ajanların endometriozis gelişimini kolaylaştırdığı sonucuna varmamayı güçleştirmektedir. Yine de, dioksinin bir mutajen olduğu ve birçok karsinojen ajan gibi, endometrial hücrelerde genetik ve epigenetik değişiklikler oluşturabileceği unutulmamalıdır. Bu değişiklikler, endometrial hücrelerin endometriozisle ilişkili olan özellikler, apoptotik direnç ve ektopik yerleşim yerlerinde gelişme yeteneği kazanması için önemli olabilirler. *Maymunlarda endometriozisin indüklenmesi için hem endometriumda genetik veya epigenetik değişiklikler oluşturmaya, hem de bu hücrelerin normalde yok edilmesini sağlayacak immun kontrol mekanizmalarını bozmaya yetecek düzeyde dioksin maruziyeti gerekiyor olabilir.*

D'Hooghe ve ark.<sup>25</sup> tarafından yapılan prospektif deneysel bir çalışmada normal pelvik fizyolojiye sahip babunlarda üç ay süreyle immun supresyon sonrasında endometriozis gelişimi olmamıştır. Ancak, aynı çalışmada spontan endometriozisi olan babunlarda endometriotik lezyon sayısı ve yüzey alanı immunsupresyon alanlarda almayanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olmuştur. Bu çalışmadaki immunsupresyon süresinin önceden sağlıklı olan hayvanlarda endometriozis gelişimini göstermeye yetmeyecek derecede kısa olması ancak önceden hastalık bulunan hayvanlarda mevcut hastalık sürecini hızlandırmaya yeterli olması mümkündür. Bu durum hastalığın patogenezinin yavaş ve kademeli ilerleyen bir süreç olduğu yönündeki görüşümüzle de uyum içerisindedir.

Dioksin de dahil olmak üzere poliklorinli bifeniller östrojen reseptörlerine bağlanarak anti-östrojenik aktivite gösterirler ve üreme sistemi üzerinde olumsuz etkileri vardır. Bunlara "endokrin fonksiyon bozucular" da denmektedir. Yeni çalışmalar östrojen reseptörü betanın, alfadan farklı olarak, immun yanıtı modüle ettiğini ve endokrin fonksiyon bozucular tarafından aktive edilebildiğini bildirmektedir. Dioksinin hayvanlarda hücrel ve humoral immunitiyi suprese ettiği gösterilmiştir.<sup>26</sup> Deneysel endometriozis oluşturmadan önce ve sonra dioksine maruz bırakılan fare ve sıçanlarda endometriotik lezyonların boyutu doza bağımlı şekilde büyümüştür.<sup>27</sup> İlginç olarak aynı etki farelerde *in utero* dioksin maruziyetinden sonra da görülmüştür.<sup>28</sup> Ancak, laboratuvar kemirgenlerinde oluşturulan "deneysel endometriozis" in insanlardaki hastalıkla ortak bazı özellikleri olmasına rağmen gerçekten aynı olmadığı unutulmamalıdır.

Bu hayvan çalışmaları, dioksin kirliliğinin en yüksek olduğu ülkelerde endometriozis insidansının da en yüksek olduğunu bildiren çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde endüstriyel kirlilikle endometriozis arasında nedensel bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir. Maalesef immunsuprese kadınlarda endometriozis sıklığını değerlendiren prospektif bir çalışma yoktur. Tanı için invaziv tekniklerin gerekliliği ile birlikte hastalık gelişimi için gereken zamanın uzunluğu göz önüne alındığında böyle çalışmaların yapılmasının imkansız değilse bile çok zor olduğu söylenebilir. Bu nedenle hastalığın başlangıcı ile immunsupresyonun başlangıcı arasındaki ilişkiyi belirlemek zor olacaktır.

Organ transplantasyonu sonrası immunsupresyon verilen kadınlarda endometriozis gözlemlendiğine dair vaka sunumları nedensellik hakkında bilgi sağlamamaktadır. Benzer şekilde, insanlarda immunotoksik maddelere maruziyetle endometriozis sıklığında artış arasında bağlantı gösteren ikna edici epidemiyolojik veri mevcut değildir. Endüstriyel kazalar sonrası yapılan prospektif çalışmalarda dioksine maruz kalan kadınlarda endometriozis sıklığında anlamlı bir artış gösterilemediği gibi endometriozis ile çevresel immunotoksinler arasında bağlantı gösteren ikna edici epidemiyolojik çalışmalar da yoktur.<sup>29,30</sup> Diğer yandan endometriozisli kadınlarda kontrollere kıyasla kan ve yağ dokusu PCB düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmektedir.<sup>31</sup> Yeni bir çalışmada, endometriozisli kadınların serumlarında immunotoksik madde düzeylerinin yüksekliği ile NK hücresi medyatörlüğündeki sitotoksosite bozukluğu ve periferik kandaki monositler tarafından IL-1 $\beta$  ve IL-12 üretiminin azalması arasında ilişki bildirilmiştir.<sup>32</sup> Normal insan monositleri bu maddelere maruz bırakıldığında da NK sitotoksitesi ve IL-1 $\beta$  ve IL-12 üretiminde down regulasyon gözlenmiştir.

Bu çalışmalarda immunotoksinler tarafından indüklenen immunsupresyonun endometriyozise predispozisyon oluşturması mümkündür, ama aradan uzun bir zaman geçmesi gereklidir. Ancak, endometrioziste immunotoksinlere maruz kalmadan da veya bu maddelerin kan/doku konsantrasyonları yükselmeden de hücrel immunitenin bozulduğu gözlenmiştir. *Yukarıda bahsedilen bulguları bu maddelere yeterli düzeyde ve yeterli süre boyunca temas edenlerde endometriozis sıklığında gözlenen artışın endometrial hücrelerde oluşan genetik ve epigenetik mutasyonlarla açıklanabileceği şeklinde yorumluyoruz. Bu ajanların immunolojik kontrol mekanizması üzerindeki immunosupresif etkileri mutasyona uğramış endometrial hücrelerin sürvisini artırıyor olabilir.*

### **Endometrial Hücre Proliferasyonunda/Apoptozda Değişiklikler; İmmunolojik Direnç ve Endometriozisin Desteklenmesi Üzerinde Etkileri**

Siklik olarak östradiol ve progesteron uyarısı altındaki uterin endometrium siklik olarak proliferatif ve sekretuar değişikliklere uğramakta ve bu hormonların çekilmesi üzerine yıkılarak dökülmektedir. Normal bir menstrual siklusta proliferatif değişiklikler ovulasyon zamanına yakın zirve yapar ve gebelik oluşmadığı takdirde sekretuar fazda endometrial hücre apoptozu başlar. Apoptoz menstruel dökülme sırasında zirve yapmaktadır. Menstruasyon sırasında endometrial hücrelerin ektojik lokasyonlara retrograd disseminasyonu tüm kadınlarda gerçekleşmektedir. Yine de ektojik implantasyon ve endometriozis gelişimi kadın nüfusun %10'undan azında olmaktadır.

İmmunolojik bozuklukların ektojik endometrial hücrelerin kaderini belirleyen ve bu nedenle endometriozis gelişimine predispozisyon oluşturan önemli faktörler olduğunu düşünüyoruz. Aşağıda sayılan fonksiyonlarda gözlenen değişikliklerin de anlamlı olduğu görüşündeyiz: (a) non-self ve altered-self yapıların tanınması, (b) anormal hücre ve maddelerin eliminasyonu, (c) hücre gelişimini destekleyen medyatörlerin üretimi, (d) hücre ölümünü destekleyen medyatörlerin üretimi, (e) anjiyogenez faktörlerinin üretimi, (f) kemokin üretimi ve (g) regülatuar ve hücre diferansiyasyonu faktörlerinin üretimi. Bu fonksiyonların herhangi birisindeki kalitatif ve/veya kantitatif bozuklukların yanlış yerleşimli endometrial hücrelerin sürvisini ve gelişimini destekleyen bir ortam oluşmasına katkıda bulunabileceği ve bu endometrial hücrelerin sonunda endometriozisin belirleyici özelliği olan ektojik endometrial doku oluşumuna neden olabileceği takdir edilmelidir.

Endometriozisli kadınlarda hücre gelişimini, hücre ölümünü, anjiyogenezi modüle eden medyatörlerin ve endometriozis patogeneze katkıda bulunabilecek diğer hücreleri çeken medyatörlerin üretimi de dahil olmak üzere yukarıda bahsedilen bir çok immunolojik fonksiyonda bozukluk olduğunu gösteren güçlü kanıtlar mevcuttur. Ancak endometriozis ile ilişkili gerek değişikliğe uğramış (altered) gerek de özgün antijenlerin varlığı bugüne kadar ikna edici şekilde ortaya koyulamamıştır. Bu nedenledir ki hastalıklı kadınların anormal endometriuma karşı sensitize olduklarını ikna edici şekilde göstermek mümkün olmamıştır. Yıllardır süren araştırmalara rağmen böyle antijenlerin ve onlar tarafından tetiklenen immun reaksiyonların kesin kanıtlarla gösterilememiş olması göz korkutucudur. Dahası, endometriozisli kadınlarda farklı büyüme faktörlerinin ve anjiyogenez faktörlerinin arttığına dair kesin kanıtlar olmasına rağmen bunların varlığı hastalığın şiddeti veya klinik seyriyle kusursuz bir korelasyon içerisinde değildir.

1998`de endometriozisin anormal endometrium ve disfonksiyonel immun yanıtın oluştuğu iki fenomenin belirticisi olduğunu öne sürmüştük.<sup>33</sup> Daha önce endometriozisli kadınlardan alınan ektojik ve ektojik endometrial hücrelerin kontrollerden alınan endometriuma kıyasla apoptoz direncinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiş olduğumuzdan bu sonuca varıyoruz.<sup>34,35</sup> Bu çalışmaların önemli bulgularından birisi endometrioziste ektojik endometriumda proliferasyon/apoptoz siklisitesinin daha az olması ve apoptozda genel bir azalma olduğudur. Ektojik endometriumda apoptoz daha da azalmıştır. Bu bulgulara dayanarak, dökülen endometriumdaki apoptotik değişikliklerin, normalde siklusun sonunda, endometrial hücrelerin programlanmış ölümüne neden olarak ektojik lokasyonlarda implante olmalarını önlediğini öne sürmüştük.<sup>36</sup> Daha sonra hem endometriozisli kadınlarda hem kontrollerde endometrial monosit/makrofaj konsantrasyonu ile endometrial apoptotik cisimler arasında korelasyon gösterdik.<sup>37</sup>

Yaklaşık aynı tarihlerde bu ikili mekanistik modelin diğer kolunu, yani ektojik endometrial hücrelere karşı immun yanıtta disfonksiyon varlığını, endometriozisli kadınlarda ötopik ve ektojik endometrial hedef hücrelerin dolaşımdaki monositler veya peritoneal makrofajlar tarafından öldürülmeye dirençlerini göstererek ortaya koymuştuk.<sup>38</sup> Bu bulgular, daha sonraki araştırmalarımızda özellikle TNF- $\alpha$  üzerine yoğunlaşarak ektojik endometrial hücrelerin aktive makrofajların ürünlerine direncinin önemini incelememize yol açtı. TNF- $\alpha$  aktive monosit/makrofajların majör bir sekretuar ürünüdür ve endometriozisli kadınlarda hem dolaşımdaki monositlerde hem de peritoneal makrofajlarda yüksek miktarda sentezlendiği bizim grubumuz ve başka gruplar tarafından gösterilmiştir.<sup>39,40</sup> Endometrial hücrelerin TNF- $\alpha$ 'nın proliferasyon/apoptoz modulatuar etkilerine yanıtlarının endometriozisli olan ve olmayan kadınlarda farklı olduğu sonraki çalışmalarımızda gösterilmiştir. Sağlıklı endometriumda TNF- $\alpha$  endometrial hücre apoptozunu stimüle etmektedir. Endometrioziste ise TNF- $\alpha$  gerek ötopik gerek ektojik endometriumda hücre proliferasyonunu stimüle etmektedir. İyi bilinmektedir ki TNF- $\alpha$  sinyalinin TNF- $\alpha$  1 veya 2 reseptörlerinden iletilmesi hücre proliferasyonu/inflamasyon veya apoptoza doğru giden bir reaksiyon serisi içerisinde sfingomyelinin sfingomyelinaz tarafından yıkımına yol açar. İleti yolunun açma kapama düğmesinin seramid düzeyinde olduğu gözükmektedir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar endometriozisli kadınlarda hem ötopik hem de ektojik endometriumda seramidden apoptoza giden sinyal ileti yolunda anormallik olduğunu düşündürmektedir.

Kanıtlar endometrial hücrelerde hücre siklusu ile ilgili olayların, yani proliferasyon/apoptozun, monosit/makrofajlar ve onların ürünü olan TNF- $\alpha$  tarafından kontrol edildiğini göstermektedir. Önemli olarak, etkileri endometrial hücrenin kökenine göre değişmektedir. Sağlıklı endometriumda, monosit/makrofajlar ve TNF- $\alpha$  endometrial hücre proliferasyonunu baskılamakta ve apoptozu stimüle etmektedir. Endometrioziste ise monosit/makrofajlar ve TNF- $\alpha$  hem ötopik hem ektojik endometrial hücrelerde proliferasyonu stimüle ederek ve apoptozu azaltarak bu hücrelerin sürvisini artırmaktadır. Bu gözlemler sadece otolog monosit/makrofajlarla<sup>41</sup> değil, endometriozisli kadınların peritoneal sıvıları ve rekombinant TNF- $\alpha$  ile de yapılmıştır. Dahası peritoneal sıvıların endometrial hücre proliferasyonu üzerindeki etkileri TNF- $\alpha$  blokerleri ile engellenebilmiştir.<sup>42</sup> *Bu durumda, hem doğuştan mevcut hem de adaptif-spesifik immunitenin bir medyatörü olarak fonksiyon gören bir sitokin olan TNF- $\alpha$ 'nın endometriozis oluşumu ile ilgili önemli fonksiyonları olduğuna dair kanıtlar oldukça güçlü görünmektedir.*

Endometrial hücreler ve immun sistem arasındaki ilişkinin karşılıklı olduğu aşikardır. Yukarıda belirtildiği gibi immun hücreler endometrial hücrelerde proliferasyon/apoptozu indükleyebilir. Ancak endometrial hücreler de immun hücrelerde apoptozu ve muhtemelen proliferasyonu uyarabilmektedir. Endometrial glanduler ve stromal hücreler FAS ligandı ve onun reseptörü olan FASı eksprese ederler. Aktive makrofajlarca üretilen ve endometriotik peritoneal sıvıda yüksek konsantrasyonlarda bulunan IL-8 ve diğer faktörler FAS ligand ekspresyonunu artırır ve T lenfosit apoptozunu up -regüle ederler.<sup>4,5</sup> FAS ligand düzeylerinin normal kontrollere kıyasla endometriozisli kadınların ötopik endometriumundan alınan stromal hücrelerde çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Son olarak, endometriozisli kadınların periferik kanlarında ve peritoneal sıvılarında çözünür FAS ligandı düzeyinin arttığına dair kanıtlar Garcia-Velasco ve ark. tarafından sağlanmıştır.<sup>43</sup> Bu durum orta – şiddetli endometriozisli kadınlarda en belirgindir ve onlarda serum ve peritoneal sıvı düzeyleri benzer bulunmuştur. FAS ve FAS ligandı hem T hücrelerinde hem de NK hücrelerinde eksprese olmaktadır. Endometriotik hücrelere karşı bir T hücresi veya NK hücresi saldırısı bu şekilde atlatılabilir ve hücre aracılıklı öldürme fonksiyonunun supresyonu ve immun hücrelerin apoptozuyla sonuçlanabilir.

### **Genetik/Epigenetik İmmun Modülasyon Endometrioziste Rol Oynuyor mu?**

Birinci derece akrabalarda endometriozis sıklığının arttığı göz önüne alındığında endometriozise genetik predispozisyon olması çekici bir fikir olarak gözükmektedir. İlginç bir şekilde endometrioziste hem genetik hem epigenetik değişiklikler bildirilmiştir. Örneğin, yakın zamanda bazı popülasyonlarda TNF- $\alpha$  polimorfizmlerinin endometriozise genetik yatkınlığı belirleyen bir faktör olduğu öne sürülmüştür.<sup>44,45</sup> Gerek bizim grubumuz gerek başka gruplar tarafından gösterilen inflamatuvar, immunomodulatör, büyüme modulatörü ve proanjyogenik

etkiler dahil olmak üzere başka pluripotent etkilere de sahip olan bu sitokinin oynadığı kilit rol bu bulguyu ilginç kılmaktadır. Benzer şekilde, NK hücreleri üzerinde KIR aşırı ekspresyonu ve NK hücre sitotoksitesini azaltan KIR polimorfizmleri de en azından bazı kadınlarda endometriozise predispozisyon oluşturabilirler.<sup>10-12</sup> Hever ve ark. yakın zamanda “genome wide transcriptional profiling” metodunu kullanarak endometriozisin altında yatan bir immun mekanizmanın varlığıyla uyumlu bir gen ekspresyon imzası ortaya koydular.<sup>46</sup> Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde genetik modifikasyona uğramış bir immun yanıtın endometriozise neden olan bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan, Wu Yan ve çalışma arkadaşları ölümsüzleştirilmiş endometrial stromal hücreler *in vitro* koşullarda 30 gün boyunca TNF- $\alpha$  ile stimüle edildiklerinde progesteron reseptör izoformu B (PR-B) promotör bölgesinde kısmi metilasyon gerçekleştiğini ve PR-B ekspresyonunun azaldığını bildirmişlerdir. Yazarlar daha önce endometriozisli kadınlarda PR-B hipermetilasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum PR-B down regülasyonunun progesteron etkisini bloke edebileceğini ve endometrioziste progesterona direnç oluşabileceğini düşündürmektedir. Daha önce tartışıldığı gibi immunotoksik maddeler hem endometriotik hem de immun hücrelerde epigenetik değişikliklere neden olarak bir yandan endometrial hücre siklusunu diğer yandan hücrel immuniteyi modifiye edebilirler. Hem Rhesus maymunlarında dioksin uygulamasından 13 yıl sonra hem de endometriozisli olup kan PCB konsantrasyonu yüksek olan kadınlarda NK sitotoksitesinin bozuk olduğu ve TNF- $\alpha$  üretiminin arttığı bildirilmiştir.<sup>32,48</sup> İlginç olarak bu çalışmalardan birisinde normal monositler immunotoksik maddelere maruz bırakıldığında NK sitotoksitesinde anlamlı düzeyde down regülasyon gözlenmiştir.

### **İmmun Yanıttaki Değişiklikler Ektopik Endometrial Gelişim Sonucunda mı Gerçekleşmektedir?**

Endometrial hücrelerin ektopik implantasyonunun immun sistemi uyarak inflamatuvar bir immun yanıtı yol açtığı şüphe götürmez bir gerçektir. Bazı reaksiyonlar ektopik endometrial dokunun gelişimini kontrol etmekte direkt olarak pozitif veya negatif rol oynamaktadır. Buna rağmen, endometriozisli kadınlarda incelenen herhangi bir immun reaksiyon ile endometriotik lezyonların gelişimi veya gerilemesini tetikleyen faktörler arasında doğrudan nedensel bir ilişki gösteren bir veri bugüne kadar ortaya koyulabilmiş değildir. *Eğer ektopik endometriotik lezyonların doğuştan mevcut veya adaptif-spesifik immun sistemin fonksiyonel immun hücreleriyle fiziksel bir ilişkisi olduğu gösterilebilirse immun sistem ve endometriozis arasında nedensel bir ilişki bulunma olasılığı güçlenecektir.* Endometriozisli kadınların peritoneal kavite ve sıvılarında farklı immun hücrelerin sayısının arttığını bildiren bir çok çalışma olmasına rağmen ekzofitik lezyonlarla immun hücre infiltrasyonunun yakın ilişkisi veya ektopik endometriumun diğer formlarıyla ilişkisi henüz yeterince çalışılmamıştır. Ancak endometrioziste, endometriotik dokular ile immun hücreler arasında fiziksel bir ilişki sıklıkla bulunuyorsa, bir sonraki önemli adım infiltratları oluşturan hücre tiplerini, bu hücrelerin fonksiyonlarını ve en sonunda da endometrial hücrelerin *in vitro* ve *in vivo* davranışları üzerindeki etkilerini belirlemek olacaktır. Endometriozisin başlangıcında ektopik endometrial lezyonların immun sistem tarafından tanınması sürecindeki immunolojik olayların sırasını büyük olasılıkla aydınlatamayacak olsak da (özellikle uygun bir hayvan modeli yokluğunda), bu sıralamayı hastalığın nüksü esnasında belirlemek mümkün olmalıdır.

Endometriotik lezyonlar ile immun hücreler arasındaki yakınlık veya infiltrasyon durumu nedir sorusuna cevap verebilmek için doğuştan mevcut ve adaptif spesifik immun sistem tarafından endometrial hücrelerin tanınmasında kullanılan mekanizmanın belirlenmesi gereklidir. Endometriozisli kadınlarda normal ötopik endometrium ile ektopik endometriumun tanınması arasında fark var mıdır? Ötopik ve ektopik endometriumun reaktivitesi arasında fark var mıdır? İmmun sistem tarafından endometriotik hücreler üzerinde görülen epitoplara tabiatı nedir (örn. self-altered, stres ile ilişkili, tamamen özgün)? Ektopik endometrial dokuları immun sistem tarafından tahrip edilmekten koruyan direnç mekanizmaları var mıdır? Tüm bu konular kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda yoğun olarak ele alınmış olmalarına rağmen endometriozisli kadınlarda çok iyi çalışılmamışlardır.

## **Endometrioziste Humoral İmmunite: Endometrial Hücre Antijenitesi Hakkında Ne Anlatmakta?**

Endometriotik dokularda eksprese olan "modifiye-self" epitoplara yönelik immün reaksiyonların varlığını gösteren en eski kanıtlar endometriozisli kadınlarda yapılan antikor çalışmalarından gelmektedir. Bu otoantikorların varlığı başka hastalıklarda görülebilen otoimmunitiyi akla getirmiş ve bir çok araştırmacının endometriozisin anti-self reaktiviteye yol açan self tolerans kaybıyla ilişkili olduğunu düşünmesine neden olmuştur. Endometriozisli hastaların dolaşımında oto-antikorların arttığına gösterilmesi, bu hastalarda üretilen otoantikorlar endometriotik antijenlere karşı spesifik olarak reaktif olmamasına rağmen, bu görüşü doğuran en önemli bulguydu. Endometrioziste gerek periferik dolaşımda, gerek de peritoneal veya diğer vücut sıvılarında anormal oto-antikor üretimi ve yüksek oto-antikor konsantrasyonu çeşitli araştırmacılar tarafından sıklıkla gözlenmiştir. Bunlar arasında anti-endometrial, anti-endothelial, anti-ovarian, anti-tiroid ve diğer doku ve organ spesifik antikorlar olduğu gibi fosfolipidler, DNA, histonlar gibi hücre yapısına ait maddelere karşı antikorlar ve oksidatif stres belirteçleri olarak oksidatif modifikasyona uğramış lipoproteinlere karşı oto-antikorlar bulunur. Poliklonal B hücre aktivasyonu ve her üç immunoglobulin izotipinin arttığı bildirilmiştir. Bu açıdan bakıldığında, endometriozis ile sıklıkla ilişkilendirildiği oto-immün hastalıklar arasında çok ortak özellikler vardır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada endometriotik lezyonlarda BLYS proteini üreten aktive makrofajların konsantrasyonunda artış gösterilmiştir.<sup>46</sup> BLYS B lenfositlerini ve yüksek konsantrasyonda antikor üreten plazma hücrelerini stimüle eden bir proteindir. BLYS oto-immün hastalıklarla ilişkilendirilen TNF süper ailesinin bir üyesidir. Plazma hücreleri tarafından eksprese edilen BCMA reseptörüne bağlanır ve endometriotik lezyonlarda şiddetli şekilde up regüledir. BLYS endometriozisli kadınların periferik dolaşımında da artmıştır.

Endometriozisde anormal oto-antikor varlığı oldukça değişkendir ve bazı araştırmacılar endometriozis ve kontroller arasında bu açıdan bir fark gösterememişlerdir. Problem kısmen kullanılan teknolojiye bağlı olabileceği gibi, endometriozis olan ve olmayan kadınların ayırımı güçleştiren tanısal zorluklardan da kaynaklanmış olabilir. Yakın zamanda Bohler ve ark. oto-antikor tayini için farklı bir teknik kullanarak hastalardan elde edilen IgG tarafından tanıyan antijenik proteinleri incelemişlerdir.<sup>49</sup> Bu teknik over kanseri için otoantijen belirteçler tespit etmekte kullanılan tekniktir. Hastalar arasında değişkenlik gözlenmiş olmasına rağmen, kontrollerden farklı olarak tüm endometriozisli hastaların anlamlı düzeyde otoantikora sahip olduğunu bildirmişlerdir. Dahası, yazarlar hastalığın şiddetine göre ovaryan ve endometriyal hücre membranı kaynaklı antijenlere karşı immünoreaktivitede anlamlı düzeyde artış bildirmişlerdir.

Bu veriler bir arada değerlendirildiğinde, primer endometrial lezyon oluşumunun humoral immunitenin aktivasyonundan önce gerçekleştiğini düşündürmektedir. Lezyon daha sonra monosit/makrofajlarca ve daha sonra antikor üreten plazma hücrelerince invaze edilmektedir. Oto-antikor konsantrasyonu ve oto-antijen sayısı hastalığın evresiyle beraber artış gösteriyor görünmektedir. Bu anlayışa göre, humoral immunitenin aktivasyonu ve oto-antikor gelişimi yanlış yerleşimli endometrial hücrelerin ektopik implantasyonuna sekonder olmaktadır ve lezyonların boyut ve sayısını sınırlamaya yönelik bir defans mekanizması olabilir. Antikorların sayı ve konsantrasyonundaki değişkenlik bireyin immün yanıtı tarafından da kontrol edilmekte olabilir.

### **Sonuçlar**

İmmün yanıt, bir çok farklı fizyolojik ve patolojik olayın temel kontrol mekanizması olarak rol oynayan bir organ sistemi olarak görülebilir. Bu fonksiyonunu bir grup özelleşmiş hücre ve onların ürünlerinden oluşan komplike ancak iyi koordine olan bir mekanizma ile yerine getirmektedir. İmmün sistem bireyin homeostazını korumak ve yaşama şansını artırmak için hem eksternal hem de internal çevredeki değişikliklere sürekli olarak tepki vermektedir. İmmün yanıtı aslen istilacı mikroorganizmaların eliminasyonuna adanmış bir olgu olarak gören

geleneksel görüşün yerini, türün devamından çok bireyin devamını sağlamak için tasarlanmış çok yüzlü, komplike ve sıkı kontrol altında olan bir sistem olduğu görüşü almıştır. Sağlıklı immun sistemin sadece yabancı patojenlerle savaşmadığı, aynı zamanda modifikasyona uğramış, mutasyona uğramış, strese maruz kalmış ve/veya bir şekilde konağın iyilik haline zararlı olabilecek şekilde yanlış yerleşmiş olan self-antijen/hücreleri belirlemek, nötralize etmek ve temizlemekle görevli primer savunma mekanizması olduğuna dair çok güçlü kanıtlar vardır. İmmun sistemin bu “temizlik” fonksiyonları neoplazilerin ve endometriozis gibi hastalıkların gelişmesini ve prematür yaşlanmayı önlemektedir.

*Görüşümüze göre, immun sistemin bu “temizlik” fonksiyonları endometriozisin gelişmesi, idamesi ve ilerlemesi açısından en önemli olanlarıdır.* Bu hastalığın en ayırt edici özelliği yanlış yerleşimli endometrial hücrelerin ektopik gelişimidir. Bu hücreler normal endometrium ile birçok özelliği paylaşmalarına rağmen bazı çok önemli noktalarda ayrılık göstermektedirler. *Endometriozis oluşturabilen ve oluşturmamayan yanlış yerleşimli endometrial hücreler arasındaki en önemli davranış farkının immunolojik yıkımdan kurtulabilmeyi ve apoptozu engellemeyi sağlayan yeteneklerin varlığı olduğu görüşündeyiz.*

Endometriozisli kadınlarda farklı immun fonksiyonların değişikliğe uğradığını gösteren sürekli artan sayıdaki çalışmalar endometriozisin klinik seyrinin farklı yönlerini anlayışımızı geliştirse de bu değişikliklerin hastalığın nedeni mi yoksa bir sonucu mu olduğunu aydınlatılmış değildir. Burada sunulan kavramlar her ikisinin de olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, bazı immunolojik değişiklikler (örneğin yanlış yerleşimli endometrial hücreler üzerinde eksprese olan değişikliğe uğramış self-antijenleri tanıyamamak ve onlara reaksiyon verememek, NK inhibitör reseptörlerin aşırı ekspresyonu) endometriozis gelişimi üzerinde çok etkili olabilirken, diğerleri (örneğin oto-antikör gelişimi, makrofaj hiperaktivasyonu veya inflamasyon) hastalığın oluşumu ve ilerlemesi sonrası ortaya çıkabilirler.

Endometriozisin, immun sistemin yanlış yerleşimli hücreleri elimine etme kapasitesi ve endometrial hücrelerin yaşam şanslarını artıran değişiklik(ler)e uğraması arasındaki dengede oluşan değişiklikler sonucu geliştiği görüşündeyiz. Endometrioziste, hem immun sistemde hem de endometriumda oluşan değişiklikler bağımsız faktörlere bağlı olabileceği gibi, muhtemelen bir tek faktör ikisine de neden oluyor olabilir.

Olası senaryolardan birisi endüstriyel toksinleri içermektedir. Endüstriyel toksinler uterin endometrium düzeyinde TNF- $\alpha$  sinyal iletimini modifiye ederek hücre apoptozunu azaltıp proliferasyon ve inflamasyonu artırabilirler. Aynı zamanda, bu maddelerin kanda yüksek düzeyde bulunduğu kadınlarda hücrel immunitenin baskılandığı gösterilmiştir. Bu senaryoda, yanlış yerleşimli endometrial hücreler ektopik lokasyonlarda yaşayabilecek ve hücrel immünite suprese olduğundan buralardan elimine edilemeyecektir. Bir diğer senaryo TNF- $\alpha$  geni polimorfizmini içerebilir. Bu durum bir taraftan endometrial hücre apoptozunu azaltıp sürviyi artırırken diğer yandan hücrel immuniteyi baskılayacaktır. Babunlarda ve endometriozisli kadınlarda bazı lezyonlar rezolüsyona uğrarken aynı zamanda yenilerinin gelişmekte olması bu görüşe uymaktadır. Dahası, bu görüş ektopik gelişim ile eliminasyonu arasında dinamik dengenin bir yönde hafifçe bozulmasının hastalığın ilerlemesi ve spontan rezolüsyonuna yol açtığını öne sürmektedir.

*Endometrioziste gözlenen artmış lokal ve sistemik inflamatuvar reaksiyonların çok muhtemelen endometriozisin sonucu olduğunu ve hastalığa neden olmaya yeterli olmadığı görüşündeyiz. Benzer şekilde, oto-antikör üretimi de çok muhtemelen değişmekte olan endometriotik implantlara karşı sekonder bir yanıt olup onların gelişimini sınırlamayı amaçlamaktadır.*

Sonuç olarak, kadınların eksternal ve internal çevrelerindeki güçlere maruz kalan genetik, epigenetik ve fonksiyonel faktörlerin immun sistem ve endometrium arasındaki dengeyi bozarak endometriozis oluşumuna, ilerlemesi veya inhibisyonuna ve spontan rezolüsyonuna neden oldukları görüşündeyiz.



## Kaynaklar

1. Arulkumaran S, Brosen I (Editors). Best practice in Research. London: Elsevier, Ltd; 2004. (vol 18, number 2).
2. Carr BR, Arici A (Editors). Research Seminars in Reproductive Medicine. New York: Thieme; 2003. (vol 21, number 2).
3. Wicherek, L. Alterations in RCAS1 serum concentration levels during the normal menstrual cycle and the lack of analogical changes in ovarian endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59:535-44.
4. Selam B, Kayisli UA, Garcia-Velasco JA, Akbas GE, Arici A. Regulation of fas ligand expression by IL-8 in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3921-27.
5. Selam B, Kayisli UA, Akbas GE, Basar M, Arici A. Regulation of FAS ligand expression by chemokine ligand 2 in human endometrial cells. *Biol of Reprod* 2006; 75: 203-09.
6. Terme M, Ullrich E, Delahaye NF, Chaput N, and Zitvogel L. Natural killer cell-directed therapies: moving from unexpected results to successful strategies. *Nature Immunol* 2008; 9: 486-94.
7. Vinatier D, Dufour P and Oosterlynck D. Immunological aspects of endometriosis. *Human Repro* 1996; 2(5): 371-84.
8. Wu M, Yang J, Chao K. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1187-91.
9. Maeda N, Izumiya C, Kusum T, Masumoto T, Yamashita C, Yamamoto Y, et al. Killer inhibitory receptor CD158a overexpression among natural killer cells in women with endometriosis is undiminished by laparoscopic surgery and gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51:364-72.
10. Matsuoka S, Maeda N, Izumiya C, Yamashita C, Nishimori Y, Fukaya T. Expression of inhibitory-motif killer immunoglobulin-like receptor, KIR2DL1, is increased in natural killer cells from women with pelvic endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2005; 53:249-54.
11. Kitawaki J, Xu B, Ishihara H, Fukui M, Hasegawa G, Nakamura N, et al. Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genotypes with susceptibility to endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58:481-86.
12. Finas D, Huszar M, Agic A, Dogan S, Kiefel H, Riedle S, et al. L1 cell adhesion molecule (L1CAM) as a pathogenetic factor in endometriosis. *Human Reprod* 2008; 23(5):1053-62.
13. Maeda N, Izumiya C, Oguri H, Kusume T, Yamamoto Y, Fukaya T. Aberrant expression of intercellular adhesion molecule-1 and killer inhibitory receptors induces immune tolerance in women with pelvic endometriosis. *Fertil and Steril* 2002; 77(4):679-83.
14. Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J of Obstetrics and Gynecology* 1981;141(4):377-83.
15. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984; 6:33-36.
16. Podgaec S, Abrao MS, Dias Jr. JA, Rizzo LV, deOliveira RM, and Baracat EC. Endometriosis: An inflammatory disease with a TH2 immune response component. *Human Repro.* 2007; 22, 1373-79.
17. Antsiferova YS, Sotnikova NY, Posiseeva LV, Shor AL. Changes in the T-helper cytokine profile and in lymphocyte activation at the systemic and local levels in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84: 1705-11.
18. Santanam N, Song M, Rong R, Murphy AA, Parthasarathy S. Atherosclerosis, oxidation and endometriosis. *Free radical research* 2002;36(12):1315-21.
19. Rong R, Ramachandran S, Santanam N, Murphy AA, and Parthasarathy S. *Fertil Steril* 2002; 78: 834-38.
20. Slater M, Quagliotto G, Cooper M, Murphy CR. Endometriotic cells exhibit metaplastic change and oxidative DNA damage as well as decreased function, compared to normal endometrium. *J Molec Histol* 2005; 4: 257-63.
21. Braun DP, Harris JE. The impact of prostaglandins on cancer patient immunity: in *Prostaglandin Inhibitors in Tumor Immunology and Immunotherapy*. CRC Press; Boca Raton, 1994; 109-29.
22. Wood DH, Yochmowitz MG, Salom YL, Eason RL, Boster RA. Proton irradiation and endometriosis. *Aviation, Space and Environmental Medicine* 1983; 54:718-24.
23. Campbell JS, Wong J, Tryphonas H, Arnold DL, Nera E, Cross B, et al. Is simian endometriosis an effect of immunotoxicity? Presented at the Annual Meeting, Ontario Association of Pathologists, London, Ontario, 1985.
24. Rier SE, Martin DC, Bowman RE, Dmowski WP, Becker JL. Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundamental Application of Toxicology* 1993; 21:433-41.
25. D'Hooghe TM, Bambra CS, Raeymaekers BM, De Jonge I, Hill JA, Koninckx PR. The effects of immunosuppression on development and progression of endometriosis in baboons (*Papio anubis*). *Fertil Steril* 1995;64(1):172-78.
26. Holsapple MP, Snyder NK, Wood SC, Morris DL. A review of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced changes in immunocompetence: 1991 update. *Toxicology* 69:219-55.
27. Cummings AM, Metcalf JL, Birnbaum L. Promotion of endometriosis by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats and mice: Time-dose dependence and species comparison. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138:131-39.
28. Cummings AM, Hedge JM, Birnbaum LS. Effect of prenatal exposure to TCDD on the promotion of endometriotic lesion growth by TCDD in adult female rats and mice. *Toxicol Sciences* 1999; 52:45-49
29. Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, Weyler J. The risks of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biophenyls: a case-controlled study of infertile women. *Hum Reprod* 2001; 16:2050-55.

30. Eskenazi B, Mocarelli P, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Olive D, et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect* 2002; 110:629-34.
31. Porpora MG, Ingelido AM, di Domenico A, Ferro A, Crobu M, Pallante D, et al. Increased levels of polychlorobiphenyls in Italian women with endometriosis. *Chemosphere* 2006; 63:1361-67.
32. Quaranta MG, Porpora MG, Mattioli B, Giordani L, Libri I, Ingelido AM, et al. Impaired NK-cell-mediated cytotoxic activity and cytokine production in patients with endometriosis: a possible role for PCBs and DDE. *Life Sciences* 2006; 79:491-98.
33. Braun DP, Dmowski WP. Endometriosis: Abnormal endometrium and dysfunctional immune response. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 1998;10: 365-69.
34. Gebel HG, Braun DP, Frame D, Tambur A, Rana N, Dmowski WP. Spontaneous apoptosis in eutopic and ectopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:1042-47.
35. Braun DP, Ding J, Shaheen F, Willey J, Rana N, Dmowski WP. Quantitative expression of apoptosis-regulating genes in endometrium from women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87:263-68.
36. Dmowski WP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, and Braun DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Human Reprod* 2001; 16: 1802-07.
37. Braun DP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB and Dmowski WP. Relationship of apoptosis and macrophage numbers in eutopic endometrium of women with and without endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 830-35.
38. Braun DP, Gebel HG, Rana N, Dmowski WP. Cytolysis of eutopic and ectopic endometrial cells by peripheral blood monocytes and peritoneal macrophages in women with endometriosis. *Fertil and Steril* 1998; 69: 1103-08.
39. Rana N, Braun DP, Rotman C, Gebel HM, Dmowski WP. Cytokine Synthesis by peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65:925-31.
40. Braun DP, House R, Gebel HG, Rana N, and Dmowski WP. Cytokine synthesis by peripheral blood monocytes of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1125-29.
41. Braun DP, Muriana M, Gebel HG, Rotman C, Rana N, Dmowski WP. Monocyte-mediated enhanced of endometrial cell proliferation in women with endometriosis. *Ferti Steril* 1994; 61: 78-85.
42. Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on TNF-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:727-32.
43. Garcia-Velasco JA, Mulayim N, Kayisli UA, Arici A. Elevated soluble Fas ligand levels may suggest a role for apoptosis in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:855-59.
44. Lee GH, Choi YM, Kim SH, Hong MA, Oh ST, Lim YT, et al. Association of tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms with advanced stage endometriosis. *Hum Reprod* 2008; 23(4):977-81.
45. Teramoto M, Kitawaki J, Koshiba H, Kitaoka Y, Obayashi H, Hasegawa G, et al. Genetic contribution of tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene promoter (-1031, -863 and -857) and TNF receptor 2 gene polymorphisms in endometriosis susceptibility. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51: 352-57.
46. Hever A, Roth RB, Hevezi P, Marin ME, Acosta JA, Acosta H, et al. Human endometriosis is associated with plasma cells and overexpression of B lymphocyte stimulator. *PNAS* 2007; 104(30):12451-56.
47. Wu Y, Starzinski-Powitz A, Guo SW. Prolonged stimulation with tumor necrosis factor-alpha induced partial methylation at PR-B promoter in immortalized epithelial-like endometriotic cells. *Fertil Steril* 2008; 90(1):234-37.
48. Rier SE, Coe CL, Lemieux AM, Martin DC, Morris R, Lucier GW, et al. Increased tumor necrosis factor-alpha production by peripheral blood leukocytes from TCDD-exposed rhesus monkeys. *Toxicol Sci* 2001; 60:327-37.
49. Bohler HC, Gercel-Taylor C, Lessey BA, Taylor DD. Endometriosis markers: immunologic alterations as diagnostic indicators for endometriosis. *Reproductive Sciences* 2007; 14(6):595-04.

# Bölüm 10

## Sampson'un Endometriozis Gelişimi ile İlgili Teorisinin Eleştirel Değerlendirmesi

Çeviri: Hakan Çakmak

### GİRİŞ

Hastalıkların kökeninin mümkün olan en iyi şekilde bilinmesi, gerçekçi ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi açısından önem taşımaktadır. Endometriozisin kökeni günümüzde halen tartışılmaktadır. Bu tartışmalar, endometriozis ile ilgili geçmişte kabul edilmiş bazı temel kavramların hatalı olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, iki dekat önce, endometriozisin belirtilerinin çoğunun gözden kaçırıldığının anlaşılması, endometriozis ile ilgili kabul edilen kavramların yeniden gözden geçirilmesini ve bazı kavramların tanımlardan çıkarılmasını gerektirmişti. Bunun yerine, endometriozis ile ilgili yeni ortaya atılan fikirler, eskiden kabul edilen kavram ve tanımlamaların üzerine eklenmiş ve bu hastalık ile ilgili soru işaretlerinin artmasına neden olmuştur.

Sampson yanılmış olabilir mi? Sampson'un endometriozis gelişimi ile ilgili teorisinin eleştirel değerlendirilmesi, günümüzde halen endometriozis hakkında devam eden hatalı düşünceleri aydınlatarak bizlere hatalı tanımlamaları bertaraf ederek, doğru fikirleri saptamakta yardımcı olabilir.

Bir hastalığın kökeni hakkında teori geliştirilirken, hastalığın kökeninin derinliklerinin anlaşılması ve etkili tedavi için, bazı basamakların yer alması gerekmektedir (Tablo 10-1).

**Tablo 10-1:** Bir hastalığın kökeni ile ilgili teori geliştirirken gereken adımlar

1. Uygun gözlem
2. Gözlemlenen bulguların doğruluklarının teyit edilmesi ve geliştirilmesi
3. Hastalığın kökeni ile ilgili teorisinin geliştirilmesi
4. Geliştirilen yeni teorisinin, eski teoriler ile ve yeni gerçekler ile karşılaştırılması
5. Geliştirilen yeni teorisinin, hastalık ile ilgili var olan tüm gerçekler ve gözlemlenen bulgularla uygunluğuna göre değiştirilmesi ya da reddedilmesi
6. Doğru patogenezin belirlenmesi

Gerekli gözlem basamaklarının etkinliği, bilimin yapıldığı döneme göre farklılıklar gösterebilir: Teknolojik olarak gelişmemiş bir dönemde ilk gözlemlerin yapılması, gelişmiş teknoloji ve bilginin anında paylaşımının mümkün olduğunu iletişim imkanlarının avantajlarına sahip modern bir zamanda yapılan ilk tanımlamalara göre, bilginin daha yavaş ve yetersiz gelişerek paylaşılmasına sebep olacaktır. Bununla birlikte, modern zamanın sağladığı anında elektronik haberleşme imkanları, doğru olmayan düşüncelerin de hızla yayılarak, daha kısa zamanda hasar oluşmasına neden olacaktır. Anekdotik bildiriler ve küçük seriler hastalığın bütün spektrumlarını temsil edemeyeceğinden, başlangıçta yapılan gözlemlerin güvenilir ve tekrarlayan teyitleri önem taşımaktadır.

Bir hastalıkla ilgili geçerli bilginin toplanma hızı, hastalığın kökenini açıklayan bir teorinin tanımlanabilmesi için önem taşımaktadır. Yavaş gelişen bilgiler yüzünden oluşmuş boşluklar, araştırmacıların bilimsel temellere dayandırdığı fikirler yerine, zaman içerisinde ortak yanlış inanışlar, saçma veya kulaktan dolma fikirler ile doldurulacaktır. Kesin doğruluk taşımayan fikirlerin yeterince sık tekrarlanması, bu fikirleri destekleyen kanıtlar tespit edilemese de, bilimsel gerçekler olarak kabul görecektir. Hastalıkların kökeni ile ilgili doğru teorilerin tanımlanmasındaki gecikme ve sonucunda oluşan belirsizlik, özellikle hastalar arasında moral bozucu akıl karışıklıklarına yol açacaktır. En önemlisi, hastalığın kökeni ile ilgili ortaya atılmış yanlış bir teori, tedavinin yanlış yönlendirilerek, hastaların zarar görmesine ve kaynakların boş yere sarf edilmesine neden olacaktır.

Endometriozisin kökeni ile ilgili bilimsel karışıklığın ortadan kaldırılması için laboratuvar ortamının varlığı zorunlu değildir, Tablo 10-1'de tanımlanan basamakların ne kadar doğru takip edildiğinin incelenmesi yeterlidir. Eğer, tanımlanan basamaklar dikkatli bir şekilde takip edilmemiş ise, düşüncede hatalar gelişerek, mevcut karışıklığın devam etmesi kaçınılmaz olacaktır. Endometriozisin geçmişinde, hastalığın kökenini tanımlayan teorilerin geliştirilmesi için gerekli basamakların takip edilmediği talihsiz örneklerin var olması, halen günümüzde devam eden fikir karışıklığını açıklamaktadır. Bu bölümde, endometriozisin geçmişinin bir kısmını Dr. Sampson'un orijinal çalışmalarını inceleyerek tartışacağız.

### **Endometriozisin Kökeni ile İlgili Sampson Teorisinin Gelişimi**

Terminolojiyi göz önüne alarak tarihsel bir not düşmek gerekirse, Sampson bu hastalık ile ilgili yazılarını yazmaya başladığı dönemde 'endometriozis' terimi henüz literatürde yer almamaktaydı. Bir hastalığın en ağır bulguları, klinikte daha belirgin olacağı için, endometrioziste de olduğu gibi, sıklıkla ilk tanımlanan bulgular olacaktır. 1913 yılında, Lockyer<sup>1</sup> ve 1914 yılında Cullen<sup>2</sup> tarafından bildirilen, ve daha sonra da Sampson tarafından odaklanılan hastalık tablosu, günümüzde "ağır" veya "derin invaziv hastalık" olarak bilinen, genellikle overlerde yer alan çikolata kistlerinin görüldüğü ve sıklıkla rektum ve vajenin tutulması ile cul de sac'ın tamamen yapışıklıklarla tahrip olduğu tablodur. Uterosakral ligament ve diğer pelvik organlarda görülen derin invaziv lezyonların histolojik kesitlerinde, fibromusküler metaplazi ile çevrili, endometriuma benzeyen küçük gland ve stroma adacıkları görülmektedir. Bu görünüm uterusun adenomyozuna benzediği için, rektovajinal septum, uterosakral ligament, inguinal kanal ve bağırsak duvarı gibi uterustan uzak bölgelerde görülen bu invaziv pelvik nodüller "adenomyom" olarak adlandırılmaktaydı. Sampson, pelvik tabanda görülen invaziv hastalıktan genellikle "endometrial tip implantasyon adenomyomları" ya da "implantasyon adenomları" olarak bahsetmiştir. Bununla beraber, erken, yüzeysel peritoneal lezyonların varlığını tanımlayarak; bu lezyonları da "implantasyon adenomları" olarak isimlendirmiştir. Overlerde görülen çikolata kistlerine ise sıklıkla "endometrial tip kistler" olarak değinmiştir.

Sampson bu alandaki ilk yazılarında, cerrahi olarak çıkarılmış uteruslara, transservikal olarak jelatinoz bizmut ya da baryum enjekte ettikten sonra çektiği x-ray grafilere elde ettiği bulguları yayınlamıştır.<sup>3</sup> Endometriumun bütünlüğü bozulmamış ise, enjekte edilen materyalin uterin arter ve venlerin köklerinden akmayacağını gözlemlemiştir. Eğer, menstruel kanama sırasında histerektomi yapılmış ise, ya da küretaj ile endometrium bütünlüğü bozulmuş ise endometrium dokusu altındaki toplayıcı venler aracılığı ile enjekte edilen materyalin uterusun her iki yanında yer alan açık damarsal köklerden akabileceğini işaret etmiştir. Aynı zamanda, çalışmada kullanılan materyalin, fallop tüplerinden de akabileceğine dikkat çekmiştir. Assendan pelvik enfeksiyonların, intrauterin enfeksiyonlar nedeniyle oluşabileceği konusunda uyarılara yer verdiği bu yayın, fallop tüplerindeki retrograd akımın sonuçlarına dikkat çekmesi nedeniyle, direkt olarak endometriozisi ilgilendirmese de, önem taşımaktadır. Transservikal enjekte edilen materyalin ya da menstruasyon kanının retrograd olarak fallop tüplerinden akmasının, cerrahi olarak çıkarılmış uterusların tüplerinin çaplarından etkilenebileceğini bu yayında bildirmemiş, fakat daha sonradan dikkatini çektiğini belirtmiştir.<sup>4</sup> Cerrahi olarak çıkarılmış dokulardan elde edilen bulguların, klinik yorumunda karşılaşılabilecek zorluklar bazı araştırmacılar tarafından tartışılrsa da, Sampson bu konuda zorluk yaşamamıştır. 1925 yılında, bu bulgulardan yola çıkarak, menstruasyon gören kadınlarda, uterin venler aracılığı ile dağılan endometrium

dokusunun adenomyoz ve pelvis dışında görülen hastalık tablosuna neden olabileceği sonucunu çıkarmıştır.<sup>5</sup>

Sampson 1921 yılındaki sıklıkla refere edilen yayınında, overlerinde çikolata kisti olan 23 hastadan, sadece 9 tanesinde histolojik olarak "endometrial tip" over kisti olduğunu bildirmiştir.<sup>6</sup> Diğer kistler korpus luteuma benzer görünümde ya da yassı, kübik hücreler ile döşeliydi. Son derece detaylı olan gözlemleri, endometrial kistlerin over korteksinden, follikül ve korpus luteum kistleri de dahil olmak üzere rüptüre olan over kistlerine doğru büyüyen endometrium dokusu tarafından oluşturulduğuna inanmasına neden olmuştur. Bu hastaların çoğunluğu bugün pelvik yüzeylerde görülen derin invaziv endometriozis hasta grubunda yer aldığından, makalenin dördüncü sayfasına kadar olan bölümde, rüptüre olan kistlerden sızan çikolata sıvısının, over kanserinde malign hücrelerin yayılmasına benzer bir şekilde, endometrium hücrelerinin pelvik yüzeye yayılmasına ve implantasyon adenomlarının gelişmesine neden olduğunu belirtmiştir. Bazı kadınlarda, over tutulumu olmadan, sadece periton yüzeyinde hastalık görülmesi, kesin olmamakla birlikte endometrium hücrelerinin fallop tüplerinden reflüsü sonucu periton yüzeyinde hastalık oluşturabileceğini düşünmesine yol açmıştır. Sadece kendi düşüncelerine dayanarak, periton yüzeyindeki hastalığın kökeni olarak, menstruasyon kanının reflüsüne bağlı irritasyon sonucu gelişen reaktif metaplaziyi kabul etmemiştir. Çikolata kisti olup ameliyat ettiği iki hastası 30 yaş altındaydı, en yaşlı hastası ise 47 yaşındaydı. Onaltı hastanın 7'si (%44) evli ve gebe kalmıştı. O dönemde "normal" gebelik oranının %100'e yakın olduğuna inanılmakta ve infertiliteye sebep olan faktörler hakkında yeterli bilgi bulunmamaktaydı. Bu nedenle gebeliğin endometriozisten koruyucu etkisi olduğuna inandı. Takip eden kuşaklar boyunca okuyucular bu yayının endometriozis alanında yeni ufuklar açan bir makale olduğunu kabul etti. Ancak overlerde görülen endometrium kistleri ile ilgili yayınlanan bu ilk makalenin doğruluğu, eğer hastaların büyük çoğunluğunun endometrial tip kisti bulunmuyorsa, düşüktü. Bu makalede, uzun süre endometriozis ile ilgili kabul edilen düşüncelerin kaynağını görmekteyiz. Sampson'a göre endometriozis, over kanserinde malign hücrelerin ya da enfeksiyonların transtubal yayılması gibi, mekanik olarak dökülen endometrium hücrelerinin pelvise yayılması sonucu gelişen, fertilité oranı azalmış, ileri yaş grubundaki kadınların hastalığıydı. Sıklıkla, ve muhtemelen de en sık, görüldüğü yer overler olarak düşünülmekteydi. Bu makalede aynı zamanda gerçeklere ulaşmak için zorunlu adımlardan da uzaklaşıldığını görmekteyiz: Endometriozis hastalarının takip edildiği refere merkezlerde dahi pek çok kadın bu ilk makalede tanımlandığı gibi ağır hastalık grubunda yer almamaktadır. Yani, Sampson'un gözlemleri açıkça görülmektedir ki seçim yanlılığı nedeniyle çarpıtılmıştır. Bu nedenle bu makalede belirtilmiş herhangi bir demografik çıkarım ya da endometriozisin kökeni ile ilgili bir teori, endometriozis tanıları kadınların hepsine uygulanamaz. Bu makale çok sayıda mükemmel çizimler ve fotoğraflar ile zenginleştirildiği halde, periton yüzeyine endometrium hücrelerinin ya da doku parçalarının ilk tutunma aşamasını, proliferasyonunu ya da dokuların bu hücreler tarafından invazyonunu gösteren resimler bulunmamaktadır. Sampson teorisini destekleyici bilimsel kanıtı olmadan, gerçekliği ispat edilmiş gibi sunmuştur. Bu durum net olarak kendi çıkarımlarından birinde de görülmektedir: "Overdeki hematomlardan kaçan materyalin endometrial tip adenom gelişmesine yol açtığı gerçeği, hematom içerisinde endometrial hücrelerin varlığını gösteren bir kanıttır." Bu bildirim için hiçbir destekleyici kanıt sunmamakla birlikte, sonraki çalışmalarını bu bildirim genişletmek ve savunmak üzerine kurmuştur.

Daha önce 1921 yılında yayınladığı makalesinde<sup>6</sup> yer alan çizimleri ve bilgileri tekrar 1922'de yayınlaması<sup>7</sup>, günümüzde mükerrer yayın olarak tanımlanan durum için örnek verilebilir. Over dokusundaki yüzeysel yerleşimli lezyonların ya da daha derin yerleşimli çikolata kistlerinin gelişiminde, over komşuluğundaki fallop tüplerinden (her zaman açık olduğunu saptadığı) endometrial hücrelerin reflüsünün rolü üzerine odaklanmıştı. Hastalığın pelvik dokulara yayılmasının nedeninin overde görülen kistlerin patlaması olduğuna ve bu şekilde hastalığın coğrafi olarak yayılım gösterdiğine inanmaktaydı. Makalede yer alan çizimlerin birinde lenfatik damarların içerisinde endometrial polip göstermişti. Endometrial hücrelerin periton duvarına ilk tutunmasını, proliferasyonunu veya invazyonunu gösteren resimler makalelerinde yer almamaktaydı.

1922 yılında basılan makalesinde<sup>8</sup> yer alan ilk cümle, endometrial adenom (endometriozis) nedeni olarak menstruasyon kanının reflüsü olduğunu belirtmektedir. Sadece bir yıl içerisinde, çoğunda kanıtlanmış endometriozis tanısı olmayan birkaç düzine hastada yaptığı gözlemleri, doğruluğu kanıtlanmış bir teori olarak ilan etmiştir. Daha önceki makaleleri gibi çok sayıda çizimleri içeren bu makalesinde daha çok pelvik mikroanatomi görselleştirilmiştir. Yüzeysel over implantlarının, overin lateral veya medial yanlarında görülmesi, fallop tüplerinin uzunlukları arasındaki birkaç milimetrelik fark ile açıklanmıştır. Bu, menstruasyon kanın reflüsünün pelvik çevrenin kontrolü altında olduğu anlayışını ortaya çıkarmıştır. Overleri fimbriyanın komşuluğunda yer aldığı için hastalığın en sık görüldüğünü yer olarak tanımlamaya devam etmiştir. Sampson, endometrium benzeri hücrelerin nereden gelmiş olabileceği hakkında belirgin bir fikri olmadığını “tüplerden kaçmış ya da overde yer alan hematoma rüptüre olması ile yayılmış ya da her ikisinden de kaynak almış olabilir” diyerek belirtmiştir. Daha önceki düşünceleri Sampson’u “implantasyon adenom”larının gelişiminde overin kilit rol oynadığına ikna ettiği için, overleri denklemden düşürmek konusunda dirençliydi. Endometrial tip over kistlerinin ve implantasyon adenomlarının yanlış yerleşmiş ötopik endometriumdan kaynakladığına inanmaktaydı. Bu doku uygun bir “toprağa” düştüğünde, tutunabilir, çoğalabilir, derine yayılabilir ve sonuç olarak da ötopik endometrium gibi menstruasyon kanamasına yol açabilirdi. Overde, kist çeperini döşeyen tüm hücreler kanama ile dökülürse, kistin tamamen gerileyeceğini; ancak daha sık olarak tam olmayan dökülme gerçekleştiğine inandığından kistlerin ancak kısmen gerilediğini ifade etmiştir. Açık tartışma sırasında, sıkı çalışması ve heyecanı, sadık taraftarlar kazanmıştır. Dr. JW Williams “Dr. Sampson’un söylediği her şeyin doğrulunun kanıtlandığına inanıyorum .... Dr. Sampson’un söylediği her şeyi onaylamakta tereddüt etmem...” demiştir.

1922 yılının son baharına kadar<sup>9</sup>, Sampson’un hemorajik over kistli 49 hasta üzerinde deneyimi olmuştu. İmplantasyon adenomlarının, ara kademe olarak overlerde hastalık görülmeksizin, pelvik herhangi bir yüzeyde görülebileceğini anlamaya başlamıştır. Bazı kadınların overlerinde endometrial kist olmaksızın peritonda yüzeysel ya da derin invaziv hastalık gelişimini açıklamak için, fallop tüplerinin fimbriyal uçlarından reflü olan endometrium ya da tubal epitel hücrelerinin ilk olarak overe tutunmaksızın periton yüzeyine tutunabileceğini, özellikle de yer çekiminin etkisi ile cul de sac’da bu tutulumun görüleceğini bildirmiştir. Yine destekleyici kanıtı olmadan peritonda görülen implantasyonların overdeki hematoma içeriğinin sızıntısı ya da perforasyonundan kaynaklandığını tekrarlamıştır. Kanıt olarak çok sayıda çizimi, ötopik endometrium benzeyen yüzeysel hastalığı gösteren resimleri, uterus adenomyozunun uterusun serozasından başlayıp daha sonra musküler tabakaya yayıldığını gösterecek şekilde düzenlenmiş resimleri göstermektedir. Bir kez daha endometrium hücrelerinin ve doku parçalarının periton ya da over yüzeyine ilk tutulum aşamasını ya da hücrelerin proliferasyon ve invazyonunu gösteren resimler bulunmamaktadır. Kendi yandaşları tarafından desteklenen bir bilimsel tartışmayı kullanarak; sigmoid, rektum, terminal ileum ve appendikste implantasyon adenomlarının görüldüğüne ve bağırsaklardaki hastalığın sıklıkla (ya da her zaman) aynı taraftaki overe komşuluğu nedeniyle bu lokalizasyonlarda görüldüğüne dikkat çekmiştir. Cerrahi sırasında görülen ilişki, etki-tepki ilişkisi olarak kabul edilmiştir. Endometriozisin gelişimsel süreçten köken alma olasılığını, sadece 30 yaşından genç tek bir hastanın overinde endometrial tip hematoma gördüğü için tamamen inkar etmiştir. Hastalığın gelişimsel süreçten kaynaklanması durumunda, endometriozisin erken ergenlik döneminde de görülmesi gerektiğini düşünmüştür. Bu, ileri yaş ya da ağır hastalık grubundaki hastaların çoğunlukta olduğu az sayıdaki hasta üzerinde yaptığı gözlemlerine dayanarak ulaştığı hatalı çıkarımlara diğer bir örnektir. Sampson’un bilmediği, hastalığın henüz belirlenmemiş morfolojilerinin olduğu ve sadece az sayıdaki ağır hastalık tablosunun görüldüğü hastalara odaklanarak hastalığı anlama sürecindeki hatalarını sürekli tekrarladığıydı. Ağır hastalık aniden bir gecede ortaya çıkamayacağı için mutlaka erken dönem ve sessiz morfolojileri olmalıydı.

1924 yılında<sup>10</sup>, Sampson hem benign implantasyon adenomlarının hem de endometrial kanserin periton metastazlarının, fallop tüplerinden endometrium dokusunun reflüsünden kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha önce implantasyon adenomlarının başlangıcı olarak overlere odaklandığı için, endometrial kistleri overde görülen selim tümör dokusu olarak

tarif ederek makaleye dolaylı olarak eklemiştir. Kısa bir süre sonra, kanserin yayılımı ile endometriozisin yayılımının benzer olduğu yönündeki kendi inançlarını desteklediği için, hiç şüphesiz ki büyük bir memnuniyetle, menstruasyon kanının reflüsü ve overin endometrioid kanseri kavramlarını birleştirmiştir<sup>11</sup>. Sampson'a göre reflü olan endometrial kanser hücreleri, menstruasyon kanının reflüsü ile ortaya çıkan implantasyon adenomlarına benzerlik gösterdiği için, endometrial kanser ameliyatları sırasında histerektomi yapmadan önce fallop tüplerinin bağlanması önermiştir. Aynı zamanda bimanuel muayenenin kanser hücrelerinin uterus dışına yayılımında rol oynayıp oynamadığını merak etmiş ve uterus retroversiyonunun, poliplerin ve myomların menstruasyon reflüsünü arttırabileceğini bildirmiştir. Kendisinin ve yandaşlarının menstruasyon reflüsünün implantasyon adenomlarına yol açması hakkında sunduğu kanıtların çoğunun durumsal olduğunu belirtmiştir. Endometriumun implante olup ektopik olarak gelişebileceğinin tek gerçek kanıtının cerrahi skar üzerinde gelişen endometriozis dokusu olduğunu ifade etmiştir. Bütünlüğü korunmuş periton ve açık insizyon arasındaki derinlik farkını göz önünde bulunduramamış, bunun yerine skar dokusunda gelişen endometriozis tablosunu pelvik endometriozis kökeni olarak tanımladığı menstruasyon reflüsünün kanıtı olarak kullanmıştır. Aynı zamanda Iwanoff'un peritonun totipotansiyeli hakkındaki serozal teorisini de göz önüne almamıştır. Bu teori peritona sınırlı olmasına rağmen cerrahi yaranın da bulunduğu ön alt karın duvarındaki hücrelerde de totipotansiyel özelliklerin bulunabileceğini öne sürmüştür. Bu dokularda, yara iyileşmesinde rol alan büyüme faktörlerinin etkisiyle endometriozis dokusuna dönüşen hücrelerin olabileceği belirtilmiştir. Zaman içerisinde, Sampson hastalığının farklı morfolojileri hakkında daha fazla tecrübe sahibi olarak, implantasyon adenomlarını 'kırmızı/mor ahududu' ve 'yabanmersini' tanımlamalarını kullanarak tarif etmiştir.

1925 yılında<sup>12</sup>, Sampson 'implantasyon adenomu' terimini terk etmek konusunda içi çok rahat olmasa da, 'endometriozis' terimini ilk defa makalesinde kullanmıştır. Ayrıca makalede beyaz dahil olmak üzere farklı renklerdeki lezyonlar tarif edilmiştir. Uterus ve over korteksinin yüzeysel endometriozisine ait resimlere yer verilirken, pelvik yüzeylere endometrium hücrelerinin ya da doku parçalarının ilk tutulumunu ya da proliferasyon ve invazyonunu gösteren resimlere yer verilmemiştir.

Sampson menstruasyon, gebelik ve menapoz sırasında, endometriozisin yapısal ve fonksiyonel olarak ötopik endometrium gibi davrandığını bildirmiştir.<sup>13</sup> Bu nosyon, 21. yüzyılda endometrium dokusu<sup>14</sup> ile endometriozis arasındaki yüzlerce farklılık gösterildikten sonra nihayet terk edilmiştir.<sup>15</sup> Biyokimyasal kanıtı olmadan menstruasyon ile reflü olan kanın, pelvis için normal kandan çok daha fazla irrite edici özellik taşıdığını; bunun da bazı hastalarda belirgin derecede yapışıklıklara neden olduğunu iddia etmiştir. Endometrial bezlerin biyolojik olarak aktif olabileceği ve inflamasyon, kanama ve yapışıklıklara yol açabilecek bazı parakrin maddeler salgılayabileceği ihtimali hiç aklından geçmemiştir. Novak, menstruasyon sırasında yaptığı ameliyatların hiçbirinde fimbrialardan kanama görmediği yorumunu yaptığı halde, cerrahi müdahalenin menstruasyon sırasında yapılması durumunda, bazen fallop tüplerinin fimbrial uçlarından mevcut kanamanın görülebileceğini kendi teorisinin kanıtı olarak sunmaya devam etmiştir. Bir hastada farklı morfolojik özellikler taşıyan hastalık odaklarının bulunmasını ise her ay tekrar eden yeni hücre ekiminin kanıtı olarak göstermiştir. Sampson'a göre lezyonların farklı gelişimsel basamaklarda olmasının nedeni bu lezyonlara yol açan endometrium hücrelerinin farklı dönemlerde implante olmasından kaynaklanmaktaydı. Aynı pelviste gelişen hastalık odaklarının biyolojik aktivite ve virülans potansiyellerindeki farklılıklar nedeniyle, farklı morfolojik özellikler gösterme ihtimalini göz önünde bulunduramamıştır. Uterusun bütünlüğünün bozulmadığı cerrahi girişimler sonrasında, skar dokusunda gelişen endometriozis odaklarını, periton boşluğu içerisinde bulunan, daha önce reflü olmuş gözle görülmeyen endometrium hücrelerinin taze cerrahi kesiye implantasyonu ile açıklamış ve yine pelvis komşuluğundaki dokuların taşıdığı Müller metaplazi potansiyelinin, yara iyileşmesi sırasında salgılanan büyüme faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkabileceği ihtimalini göz önünde bulunduramamıştır. 1918 yılında<sup>3</sup>, yayınladığı radyolojik çalışmalarına dayanarak, uterus adenomyozunun endometriyumun venöz embolisi sonucu ortaya çıktığını bildirmiştir.

Sampson, endometriozisin, ötopik endometrium ile aynı yapısal varyasyonları gösterdiğine ve lokalizasyonundan bağımsız olarak aynı hormonal değişikliklerle kontrol edildiğine inanmıştır.<sup>16</sup> Hiç menstruasyon görmeyen hayvanlarda endometriumun deneysel olarak ototransplantasyonunun sezaryen insizyonu üzerinde gelişen endometriozis tablosuna benzemesi; menstruasyon sırasında fallop tüplerinin lümeninde bazen endometriumun görülmesi; fimbrial uçlardan periton boşluğuna kaçabilen menstruasyon kanının reaktif periton metaplasisine neden olması; maymunlarda periton içine saçılan endometriumun implantasyona neden olabilmesi ve endometriumun lenfatik ve venöz damarların içerisinde bulunabilmesi gibi durumlarda elde ettiği bulguları kabaca birleştirerek menstruasyon kanını asla sona ermeyen süper doku olarak tanımlamıştır.

Birbiri ile yarışan iki teoriyi (menstruasyon kanının reflüsü ve çöломik metaplazi) henüz olgunlaşmadan birleştirerek, menstruasyon kanının “sihirli ve gizemli bir şekilde’ peritonu endometriozise dönüştürdüğünü bildirmiştir. Reflü olan menstruasyon kanının içerisindeki bir maddenin, spesifik bir iritan olarak etki gösterdiğini ya da “ pelvik periton içerisinde saçılmış olarak bulunan potansiyel Müller dokusunun, menstruasyon kanının spesifik etkisi altında endometrial dokuya dönüştüğünü” ifade etmiştir.

Menstruasyon reflüsünden etkilenecek bazı bölgelerin daha sık tutulmasının sebebinin yer çekimi olarak göstermiştir. Arka çöломik kavite boyunca gerçekleşen fetal organogenez nedeniyle bazı bölgelerin potansiyel Müller dokusu ile dşşeli olabileceği ihtimalini daha önce de endometriozisin nedeni olarak reddettiği gibi yine ihmal etmiştir.

Herhangi bir kanıtı olmadan, “Menstruasyon kanının peritonda irritasyona yol açarak, inflamatuvar eksudasyon, granülasyon dokusu, yapışıklık ve peritonda inklüzyonlara sebep olması; periton içerisine saçılan kanser hücrelerinin tutunması ve büyümesine benzer olarak menstruasyon kanında bulunan herhangi bir epitel hücrelerinin ya da dokunun tutunmasına ve büyümesini destekleyici ortam yaratır. Menstruasyon kanı mezotele hasar vermesine rağmen endometrial parçalar daha uzun canlı kalabilirler.” tezlerini öne sürmüştür. Bu tezleri, hastalığın erken döneminde önemli bir yapısal değişikliğin olmaması ve periton sıvısının eksudatif özellik göstermemesiyle çürütölmüştür. Yine sadece ağır vakaları göz önünde bulundurması, bu sık olmayan yapısal değişikliklerin hastalığın kökeni olarak açıklamasına yol açmıştır.

1929 yılına kadar overde endometriozisi olan 101 vakadan elde ettiği deneyimleri, teorisini destekleyici bilimsel bulgular olmaksızın sadece “olasılığı vardır, izlemine uyandırır” gibi söylemlerle ortaya koyduğu varsayımlarla açıklamıştır. Hiçbir destekleyici bulgu olmadan, reflü olmuş menstruasyon kanının sebep olduğu peritonit sonucu endometriumun periton yüzeyine tutunmasında artış olmuştur gibi bilimsel sonuçlara çabucak varmıştır.

1932 yılında, Sampson over kanserinin peritondaki yayılımı üzerinde çalışmalar yapmış ve bu çalışmalarda gözlemediği metastazları periton yüzeyindeki endometriozisi açıklamakta kullanmıştır.

1932 yılında, Sampson reflü teorisine karşı olan görüşlerin baskısı altında girmiş ve özellikle overde endometriozisi olmayan vakalarda metaplazi sonucunda periton üzerindeki endometriozisin gelişeceğini kabul etmiştir. Bunun yanında, birçok endometriozisli hastanın fallop tüplerinin açık olmasından dolayı, menstruasyon kanının reflüsü nedeniyle oluşmuş irritasyonun peritonda reaktif metaplaziye yol açarak endometriozis oluşumuna yol açtığı teorisini dile getirmeye devam etmiştir. Bu teorisini daha da desteklemek için, fallop tüplerinden saçılıp irritasyona yol açan menstruasyon kanının ve belki de sekretuar endometrial hücrelerin çekirdeğinin, hamilelik sırasında fallop tüplerinden saçılan desiduanın peritonda oluşturduğu desidual reaksiyona benzer yerleşimde, endometriozise yol açtığı bir kanıt göstermeden öne sürmüştür. O dönemde Sampson, progesteronun desidual reaksiyona neden olduğu bilgisine sahip değildi. Bunun yanında, rüptüre ektopik gebelik sonrası endometriozis oluşumunu gözlemediğinden dolayı, endometriozis oluşumunda hücrenel veya çekirdek kalıntılarının önemli olduğunu ve patlamış dşş gebeliğin hücrenel kalıntı yerine saf kanın periton ile temasa



neden olmasından dolayı endometriozise yol açmadığını düşünmüştür. Bu düşüncesi, rüptüre dış gebelikte fetal ve plasental hücre kalıntılarının periton ile buluşabildiği gerçeğini göz önünde tutmadığı için tartışmaya açıktır. Sampson, hiçbir kanıt göstermeden, “Eğer Müllerian epitelium dokusu mezenkimal dokunun Müllerian stromaya dönüşmesini uyabiliriyorsa, Müllerian doku epitelium dokusunu neden epitelium stromasına dönüştürmesin?” sorusunu sormuştur. Tubal endometriozisin normal tubal epiteliumdan menstruasyon kanının reflüsüne bağımsız olarak de novo geliştiğini ve inflamasyon sonrasında tüpün tamiri sırasındaki metaplazinin endometriozise yol açtığını resimlerle göstermiştir.<sup>20</sup> Sonrasında, yine hiçbir kanıt göstermeden bu yeni gelişmiş endometriozisin menstruasyon sırasında döküldüğünü ve pelvise implante olup peritoneal ve ovarian endometriozise yol açtığını öne sürmüştür. Sampson, tekrar tekrar bilimsel sorular sormuş ve cevaplarını ikna edici bir mantıkla yine kendisi yanıtlamıştır. Yayınlarında önceki makalelerindeki söylemleri tekrarlamış, söylemlerinin doğruluğunu bir noktaya kadar sayısız resimle desteklemiş, fakat hiçbir zaman endometriozis dokusunun menstruasyon ile döküldüğünü, endometriumun peritona tutunduğunu, çoğaldığını ve invazyonunu kanıtlayan resimleri hiçbir zaman göstermemiştir.

Kariyerinin özetinde, peritondaki hastalığa odaklanmış, endometriozisin menstruasyon kanının reflüsünden kaynaklandığını, peritondaki implantlarda da menstruasyonun görüldüğünü ve endometriozisin over kanseri gibi yayıldığını belirtmiştir.<sup>21</sup> Endometriumun over kistinden döküldüğünü ve peritona implante olup endometriozise yol açtığını gösteren bir kanıtının olmadığını kendisi de kabul etmiş, fakat bulgularının teorisini destekleyici nitelikte olduğunu öne sürmüştür. Sampson, “Menstruasyon kanı ile peritona dökülen Müllerian mukozanın her zaman ölü olması implantasyon teorisinin de geçerli olmadığı anlamına gelmektedir ve unutulmasını gerektirmektedir. Eğer bazen de olsa bu dokunun canlı olması, implantasyon teorisinin ayakta kalmasını sağlamaktadır.” diyerek teorisini savunmuştur. Sampson’un bir araştırmacı olarak kuvvetli yönleri, sınır tanımayan merakının ve endometriozisi araştırmadaki şevkinin yanında, güçlü bir hayal gücü ile klinikteki gözlemlerini teorilerini destekleyici bir şekilde sunmasıydı. Makaleleri oldukça uzundu. Ortalama makale uzunluğu 35 sayfanın üzerindedi ve en uzun makalesi 88 sayfaydı. Çalışmalarını herhangi bir okuyucuyu rahatlıkla etkileyebilecek, onlara bu konudaki tartışılmaz otoritenin kendisi olduğunu hissettiren sayısız cerrahi fotoğraflar, çizimler ve resimler ile süslemiştir. Sampson’un birçok çalışması bugün yayınlanmak için uygun değildir. Geriye bakıldığında, teorilerinin zayıf yönleri çoğunlukta idi. Makalelerinde düşüncelerini tekrar tekrar sunmuş ve bu düşünceleri ayrıntılı spekülasyonlar ve “olasılığı vardır, olabilir” gibi sözlerin sık kullanıldığı cümlelerle desteklemiştir. Düşünceleri zaman içerisinde veya endometriozisin kaynağını ortaya çıkarabilecek farklı morfolojideki lezyonların tanımlanmasıyla değişmiştir. Karşıt veya değişik hastalık sunumlarını teorisinde küçük değişiklikler yaparak açıklamak yerine, bunları, düşüncelerini değiştirmesini gerektirmeyecek ender görülen istisnai durumlar olarak nitelendirmiştir. Sampson’un hükümlerini sadece birkaç araştırmacı sorgulayabilmiş ve bu yüzden düşünceleri kuşaklar boyunca jinekologlar tarafından değiştirilmeden ayakta durabilmiştir. Sampson’un endometriozis ile ilgili klinik tecrübesi birkaç yüz hasta ile sınırlıydı ve bu hastaların çoğu da endometriozisli hastaların küçük bir bölümünü oluşturan ağır hastalık grubundaydı. Bundan dolayı o dönemde endometriozisin tüm yönlerini değerlendirememiş ve yanlış sonuçlara varmıştır. Zaten içinde bulunduğu kısıtlı imkanlarla bu hastalığın kaynağı ile ilgili doğru bir teori üretmesi ne kadar mümkündür?

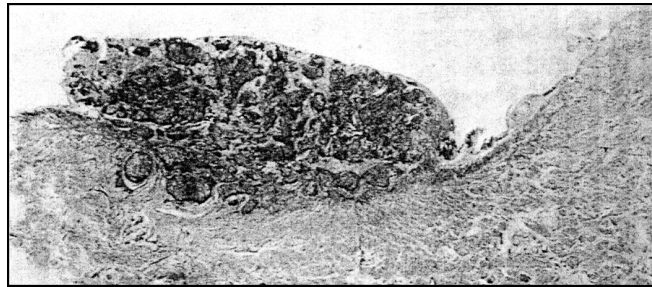
Sampson’un kendi teorisinin doğruluğuna olan inancı, çizimleri ve düşüncelerini sürekli tekrar etmesi, teorisinde bulunan eksiklerin yerini doldurmuştur. Endometriumun peritona ilk tutunmasını gösteren sadece bir resim yayınlamıştır. Ne endometriozis dokusunda menstruasyonu ne de bu dokularda proliferasyon ve invazyonu gösteren resimler yayınlamıştır. Endometriumun peritona ilk tutunmasını gösteren çalışmalarında seri kesitler kullanmadığı için bu dokuların endometriumun reflüsü mü yoksa peritonun metaplazisi sonucu mu oluştuğunu belirlemek mümkün olmamaktadır. Derin invazyon gösteren lezyonları çevreleyen fibromusküler metaplaziyi hiçbir zaman tartışmamıştır. Bunu reflü teorisi ile açıklayabilmesi için myometriumun da menstruasyon kanı ile beraber reflü olduğu belirtmesi ya da implantasyon adenomyomlarının kaynağının reflü teorisi ile tam olarak açıklanamayacağını kabul etmesi gerektiğinden bu bulguyu göz ardı etmiştir. Menstruasyon kanının reflüsü endometriozisin kaynağı olsaydı, bu

hastalık cerrahi olarak tedavi edilemeyen, sürekli ilerleyen bir hastalık olurdu. Fakat endometrioziste bu özellikler görülmemektedir.<sup>22</sup> Endometriozisin yüksek prevalansı ve cerrahi olarak sık teşhis edilebilmesi sonucu Sampson'un teorisini destekleyici endometriumun ilk tutunmasını, proliferasyonunu ve invazyonunu gösteren resimlerin elde edilebilmesi gerekirken, araştırmacılar bu bulguları gözlemlememişlerdir. Endometriumun peritona ilk tutunması, proliferasyonu ve invazyonu halen açıklanamamıştır.

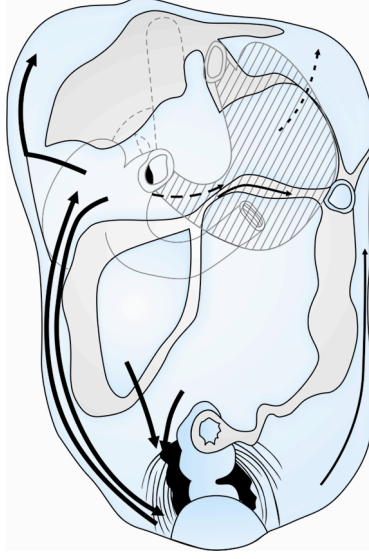
Bu büyük boşluk ve hatalara rağmen, bazı araştırmacılar Sampson'un teorisini desteklemiş ve son olarak bu teoriye periton dolaşımını da eklemişlerdir.<sup>23</sup> Bu son teori, sol overde ve uterosakral ligamentde sağa tarafa göre daha fazla endometriozis lezyonu görülmesini açıklamak amacıyla geliştirilmiştir. Bu teoriyi savunanlar periton sıvısının saat yönünde aktığını, fakat sigmoid kolonun bu dolaşımın sol pelvisten orta hatta doğru kaymasına sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Sol pelvisteki bu "korunaklı" alan sayesinde sol fallop tüpünden reflü olan endometrium dokusunun sağ tarafa göre daha uzun süre periton yüzeyi ile temasa geçip ilk tutunmayı gerçekleştirirken, sağ pelviste periton sıvısının reflü olan hücreleri süpürdüğünü belirtmişlerdir. Teorilerini kanıtlayıcı bulguların eksikliğini yanı sıra çalışmalarını tamamen Meyers'in 1970 yılında yayınladığı makalesini temel alarak yapmışlardır. Meyers bu çalışmasını periton kanseri, efüzyon, abse ve yapışıklığı olan erkek ve bayan hastaların periton boşluğuna radyoopak madde vererek yapmıştır. Hastaların pozisyonları masaya farklı eğimler verilerek değiştirilirken, hastaların grafileri çekilmiştir (Şekil 10-2). Meyers'in makalesinde çizdiği diyagramda, masanın eğimine bağlı olarak radyoopak maddenin periton boşluğunun her yerine ulaşabildiğini belirtmiştir. Bu çalışmanın fizyolojik olmayan durumlarda yapıldığı ve menstruasyon kanının reflüsünü araştırmak için yapılmadığı gibi itirazların edilebilmesinin yanı sıra daha vahim bir durum bulunmaktadır. Araştırmacılar kendi savundukları periton sıvısının dolaşımı tezini desteklemek için Meyers'in yayınlanmış olan diyagramını bazı okları silerek veya ekleyerek değiştirmişlerdir (Şekil 10-3). Meyers'in orijinal şeklinde daha fazla değişiklik yaparak periton sıvısının dolaşımının sadece saat yönünün tersine olduğunu göstermek bile mümkündür (Şekil 10-4).

## Sonuçlar

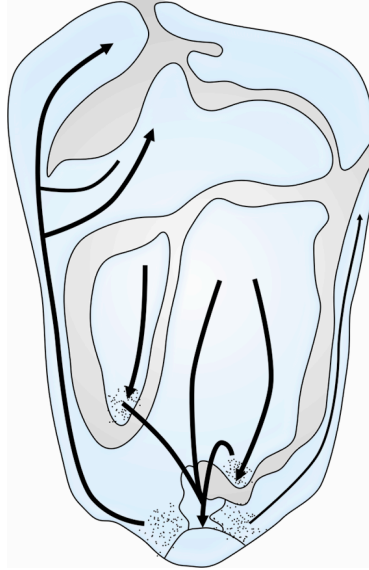
Sampson'un teorisi ve endometriozisin başarısız medikal veya cerrahi tedavileri birbirleriyle yakından ilişkilidir. Sampson'un teorisi tüm tedavi yöntemlerinin başarısız olacağını öne sürerken, etkisiz tedavilerin uygulanması başarısızlığı getirmektedir. Doktorlar tedavideki başarısızlıkların nedeni olarak etkisiz tedavileri suçlamak yerine "bu hastalığın doğasında vardır ve her zaman endometriozis tekrarlayacaktır" savını kabul etmektedir. Sampson'un teorisi endometriozis ile ilgili düşüncelere çok uzun süre kılavuzluk etmiştir. Halen bu teorisinin kabul görmesi nedeniyle, tekrarlayan cerrahi ve medikal tedaviler sonucunda hastalar fiziksel olarak zarar görmektedir. Bu teoriyi destekleyenler, teorisinin boşluk ve yanlışlıklarını açıklayamamış ve temeli zayıf "kanıtlar" yaratarak desteklerini devam ettirmişlerdir. Eğer Sampson'un teorisinden tamamen vazgeçilirse, belki de endometriozisin kaynağı hakkında daha doğru bir teori geliştirilecek ve bu da bilime ve hastalara daha fazla yardımcı olacaktır.



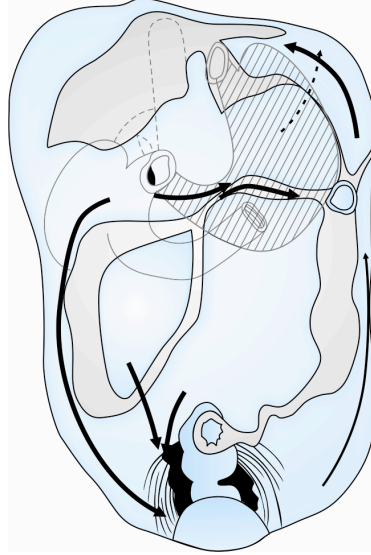
**Şekil 10-1:** Metastatik over kanserinin periton yüzeyindeki metastazı. Bu lezyonlar Sampson'un teorisine kanıt olarak sunulmuştur. Bu resim "American Society for Investigative Pathology" kurumunun izni ile kullanılmıştır.



**Şekil 10-2:** Meyers'in orijinal şekli.<sup>24</sup> Sağ kolonik gutterda aşağıyı ve yukarıyı gösteren kalın oklar, sağ karaciğer kenarına doğru olan ince ok ve Morrison poşundan sağ subfrenik boşluğa uzanan kalın ok görülmektedir. "Radiological Society of North America" kurumunun izni ile kullanılmıştır.



**Şekil 10-3:** Bricou ve arkadaşları tarafından yapılmış Meyers'in şeklindeki değişiklikler.<sup>23</sup> Meyers'in sağ kolonik gutterdan aşağıyı doğru giden kalın oku silinmiş, karaciğerin sağ kenarında bulunan okun ince gövdesi kalınlaştırılmış ve pelvise kadar uzatılmıştır. Morrison poşundan sağ subfrenik boşluğa uzanan kalın ok silinmiştir. Bricou ve arkadaşları sol kolonik gutterdan yukarı doğru çıkan ince oku, endometriozisin dağılımı açısından değerlendirmeye almamıştır. Bu ok göz önüne alınırsa dalağın bulunduğu bölgede sıklıkla endometriozis lezyonu görülmeliydi. Oysa ki, bu bölgede endometriozis ender görülmektedir. 23 numaralı referanstan Elsevier'in izni ile kullanılmıştır.



**Şekil 10-4:** Meyers'in şeklinin varsayımlara dayanılarak yapılmış değişikliği. Saat yönündeki akışı gösteren bütün oklar silinmiş, dalağın çevresine kalın bir ok eklenmiş, peritondaki dolaşımın saat yönünün tersine olduğu izlenimi verilmiş ve saat yönünde bir akışın olmadığı "kanıtı" oluşturulmuştur.

## Kaynaklar

1. Lockyer C, Proc Roy: Soc Med 1913: 6.
2. Cullen TS. Adenomyoma of the rectovaginal septum. JAMA 1914; 14:835.
3. Sampson JA. The escape of foreign material from the uterine cavity into the uterine veins. Am J Obstet, August, 1918;78:161-75.
4. Sampson JA. Benign and malignant endometrial implants in the peritoneal cavity, and their relation to certain ovarian tumors. Surg Gynecol Obstet, March, 1924;38:286-311.
5. Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. Am J Obstet Gynecol 1925;10:649-64.
6. Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. Arch Surg Sept 1921;3:245-323.
7. Sampson JA. Ovarian hematomas of endometrial type (perforating hemorrhagic cysts of the ovary) and implantation adenomas of endometrial type. Boston Med Surg J April, 1922;180:445-56.
8. Sampson JA. The life history of ovarian hematomas (hemorrhagic cysts) of endometrial (Mullerian) type. Am J Obstet Gynecol November, 1922; 4:451-512. (Discussion pp. 561-63).
9. Sampson JA. Intestinal adenomas of endometrial type. Arch Surg Sept 1922; 5:217-80.
10. Sampson JA. Benign and malignant endometrial implants in the peritoneal cavity, and their relation to certain ovarian tumors. Surg Gynecol Obstet March, 1924;38:286-311.
11. Sampson JA. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. Arch Surg January, 1925; 10:1-72.
12. Sampson JA. Inguinal endometriosis (often reported as endmetrial tissue in the groin, adeomyoma in the groin, and adenomyoma of the round ligament) Am J Obstet Gynecol 1925;10:462-503.
13. Sampson JA. Heterotopic or misplaced endometrial tissue. Am J Obstet Gynecol 1925;10:649-64.
14. Redwine DB. Was Sampson wrong? Fertil Steril, 2002;78:686-93.
15. Eyster KM, Klinkova O, Kennedy V, Hansen KA. Whole genome deoxyribonucleic acid microarray analysis of gene expression in ectopic versus eutopic endometrium. Fertil Steril 2007;88(6):1505-33.
16. Sampson JA. Endometriosis of the sac of a right inguinal hernia, associated with a pelvic peritoneal endometriosis and an endometrial cyst of the ovary. Am J Obstet Gynecol 1926:459-83.
17. Sampson JA. Infected endometrial cysts of the ovaries. Am J Obstet Gynecol 1929;18:1-16.
18. Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. Am J Path 1931; 7(5):423-44.
19. Sampson JA. Pelvic endometriosis and tubal fimbriae Am J Obstet Gynecol 1932;24:497-542.
20. Sampson JA. Endometriosis following salpingectomy. Am J Obstet Gynecol 1928;16:461-99.
21. Sampson JA. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. Am J Obstet Gynecol 1940;40:549-557.
22. Redwine DB. Was Sampson wrong? In: Redwine DB (Ed): Surgical Management of Endometriosis. New York, Martin Dunitz, Taylor and Francis Group, 2004.
23. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 138:127-34.
24. Meyers MA. The spread and localization of acute intraperitoneal effusions. Radiology 1970 95:547-54.

# Bölüm 11

## Endometriozisli Kadınlardaki Endometrial Değişiklikler

Çeviri: Murat Ulukuş

### GİRİŞ

Implantasyon gebeliğin oluşumunda karmaşık ve kritik bir basamaktır. Moleküler sinyalleşme yolları gibi endometrial reseptiviteyi kontrol eden ultrastrüktürel değişiklikler de ancak kısmen bilinmektedir. Bazı subfertil kadınlarda endometriumun asenkronik gelişimi yüksek derecede kontrol altında tutulan implantasyon penceresi süresince embriyo implantasyonunda eksikliğe yol açabilir. Kontrollü ovarian hiperstimulasyon gibi anormal bir hormonal ortam veya endometriozis gibi altta yatan bir hastalık implantasyon ve erken gebelikte rol alan mekanizmaları değiştirebilir.

İnfertilite ve kronik pelvik ağrının en önemli nedenlerinden biri olan endometriozis reproduktif yaş grubundaki kadınların %10'unu etkilemekteyken<sup>1</sup>, bu oran infertilitesi olan hastalarda %30'a, kronik pelvik ağrısı olan hastalarda ise %45'e kadar çıkmaktadır<sup>2</sup>. Pelvik peritoneal ve visseral yüzeylerde gelişerek endometrial glandular ve stromal hücrelerin ektrauterin büyümesi olarak tanımlanmaktadır. Endometriozisin fertilitiyi hangi mekanizmalarla bozduğu, pelvik anatomisinin distorsiyonunundan implantasyon üzerine negatif etkilere kadar değişkenlik göstermektedir. Sitokinlerin lokal parakrin etkisi, inflamatuvar yanıtlardaki değişiklik veya otoimmün etkiler öne sürülen aracılık eden faktörler olarak sayılabilir. Subfertil kadınlardaki artmış endometriozis prevalansından dolayı, birçok çalışma lezyonların gelişimi, büyümesi ve yapısı üzerine odaklanmıştır. Ancak günümüze kadar hastalığa sahip kadınların ötopik endometriumunda bulunabilecek strüktürel değişikliklere ait az şey bilinmektedir. Biz burada bu tip anomalilerle ilgili literatürü tanımlayıp aynı zamanda endometriozisli kadınların endometrial ultrastrüktür ve glikolizasyonu ile ilgili son yıllarda yayınlanmış kendi araştırmalarımızdan bahsedeceğiz<sup>3,4</sup>.

### Endometrial Histoloji, Endometrioziste Ultrastrüktür ve Glikozilasyon

Endometriozisli kadınlardaki endometrial değişikliklerle ilgili güncel derlemeler içerisinde sadece iki tanesi endometriumdaki strüktürel değişikliklerden bahsetmektedir<sup>5,6</sup>. Bir çalışma endometriozisli hastalarda daha ince bir endometrium varlığını rapor ederken<sup>7</sup>, bir diğeri de transmisyon ve elektron mikroskop görüntülemesi ve aynı zamanda histolojik kesitlerde morfolojik teknikler kullanmak suretiyle endometriotik endometriumu araştırmıştır<sup>8</sup>. Son serilerde sadece preovulatuvar kadınlar seçilmiş ve endometrium histolojisi normal olarak bulunmuştur. Bununla birlikte morfolojisi hem gland hem de stromadaki mitoz sayısının ve de subnuklear vakuolizasyon varlığının etkilenmiş vakalarda daha az olduğunu, buna karşın ultrastrüktürel incelemenin yüzey epitelinde heterojenite ve gland ağızlarında düzensiz dağılım gösterdiğini; siliyogenezisin de tam olmadığını göstermiştir. Transmisyon elektron mikroskobu, belirgin olmasa da glandular hücrelerin boylarının kısalacağını silia ve mikrovillusların zayıf olarak geliştiğini göstermiştir. Endometrioziste çeşitli tedavilerin etkilerini rapor eden aynı yazarların diğer çalışmaları ötopik endometriumu ya ultrastrüktürel olarak normal tanımlamışlar ya da hastalıktan etkilenmiş kadınların ötopik endometriumunun ultrastrüktürel incelemesinde sadece ince granüler nükleer kromatin, iyi gelişmiş Golgi aygıtı, küçük mitokondrium ve ince granüllü

endoplazmik retikulum gibi normal özelliklerden bahsetmişlerdir<sup>9-12</sup>. Bununla birlikte, elde edilen bilgiler kısıtlıdır ve mantıklı bir değerlendirme için yetersizdir.

Endometriozisli 24 kadının ötopik endometriumunun 14 sağlıklı kontrolle eşleştirildiği son araştırmamızda, en belirgin değişikliklerin hem ultrastrüktürel anlamda hem de lektin *Dolichos biflorus* aglütinine (DBA)<sup>3,4</sup> bağlı glikanların ekspresyonu anlamında siklusun ortadan geç sekretuar faza doğru olduğu dönemde gerçekleştiğini bulduk. Normal kadınların dokularına kıyasla spesifik ultrastrüktürel anormallikler saptanmamıştır ancak menstrüel siklusun ikinci yarısında izlenen ve siklusun belirli evrelerine sınırlı olan özellikler daha geniş bir zaman periyodu süresince belirmektedir. Siklusun 14-16. gününden sonra nadiren izlenen mitotik figürler 3 vakada 17, 22 ve 24. günlerde izlenmiş olup bunların da ikisinde (17 ve 24.günler) bölünen hücreler kontrol dokuların hiçbirisinde izlenmeyen (**Şekil 11-1B**) glikojen agregatları içermekteydi (**Şekil 11-1A**). Normal şartlar altında, hücre bölünme prosesi kronolojik olarak glikojen depozitlerinin, siklusun geç dönemlerinde dev mitokondrium ve nukleolar kanal sistemleri gibi (**Şekil 11-2B**) daha belirgin hale geldiği izlenmiştir (**Şekil 11-2A**). Kontrol dokularında sekretuar faz geliştikçe genellikle nukleus görünümünde değişiklikler meydana gelmekte, kromatin agregasyonu geç sekretuar fazda heterokromatik nukleus oluşumuna neden olmaktadır (**Şekil 11-3A**). Bu özellik bazı vakalarda izlenmemiş olup, nukleus tüm siklus boyunca nispeten ökromatik olarak kalmıştır (**Şekil 11-3B**). Bunun tersine bazı spesimenlerin normalde sekretuar fazın sonuna doğru izlenen özellikleri (daha kısa hücreler, heterokromatik nukleus, lateral membran interdigitasyonunda artmış karmaşıklık) 15. gün gibi (**Şekil 11-4A**) daha erken dönemde gösterip hızlanmış maturasyona girdikleri, buna karşın kontrollerin bu zamanda ağır glikojen depozitleri, dev mitokondriyumlar ve nukleolar kanal sistemleri içerdikleri gösterilmiştir (**Şekil 11-4B**). Aynı spesimenlerin gland görünümündeki belirgin heterojenite sıkça izlenmiş, ancak bu özellik normal sekretuar faz dokularında da görülmüştür. Ultrastrüktürdeki bu varyasyonlar bazılarının tarihe göre hızlanmış, bazılarının gecikmiş maturasyon göstererek siklusun aynı günü elde edilen spesimenler arasında da izlenmiştir. Bu heterojenite tüm çalışmanın şaşırtıcı bir özelliği idi. Metzger ve ark. nin ektopik ve ötopik endometriyumları hormonal yanıt açısından kıyasladıkları detaylı bir çalışma, sekretuar faz olarak günlendirilen ötopik dokuların %83'ünün en fazla 5 günlük bir farkla sekretuar fazda olduklarını göstermiştir ki bu da normal endometriyumdan da bazı farklılıkların olduğuna işaret etmektedir<sup>13</sup>.

#### **Ötopik Endometriotik Endometriumdaki Hücre Siklus Anormallikleri**

Sekretuar fazda proliferatif tipte bir profilin devamı endometriozisli kadınlarda azalmış progesteron yanıtı ile beraber proliferatif evreden farklı evrelere yöneltici yolların bozuk olduğunu ileri süren Burney ve ark.nın bulguları ile uyumludur<sup>14</sup>. Bazı araştırmacılar endometrioziste mitotik aktiviteyi etkileyebilen hücre siklus genleri olan GOS2 ve SALP (Sam68-benzeri fosfotirozin protein  $\alpha$ ) disregülasyonunu göstermişlerdir<sup>15</sup>. Endometriyumda azalmış apoptozis ile ilgili hem doku kesitleri hem de tek hücre süspansiyonu teknikleri kullanılarak yapılan diğer çalışmaların sonuçları da bu bulgularla uyum içindedir<sup>16-19</sup>. Bölünen hücrelerin bir göstergesi olan Ki67 nin, endometriozisli hastaların proliferatif, erken-ve-orta sekretuar fazlarında yüksek oranda eksprese edildiği, buna karşın TGF- $\beta$ 1 in normal glandlardaki gibi yüksek seviyelere çıkmadığı izlenmiştir<sup>20</sup>. Dahası, bu şekilde bir anormal hücre yaşamı ektopik bölgelerde hücrelerin büyümeye devam etmesiyle de sonuçlanabilir<sup>16,20</sup>.

#### **Ötopik Endometriotik Endometriyumda Değişmiş Glikolizasyon**

Çalışmamızda saptadığımız diğer ilgi çekici ötopik endometrium özelliği, ciddi endometriozisi (evre IV) olan kadınların ve ortadan geç sekretuar faza kadarki üç vakanın ikisinde gland sekresyonlarında DBA tarafından bağlı olan glikanların tam olarak yokluğuydu. Gland yüzey boyanmaları da birçok örnekte azalmış olarak bulunmuştur<sup>3,4</sup>. Bu glikanların normal olarak orta sekretuar fazdan itibaren endometriyumda eksprese edildiğini<sup>21</sup> ve bunların yokluğunun morfolojik olarak gecikmiş maturasyonla birlikte olduğunu önceki çalışmamızda gösterdik. Glandlarda tübüler olma ve bazale yerleşmiş nukleus özellikleri ile proliferatif faz fenotipinde olma eğilimi bulunmaktadır. Her ne kadar evre II hastalığa sahip, siklusun 22.günündeki bir vaka mitotik figürlerin varlığı ile ilişkili az miktarda DBA bağlanması gösterse de evre I-III arası endometriozisli kadınların endometriyumları genellikle (ancak her zaman değil), normal hatta artmış DBA-bağlı glikan ekspresyonu gösterirler. Bu nedenle, orta ve ciddi hastalıkta proliferatif evreden sekretuar evreye anormal geçiş progesteronun hücre

proliferasyonunu azaltıcı etkisinde bir yetersizlikle ilişkili olabilir ve pelvik endometriozisli hastalarda rapor edilmiş progesteron hedef genlerindeki disregulasyonla azalmış progesteron yanıtını yansıtmaktadır<sup>14,15</sup>. Glikodelin bu tip endometriumda normal dokuya göre 51.5 kat baskılanmıştır. Disregulasyon embriyo implantasyonu için uygun olmayan bir ortam oluşmasına yol açabilir ve etkilenmiş kadında fertilitite potansiyelini etkileyebilir.

#### **Endometriozisteki Genetik Değişiklikler**

İmplantasyon penceresinde glikanların ekprese edilmesinde yetersizlik gözlemlendiği gibi<sup>3</sup>, endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda genomik değişiklikler de saptanmıştır<sup>15,22</sup>. Güncel olarak detaylı tartışması bu bölümün amacı dışında olan, farklı gen ekspresyonu gösteren birçok protein vardır<sup>5,6</sup>. Hem HOXA10 hem de 11'in aberan olarak ekprese edildiği gösterilmiştir<sup>23</sup>. Bu homeobox genlerinin menstrüel siklus süresince endometrial gelişimi düzenlediği ve embriyo implantasyonu için esas oldukları ve mid-luteal fazda yükselişin olmamasının endometriozisle ilişkili infertilite etiyojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Başarılı embriyo implantasyonu aynı zamanda endometriozisli kadınların endometriumundaki integrin ekspresyonundaki farklılıklarla da bozulabilmektedir. Not olarak, siklusun 19-20.günlerinden sonra ekprese edilen  $\beta 3$  subüni, faz içindeki histolojik özelliklere rağmen bile, etkilenmiş kadınların endometriumunda eksik olarak bulunmuştur<sup>24,25</sup>. Sharpe-Timms ve ark.,  $\alpha \beta 3$  integrininin embriyo adezyonu, migrasyonu invazyonu ve böylece implantasyonu kolaylaştırıcı fonksiyonları koordine edebilen matriks metalloproteinazlarla ötopik endometriumun luminal yüzeyinde bir kompleks oluşturduğunu göstermişlerdir<sup>26</sup>.  $\alpha \beta 3$  ekspresyonunun eksikliği aynı zamanda indirekt mekanizma ile fertilititeyi de etkileyebilir. C19 steroidlerinin östrojenlere dönüşümünü katalizleyen aromataz aktivitesi endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda artmış olarak bulunmuş<sup>27,28</sup> olmakla beraber bu tip artışlar endometriotik lezyonlarda gösterilmemiştir. Lokalize östrojen üretiminin sonucu endometriotik lezyonların kalıcı olmasına yardım eden faktörlerden birisi olabilir. Endometrial biyopsilerde aromataz sitokrom P450 ekspresyonunun araştırılmasının ayaktan infertilite kliniklerinde endometriozis varlığı veya yokluğunu ayırmada bir başlangıç taraması olarak kullanılabilirliği ileri sürülmüştür<sup>27</sup>.

#### **Periton Sıvısı Anormallikleri**

Fertilitite performansını etkileyen diğer faktörler gamet fonksiyon ve transportunu, fertilizasyon ve embriyo implantasyonunu olumsuz olarak etkileyen büyüme faktörlerini, inflamatuvar mediatörleri ve immun hücreleri içeren periton sıvısındaki değişikliklerden de izlendiği üzere maternal çevreden de kaynaklanabilir<sup>29,30</sup>. Ötopik endometriotik stromal hücre desidualizasyonunun, endometriozisli hastalarda düzeyi artmış olarak bulunan peritoneal TNF- $\alpha$  tarafından etkilendiğini gösteren in vitro çalışmalar bulunmaktadır<sup>31</sup>. Bu değişikliklerin, endometriozisin predispozan faktörleri mi yoksa sonucu mu olduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır.

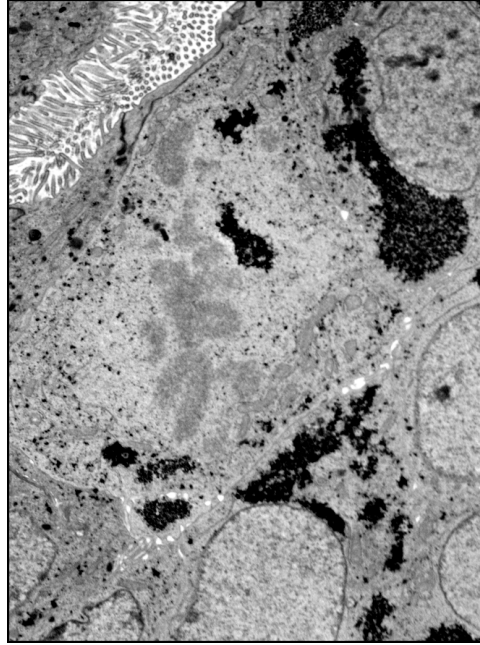
#### **Endometriozisin Medikal Tedavisinin Endometrium Üzerine Etkileri**

Endometriozisin hem medikal hem de cerrahi tedavisinin semptomlarda iyileşme sağlamasına rağmen fertilitite potansiyeli üzerine etkileri halen tartışma konusudur ve bu nedenle daha fazla araştırma gerektirmektedir. In vitro fertilizasyon (IVF) en yüksek gebelik şansını sunmakta ve sıklıkla endometriozisle ilişkili infertilitesi olan kadınları tedavi etmek için kullanılmaktadır, bununla birlikte, bu hastalığa sahip kadınlar IVF için diğer endikasyonları olan kadınlara kıyasla daha düşük gebelik oranlarına sahiptirler. Ek olarak, öyle görünüyor ki endometriozis şiddetinin artmasıyla IVF başarı şansı daha da kötüleşmektedir<sup>32</sup>.

Endometriozisin medikal tedavisi farklı dozları ve uygulama yollarını kullanan hormonal ilaçları içermektedir ve farklı istenmeyen etkileri vardır. Tüm terapötik ilaçlar arasında gonadotropin serbestleştirici hormon analogları (GnRH-a) son yıllarda gebe kalmaya çalışan kadınlarda en sık kullanılan ajanlar olarak görünmektedir. Hormonal tedavinin endometriozisi tedavi etmediği ancak over fonksiyonlarını baskılayarak semptomları azaltmaya yardımcı olduğu bilinmektedir. IVF öncesi medikal tedavinin pelvik endometriozisli subfertil hastalarda gebelik sonuçlarında iyileşmeye neden olacak endometrial çevre üzerine direkt veya indirekt etkileri olup olmadığı tartışılabilir. Diğer taraftan, minimal-hafif endometriozisle ilişkili infertilitede medikal tedavinin etkili olmadığını ve konsepsiyonda daha da gecikmeye neden olduğunu kanıtlayan yeteri kadar kanıt bulunmaktadır<sup>33</sup>.

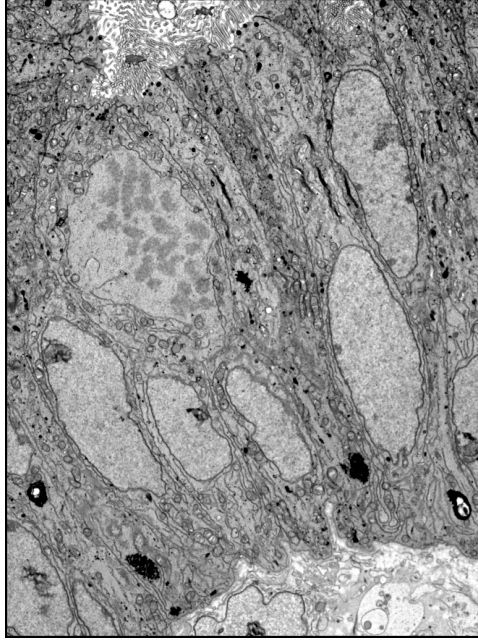
Normal endometrial fonksiyonlara katılan luteinize çatlamamış follikül (luteinized unruptured follicle-LUF) sendromu, luteal faz disfonksiyonu ve prematür ve multiple luteinizan hormon artışları gibi tüm durumların endometriozisle ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>34</sup>. Bu bilgiler IVF öncesi GnRH-a tedavisinin subfertiliteye neden olabilen endometriozisle ilişkili endokrin anormallikleri kontrol edebileceği spekülasyonuna inancın artmasına neden olmuştur.

Bazı yazarlar şiddetli endometriozisi olan kadınlarda IVF siklusuna başlamadan önce uzun süreli GnRH-a tedavisinin stimulasyon sonucunu ve gebelik potansiyelini iyileştirdiği ve erken gebelik kayıplarını azalttığını göstermişlerdir<sup>35,36</sup>. Üç randomize kontrollü çalışmanın meta-analitik değerlendirilmesinde, IVF bekleyen endometriozisli kadınlarda tedavi öncesindeki 3-6 ay süreyle GnRH-a uygulamasının klinik gebelik oranlarını dört kat arttırdığı görülmüştür<sup>37</sup>. Dahası, medikal tedaviyi takiben elde edilen oosit sayısı daha yüksek bulunmuştur. Analizin sınırlamalarına bağlı olmaksızın, tüm sonuçlar IVF öncesi uzamış GnRH-a tedavilerinin faydalı etkilerine işaret etmektedir. Bu etkilerin embriyoya mı (daha fazla oosit toplanmasıyla) yoksa endometrium seviyesindeki düzelmelere mi bağlı olduğu olduğu gelecekteki randomize çalışmalarla ortaya konacaktır. Bu grup kadınlarda GnRH-a ile tedavinin daha iyi bir folliküler seçim (recruitment) sağlayacağı ve endometriumu “faz içinde sil baştan düzenleyeceğini” ileri sürmek akla yatkın gelmektedir.



**Şekil 11-1A:** Mitotik figürle birlikte koyu boyanmış intrasellüler glikojen agregatlarını gösteren 24. gündeki endometriotik endometrium. Bitişik hücreler de dağınık odaklar gibi geniş glikojen agregatları göstermektedir. Orijinal görüntüleme büyütmesi: X 2,600.

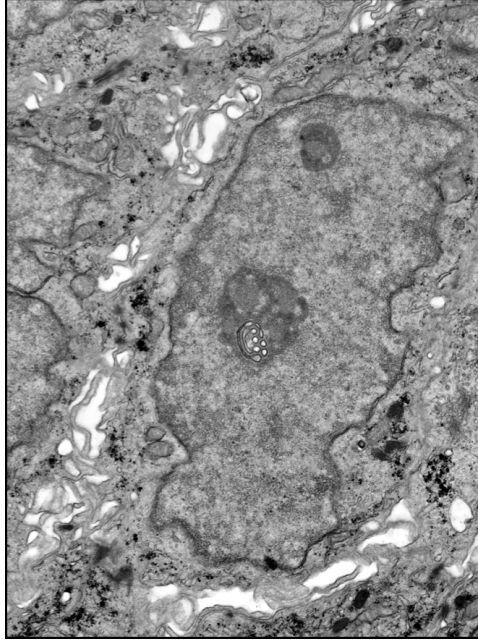




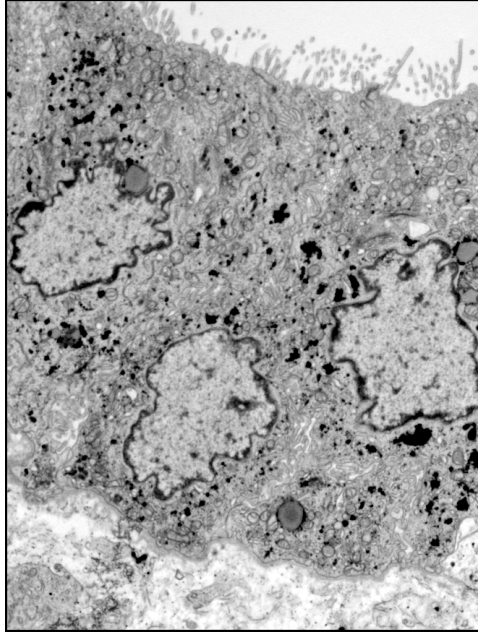
**Şekil 11-1B:** Bir mitotik figür ve özellikle bazalde yerleşmiş sadece nadir, küçük glikojen agregatları gösteren 9. gündeki normal proliferatif endometrium. Orijinal görüntüleme büyütmesi: X 2,600.



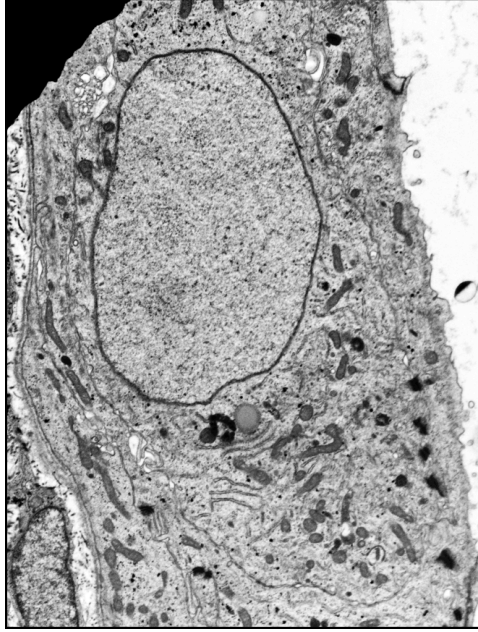
**Şekil 11-2A:** Siklusun 24.gününde, kaba subnuklear ve apikal glikojenle daha erken bir evrenin özelliklerini gösteren geç sekretuar endometriotik endometrium. Orijinal görüntüleme büyütmesi: X 2,600.



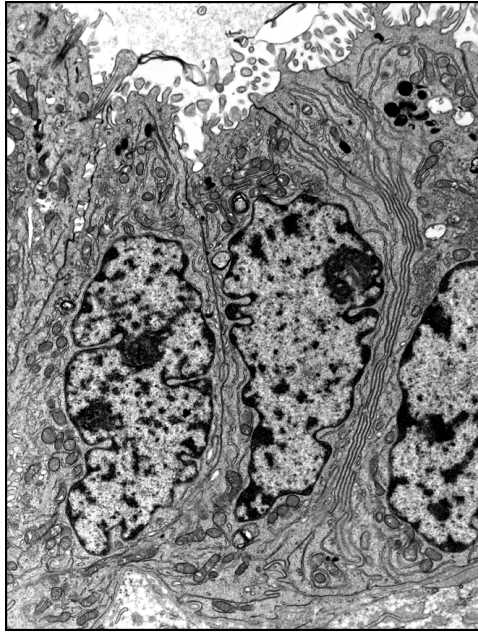
**Şekil 11-2B:** Normalde 17-20.günler arasında bulunan nukleolar kanal sisteminin 25. günde geç sekretuar endometriotik endometriyumda izlenmesi. Lateral membran interdijitasyonu, intersellüler alanlar ve bozulmuş glikojen odakları gibi diğer özellikler siklus günüyle daha çok uyum göstermektedir. Orijinal görüntüleme büyütmesi: X 10,500.



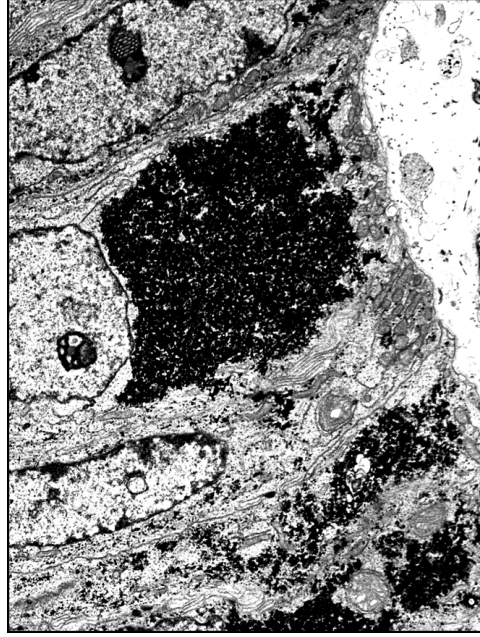
**Şekil 11-3A:** Çentikli, hafif hiperkromatin nukleuslar, homojen yağ damlacıkları ve lateral membran interdijitasyonu gösteren 22. günde normal endometriyum. Mitokondriler küçük ve yuvarlak görünümündedir. Orijinal görüntüleme büyütmesi: X 2,600.



**Şekil 11-3B:** Oldukça düz, ökromatik nükleus ve seyrek organellerin izlendiği siklusun 27.gününe ait endometriotik endometrium. Orijinal görüntüleme büyütmesi: X 5,800.



**Şekil 11-4A:** Siklusun 15. günü için olağan dışı özellikler sergileyen endometriotik endometrium; nükleuslar heterokromatik, glikojen yok ve lateral membranlar interdijitasyon göstermekte. Orijinal görüntüleme büyütmesi: X 4,600.



**Şekil 11-4B:** Karakteristik subnuklear glikojen agregatları, nukleusun en üst kısmında nukleolar kanal sistemi ve bazı genişlemiş bazal mitokondrileri gösteren erken sekretuar faz (17. gün) normal endometrium. X 2,600.

### Kaynaklar

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:235-58.
2. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynecological conditions: results from a multicentric Italian study. *Hum Reprod* 1994; 9:1158-62.
3. Jones CJP, Nardo LG, Litta P, et al. Peritoneal lesions from women with endometriosis show abnormalities in progesterone-dependent glycan expression. *Fertil Steril* (in press) DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.11.032.
4. Jones CJP, Inuwa IM, Nardo LG, et al. Eutopic endometrium from women with endometriosis shows altered ultrastructure and glycosylation compared to that from healthy controls—a pilot observational study. *Reprod Sci* 2009, in press.
5. Sharpe-Timms KL. Endometrial anomalies in women with endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2001; 943:131-47.
6. Ulukus M, Cakmak H, Arici A. The role of endometrium in endometriosis. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13:467-76.
7. Shapiro DB, Walsh SJ, Algert C, et al. Endometrial thickness in women with endometriosis or unexplained infertility undergoing superovulation with intrauterine insemination. The 42nd Annual Meeting of the Soc Gynecol Invest, March 15 - 18, 1995, Chicago, IL. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2:367.
8. Fedele L, Marchini M, Bianchi S, et al. Structural and ultrastructural defects in pre-ovulatory endometrium of normo-ovulating infertile women with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53:989-93.
9. Fedele L, Marchini M, Bianchi S, et al. Endometrial patterns during Danazol and Buserelin therapy for endometriosis: comparative structural and ultrastructural study. *Obstet Gynecol* 1990; 76:79-84.

10. Fedele L, Marchini M, Baglioni A, et al. Evaluation of histological and ultrastructural aspects of endometrium during treatment with Gestrinone in women with amenorrhea or spotting. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69:143-46.
11. Marchini M, Fedele L, Bianchi S, et al. Endometrial patterns during therapy with danazol and cyproterone acetate treatment for endometriosis: structural and ultrastructural study. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1991; 40:137-43.
12. Marchini M, Fedele L, Bianchi S, et al. Endometrial patterns during therapy with danazol or gestrinone for endometriosis: structural and ultrastructural study. *Hum Pathol* 1992; 23:51-56.
13. Metzger DA, Olive DL, Haney AF. Limited hormonal responsiveness of ectopic endometrium: histologic correlation with intrauterine endometrium. *Hum Pathol* 1988; 19:1417-24.
14. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, et al. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 2007; 148:3814-26.
15. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144:2870-81.
16. Meresman GF, Vighi S, Buquet RA, et al. Apoptosis and expression of bcl-2 and bax in eutopic endometrium from women with endometriosis. *Fertil Steril* 2000; 74:760-66.
17. Dmowski WP, Ding J, Shen J, et al. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16:1802-08.
18. Szymanowski K. Apoptosis pattern in human endometrium in women with pelvic endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 132:107-10.
19. Gebel HM, Braun DP, Tambur A, et al. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:1042-47.
20. Johnson MC, Torres M, Alves A, et al. Augmented cell survival in eutopic endometrium from women with endometriosis: expression of c-myc, TGF-beta1 and bax genes. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3:45.
21. Jones CJP, Fazleabas AT, McGinlay PB, et al. Cyclic modulation of epithelial glycosylation in human and baboon (*Papio anubis*) endometrium demonstrated by the binding of the agglutinin from *Dolichos biflorus* (DBA). *Biol Reprod* 1998; 58: 20-27.
22. Wu Y, Strawn E, Basir Z, et al. Genomic alterations in ectopic and eutopic endometria of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62:148-59.
23. Taylor HS, Bagot C, Kardana A, et al. HOX gene expression is altered in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 14:1328-31.
24. Nardo LG, Bartoloni G, Di Mercurio S, Nardo F. Expression of avb3 and a4b1 integrins throughout the putative window of implantation in a cohort of healthy fertile women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81:753-58.
25. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:643-49.
26. Sharpe-Timms KL, Cox KE, Ray B, et al. Localization of matrix metalloproteinase (MMP) enzymes, MMP-2 and MMP-3, to luminal endometrial epithelia by interaction with avb3 and avb5 integrins during the window of implantation. 33rd Annual Meeting Soc Study Reprod, Madison WI. *Biol Reprod* 2000; 62 (Suppl 1): 282, 447.
27. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiba H, et al. Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 1999; 72:1100-06.
28. Hudelist G, Czerwenka K, Keckstein J, et al. Expression of aromatase and estrogen sulfotransferase in eutopic and ectopic endometrium: evidence for unbalanced estradiol production in endometriosis. *Reprod Sci* 2007; 14:798-805.
29. Oral E, Olive DL, Arici A. The peritoneal environment in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1996; 2:385-98.
30. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002; 123:217-26.
31. Minici F, Tiberi F, Tropea A, et al. Endometriosis and human infertility: a new investigation into the role of eutopic endometrium. *Hum Reprod* 2008; 23: 530-37.
32. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:1148-55.
33. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698-704.
34. Schenken RS, Asch RH, Williams RF, Hodgen GD. Etiology of infertility in monkeys with endometriosis: luteinized unruptured follicles, luteal phase defects, pelvic adhesions and spontaneous abortions. *Fertil Steril* 1984; 41:122-30.
35. Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57:597-600.
36. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:699-704.
37. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias A, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1, CD004635. pub.2.

## **Kısım 3**

# **Tanısal İkilemler**

# Bölüm 12

## Endometriozisin tanısı: Mevcut metotlardaki tuzaklar

Çeviri: Hakan İlhan, Engin Oral

### GİRİŞ

Endometriozis, endometriyal dokunun uterus sınırları dışında, en tipik olarak pelvis yüzeyinde, overlerde veya rektovaginal poşda ama bazen de daha uzak bölgelerde bulunması şeklinde tanımlanan, jinekolojik benign bir durumdur. Genel kadın popülasyonundaki prevalansı %6-10 olarak hesaplanmaktadır ama bu, pelvik ağrısı veya infertilitesi olan kadınlarda %35-50'ye yükselmektedir.<sup>1</sup> Benign bir durum olmakla birlikte, endometriozisi olan kadınların %70-75'i belirli bir derecede kronik pelvik ağrıdan ve %30-50'si de belirli bir düzeyde infertiliteden muzdariptir.<sup>2</sup> Sadece ABD'nde endometriozisin hem direkt hem de indirekt yıllık maliyeti, yılda 15 milyon ABD \$ olarak hesaplanmaktadır ki bu maliyetin önemli bir bölümü pahalı tanısallık işlem olan tanısallık laparoskopiden kaynaklanmaktadır.<sup>2</sup>

Endometriozis tanısı için altın standart, peritoneal kavitenin laparoskopisi ile gözlenmesidir. Ancak işlem sadece maliyetli olmakla kalmamakta aynı zamanda bağırsak, mesane hasarı ve eğer büyük damarlar yaralanırsa oluşacak kanama gibi ilişkili cerrahi riskleri de içermektedir. Güvenilir non-invaziv tanısallık bir testin olmaması, bir kadının endometriyozise bağlı semptomlarının başlangıcı ile bunun tanısı arasındaki ortalama 7-12 yıllık gecikmeye katkıda bulunan faktörlerden birisidir.<sup>3</sup>

Bu bölümde endometriozis için geçmişte çalışılmış olan non-invaziv testler ve günümüzde mevcut olan tanısallık testler gözden geçirilecektir. Aynı zamanda bu alandaki araştırmacılar tarafından yapılan endometriozis için daha az invaziv yeni testlerin geliştirilmesine yönelik bazı girişimlerden bahsedilecektir.

### Semptomlar

Endometriozis ile ilişkili olan sık semptomlar, dismenore, menstrüel siklusun diğer zamanlarında olan pelvik ağrı ve disparonidir. "Altın standart" olan laparoskopisi tanısallık testine ihtiyaç duyan hastaları belirlemek için, bu semptomların varlığı genellikle bir tarama testi olarak kullanılmaktadır. Ancak, birçok değişik jinekolojik durum pelvik ağrıya neden olmaktadır, bu da bu amaçla yapılan laparoskopilerin birçoğunda hiç endometriyozis bulunamayacağı veya kadının ağrı semptomlarını açıklamaya yeterli olamayacak sadece minimal endometriozis tespit edileceği anlamına gelmektedir. Tanısallık laparoskopinin gereksiz yere aşırı kullanımı sadece ekonomik olarak maliyetli bir uygulama olmayıp, ilgili kadınlar için sağlık riskleri de taşımaktadır. Laparoskopisi, 10 000'de 1 mortalite riski ile ve aynı zamanda da yaklaşık 10 000'de 2.4 bağırsak, mesane veya majör kan damarları yaralanma riskleri ile ilişkilidir. Ancak nadir görülse de, bu majör komplikasyonları düzeltmek için sıklıkla ne yazık ki laparotomi gerekmektedir.<sup>4</sup>

Yakın zamandaki bir sistematik derlemede<sup>4</sup>, endometriozis tanısında ağrı semptomlarının doğruluğu değerlendirilmiştir. Toplam 4540 hastayı içeren ondokuz çalışma, araştırmacıların dahil etme kriterlerini karşılamıştır. Endometriozisi düşündürecek ağrı hikayesi için ağırlıklı pozitif prediktif değer sadece %41 idi. Semptomlar ayrı ayrı incelendiğinde (kronik pelvik ağrı, dismenore ve disparoni), sensitivite ve spesifisite bakımından en iyi semptom

dismenoreydi. Ancak bu, sırasıyla sadece %65 ve %70 sensitivite ve spesifisite ile kabul edilebilir bir tanısal veya tarama testi olarak önerilemez.

Bu ağır semptomları endometriozis ile ilişkili olmalarına rağmen, bu durumun tanısında açıkça küçük bir değere sahiptirler. Birinci basamak klinisyen böylelikle, birçok gereksiz laparoskopi ile kesin tanı olmaksızın ampirik tedaviler vermeyi denemek arasında zor bir kararlar karşı karşıyadır. Bu sık ve çoğunlukla da güçsüz düşürücü durum için daha doğru non-invaziv tanısal testlere açıkça acil ihtiyaç vardır.

#### **Serum Belirteçleri**

CA-125 yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir; esasen bir over kanseri hücre dizisine karşı oluşturulan monoklonal antikör (OC125) kullanılarak elde edilmiştir. En iyi olarak epitelial overyan kanser belirteci olarak bilinmesine rağmen, çöломik epitelden köken alan çoğu dokuda eksprese edilmektedir ki bunlara Mülleryen kökenli olanların yanı sıra peritoneal, perikardial ve plevyal membranlar da dahildir. Özellikle kadın pelvisindeki yaygın dağılımına bağlı olarak farklı benign ve malign bozukluklarda, özellikle jinekolojik durumlarda, yüksek serum düzeylerine sahiptir. Bunlar arasında endometriozis, uterin fibroidler, adenomyozis ve pelvik enflamatuar hastalık bulunmaktadır.

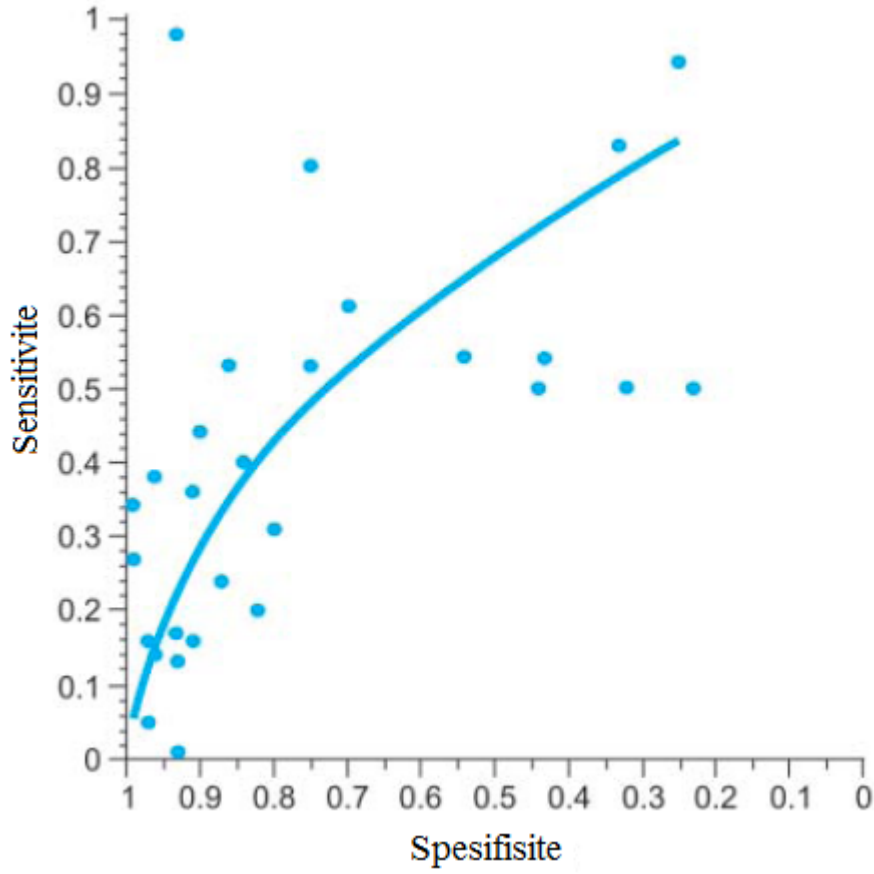
Over tümör testlerine dayanılarak, endometriozisten şüphelenilmesi gereken eşik-değer başlangıçta 35 U/ml olarak tespit edilmiştir.<sup>5</sup> Ancak bu seviyede, endometriozis için bir test olarak, zayıf sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. "Normalin" alt ve üst sınırlarını değiştirerek sensitivite ve spesifisiteyi iyileştirme çabaları gösterilmiştir ki, bir grup, CA125'in <20 U/ml olması halinde %78 negatif prediktif değer ve CA-125'in >30 U/ml olması durumunda %92.9 pozitif prediktif değer bildirirken, 20-30 U/ml arasındaki değerlerde ne yapılacağı hakkında belirsizlik bildirmiştir.<sup>6</sup> Bu testin düşük yararını iyileştirmeye yönelik diğer çabalar, CA-19.9 ve enflamatuar belirteçler (IL-6, artmış nötrofil:lenfosit oranı) gibi diğer belirteçlerin de beraberinde eklenmesini içerir ki hepsinin başarısı sınırlıdır. 23 çalışmanın meta-analizinde, CA-125, şiddetli endometriozis (evre III/IV; ovarian endometriomalar) için hafif-orta derecede endometriozise göre biraz daha iyi performans göstermektedir<sup>7</sup> (**Şekil 12-1**). Benign endometriozis için bildirilen en yüksek CA-125 düzeyi, rüptüre bir ovarian endometrioma içindi (6114 U/ml).<sup>8</sup> İleri endometriozis ve başlangıçta yüksek CA125 düzeyi olan hastalarda, CA-125'in rekürensiz takibinde sınırlı kullanımı olduğu gösterilmiştir.<sup>9</sup> Buna rağmen, endometriozisin tanısı için CA-125 ve diğer mevcut serum belirteçlerinin kullanılmasının değeri sınırlıdır.

#### **Ultrason**

Endometriozisin tanısında ultrasonun yaygın olarak kabul görmüş tek kullanımı, overdeki endometriomaların tespitindedir. Bir endometrioma veya 'çikolata kisti', unilateral veya bilateral olabilir ve overin azalmış mobilitesi ile ilişkili olabilir. Bilateral endometriomalar "öpüşen overler-kissing ovaries" şeklinde, uterusun arkasında birlikte sıkışmış olabilirler. Endometrioma eski kan ile doludur, düşük-düzey ekolarda tipik buzlu-cam görünümü verir (**Şekil 12-2**). Hemorajik bir korpus luteum kistin (sık bir ayırıcı tanı) ince duvarının aksine, duvarı genellikle kalın ve düzensizdir. Ovarian endometriomaların tanısı için ultrason yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahiptir ama daha sık olan peritoneal endometriozisin tanısında göreceli kötüdür. Bir ovarian endometriomanın kendisinin tespiti de, peritoneal endometriozis varlığı ile zayıf olarak ilişkilidir.

Ultrason probu ile bölge-spesifik hassasiyetin ortaya çıkarılması ve overlerin mobilitesinin değerlendirilmesi gibi yumuşak belirteçlerin kullanımı ile peritoneal endometriozis için pelvik ultrasonun tanısal yararlılığını arttırmaya yönelik girişimler yapılmıştır.<sup>10</sup> Bu yumuşak belirteçlerin eklenmesi ile negatif prediktif değer %84 olarak bildirilmişse de, çoğu kadının endometriozis olmadan da ultrason probunu rahatsız edici bulmasıyla, pozitif prediktif değer düşük bulunmuştur. Diğerleri, uterosakral ligamentlerde hipoeoik nodüllerinin tespitinde transvaginal ultrasonu, bunun yanı sıra, derin infiltran rektovaginal endometriozis tespitinde vaginaya salin verilmesi ile transrektal ultrasonun kombinasyonunun kullanımı bildirmişlerdir.<sup>11</sup> Bu tip görüntülemeler çoğu merkezde olmayan, önemli ölçüde deneyim gerektiren, subjektif öğeler içeren (ağrının ortaya çıkarılması) ve teknik olarak zor (vaginaya salin verilmesi) olan yöntemlerdir. Bu nedenle, endometriomaların ve büyük derin infiltran nodüllerin tespiti dışında ultrason, endometriozis için yetersiz bir test olmaya devam etmektedir.





**ŞEKİL 12-1:** Herhangi bir tip endometriozis tanısında serum CA-125 ölçümlerinin özet ROC eğrisi. *Mol ve ark, Fertil Steril 1998;70:1101-1108 'den uyarlanmıştır.*



**ŞEKİL 12-2:** Ovarian endometriomanın transvaginal ultrasonografide görüldüğü gibi klasik görünümü, sağlıklı over dokusu endometriotik kiste komşu olarak gözlenebilir.

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT) İncelemeleri**

BT inceleme, akciğer endometriomaları ve batin duvarı cerrahi skarlarındaki endometriomaların tanısında yararlı olmakla birlikte, bunlar nadirdir ve kural olmaktan çok istisnadır. Daha sık olan ovarian endometriomaların tanısında ise, yumuşak dokudaki farklılıkları ayırıcı yeteneği zayıf olduğundan, BT incelemenin faydası azdır.<sup>12</sup> Günümüzde peritoneal endometriozis için ise hiç kullanımı yoktur. Peritoneal yüzeydeki endometriozis lezyonlarının çoğu BT inceleme ile tespit edebilmek için çok küçüktürler.

Rektovaginal septumun derin infiltran endometriozisi ve bağırsak endometriozisi tanısında BT incelemenin kullanımı bir miktar ilgi uyandırmıştır. Bir grup<sup>13</sup>, vaginaya büyük obstetrik bir tampon ve rektuma da CO<sub>2</sub> ile şişirilmiş bir Foley kateter yerleştirilerek rektovaginal aralıktaki endometriozisi göstermek için 'sanal kolonoskopi' tekniğini tanımlamıştır. Diğerleri, bağırsak konstriksiyonuna neden olan endometriotik lezyonların varlığını ve derinliğini belirlemek için su ile kolon distansiyonunu kullanmışlardır. Yine de endometriozis tanısında bugün için BT incelemenin faydası azdır.

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)**

Cerrahi düşünmeden önce endometriotik lezyonların yerleşim ve derinliğini belirlemek için MRI kullanımına giderek artan bir ilgi vardır. Eğer laparoskopi öncesi endometriozisin yayılım ve şiddeti kesin olarak belirlenebilirse, hasta, gerekli cerrahinin spesifik riskleri (örn. bağırsak tutulumu; derin infiltran hastalıkta üreterlerin tutulumu) hakkında uygun olarak bilgilendirilebilir. Ayrıca hastalar, yeterli laparoskopik becerisi olan cerrahlar ve gerektiğinde mevcut multi-disipliner ekipler (örn. laparoskopik kolorektal cerrah, ürolog, laparoskopi eğitilmiş jinekolog) tarafından ameliyat edilmek üzere ayrılabilirler.

Eğer siklusta daha erken yapılırsa kan, T1'de hiperintens görüneceğinden, endometriozis için pelvisin MRI incelemesi en iyi olarak siklusun 8. gününden sonra yapılabilir.<sup>14</sup> Bir peristaltik inhibitör intramusküler olarak verilmeli ve T1 ağırlıklı görüntülerde, yağ baskılama yapılmış ve yapılmamış olarak ve gadolinium kontrastı verilmesi öncesi ve sonrasında, hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntüler alınmalıdır.

Ovarian endometriomaların tanısında ultrason, görüntüleme yöntemleri içinde ilk tercihtir ama overdeki kitlenin özelliklerinin ultrasonda yorumlanması zorsa MRI, incelemede bazıları tarafından ikinci sıraya yükseltilmektedir.<sup>14</sup> Kist duvarındaki düzensizlikler malignensi şüphesine neden olabilir. Hem T1 hem T2 ağırlıklı görüntülerdeki karakteristik hiperintensiteye ('çikolata kisti' içindeki eski kandan dolayı) bağlı olarak MRI endometriomaları belirleyebilir ve yağ-baskılanmış T1 görüntülerin kullanımı bunu kistik teratomdan ayırt ettirir. Endometriomaların MRI tanısı için, sırasıyla %90 ve %98'e kadar yüksek sensitivite ve spesifisite bildirilmiştir ancak bu sonuçlar büyük ölçüde uygulayıcı bağımlı olabilir.

Rektovaginal endometriozis nodüllerinin ve uterosakral ligamentlerin derin infiltran endometriozisinin belirlenmesine yardımcı olmak için MRI kullanımına dair pek çok yayın vardır. Ultrasonun bu bölgelerdeki endometriozisi belirlemedeki yetersiz becerisi ile birlikte laparoskopiyle bile subperitoneal lezyonların belirlenmesindeki göreceli zorluk nedeniyle, derin infiltran lezyonları düşündüren semptomları olan spesifik hastalarda MRI kullanımına giderek artan bir ilgi vardır. MRI'nın, deneyimli ellerde, bu tip lezyonların tespitinde faydalı olduğu gösterilmişse de hastalığın gerçek varlığı için semptomların düşük prediktif değeri şu anlamı taşır; derin dispareni olan her hastaya MRI yapılması maliyeti çok yüksek bir uygulama olacaktır. MRI'nın problemi yüksek maliyeti ve düşük ulaşılabilirliğidir, ek olarak kadın genital sisteminin MRI incelemelerinin yorumlanması önemli düzeyde deneyim gerektirmektedir. MRI incelemenin, laparoskopide tanı almış şüpheli derin infiltran hastalık için tersiyer merkezlerde cerrahi planlanırken bir yeri olabilir.

### **Diğer Görüntüleme Yöntemleri**

Endometriotik lezyonların tespitinde hem immünosintigrafinin, hem de pozitron emisyon tomografinin (PET) kullanımına dair bazı yayınlar vardır. CA-125'in eksprese olduğu bölgelere bağlanan röntgen-ışaretili OC125 antikoru kullanan immünosintigrafi, benign jinekolojik patolojiler tarafından CA-125'in yaygın ekspresyonu sebebiyle sadece %33 spesifisiteye sahip bulunmuştur.<sup>15</sup> PET incelemesinde artmış tutulumun, endometriozis varlığından çok başlı

başına inflamasyon ile ilişkili olma ihtimali daha yüksektir. Bu testlerin daha fazla araştırılması gerekirse de, bugün için ikisinin de endometriozis tanısında klinik bir rolü yoktur.

### **Transvaginal Hidrolaparoskopi**

Bu teknik, geleneksel umbilikal yolla yapılan tanısal laparoskopiyeye muhtemel bir alternatif olarak, son yıllarda tanımlanmıştır.<sup>16</sup> Veress iğnesi ile Douglas poşuna girilmeden önce posterior fornikse lokal anestezi uygulanır; küçük bir kesi, 3 mm künt bir trokar sonrasında 2.7 mm yarı-rigid endoskop ile bir ofis işlemi olarak öne sürülmüştür. Sıcak salin kullanılarak bu teknikle overlerin, fallop tüplerinin, ve uterosakral ligamanlar da dahil olmak üzere Douglas boşluğunun görüntülenmesi mümkündür. Endometriozisi görüntülemek için olmasının yanı sıra, overleri ve tüplerin açıklığını değerlendirmek için de bir teknik olarak önerilmiştir. Bu tekniğin, genel anestezi ihtiyacını ortadan kaldırmasına ve endometriozisin en sık yerleşim yerlerini görme imkanı sağlamasına rağmen birkaç problemi vardır. Tüm pelvisin görüntülenmesine olanak vermemekte ve bazı bölgelerdeki endometriozis kaçırılmaktadır (örneğin uterovezikal boşluk). Müteakip anestezi ve bir transabdominal laparoskopi olmaksızın, işlem sırasında bulunan herhangi bir patolojiye müdahale etmek mümkün değildir. Posterior forniks giriş sırasında, özellikle rektum tehlike altındadır ve vaginal yola bağlı olarak enfeksiyon riski mevcuttur. Rektovaginal nodüllerin olduğu endometriyozis vakalarında bu teknik özellikle tehlikeli olabilir ve rektum ile vagen arasında derin infiltran hastalığı ekarte etmek için işlem öncesi hastalar muayene edilmelidirler. Kadınların çoğu işleme lokal anestezi altında dayanabilirken, diğerleri, işlemin sonlandırılmasını gerektirecek şekilde dayanamayabilirler. Bu problemlere bağlı olarak popüler olamamıştır ve endometriozis için bir tanısal yöntem olarak geleneksel laparoskopinin yerini alamamıştır.

### **Pelvisin Laparoskopik Görüntülenmesi**

Endometriozis tanısı için en eski cerrahi yöntem laparotomi idi. Laparoskopinin jinekolojide kullanımı ilk kez 1970'lerde tubal sterilizasyon sağlamak için göreceli non-invaziv bir metot olarak popülerlik kazanmıştır. Kısa sürede endometriozis de dahil çok çeşitli jinekolojik durumların teşhis ve tedavisi için kullanılmaya başlamıştır.

Endometriozis tanısı için "altın standart" test, tanısal laparoskopidir. Bu cerrahi işlem hasta için genel anestezi gerektirir ve peritoneal kavite CO<sub>2</sub> gazı ile şişirildikten sonra umbilikal port yerinden pelvisin panoramik bir görüntüsünü sağlar. Bugün için mevcut başka hiçbir test, bunun tanısal doğruluğuna yaklaşamamaktadır ve pelvisin laparoskopi ile görüntülenmesi yapılmadan, muhtemel tüm intraperitoneal bölgelerdeki endometriozis dışlanamaz. Boyanın, reproduktif sistemden retrograd geçişi incelenerek, fallop tüplerinin açıklığı da eş zamanlı olarak değerlendirilebilir ki, endometriozisi olan çoğu kadın infertilite problemi ile başvurduğu için önemli bir testtir. Endometriotik adezyonlar sonucu tıkanmış tüpler, diğer infertilite tedavi şekilleri yerine *in vitro* fertilizasyon kullanılması için bir endikasyondur. Ayrıca laparoskopi, cerrahın bir ameliyatta "gör ve tedavi et" prensibini de uygulamasına olanak sağlar; cerrah gözlem altında ek laparoskopik portların girilmesi sonrasında tanı sırasında görünür herhangi bir endometriotik lezyonu eksize eder. Her ne kadar, bu, gerekli ameliyat için hastadan öncesinde alınacak onam konusunda bir belirsizlik yaratma dezavantajını beraberinde getirirse de, çoğu vakada ikinci bir girişimden kaçınmayı olanaklı kılar.

Amerikan Fertilite Derneği'nin (AFS) revize edilmiş skorlama sistemi (1985), endometriozisin bulunduğu yeri ve şiddetini standartlaştırılmış bir biçimde tanımlamak için en yaygın kabul gören yöntemdir. Bu tip klasifikasyon sistemleri, değişik tedavileri karşılaştıran klinik çalışmalar için gereklidir. Periton ve overlerdeki endometriotik lezyonlara (büyüklüğü, yerleşim yeri ve derinliğine göre), posterior cul-de-sac endometriozisine (parsiyel veya tam obliterasyon) ve overler ve tubalardaki adezyonlara (adezyonların ince veya dens olmasına ve kapladığı tuba veya over oranına göre) bir skor verilir. Hastalık şu şekilde evrelere ayrılmıştır:

Evre I (minimal) – skor 1-2

Evre II (hafif) – skor 6-15

Evre III (orta derecede) – skor 16-40

Evre IV (şiddetli) – skor >40

Revize edilmiş AFS skoru, endometriozisin yaygınlığı hakkında farklı klinisyenlerin birbirleriyle iletişim kurmaları için standartlaştırılmış bir referans noktası sağlamakla birlikte hastalığın şiddeti ve semptomlar arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur. Bazı hastalar hafif

hastalığa sahiptirler ama şiddetli ağrı semptomları mevcuttur oysa diğerlerinin, şiddetli hastalığa rağmen herhangi bir semptomu yoktur.

Endometriozis lezyonunun patolojisi çok büyük değişkenlik gösterebilir.<sup>17</sup> Endometriotik lezyonların, yaşam döngülerindeki evreye bağlı olarak değişik görünüşleri olduğu öne sürülmüştür. Erken lezyonlar, çokça ilişkili enflamasyon içeren, erken aktif endometriozisten oluşmuş “kırmızı” lezyonlardır. Matür “siyah” lezyonlar, siklik hormon düzeylerine cevaben meydana gelen ardışık kanamalardan, kan pigmentlerinin zaman içinde yoğunlaşmasıyla oluşmuş klasik “çikolata kistleri”dir. Kistik lezyonların içeriği, içerdiği su absorbe olup geriye kan pigmentleri kaldıkça, yoğun ve katran benzeri bir hal alır. Endometriotik lezyonların öne sürülen yaşam-döngüsünün son evresi “beyaz” lezyondur ki, bu, büyük oranda kollajen ve skar dokusu ile yer değiştirmiş, eski, kendini tüketmiş endometriozistir. Histopatolojik olarak beyaz lezyonlar, nadir endometrial glandüler doku cepleri içermekte ve büyük oranda bağ dokusundan oluşmaktadır. Klasifikasyon sistemleri günümüzde bu değişik lezyon tipleri arasında ayırım yapmamaktadır. Değişik lezyon evrelerinin hastalarda farklı semptomatoloji gösterdiği de inandırıcı bir biçimde gösterilememiştir. Yaygın beyaz lezyonları olan bir hastanın, aktif kırmızı lezyonları olan bir hasta ile aynı ya da ondan daha kötü ağrısı olabilir.

Çoğu endometriozis vakası, cerrahın peritoneal kaviteyi laparoskopi ile gözlemlemesiyle belirgin ise de, endometriozisin kesin tanısı hala patoloğun becerisini gerektirmektedir. Endometriozis, ektopik ekstra-uterin lokasyonlarda endometrial bezlerin ve stromanın varlığı olarak tanımlanmaktadır ki, bu, çıkarılan lezyonların histopatolojik incelemesini gerektirir.<sup>17</sup> Lezyon küçüldükçe, bu spesifik lokasyonlardaki endometriozisin cerrahi tanısının doğruluğu da azalır. Bizim kendi araştırma programımızda, sıklıkla cerrahlar tarafından “endometriozis” olarak belirlenmiş doku örneklerinin, histopatolojide gösterilebilen endometrial bezlere veya stromaya sahip olmadığı bulunmuştur. Cerrahi tanının doğruluğu, cerrahın deneyimi ve laparoskopik ekipmanın kalitesinin her ikisine de büyük ölçüde bağlı görünmektedir.

Görünür olmayan “mikroskopik” endometriozise dair literatürde fazlaca tartışma vardır. Bazı cerrahlar, laparoskopi ile direkt büyütülmüş görüntüleme bile tanımlanamayacak kadar küçük endometriotik lezyonların varlığına inanmaktadırlar. Başka türlü görünür olmayan bu endometriozis bölgelerinin belirlenmesi ve çıkarılması için, termokoagülasyon testi (hemosiderin içeriği nedeniyle endometriozis-içeren peritonun termokoagülasyon ile beyaz yerine kahverenge dönmesi), endometriumun metilen mavisi ile boyanması, ve mavi ışık ile laparoskopik spektral analiz de dahil olmak üzere bir dizi teknik tanımlanmıştır. Yeterli deneyim ve büyütme ile 50 µm çaptakilere kadar küçük lezyonlar laparoskopide görülebildiğinden, görünür olmayan “mikroskopik” endometriozisin gerçek varlığı sorgulanmıştır<sup>18</sup>. Diğer yazarlar, görünür olsun veya olmasın, bu kadar küçük lezyonların gerçekten bir hastalık durumunu mu temsil ettiğini, yoksa sadece normal spektrumun bir parçası mı olduğunu sorgulamışlardır.<sup>19</sup> Minimal endometriozisin ve çok daha az olan görünür olmayan mikroskopik endometriozisin hasta semptomlarından sorumlu olduğu konusu kesinlikle tartışmalıdır.

Daha önce de belirtildiği gibi laparoskopi hasta için risksiz değildir. Yerleşik endometriozisi olan ve cerrahi tedaviye rağmen yüksek rekürrens oranı nedeniyle üreme hayatlarının seyri boyunca sıklıkla birkaç laparoskopiye ihtiyaç duyan kadınlar için riskler daha da artmıştır. Semptomları olan kadınları taramak ve hem birinci hem de rekürren hastalık için hangi kadınların laparoskopiye ihtiyacı olduğunu belirlemek için girişimsel olmayan bir test, endometriozisin yönetiminde önemli bir ilerleme olacaktır. Günümüzde, böyle testler için ümit vaat eden bazı araştırma alanları mevcuttur.

#### **Yeni Tanısal Testler**

Endometriozisi olan kadınların ötopik endometriumunda, endometriozisi olmayan kadınlarınkine göre moleküler ve hücrel farklılıkların olduğu uzun süredir bilinmektedir.<sup>20</sup> Bu farklılıklar, neden kadınların %90'ında menstrüasyon sırasında fallop tüplerinden endometrial dokunun retrograd akışı olurken, sadece kadınların %8-10'unda hastalığın gelişimini açıklayabilir: retrograd-olarak dökülen endometriumun karakteristikleri, onun implante olma ihtimalini arttırmakta veya onu immun sistem tarafından temizlenmeye daha dirençli hale getirmektedir. Endometrial fonksiyonun pek çok yönü çalışılmış ve endometrioziste farklı olduğu bulunmuştur; bunlar arasında anjiogenez, immun fonksiyon, sitokinler, hücre popülasyonlarının proliferatif potansiyeli ve enflamatuvar faktörler bulunmaktadır. Endometriozisi olan ve olmayan

kadınlar arasındaki ötopik endometriumun büyük ölçüde tekrarlanabilir farkının tanısal bir test olarak kullanılabilmesi, endometriumun pipelle örnekleme ile mümkün olabilir.

Böyle ümit vaat eden bir gelişme, Sidney, Avustralya'dan Profesör Fraser'ın grubu tarafından yakın geçmişte yayınlanmıştır<sup>21</sup>. Myelinsiz sinir lifleri için son derece spesifik bir nöronal belirteç olan protein gen ürünü 9.5'a (PGP 9.5) karşı bir tavşan poliklonal antikoru ile boyama sonucu tespit edilen, endometriumdaki küçük myelinsiz sinir lifleri bulgusunu bildirmişlerdir. Endometriozisi olan 27 kadının hepsinin endometrial küretajlarında sinir lifleri gösterilebilirken, endometriozisi olmayan 47 kadının hiç birinde gösterilememiştir, hastaların doğru klasifikasyonunu sağlamak için tüm kadınlara küretaj esnasında laparoskopide yapılmıştır. Bu sinir liflerinin varlığının, endometriozisin ağır semptomatolojisinin anlaşılmasında ilgi çekici anlamları vardır. Ek olarak laparoskopi uygulanmasından önce pelvik endometriozis için bir klinik test haline dönüştürülürse, bu kadar az sayıda hastaya dayanıyor olmasına karşın bu test, %100 sensitivite ve %100 spesifiteye sahip olacaktır. Bu alanda daha fazla çalışmaya açıkça ihtiyaç vardır.

Genomikler, gen ekspresyon mikroarrayleri gibi yöntemler kullanarak, çok sayıda genin eş zamanlı gen ekspresyon şekillerinin araştırılmasıdır. Kanıtlanmış endometriozisi olan ve olmayan kadınların, ötopik endometriumları arasındaki farklılıkları incelemek için uygulanmış olan bir tekniktir.<sup>22</sup> LH'in ani artışından 6-8 gün sonra (implantasyon penceresi) alınan endometrial biyopsilerdeki gen ekspresyon profillerini karşılaştırmak için affimetric mikroarrayler kullanılmıştır. Endometriozisi olan kadınlardan alınan endometrial biyopsilerde çalışılan genlerden 91'inin iki kattan fazla up-regüle olduğu ve 115'inin de yine iki kattan fazla down-regüle olduğu bulunmuştur. Böyle çalışmaların umulan sonuçlarından birisi, küçük bir endometrial örnekleme molekül analizi ile peritoneal kavitedeki endometriozisin tanı almasını sağlayacak, endometriozise özel molekül imzaların ortaya çıkarılmasıdır. Ancak endometrial dokunun değişken ve karmaşık biyolojisi göz önüne alındığında, bunun gerçekleştirilmesine henüz zaman vardır. Hastalığın değişken doğası, molekül imzaların alt gruplara ayrılmasını gerekli kılabilir. Bugün için belirgin olan kategoriler endometrioma, peritoneal ve derin infiltran endometriozisdir ama diğer lezyon patolojilerini olduğu gibi hasta semptomlarını da içerecek şekilde genişletilebilir.

Endometriozisi olan ve olmayan kadınların uterin yıkamalarında, serumlarında veya ötopik endometrial biyopsilerinde protein profil farklılıklarını incelemek için proteomiklerin<sup>23</sup> kullanımına dair artan sayıda yayın vardır. Eğer bu çalışmaların herhangi biri, endometriozisi olan ve olmayan kadınlar arasında protein ekspresyon şekilleri bakımından güçlü ve tekrarlanabilir bir fark bulabilirse, faydalı, girişimsel olmayan bir test yaratmak mümkün olacaktır. Bunun, semptomları olan kadınlarda hastalığın erken teşhisine olanak sağlaması umulmaktadır.

### **Sonuç**

Endometriozis sık görülen ve çoğunlukla kadının fiziksel ve ruhsal iyilik halini sarsan jinekolojik bir durumdur. Genellikle tanı koymada olan uzun gecikme, bugün için tek güvenilir tanısal testin invaziv ve maliyetli bir cerrahi yöntemi içermesi gerçeğine kısmen bağlanabilir. Endometriotik lezyonların eksizyon veya ablasyonu ile hastalığın tedavisinde laparoskopi günümüzde merkezi rolünü koruyacak gibi görünse de, hastalığın tedavisini geliştirmek için invaziv olmayan ve daha az maliyetli tarama testlerinin geliştirilmesi öncelikli olmalıdır.

Semptomların izlenmesi, serum testleri ve görüntüleme teknikleri de dahil günümüzdeki mevcut invaziv olmayan tanısal metotların çoğu, endometriozisin tanısını koymada majör eksikliklere sahiptirler. Ötopik endometriumun genomik ve proteomik profilinin kullanılmasına yönelik birkaç yeni araştırma yöntemi ortaya çıkmaktaysa bile, bu alanda daha fazla çalışmaya acilen ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Giudice L, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364:1789-98.
2. Gao X, Outley J, Botteman M, et al. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86:1561-72.
3. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue and atopic disease among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002; 17: 2715-24.
4. Xu M, Vincent K, Kennedy S. Diagnosis of endometriosis. In: Rombauts L, Tsaltas J, Maher P, Healy D (Eds). *Endometriosis 2008*. Melbourne, Blackwell Publishing. 2008; 133-48.
5. Barbieri RL, Niloff JM, Bast RC, et al. Elevated serum concentrations of CA-125 in patients with advanced endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45: 630-34.
6. Kitawaki J, Ishihara H, Koshiba H, et al. Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 2005; 20:1999-2003.
7. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70: 1101-08.
8. Kashyap R. Extremely elevated serum CA125 due to endometriosis. *Austr N Zeal J Obstet Gynecol*.1999; 39: 269-70.
9. Chen FP, Soong YK, Lee N, et al. The use of serum CA-125 as a marker for endometriosis in patients with dysmenorrhea for monitoring therapy and for recurrence of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77: 665-70.
10. Okaro E, Condous G, Khalid A, et al. Predictive value of transvaginal ultrasonography prior to diagnostic laparoscopy in women with chronic pelvic pain. *Eur J Ultrasound* 2002; 15:S11.
11. Okaro E, Condous G. Diagnostic and therapeutic capabilities of ultrasound in the management of pelvic pain. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17:611-17.
12. Cody RF, Ascher SM. Diagnostic value of radiological tests in chronic pelvic pain. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000; 14:433-66.
13. Van der Wat J, Kaplan MD. Modified virtual colonoscopy: a non-invasive technique for diagnosis of rectovaginal septum and deep infiltrating pelvic endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2007; 14:638-43.
14. Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, et al. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol* 2006; 16:285-98.
15. Kennedy SH, Mojiminiyi OA, Soper ND, et al. Immunoscintigraphy of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 667-70.
16. Gordts S, Campo R, Rombauts L, et al. Transvaginal hydrolaparoscopy as an outpatient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod* 1998; 13:99-103.
17. Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol* 2007; 14:241-60.
18. Redwine DB. 'Invisible' microscopic endometriosis: a review. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 55:63-67.
19. Koninckx PR, Oosterlynck D, D'Hooghe T, et al. Deep infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometriosis could be considered a non-disease. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 734: 333-41.
20. Matsuzaki S, Canis M, Pouly JL, et al. Endometrial dysfunction in endometriosis – Biochemical aspects. In: Rombauts L, Tsaltas J, Maher P, Healy D (Eds): *Endometriosis 2008*. Malden, Mass: Blackwell Publishing; 2008: 89-100.
21. Tokushige N, Markham R, Russell P, et al. High density of small nerve fibers in the functional layer of the endometrium in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2006; 21:782-87.
22. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003;144:2870-71.
23. Zhang H, Niu Y, Feng J, et al. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls. *Fertil Steril* 2006; 86:274-82.

# Bölüm 13

## Endometriozis Tanısında Yeni Non-İnvaziv Yöntemler

**Çeviri: Önder Çelik, Ömer Yavuz Şimşek**

### GİRİŞ

Sampson teorisine göre endometriozis, menstrüel kan içindeki canlı endometrial hücrelerin peritona regürjitasyonu ve implantasyonu sonucunda oluşmakta ve endometrial dokuların uterus dışında bulunması olarak tanımlanmaktadır (1). Sonuç olarak endometriozisin tanısı, ektopik endometrial gland ve stromanın histolojik olarak gösterilmesine dayanır. Endometriozis lezyonlarının bir diğer tipik özelliği düz kas proliferasyonudur (2,3). Derin endometriozis, Mülleren dokuların dışında yer alır ve fibromüsküler hiperplazi ile birlikte adenomyotik nodül ve mikroendometriomalar ile karakterizedir (4,5). Peritoneal ve ovarian endometriozis hemorajik odakların oluşumu ile sonuçlanan kronik kanama, fibrosis, adezyonlar ve ovarian endometriomalar ile karakterizedir. Endometriozis daha ileri düzeyde değişikliğe uğramış hücrel immün yanıtı, inflamasyon, neoanjiogenezis ve ovarian ve uterusun disfonksiyon yönleri ile ayırt edilir.

Günümüzde endometriozis tanısında altın standart yöntem laparoskopidir. Bununla birlikte laparoskopinin bir çok kısıtlılığı mevcuttur ve yeni non-invaziv yöntemler hem tanıda hem diğer klinik amaçlarla kullanılmaktadır. Endometriozisli kadınların klinik yönetiminin daha etkili yapılabilmesi için, kesin non-invaziv diagnostik yöntemlerin kullanıma girmesine acil olarak ihtiyaç bulunmaktadır. Aslına bakılırsa, hastanın semptomları ne kadar erken yaşta başlarsa, endometriozisin tanısının koyulabilmesi için geçen sürenin de o kadar uzadığı bilinmektedir.

Transvajinal ultrasonografi (TVU), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve endometrial ve serum belirteçleri potansiyel olarak tanı koymayı kolaylaştıracak ve hastanın takibinde kullanılacak üç ana araştırma konusudur. Bununla birlikte, transkriptomikler ve proteomikler gibi yükselen yeni teknolojiler de yakın gelecekte endometriozisin non-invaziv tanısında kullanılacaklardır. Bu derlemede görüntüleme yöntemleri ve proteomic teknikleri değerlendiren ve endometriozis tanısında kullanılmak üzere geliştirilmekte olan yeni moleküler belirteçleri tanımlayan çalışmalar konu edilmiştir.

### Görüntüleme Yöntemleri

Cerrahi patolojilerin preoperatif tanısında ve yaygınlığının belirlenmesinde görüntüleme yöntemlerinin önemi her geçen gün artmaktadır. Non-invaziv tekniklerin kullanımı ile doğru preoperative tanıya ve hastalığın yaygınlığının uygun olarak saptanmasına dayanan hastayı ameliyat edip etmeme kararı mümkün olabilmektedir. Geçtiğimiz yıl, endometriozisin farklı evreleri için başarısı artırılmış preoperatif tanı yöntemleri konusuna katkıda bulunan bazı çalışmalar yapılmıştır.

## **Yüzeysel Endometriozis ve Endometriotik Adezyonlar**

Günümüzde, TVU peritonun yüzeysel endometriozisini ve overin yüzeyindeki implantları saptayamamaktadır. Ek olarak, MRI gizli endometriotik lezyonları saptamada yetersizdir. Öte yandan klasik MRI yönteminde %4'üne tanı koyulabilen 5 mm'den küçük hemorajik lezyonların tanısı yağ baskılı MRI yöntemi ile %50'ye çıkarılmıştır (6). Günümüzde kullanımda olan görüntüleme teknikleri güvenilir evreleme yapmaya ya da endometriotik adezyonların değerlendirilmesine imkan vermemektedir.

## **Ovarian Endometrioma**

Transvajinal ultrasonografinin 10 mm'den büyük endometriomaların tanısında ve takibinde yararlı bir yöntem olduğu kanıtlanmıştır. Çeşitli araştırmacılar TVU'nun tanısallı doğruluğunu değerlendirmişlerdir. Karakteristik özellikleri temel olarak diffüz, düşük seviyeli internal ekolar ve duvarda hiperekojen odakların varlığına dayanmaktadır. Bu çalışmalardaki esas sorunlardan biri, sonografik bulguların in-situ örneklerin ya da alınan biyopsilerin histolojik incelemesi ile korele olduğunun henüz gösterilmiş olmasıdır. Artmış duvar kalınlığı, nodülerite ve hiperekoik odakların patolojik önemi tartışmalı kalmıştır. Lezyonların yerleşim yeri, şekli ve pozisyonu gibi diğer muhtemel ayırıcı faktörler de değerlendirilmesi gereken konular olarak durmaktadır. Endometriomaların sonografik özellikleri hemorajik kistler, dermoid kistler ve bazı epitelyal over tümörlerinde de bulunabilir. Düşük seviyeli internal ekoları olan ancak duvar nodüleritesi ya da hiperekojen odakları bulunmayan kistler için tekrarlayan ultrasonografiler özellikle tavsiye edilmektedir (7). Kistin iç duvarından kaynaklanan papiller yapılar mutlaka görülmeli, böylece endometrioid adenokarsinoma gibi ovarian maligniteler dışlanmalıdır (8). Renkli Doppler ultrasonun TVU'ya ek olarak tanıda kullanımının yararlılığı kanıtlanmamıştır. Transvajinal ultrasonografi endometriomaların vajinal yoldan aspirasyonu için de kullanılabilir.

Her ne kadar aspire etmek ovarian endometrioma tedavisinde etkili olmasa da, daha önce cerrahi geçiren ve rekürrensleri olan hastalarda yararlı olduğu gösterilebilir. Gerçekten cerrahi sonrası görülen rekürren hemorajik kistlerin %73'e varan kısmının disfonksiyonel kistler olduğu bildirilmiştir (9). Endometriomalardaki kronik ya da tekrarlayan kanamaların saptanmasında MRI bulguları hemen hemen spesifiktir.

## **Derin Retroperitoneal Endometriozis**

Bugüne kadar, az sayıda ultrason çalışmasında spesifik olarak derin retroperitoneal endometriozisin tanısı araştırılmıştır. Bu endometriotik nodüller, ultrasonografi ile 0,5 cm'den 4 cm'e kadar değişen boyutlarda rectum ön duvarına yapışmış görünen solid hiperekoik lezyonlar olarak görüntülenir. Normalde bu tipik lezyonlar menstrüasyon sırasında incelendiğinde daha ağırlıdır. Derin endometriozisli hastalarda rektal endoskopik sonografi, uterusakral ligamanların kalınlığının ve rektal infiltrasyon varlığının değerlendirilmesinde kullanılmıştır (10). Yakın zamanda Chapron ve arkadaşları (11) 2-2,5 cm arasında rektovajinal endometriozisi olan sekiz hastanın MRI görüntülerini incelemişlerdir. Nodüllerin düzensiz kontürlü olduğu ve uterovajinal yapılardan ayırt edilemediği görülmüştür. Bazı olgularda, rektum ve nodül arasında hipersinyal intensite geçiş zonu izlenebilmiş ve bu alan 'güvenlik sınırı' olarak isimlendirilmiştir. Diğer olgularda güvenlik sınırı izlenmemiş, bunun yerine rektum duvarında kalınlık artışı fark edilmiştir. Güvenlik sınırı muhtemelen araya giren yağ dokusunun görüntüsünü yansıtmaktadır.

Uterin tonus, endometriotik nodüller ve rektum arasındaki çekintiler Douglas poşunun obliterasyonu ile sonuçlanır. Bu olay iki yalancı görünüm oluşturur: Poşun altında yerleşen lezyon görüntüsü ve rektum duvarının kalınlaşması ve sertleşmesi ile birlikte perirektal boşluğun ışınsal infiltrasyonu görüntüsü. MRI'de yalancı pozitif endometriozis tanısı, normal anatomik yapıların hatalı yorumlanması, MRI ile ilişkili artefaktlar ya da geçirilmiş cerrahiler ile ilişkili olabilir. MRI'nin endometriozis tanısındaki etkinliğini arttırmaya yönelik olarak ortaya atılan önerilerden biri, aşamalı dizi sarmallarının rutin kullanımı ve negatif sinyalleri azaltan bağırsak kontrastlarının kullanımı olmuştur.



## Mesane Endometriozis

Vajinal muayenede nodüler mesane endometriozisinin palpe edilmesi kolay değildir. Tipik olarak mesane endometriozisi, dismenore ile birlikte sık idrara çıkma gibi üriner yakınmaları olan hastalarda görülür. Mesane hafifçe doldurulduğunda, TVU posterior mesane duvarında solid bir nodül görüntüsü verebilir. Renkli Doppler incelemeler, düşük-orta vaskülarite saptayabilir ve vajinal prop ile yapılan hafifçe baskı ile fokal ağrı açığa çıkartılabilir.

10-31 mm arasında değişen nodüler mesane endometriozisi olan 12 hastalık bir seride, tüm hastalarda lezyonun görüntülediği vücut sarmalı kullanımı ile yapılan MRI'nin tersine, TVU 4 hastada normal bulunmuştur (13). Mesane duvarındaki infiltrasyonun yaygınlığının belirlenmesinde endokaviter sarmal kullanımının, vücut sarmalı kullanımına göre daha başarılı olduğu görülmüştür (13). Günümüzde kullanılan görüntüleme yöntemleri, küçük yüzeysel peritoneal ve ovarian implantları saptamak için gerekli çözünürlüğe sahip olmadıkları ve adezyonların varlığı ile yaygınlığını gösteremedikleri için, endometriozisin doğru evrelemesini sağlayamamaktadır. Öte yandan, retroperitoneal boşlukta yerleşen ya da dens adezyonların içine gizlenen lezyonlar gibi laparoskopinin yetersiz kaldığı durumların saptanmasında MRI anahtar bir role sahiptir. Endometriozisi olduğu bilinen hastalarda hem TVU hem de MRI'nin nüksün ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Erken tanı ve hastalığın evrelemesi kanserlerde hayati öneme sahiptir. Öte yandan endometriozis gibi benign hastalıklarda da benzer bir yaklaşımın gerekli olup olmadığı tartışmaya açıktır. Tüm küçük endometriozis lezyonlarının mutlaka ilerleyeceğine ya da destrüktif invaziv hastalığa dönüşeceğine dair herhangi bir kanıt kesinlikle bulunmamaktadır. İnvaziv in vivo assay çalışmalarında endometriotik hücrelerin invaziv potansiyeli olduğu açık bir şekilde gösterilmesine rağmen (14), endometriozis ne ovarian stromaya ne de retroperitoneal yağ dokuya invazyon göstermektedir. Fibromüsküler ya da müsküler duvarda ise destrüktif olmayan invazyon gözlenmiştir. Bununla birlikte invazyonun yaygınlığının primer olarak lokal mikroçevre değişiklikleri, interstisyel kanama, inflamasyon ve endometriotik hücrelerin takip eden kolonizasyonu ile ilişkili olduğunu söylemek mümkündür. Klinik açıdan, lezyonun boyutları ile infertilite ve pelvik ağrı gibi semptomlar arasında zayıf bir korelasyon mevcuttur. Son noktada ise, cerrahi bir paradoks olarak, cerrahi tedavi, ileri evre hastalığa ait pelvik ağrı ve infertilite gibi semptomların tedavisinde hafif hastalıktan daha etkilidir. Bu ve benzeri düşünceler endometriozisten şüphelenilen olguların tedavi edilebilmesi için bir kanser hastasında olduğu gibi, detaylı evreleme ve görünür lezyonların ablasyonu için yapılacak invaziv işlemlere mutlaka gerek olduğu iddiası ile ilgili kuşuklara neden olmaktadır. Bunun yerine, eğer tedavi edilmesi gerekiyorsa, ultrason ya da MRI ile kanıtlanmış endometriozisi olan semptomatik hastalarda medikal tedavinin seçilmesi akıllıca görünmektedir.

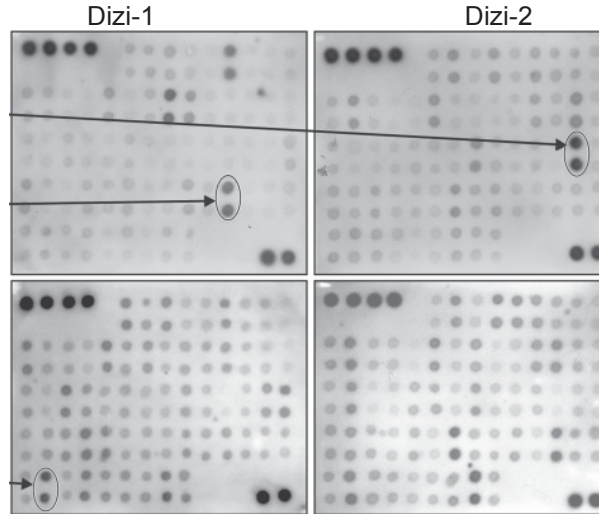
## Endometrioziste Serum Belirteçleri

Endometriozis serum belirteçleri konusunda, kayda değer bir ilgi mevcuttur. İdeal olarak belirteçlerde bulunması gereken özellikler; yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, prognostik açıdan değerli olması ve serum değerleriyle hastalığın ciddiyeti arasında iyi bir korelasyon olmasıdır. Bu belirteçler sadece endometriozisin tanısında değil, aynı zamanda hastalığın progresyonunun takibi ve tıbbi ya da cerrahi müdahaleye yanıtın belirlenmesinde de kullanılır. CA-125'in periferik kan değerleri, plasental protein-12 (glikodelin) ve anti-endometrial ve anti-karbonik anhidraz antikorları endometriozisli kadınlarda potansiyel tanı yöntemleri olarak araştırılmıştır. Klinik olarak, CA-125, yüksek molekül ağırlıklı bir membran glikoproteinidir ve endometriozis için en çok kullanılan serum belirteçidir. Bu glikoprotein embriyonik çölem epitelinde türemiş bütün dokularda (endometrium, endoserviks, fallop tüpleri, periton, plevra ve perikard dahil) bulunur (15). İleri derece endometriozisi bulunan hastalarda, CA-125 ağırlıklı olarak menstruel döngünün ilk günlerinde artar (16). Öte yandan CA-125 artışı endometriozis için spesifik değildir; yüksek CA-125, overin epitelyal kanserleri, benign jinekolojik durumlar ve jinekolojik olmayan hastalıklarda (adneksit, pankreatit, periodontit, gebelik ve ovarian hiperstimulasyon sendromu gibi) ilgili olabilir. CA-125 plazma değerlerinin TVU ile birleştirilmesi, tek başına TVU'dan daha iyi bir öngörü sağlamamaktadır. Son zamanlardaki çalışmalardan birinde, 2 pg/mL sınır değer olmak üzere, interlökin-6 serum değerlerinin, endometriozisi olan ve

olmayan hastaların ayrımını sağladığı iddia edilmiştir (17). Benzer şekilde, Materese ve ark. pelvik endometrioziste serumda ve periton sıvısındaki leptin seviyesinde artış görüldüğünü bildirmişlerdir (18). Bu yazarlar, proinflamatuvar ve neoanjiyojenik aktiviteleri ile adiposit kaynaklı sarmal sitokinlerin endometriozisin patogeneziye katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Takip çalışmalarında ise pelvik endometriozis varlığı ile artmış serum leptin konsantrasyonu arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Bu nedenle, endometrioziste dolaşımdaki inflamatuvar sitokinlerin düzeylerinin ölçülmesinin tanısal değeri olduğunu söyleyebilmek için daha geniş çaplı ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Endometrioziste Transkriptomik ve Proteomik Analiz

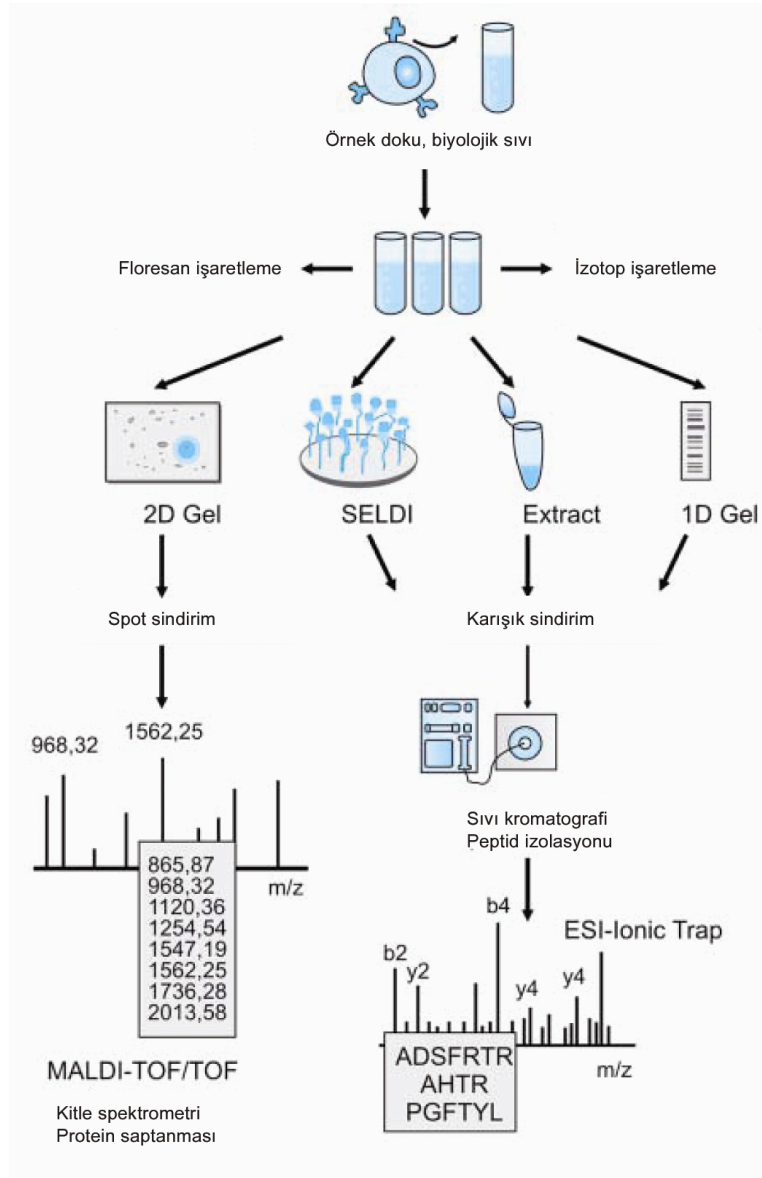
Eksiltici hibridizasyon baskısı, ayırıcı görüntü ya da ters transkriptaz (RT) PCR'ı içeren çeşitli klasik yöntemlerin farklı şekilde eksprese olan genlerin saptanmasında ve ayrılmasında güçlü olduğu kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, yükselen "omiks" teknolojisi, büyük miktarlarda genin ve proteinin simultane analizini sağlamaktadır. Örneğin, transkriptomların kullanıldığı transkriptomiklerde, RNA transkriptlerinin bütün bir seti genom tarafından herhangi bir zamanda üretilmektedir. Bu yaklaşımla, iki ayrı durumda bir hücrenin, dokunun ya da organizmanın bütün genlerinin ekspresyonunu çalışabiliriz. Bizim örneğimizde bu, endometriotik endometrium ile ötopik endometriumun gen ekspresyon profilinin incelenmesi olacaktır. Bu teknikle, implantasyon penceresi sırasında insan endometriumunda olduğu gibi, genlerin, gen ailelerinin ve sinyal transdüksiyon yollarının ayrımı sağlanır (19). Eyster ve ark. (20), ötopik ve ektopik endometriumda eksprese olan farklı genleri belirlemek için cDNA mikrodizileri kullanmışlar ve toplamda 4133 genden 8 tanesinin ekspresyonunun endometriyotik implantlarda arttığını bildirmişlerdir. Proteomikler, 'geniş ölçekli protein ayrılması ve tanımlanması' tekniklerini kullanarak belirli bir zamanda hücre ya da organizmada (proteom) bulunan bütün proteinlerin çalışmasını hedefler ve bu yöntem dokularda ya da vücut sıvılarında kullanılabilir. Proteom analizi, tamamlayıcı bir teknoloji olarak günümüzde genetik profillemeye ile birlikte yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve bu iki yöntemin birlikte kullanılması klinik tıpta hastalıkların daha iyi anlaşılmasını ve yeni tedavilerin geliştirilmesini sağlayacaktır.



**Şekil 13-1:** Farklı kültür durumlarında çok miktarda protein varlığını gösteren iki ayrı membrana (I ve II) dağıtılmış 120 proteini içeren protein array membranlarının görünümü. Her nokta çifti çalışılan bir proteine karşılık gelir. Protein nokta yoğunluğu çalışılan medyumdaki protein fazlalığı ile koreledir. Bazı proteinlerdeki açık farklılıklar gösteriliyor (oklar ve dairelere dikkat ediniz). (A) Ko-kültür ortamındaki protein profili, (B) Ardışık ortamdaki protein profili.

Çeşitli hastalık durumlarında potansiyel birer biyobelirteç görevi gören proteinleri tanımlayıp hastalıklar için tanısal bir test geliştirmek ve aynı zamanda da hastalığın oluşumuyla ilgili spesifik yolların daha iyi anlamak amaçları ile proteomik teknikleri tıbbi araştırmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. İnsan implantasyonu araştırmalarına benzer şekilde, antikoru protein dizileri de (Şekil 13-1), protein ekspresyonunun hızlı ölçümü için yeni bir yöntem olarak geliştirilmektedir (21). Böylece, bir örnekte binlerce proteinin taranması mümkün olmaktadır. Gelecekte ise, hastalık durumlarında potansiyel olarak ekspresyonu ve kontrolü değişen çok sayıda farklı proteinin çalışılması mümkün olabilir.

Klasik olarak, izoelektrik odaklama ve sodyum dodesil sülfat poliakrilamid kombinasyonu jel elektroforezi kombinasyonuna dayanan iki boyutlu elektroforez, yüksek çözünürlüklü bir ortamda yapılacak protein kompleman analizi için bilinen tek yöntemdir. Protein çipleri ve kütle spektrometresi yöntemlerinin kullanıma girmesi (Şekil 13-2), proteinlerin tanımlanmasını son derece hızlandırmıştır. Özellikle matriks yardımcı lazer geri salınımı ve iyonizasyon hareket zamanı (MALDI) ve yüzey çoğaltıcı lazer geri salınımı ve iyonizasyon hareket zamanı (SELDI) yöntemleri hızlı protein tanımlaması amacıyla giderek artan şekilde kullanılmaktadır. Mikrodizilerde, bu protein profilleri karmaşık biyoanalizlere ihtiyaç duyan binlerce veri noktası bulundurabilir. Geçmişte endometriozis araştırmalarında, babunlar, rhesus maymunları, sıçanlar ve fareleri kapsayan hayvan modelleri kullanılmıştır. Hayvan modelleri kullanmanın dezavantajı ise incelenen bir çok türün menstrual döngüye sahip olmaması ve sadece primatlarda spontan olarak endometriozis gelişmesidir. 1990'lardan bu yana endometriozisin patogenezindeki moleküllerin araştırılmasında iki boyutlu elektroforez kullanılmıştır. Yakın dönemde, Tabibzadeh ve ark. endometriozisi olan ve olmayan kadınların periton sıvılarında 2D-PAGE düzeylerini karşılaştırmış, ancak jelde kısıtlı sayıda protein noktasına rastlanmıştır. Endometrioziste anormal olarak eksprese olan proteinler büyük çoğunluğu ne immunoblotting yöntemi ile ne de kütle spektrometresi ile saptanmıştır (22). Onun yerine, 6 hafif endometriozisli, 6 şiddetli endometriozisli, 6 endometriozisi olmayan infertil hastada ve 2-DE kullanan 6 fertil kontrol hastasında peritoneal sıvı proteinlerinin çeşitleri ve miktarında değişiklik görülmüştür. Endometriozisi olmayan infertil kadınlarda sağlıklı kadınlara göre proteinlerde bir değişiklik gözlenmemiş, hafif endometriozisi olanlarda ise 35-40 kDa ve pI 5.7-6.0 aralığındaki proteinlerde hafif azalma görülmüştür. Öte yandan, kontrol grubuyla kıyaslanınca, ağır endometriozisi bulunan kadınlarda ise aynı protein noktaları için belirgin bir düşüş ve şiddetli endometriozisle ilişkili proteinlerde 2-4 katlık bir artış saptanmıştır (22).



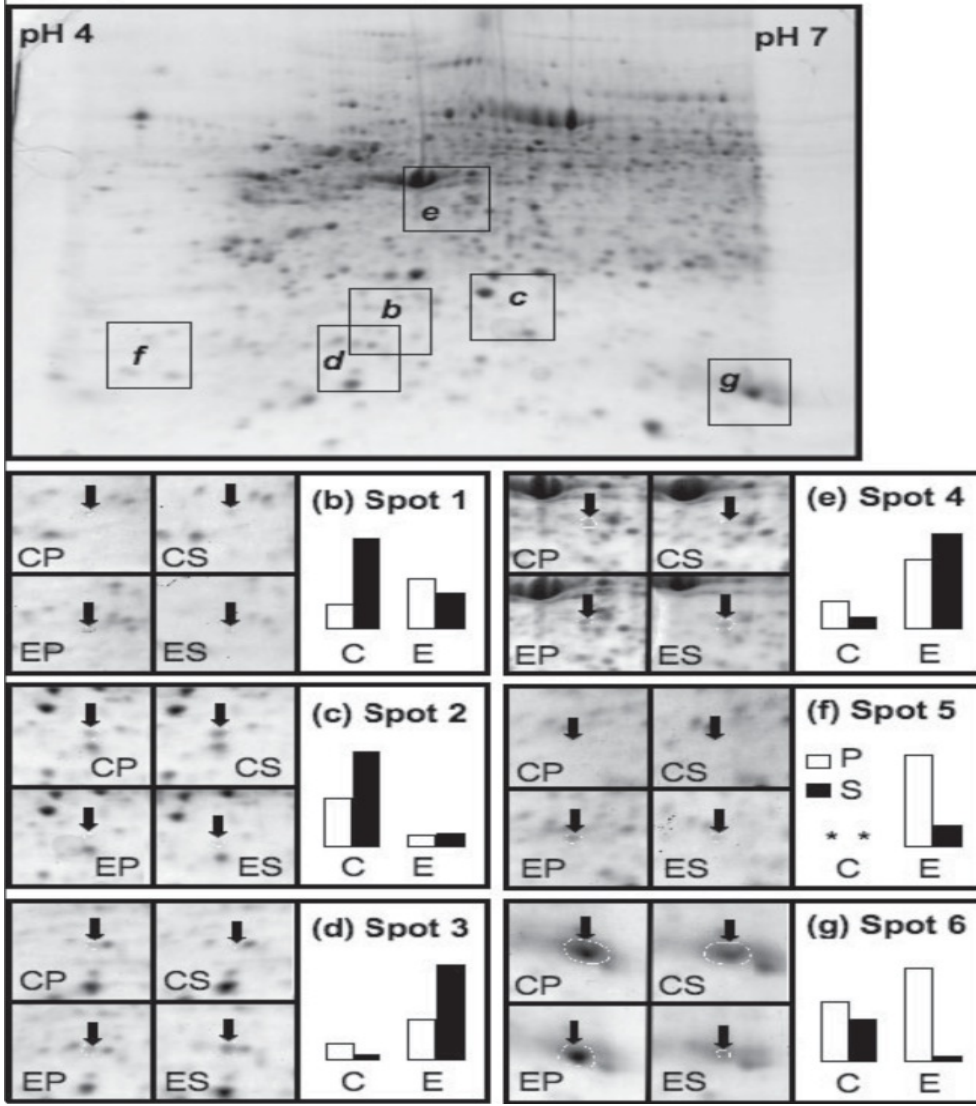
**Şekil 13-2:** Proteomik analizindeki farklı stratejiler. Proteinler farklı örneklerden elde edilir ve farklı tekniklerle ayrıştırılır. Ayrıştırma 2 boyutlu jellerde (2D) izoelektrik noktaları (IP) ve MALDI kütle spektrometresi (MS) ile saptanan "peptit parmak izi" ile belirlenen molekül kütleleri göz önüne alınarak gerçekleştirilir. İki örnek arasındaki kantitatif ayırıcı analiz için ekstraktlar farklı floroforlar ile işaretlenir, özel bir jelde ayrıştırılır ve görüntüleri 2D-DIGE yöntemi ile incelenir. Farklı ekspresyona sahip proteinler MALDI-MS yöntemi ile belirlenir. Kromatografik ayırtırmaya dayanan yöntemde (sağdaki) proteinler enzimatik olarak (genellikle tripsin kullanılır) sindirilir ve karışık haldeki peptitler HPLC (yüksek basınçlı likit kromatografi) yöntemi ile ayrıştırılır. Genellikle peptitler iyonik tuzak ile birleştirilerek yapılan elektronebulizasyon (ESI) yöntemi ile HPLC sütununda görüldükleri şekliyle tanımlanır ve incelenir. Kantitatif analiz için, proteinler ve peptitler SILAC ya da iTRAQ tekniklerindeki gibi farklı stabil izotoplarla daha önceden işaretlenebilir.

Konu ile ilgili yayınlanmış literatür gözönüne alındığında, bu protein farklılıklarının henüz karakterize edilmediği ve endometriozis tanısında tanısal bir test olarak kullanılmaya çizgisine kadar ilerletilmediği görülmüştür. Bununla birlikte kesinlikle bu alan, ileri çalışmalar ile incelenmesi ve geçerliliği kanıtlanması gereken ciddi bir potansiyel taşımaktadır.

Fowler ve ark. 2D-PAGE ve kitle spektrometri yöntemlerini kullanarak endometriozisin insan endometriyumunun proteomundaki etkilerini araştırdılar (Şekil 13-3) (23). Moleküler şaperonlar, hücrel redoks durumuna katkıda bulunan proteinler, protein ve DNA oluşumu ve yıkımı ile ilişkili moleküller ve salgılanan proteinleri içeren çeşitli proteinlerde anormallikler saptandı. Benzer bir çalışmada Zhang ve ark. (24), hücre döngüsü, sinyal iletiminde ve immünolojik fonksiyonlarda rol oynayan bazı proteinlerin ekspresyonunda anormallikler gözlemlenildi. 2006 yılında yayınlanan Zhang'e ait çalışma, 2-DE, Western Blot ve kütle spektrometresi kullanılarak endometriozise özgü proteinlerin araştırılması için tasarlanmıştır. Bu çalışmadaki öncelikli amaç, endometriozisi olan ve olmayan kadınların serumlarında ve ötopik endometrial dokularında eksprese edilen proteinlerde bir farklılık bulmak olmuştur. Araştırmacılar aynı zamanda endometriozisli hastalardan elde edilen örneklerde spesifik olarak saptanacak endometriotik proteinlerin taranması ile de ilgilenmişlerdir (Tablo 13-1). Potansiyel belirteçler, endometriozisin yönetimi için gerekli olan hastalığın tanısı, tedavisi ve prognozu ile ilgili yeni yöntemler ortaya çıkarabilir ve belki de endometriozisin patojenik mekanizmaları hakkındaki bilgilerimizi arttırabilir. 6 endometriozis serum örneğinin 2-DE profilleri çok benzer bulunmuştur.

6 endometriozis serumunun 237 protein noktası içeren 2-DE haritaları karşılaştırılarak endometriozis örneğinin ortalama bir elektroforez haritası oluşturulmuştur. Benzer olarak 216 protein içeren 6 normal serumlarının da ortalama bir elektroforez haritası oluşturulmuştur. Endometriozis tanısı konmuş ve sağlıklı kadınların serum örneklerinin ortalama jellerindeki 2-DE protein paternleri karşılaştırılmış ve en az 3 kat orantısızlık gösteren farklı protein noktaları saptanmıştır. Karşılaştırmalı proteomik çalışmalar sonucunda, yazarlar daha önce bilinen 11 protein ile uyumlu olarak serumda 13 protein noktası elde ettiler. Bu 11 protein, endometriozis tanısı konmuş kadınlar ile sağlıklı kadınlar arasında ekspresyonu farklılık gösteren 11 protein ile uyumluydu. Farklı ekspresyona sahip eşleşen proteinlerin bazıları hücre iskeletine ait olabilirken, diğerleri hücre döngüsü, sinyal iletimi düzenleyici proteinler ya da immünolojik fonksiyonlara katılan düzenleyici proteinler olabilir. Bu proteinler G antijen ailesi B1 proteini, aktin ile ilişkili protein-6, aktin benzeri-7-anhidraz I, dentin matriks asidik fosfoprotein-1, CD 166 antijeni, siklin A1'i içerir (24).

Protein çip teknolojisi yakın zamanda endometriozisi olan ve olmayan kadınlardan elde edilen endometrium, endometriotik odaklar ve normal periton tarafından eksprese edilen proteinler üzerinde uygulanmıştır (25).



**Şekil 13-3:** 4-7 ph aralığında 2-DE kullanılarak gösterildiği gibi, endometriozis, menstrüel siklusun proliferatif ve sekretuar fazları arasında ötopik endometrial protein noktalarındaki farklılık paternini değiştirir: (a) Parlak protein noktaları ile birlikte menstrüel siklus boyunca nokta hacim değişiklik paterninde endometriozis ile ilişkili farklılıkları gösteren örnek 2-D jel (yakın çekim kutucuklar b-g). Histogram, endometriozisi olan (E) ve olmayan (C) kadınlardan toplanmasına göre ayrılan endometrial proteinlerin proliferatif (açık kutucuklar, P) ve sekretuar (kapalı kutucuklar, S) fazlar boyunca ortalama nokta hacmini gösteriyor.

**Table 13-1: Differentially expressed proteins in serum from endometriosis and healthy patients**

Spot no.	Endometriozisdeki ekspresyon	Normaldeki ekspresyon	Oran	Swiss-Prot accession no.	pI	MW	Protein Adı
1	0.898	0.042	21.24	O75459	4.15	16,130	G antigen family B <sub>1</sub> protein (Prostate-associated gene protein 1)
2	0.275	0.026	10.58	Q9GZN1	4.92	45,810	Actin-related protein 6
3	0.120	0.013	9.23	P08174	7.00	34,950	Complement decay-accelerating factor precursor (CD55 antigen)
4	0.293	0.035	8.37	Q16543	5.17	44,470	Hsp90 co-chaperone Cdc37 (Hsp90 chaperone protein kinase-targeting subunit)
5	5.028	1.299	3.87		3.62	81,820	?
6	0.673	0.220	3.06	Q08477	7.03	59,850	Cytochrome P450 4F3
7	0.086	0.289	3.36	P00915	6.63	28,740	Carbonic anhydrase 1
8	0.481	2.990	6.22		3.35	52,740	?
9	0.066	0.373	5.65	Q9UMQ3	6.37	28,250	Homeobox protein BarH-like 2
10	0.098	0.419	4.28	P53539	4.78	35,930	Protein fosB
11	0.370	0		O95400	4.49	37,650	CD2 antigen cytoplasmic tail-binding protein 2
12	0.493	0		Q9Y2V7	5.51	68,070	Conserved oligomeric Golgi complex component 6
13	0	1.17		Q13316	3.99	53,970	Dentin matrix acidic phosphoprotein 1

Ametzazurra ve ark. tarafından yürütülen bir başka güncel çalışma, endometriozis çalışmalarını için yeni bir numune kaynağını ortaya çıkarmaktadır: Endometriyal sıvı. Araştırmacılar farklı evredeki endometriozis hastalardan elde edilen endometriyal sıvılar kullanarak, endometriozisi olan ve olmayan kadınlarda farklı şekilde eksprese edilen 31 protein bulabilmişlerdir. Bu proteinler arasında hücre sinyalizasyonu, hücre ölümü ve hücre hareketi, hastalığın başlaması ya da ilerlemesi ile ilgili proteinler bulunmaktadır. Bütün bu 14-3-3 proteinler ve moesin Western Blot doğrulaması için seçilmiştir (26). En sonunda farklı tıp alanlarında ilaçlara, çevresel değişikliklere ve hastalıklara karşı oluşan metabolik tepkileri analiz etmek için yeni bir "-omik" teknik kullanılmaya başlanmıştır. Metabolomikler (ya da metabonomik), genomiklerin (DNA'yı içeren) ve proteomiklerin (proteinleri içeren) uzantısı olarak ortaya çıkmıştır. Genomik ve proteomik dallarını izleyen metabolomikler, gelecekte daha etkili ilaçların bulunmasına, daha kişiye özel ilaç tedavilerinin oluşturulmasına yardım edebilecektir. Daha teknik bir tanıma göre ise, metabonomikler, canlı sistemlerin patofizyolojik uyarılara veya genetik modifikasyonlara verdiği dinamik ve çoğul parametrelerin nicel ölçülmesidir. Gelecek yıllarda bu teknik, endometriozis hastalığının incelenmesinde ve tedavisinde önemli bir yere sahip olduğunu kanıtlayabilir.

## SONUÇ

Yeni görüntüleme ve "-omik" teknikleri gelecek yıllarda endometriozis hastalığını anlamamızı, ve erken tanı koymamızı ve endometriozis tedavisinde gelecekte kullanılacak aday ilaçlar ile ilgili araştırmalarımızı kolaylaştıracaktır. Endometrioziste gen/protein ekspresyonunun değiştiği veya bir kısım gen/proteinlerin farklı eksprese edildiği bugün anlaşılmıştır. Bundan sonraki adım ise bu bilgiyi kullanarak endometriozis tanısını koymak için noninvaziv teşhis yöntemleri geliştirmektir. İdeal olarak bu test, yüksek bir duyarlılık ve özgüllük göstermeli; ayrıca endometriozis tanısı için tatminkar pozitif ve negatif prediktif değerlere sahip olmalı ve aynı zamanda düşük maliyetli ve kolay ulaşılabilir olmalıdır.

## Kaynaklar

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissues into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-69.
2. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000; 15:767-71.
3. Cullen TS. The distribution of adenomyoma containing uterine mucosa. *Arch Surg* 1920; 1: 215-83.
4. Brosens IA. Classification of endometriosis revisited. *Lancet* 1993; 341:630.
5. 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.
6. Takahashi K, Okada M, Okada S, Kitao M, Imaoka I, Sugimura K. Studies on the detection of small endometrial implants by magnetic resonance imaging using a fat saturation technique. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41:203-06.
7. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology* 1999; 210:739-45.
8. Timmerman D, Bourne TH, Taylor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K, et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 57-65.
9. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61:1034-08.
10. Ohba T, Mizutani H, Maeda T, Matsuura K, Okamura H. Evaluation of endometriosis in uterosacral ligaments by transrectal ultrasonography. *Hum Reprod* 1996; 11: 2014-17
11. Chapron C, Liaras E, Fayet P, Hoeffel C, Fauconnier A, Viera M, et al. Magnetic resonance imaging and endometriosis: deeply infiltrating endometriosis does not originate from the rectovaginal septum. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53:204-08.
12. Bis KG, Vrachliotis TG, Agrawal R, Shetty AN, Maximovich A, Hricak H. Pelvic endometriosis: MR imaging spectrum with laparoscopic correlation and diagnostic pitfalls. *Radiographics* 1997 ; 17 :639-55.
13. Balleyguier C, Chapron C, Dubuisson JB, Kinkel K, Fauconnier A, Vieira M, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in diagnosing bladder endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002; 9:15-23.
14. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski- Powitz A. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet* 1995; 346:1463-64.
15. Verheijen RH, von Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P. CA 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 1999; 9:117-24.
16. Pittaway DE. Serum markers of endometrium and endometriosis. In: Diamond MP, Osteen KG, (Eds). *Endometrium and Endometriosis*. London: Blackwell Science; 1997;31-41.
17. Bedaiwy MA, Falcone T, Sharma RK, Goldberg JM, Attaran M, Nelson DR, et al. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial. *Hum Reprod* 2002;17:426-31.
18. Matarese G, Alviggi C, Sanna V, Howard JK, Lord GM, Carravetta C, et al. Increased leptin levels in serum and peritoneal fluid of patients with pelvic endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2483-87.
19. Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: new times, new opportunities. *Hum Reprod Update*. 2007;13:77-86.
20. Eyster KM, Boles AL, Brannian JD, Hansen KA. DNA microarray analysis of gene expression markers of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:38-42.
21. Domínguez F, Gadea B, Esteban FJ, Horcajadas JA, Pellicer A, Simón C. Comparative protein-profile analysis of implanted versus non-implanted human blastocysts. *Hum Reprod*. 2008;23:1993-2000.
22. Tabibzadeh S, Becker JL, Parsons AK. Endometriosis is associated with alterations in the relative abundance of proteins and IL-10 in the peritoneal fluid. *Front Biosci*. 2003 1;8:70-78.
23. Fowler PA, Tattum J, Bhattacharya S, Klonisch T, Hombach-Klonisch S, Gazvani R, Lea RG, Miller I, Simpson WG, Cash P. An investigation of the effects of endometriosis on the proteome of human eutopic endometrium: a heterogeneous tissue with a complex disease. *Proteomics*. 2007;7:130-42.
24. Zhang H, Niu Y, Feng J, Guo H, Ye X, Cui H. Use of proteomic analysis of endometriosis to identify different protein expression in patients with endometriosis versus normal controls. *Fertil Steril*. 2006;86:274-82.
25. Kyama CM, T'Jampens D, Mihalyi A, Simsa P, Debrock S, Waelkens E, Landuyt B, Meuleman C, Fulop V, Mwenda JM, D'Hooghe TM. ProteinChip technology is a useful method in the pathogenesis and diagnosis of endometriosis: a preliminary study. *Fertil Steril*. 2006; 86: 203-09.
26. Ametzazurra A, Matorras R, García-Velasco JA, Prieto B, Simon L, Martinez M, Nagore D. Endometrial fluid is a specific and non-invasive biological sample for protein biomarker identification in endometriosis. *Hum Reprod*. 2009;1:1-12.



# KISIM 4

## KLİNİK RİSKİ ve TEDAVİ SEÇENEKLERİ

# Bölüm 14

## Adölesanlarda Endometriozis

**Çeviri: Bülent Berker, İbrahim Yalçın**

### GİRİŞ

Adölesan dönemi boyunca pelvik ağrı ve dismenore sık görülen şikayetlerdir. Pelvik ağrısı olan adölesanların değerlendirilmesinden sonra, tedavide ilk seçenek NSAID ler (Nonsteroidalantiinflamatuvar ilaçlar) ve hormon tedavisidir (siklik veya devamlı). Medikal tedaviye dirençli ağrısı olanlarda, endometriozis ayırıcı tanının bir parçası olarak dikkate alınmalıdır. Endometriozis erişkinlerde yaygın olarak siklik pelvik ağrıyla ilişkili olmasına rağmen, adölesanlarda siklik veya asiklik pelvik ağrı olarak da gözükabilir. Bu ağrı sosyal aktivitelere ve/veya spor aktivitelerine katılımı azaltabilir veya engelleyebilir ve okuldan sık sık veya uzun süre devamsız kalmaya sebep olabilir. Endometriozisin daha önceden sadece menstruasyondan sonraki yıllarda ortaya çıktığı sanılmasına rağmen, menarşdan önce (1-3) ve menarşdan bir-beş ay sonra (4,5) görülebildiğini gösteren raporlar mevcuttur.

Endometriozis, endometrial bezlerin ve stromanın uterin kavite ve uterus muskuler tabakasının dışında bulunmasıdır. Ektopik endometrial implantlar en sık pelviste bulunmasına rağmen, vücudun herhangi bir yerinde görülebilirler. Kronik pelvik ağrı tipik olarak 3-6 ay süren ağrı olarak tanımlanmaktadır ve 15 ila 73 yaş arası kadınlarda %3.8 prevalansa sahiptir (6). Endometriozis kronik pelvik ağrısı olan adölesanlardaki en yaygın patolojik durumdur ve kronik pelvik ağrısı olan adölesanlarda %25-38 olarak bildirilmiştir (7,8). Medikal tedaviye dirençli kronik pelvik ağrı için laparoskopi yapılan adölesanlardaki endometriozis prevalansı %50-70 olarak bildirilmiştir (9-11). Laparoskopi esnasında endometriozis tanı oranları hakkındaki tecrübemiz, laparoskopi teknolojisindeki ilerlemelerle desteklenen görsel tecrübe ve endometriozis lezyonlarının intraoperatif tanımlanmasında tecrübeli bir cerrahla birlikte prevalansın daha da yüksek olabileceğini desteklemektedir. Çoğu sağlık çalışanı (çocuk doktorları, aile hekimleri, hemşireler, ve jinekologlarıda içeren) genç kadınlardaki endometriozis semptomlarının farkında olmadıkları için, semptomlarla başvuru ve tanı arasında sıklıkla belirgin bir zaman farkı vardır. Endometriozis Derneği verileri göstermiştir ki semptomların başlangıcı ve hastalığın kesin tanısı arasındaki gecikme 9.28 yıldır (12). Gecikmiş tanının sonuçları fiziksel, emosyonel, ve sosyaldır (13). Endometriozis progresif bir hastalık olarak bilinmektedir ve gecikmiş cerrahi tanı, cerrahi anında ilerlemiş hastalıkla ilişkili olarak gösterilmiştir (14). Ayrıca, endometriozis hastalar ve toplum için önemli bir ekonomik yük olarak gösterilmektedir (15). Bu bölümde, adölesanlarda endometriozisin tipik prezentasyonuna farkındalık sağlamayı ve sağlık çalışanlarına düzgün bir tanısız ve terapötik yaklaşım sağlayarak erken tanı ve müdahaleyi kolaylaştırmayı istedik. Erken tanı ve müdahale endometriozisin uzun dönem etkilerinin (ağrı ve acı, kitle ve infertilite) iyileşmesinde kritiktir; ileri evre hastalığın uzun dönem ekonomik yükünü azaltır ve etkilenen genç kadınların hayat kalitesini düzeltir.

### **Endometriozisin Patogenezi**

Endometriozisi olan hastaların birinci derece kadın akrabalarının %6.9'unun etkilendiği gözlenmiştir, kontrollerin akrabalarıyla karşılaştırıldığında bu oran %1'dir, bu da endometriozis gelişiminde genetik predispozisyon olabileceğini düşündürmektedir (16). Endometriozisin etiyojisini açıklamada birçok teori önerilmiştir; hastalığın kaynağı muhtemel multifaktöryeldir ve bütün prezentasyonlar için bir tek teori sebep gösterilemez.

1909'da Meyer çölemik (peritoneal) kavitenin farklılaşmamış hücreler içerdiğini veya hücrelerin endometrial dokuya dönüşme yeteneğine sahip olduğunu önermiştir (17). Bu ayrıca çölemik metaplazi teorisi olarak adlandırılmaktadır ve biraz meme gelişimi olan premenarş kızlarda endometriozis varlığını açıklamaya yardımcı olabilir (1-3).

1927'de Sampson, endometrial dokunun fallop tüpleri boyunca retrograd menstruasyon ile pelvise yayıldığını önermiştir (18). Bu teoriyi destekleyen kanıtlar:

1. Endometriozis pelvisin büyük kısmında çok yaygındır.
2. Retrograd akımı arttıran kadın genital sisteminin obstrüktif anomalileri adölesan popülasyondaki endometriozis ile ilişkilidir (5,19,20).
3. Reprodüktif sistemin obstrüktif anomalilerinin düzeltilmesi endometriozisin iyileşmesiyle ilişkilidir (20).

1924'de Halban, endometriozisin lenfatik ve vasküler kanallar boyunca metastaz olabileceğini önermiştir (21). Bu teori endometriozisin akciğer, beyin, ve deri gibi pelvisden uzak organlarda bulunmasını açıklamaya yardımcıdır. En güncel önerilen teori olan hücresel bağışıklık teorisi; yetersiz hücresel bağışıklığın ektopik endometrial doku proliferasyonuna sebep olduğunu önermektedir (22-24).

### **Endometriozisin Tanısı**

#### **Pelvik Ağrının Değerlendirilmesi**

Endometriozis erişkin kadınlarda kronik pelvik ağrı, dismenore, disparoni, infertilite, ve ya kompleks bir pelvik kitle olarak ortaya çıkabilir. Adölesanlarda endometriozis daha çok bağırsak (rektal ağrı, konstipasyon, siklik olabilecek ağrılı defekasyon, rektal kanama) ve mesane ( dizüri, sıkıştırma hissi, hematüri) semptomlarıyla ortaya çıkabilir; pelvik ağrı hem siklik hem asiklik olabilir (11). Adölesanlarda overyan endometriomalar ve infertilite nadirdir.

Endometriozisten şüphelenilen adölesanların değerlendirilmesi için bir algoritim geliştirdik (**Şekil 14-1**) (25,26). Bu algoritim ACOG'un adölesan endometriozisi üzerine komite görüşünden uyarlanmıştır (27).

#### **Anamnez**

Pelvik ağrısı olan adölesanın başlangıç değerlendirmesinde tam bir anamnez anahtar komponentdir. Başlangıçta hikayeye yöneltilecek sorular:

1. Ağrının karakteristikleri, yerini, başlangıcını, şiddetini, zamanını, niteliğini, yayılımını, arttıran faktörleri, hafifleten faktörleri, süresini içermelidir.
2. İlişkili semptomlar; dizüriyi, işeme sıklığını, bulantıyı, kusmayı, üşümeyi, ateşi, sırt ağrısını/kas-iskelet ağrısını, ve barsak alışkanlıklarında değişikliği içermelidir.
3. Geçmiş medikal ve cerrahi hikaye, tedavi veya tanı için şüpheli semptomlar özellikle dikkate alınarak: endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, gastrointestinal/genitoürolojik durumlar, enfeksiyon, kas-iskelet sistemine ait durumlar, psikiyatrik durumlar. Hastalar ayrıca daha önceki tanısız testler veya ağrıda kullanılan tedaviler için de sorgulanmalıdır.
4. Menstruel, kontraseptif, seksüel, ve jinekolojik geçmiş
5. Endometriozis ve diğer ilişkili klinik durumlarla ilgili aile hikayesi
6. Ağrı günlük aktivitelerle etkileşiyor mu (28)?

Daha önce anlatıldığı üzere, endometriozise ait bir aile hikayesi, özellikle birinci derece akrabalarda, hastada daha yüksek oranda endometriozis görülmesiyle ilişkilidir (16). Ayrıca seksüel veya fiziksel suistimal hikayesi kronik pelvik ağrıyla ilişkili olabilir (29), fakat bunlar daha ileri incelemeyi engellememelidir. Hasta ağrının sıklığını ve ağrının karakterini ve bağırsak/mesane fonksiyonuyla ilişkisini gösteren ağrı günlüğü tutmalıdır. Normal aktivitelere

katılmada güçlük gibi şikayetler, ağrıya ikincil okula gidememek veya ders dışı ve/ veya sosyal aktivitelerin engellenmesi müdahalenin gerekli olduğunu düşündürmektedir.

### **Semptomların Normale Dönmesi ve Tanıda Gecikme**

Hem adölesanlar hem de doktorlar için "septomların normale dönmesi" çok yaygındır, bu tanıda gecikmeye sebep olabilir ve hasta ile doktor arasındaki terapötik ilişkiye zarar verebilir. Ballard ve ark. Birleşik Krallıkta (UK) kadınların endometriozis tanısına ulaşmasıyla ilgili kalitatif bir çalışma yürütmüş ve hem kadınlar hem de doktorlarca semptomların normale dönmesinin ve ayrıca semptomların hormonlar aracılığıyla baskılanmasının tanıda belirgin gecikmeye sebep olduğu bulunmuştur (13). Bu çalışma tanı geciktiğinde kadınların fiziksel, emosyonel ve sosyal seviyelerinin zarar gördüğünü bulmuştur. Bu hastalar endometriozis tanısı almaktan fayda görürler, tanı onlara durumlarını tartışabilecekleri bir dil sağlar, onlara durumlarına özel yönetim stratejileri sağlar, semptomlarının kansere bağlı olmadığına ikna olmalarını sağlar ve sosyal yükümlülüklerini gerçekleştirmedeki güçlüğü ve çalışma eksikliklerini meşrulaştırır. Bunun yanında tanı ayrıca kadınların sosyal desteğe erişmesini kolaylaştırır. Hem Yeni Zelanda hem de Birleşik Krallık (UK)'daki bilgiler kronik pelvik ağrısı olan kadınların doktorlarıyla ilişkilerinde memnun olmadıklarını ve tecrübelerinin sağlık sistemiyle örtüşmediğini göstermiştir (30,31). Hastalar doktorlarıyla zor iletişim kurma, onlara yetersiz açıklama/ bilgi sağlanması, yetersiz güven verme ve ağrıları için uygun olmayan tedavi bildirmiştir. Her iki çalışmada da kadınlar doktorların kendi ağrı tecrübelerini inkar ettiklerini ve kendileriyle sıklıkla ilgilenilmediğini hissettiklerini bildirmişlerdir. 4000 endometriozisi olan kadının bir araştırmadaki bilgilerinin Endometriozis Derneği tarafından derlenmesi, endometriozisi olan kadınların %47'sinin tanı almadan veya doğru yönlendirilmeden önce beş ve ya daha fazla kez bir doktor tarafından görüldüğünü bulmuştur (12). Semptomları 15 yaşından önce başlayan kadınların endometriozis tanısı almadan önce daha fazla doktor görmeleri (ortalama 4.2) daha fazla olasıdır. Araştırmaya göre semptomların başlamasıyla hastalığın tanısı arasındaki ortalama gecikme 9.28 yıl olarak ileri sürülmektedir (septomu olan kadının bir doktora başvurusu ortalama 4.67 yıldır, ve doktorların kadın başvurduktan sonra tanı koyması ortalama 4.61 yıldır). Tanısı geciken kadının daha sonradan histerektomi geçirmesi belirgin olarak daha fazla olasıdır.

### **Fizik Muayene**

Önemli olmasına rağmen, jinekolojik pelvik muayene adölesan pelvik ağrı ve dirençli dismenorede temel nokta olmamalıdır. Seksüel olarak aktif olmayan adölesanlarda, herhangi bir konjenital anomaliyi değerlendirmek için rekto-abdominal muayene geleneksel bimanuel pelvik muayeneden daha iyi tolere edilebilir. Ek olarak, vajinaya bir kültür çubuğu yerleştirilerek konjenital obstrüktif veya parsiyel obstrüktif anomaliler dışlanabilir. Genital sistem anomalileri endometriozisi olan hastaların yaklaşık %5'inde mevcuttur (27). Eğer bir bimanuel muayene mümkünse, erişkinlerin aksine adölesanlarda uterosakral nodüleritenin nadir olduğunu ve endometriomaya bağlı adneksiyel genişlemeninde ayrıca nadir olduğunu akılda tutmak önemlidir.

### **Radyolojik Muayene**

Sıklıkla kısıtlı fizik muayeneyi desteklemek için pelvik ultrason ayrıca uygulanmalıdır; bu eğer bir pelvik kitle veya yapısal anomali mevcutsa saptanması için yardımcı olabilir. Ultrason ayrıca overyan kistler, torsiyon ve tümörler gibi pelvik ağrının diğer sebeplerinin saptanmasına yardımcı olabilir. Kontrastlı BT görüntüleme, akut pelvik ağrının kaynağı olan apandisitini dışlanmasında yardımcıdır, ama onun dışında şüpheli endometriozisin standart değerlendirmesinin bir parçası değildir ve tipik bir sonuç ortaya çıkarmaz. MRI genital sistem anomalilerinin değerlendirilmesinde mükemmel bir yöntemdir, fakat pahalıdır. MRI'nin peritoneal lezyonların saptanmasında ve endometriozisin evrenmesinde düşük sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (32-34).

### **Laboratuvar Değerlendirmesi**

#### **Önerilen laboratuvar testlerinin içermesi gerekenler:**

1. Tam kan ve sedimantasyon, akut veya kronik inflamatuvar sürecini değerlendirmek için.
2. Üriner sistem ağrısını değerlendirmek için idrar tetkiki ve idrar kültürü.
3. Gerekli olduğu zamanlarda, gebelik testi ve gonore ve klamidya için testler.

## **Tedavi**

### **Başlangıç Ampirik Tedavisi**

Eğer başlangıç değerlendirmesi primer dismenore veya endometriozis gibi akut olmayan jinekolojik ağrı kaynağı düşündürürse, başlangıçta non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAIDs) önerilir.

Eğer mümkünse NSAIDler şiddetli ağrının beklenen başlangıcından önce kullanılmalıdır. NSAIDler tek başına kullanılabilir veya ovulasyona bağlı hormonal stimülasyonu baskılamak ve menstruel akımı azaltmak için düşük doz oral kontraseptiflerle (OKS) birlikte kullanılabilir. ACOG 3 ay NSAIDler ve siklik OKS kullanımı önermekte; eğer ağrı bu sürede geçmezse ağrının etiolojisi endometriozis olabilir mi diye saptamak için daha fazla değerlendirme tavsiye etmektedir (27). Eğer ağrı 3 ay siklik OKS tedaviden sonra devam ederse, hastaya endometriozisi dışlamak için laparoskopi önerilebilir. 1990'ların başında elde edilen bilgilere göre konvansiyonel medikal tedaviye cevap vermeyen pelvik ağrısı olan adölesanların %69'unda laparoskopide endometriozis bulunmuştur (11). Laparoskopide optik rezolüsyonun verdiği avantajlar sayesinde, cerrahi esnasında endometriozis saptanması şimdi çok daha yüksek orandadır.

Ayrıca cerrahi istemeyen ve  $\geq 18$  yaşında olan hastalar için ampirik GnRH agonist tedavisi önerilebilir. Ampirik depo löprolid kronik pelvik ağrısı ve şüpheli endometriozisi olan erişkin kadınlarda başarıyla kullanılmıştır (28,35). Eğer ağrı GnRH agonist tedavisine yanıt vermezse endometriozis tanısı muhtemelen konabilir. Boston Çocuk Hastanesi'nde GnRH agonistinin kemik dansitesine olan etkisinden dolayı, 18 yaşından küçüklerde GnRH agonistinin add-back tedaviyle birlikte ampirik olarak kullanılmasını önermiyoruz (36). ACOG, 18 yaş altındaki endometriozisten şüphelenen kadınlarda tedavi için ampirik GnRH agonisti kullanılmasını onaylamamaktadır (27). GnRH agonist tedavisinden sonra ağrısı devam eden bütün genç kadınlarda görsel tanı için laparoskopi uygulanmalıdır.

### **Laparoskopi**

Hastalar ampirik tedaviden fayda görmediği zaman, ileri tedaviler uygulanmadan önce kesin tanı saptanmalıdır (27). Laparoskopi, endometriozis tanısında altın standarttır. Eğer bir jinekolog laparoskopi uygulayacaksa, söz konusu yaş aralığındaki hastaları opere etme becerisine sahip olmalı ve bu nedenle bu hastalara sadece diagnostik değil tedavi edici laparoskopi de yapabilecek durumda olmalıdır. Aksi halde, hastayı iki kez anestezi uygulanmasının gereksiz risklerinden korumak için, endometriozisi olan adölesanları kombine tanısal ve tedavi edici yöntem uygulayabilecek pediatrik jinekolog veya çocuk cerrahına yönlendirmek uygun olur. Genç hastalarda kozmetik faktörler özellikle önemlidir. Görülebilir skarı minimalize etmek için direkt umblikusa 5 mm'lik vertikal insizyonla laparoskopik trokar yerleştirilmesini ve simfiz pubisin 1-2 cm yukarısına ek operatif portlar yerleştirilmesini önermekteyiz.

Adölesanlardaki endometriotik implantlar, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (American Society of Reproductive Medicine (ASRM)'nin endometriozis sınıflamasında tanımlandığı üzere, çoğu sıklıkta berrak, kırmızı ve beyazdır (37). Laparoskopi esnasında endometriozisin erişkinlere göre adölesanlarda hafif farklı bir görünüme sahip olduğuna dair bazı bulgular mevcuttur. Peritoneal Alan-Masters pencereleri olarak da bilinen periton katlantıları erişkinlere göre adölesanlarda daha yaygındır ve endometriozis için tanı koydurucudur. Endometriotik lezyonlar berrak olarak bulunan, kolay fark edilemeyen parlak peritoneal veziküllerdir. Salin sıvısı emildikten sonra koter için lezyonlar tespit edilir ve bu berrak endometriotik lezyonlar salin gibi bir sıvıyla en iyi gözlemlenebilir (38). Erişkinlerde bulunan endometriotik lezyonları adölesanlarda bulunan endometriotik lezyonlarla karşılaştıran serilerde, erişkinlerde beyaz barut yanığı lezyonlar (daha yaşlı implantları gösterir) daha yaygın olmasına rağmen, adölesanlarda kırmızı alev lezyonların daha yaygın olduğu bulunmuştur (39). Berrak ve kırmızı lezyonların diğer endometriotik lezyonlara göre daha ağırlı olabileceğini bazı bulgular desteklemektedir (40).

Endometriotik lezyonların elektrokoter, endokoagülasyon veya lazer ile ablasyonu diagnostik laparoskopi esnasında uygulanmalıdır (41). Evre 1 ve ya 2 endometriozisi olan 24 hastanın yer aldığı randomize kontrollü bir çalışmada, pelvik ağrı rahatlaması için endometriotik lezyonların destrüksiyonunun eksizyon kadar etkili olduğu gösterilmiştir (42). Adezyonların lizisi de cerrahi esnasında yapılabilir ve elektrokoter ve makas ile uygulanabilir. Adölesanlarda

endometriomalar nadir olmasına rağmen, eğer büyük overyan kistler saptanırsa over dokusu korunarak kistektomi uygulanabilir. Endometriozise bağlı ağrının cerrahi tedaviden sonra azalması erişkin kadınların %38'inde tespit edilmiştir (43,44). Adölesanlarda benzer çalışmalar uygulanmamıştır.

Evrelemes revize edilmiş ASRM endometriozis sınıflamasına göre laparoskopik esnasında yapılmalıdır; bu evreleme ilerideki bir cerrahi uygulama durumunda karşılaştırmayı kolaylaştırır (37). Eğer laparoskopik esnasında endometriozis bulgusu yoksa, mikroskopik hastalığın dışlanması için cul-de-sac biyopsisi uygulanabilir. Kör biyopsilerin faydası hakkındaki bulgular tartışmalıdır, bir çalışmada mikroskopik endometriozisin prevalansı düşük (55 hastada 1) bulunmasına rağmen (45), başka bir çalışmada belirgin endometriozis bulgusu olmayan hastaların uterosakral ligament biyopsilerinde mikroskopik endometriozis oranı %6 bulunmuştur (46). Her iki çalışmada erişkinlerde uygulanmıştır. Bizim Boston Çocuk Hastanesi'ndeki tecrübemiz, görsel olarak pelvisi bulunan adölesanlarda mikroskopik endometriozis prevalansını %3 olduğudur (11). Postoperatif değerlendirilmede hastalığın büyüklüğünün semptomların şiddetiyle korele olmadığına dair hatırlanması önemlidir (47).

### **Laparoskopik Olarak Kanıtlanmış Endometrioziste Tedavi**

#### **Medikal Yönetim**

Cerrahi ablasyon veya rezeksiyon tek başına endometriozis tedavisinde yeterli değildir; mikroskopik rezidüel hastalık kalabilir ve bu medikal tedaviyle baskılanmalıdır (28). Sadece cerrahi tedavi uygulanan erişkin kadınların %50 kadarında semptomların geri dönmesi iyi belgelenmiştir (28,44,49,50). Laparoskopik ile endometriozisi doğrulanan adölesanlar doğurganlığı tamamlanana veya artık fertilité arzusu olmayana kadar medikal tedavi almalıdır (27). Tedavinin amacı maksimum ağrı rahatlamasını sağlamak ve okul, sosyal aktiviteler ve spora katılımı arttırmaktır. Ağrı kontrolünün sağlanmasında en etkili metotlar devamlı OKS veya GnRH agonistleriyle ovulasyonun baskılanmasıdır. Ek olarak devamlı hormon tedavisi (menstruel supresyon) ovulasyonu inhibe ederek ve desidualizasyonu sağlayarak sonradan endometrial dokuda atrofiye yol açarak, hastalığın progresyonunun önlenmesi veya yavaşlaması potansiyeline sahiptir (50,51). Endometriozis için çeşitli sayıda medikal tedavi seçenekleri tanımlanmasına rağmen (9,25), Boston Çocuk Hastanesi'nde menstruel supresyon için devamlı OKS tedavide ilk seçenektir. Devamlı OKSye rağmen ağrı sebat ederse ve hasta 16 yaşından büyükse, noretindronasetat add-back tedavisiyle birlikte GnRHagonistleri iyi bir seçenektir (52).GnRHagonistlerinin normal kemik formasyonunu kötü etkileme ve kemik dansitesini azaltma potansiyelinden dolayı, add-back tedaviyle birlikte GnRHagonistleri 16 yaşından küçükler için rutin kullanılmamaktadır.

#### **Oral Kontraseptif Haplar**

Devamlı hormon tedavisi tipik olarak iyi tolere edilir ve güvenli ve etkili bulunmaktadır (51,53), fakat uzundönem kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır. Hormonal hap seçerken, monofazik progestin-dominant oral kontraseptifler amenoreyi daha etkili sağlayacaktır. Hastalara hapın her gün aynı zamanda alınmasının önemi özellikle belirtilmelidir. Hastalarda her yıl ortalama 4 defa kırılma kanaması görülebilir. Eğer düzensiz kanamalar yılda dörtten fazla devam ederse, farklı bir monofazik progestin-dominant hapa geçilebilir. Ayrıca anovulasyon ve amenore sağlanması için devamlı olarak NuvaRing kullanılabilir (yani her 3 haftada bir değiştirilerek).

#### **GnRH Agonist Tedavisi**

Eğer bir hastada ağrı kontrolü istenilen derecede sağlanamıyorsa veya kombine OKS ile tolere edilemeyen ara kanamaları devamlı oluyorsa ve hasta GnRH agonist tedavisini sürdürmek istiyorsa, biz tipik olarak her 3 ayda bir 11.25 mg IM depo löprolid asetat tercih ediyoruz. 2 dozdan sonra hastaların %90'ından fazlasında amenore gelişir (54). Tedavinin altıncı ayından sonra hasta kombine OKS veya Nuvaring'e dönmeye veya add-back tedaviyle birlikte GnRH agonistine devam etmeye karar vermelidir. Eğer hasta GnRH agonistine devam etmek isterse tedavinin başlangıcından 6-9 ay sonra bazal kemik dansite ölçümü yapılmalıdır ve normale hasta GnRH agonist tedavisine devam ettiği süre boyunca her iki yılda bir tekrarlanmalıdır. Hastalar add-back tedavilerine ek olarak günlük D vitamini ve 1200 mg kalsiyum almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Uzun dönem GnRH agonisti kullanımıyla birlikte kemik dansitesini korumak için add-back tedaviyle birlikte kalsiyum ve D vitamini kullanımı literatürde gösterilmiştir (55).

Nafarelin alternatif bir GnRH agonistidir, dozu günde intranasal yoldan günde 2 defa bir puf şeklindedir. Ancak nazal spreye adölesan popülasyonun uyumu sıklıkla beklenildiği gibi değildir. GnRH agonist tedavisinin adölesan popülasyonu etkileyen en yaygın yan etkileri sıcak basmaları, baş ağrısı ve uyumada güçluktur. Add-back tedavinin kullanılması, tedavinin yüksek dozlarda östrojen içermemesi durumunda, etkinliği azaltmadan yan etkilerin hafifletilmesine yardımcı olabilir (56). Literatüre bakıldığında adölesan popülasyonu için add-back tedavi seçenekleri norethindrone asetat (günlük 5 mg) veya konjüğe östrojenle (0.625 mg) beraber norethindrone asetat (5 mg) veya medroksiprogesteron asetatı (5 mg) içermektedir (57,58). Diğer tedavi seçeneklerine kıyasla, norethindrone asetat ile add-back tedavisi daha fazla hasta memnuniyetiyle ilişkilidir (57).

### **Progestinler**

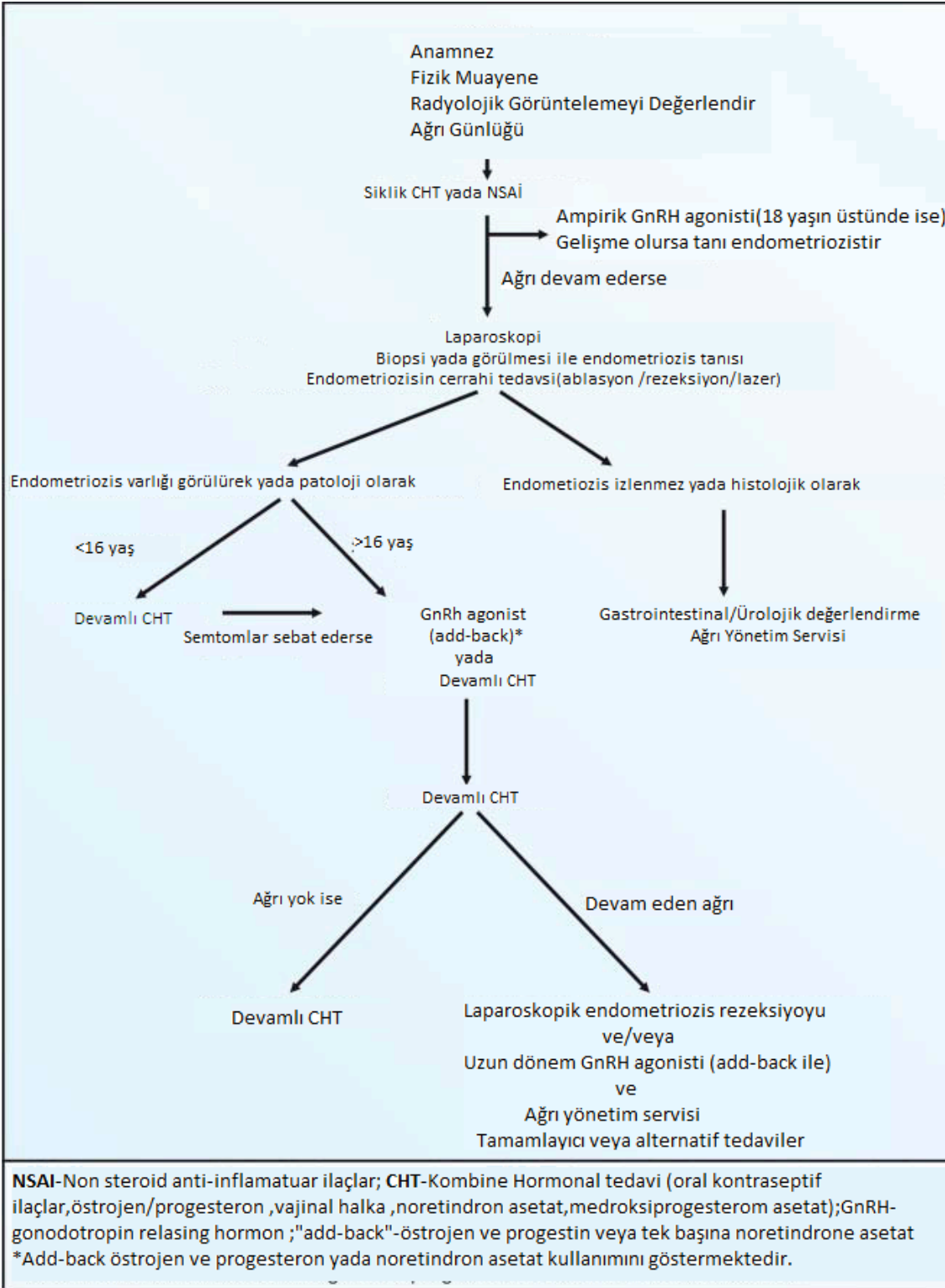
Progestinlerin endometriozis tedavisinde etkinliği hakkında çelişkili bilgiler mevcuttur (59,60). Tedavi rejimleri günlük 15 mg norethindrone asetat, günlük oral 30-50 mg medroksiprogesteron asetat (MPA) veya her 1-3 ayda bir intramusküler 150 mg depo MPA'ı içermektedir (59-61). Ovulasyonun baskılanması için gerekli yüksek progestin dozları iyi tolere edilememektedir (62). Adolesanlardaki en sık yan etkiler kilo kaybı, karında şişkinlik, akne, baş ağrısı, sıvı retansiyonu, emosyonel kararsızlık ve düzensiz mensleri içermektedir. Düşük yan etki profilinden dolayı sadece progestin tedavisi, devamlı kombine hormon tedavisini tolere edemeyen veya kullanımında kontrendikasyon bulunanlarda tercih edilmektedir. İntramusküler enjeksiyonlara başlanmadan önce oral progestin tedavisine başlanması önerilmektedir, böylece herhangi bir yan etki gözlemlendiği takdirde gerekirse tedavi kesilebilir. Depo MPA'nın uzun dönem kullanımının kemik dansitesinde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir, bu yüzden bu tedaviyi alan hastalara kemik dansitesi monitarizasyonu önerilmektedir (63,64).

### **Danazol**

Danazol bir 17- $\alpha$ -etininil testosteron türevidir. Çok sayıda çalışma endometriozis tedavisindeki etkinliğini bir çokGnRH analoguyla eşdeğer düzeyde bulmuştur (65-70). Danazol'un endometriozis tedavisindeki kanıtlanmış etkinliğine rağmen, kabul edilemez yan etki profilinden dolayı bu ilacı adölesanlarda tercih etmiyoruz. Belirgin androjenik yan etkileri artmış serbest testosterona bağlıdır. 220 hastanın danazol tedavisi aldığı bir seride, genel şikayetler kilo kaybı, depresyon, kas ağrıları, azalmış meme boyutu, kızarıklık, yağlı deri ve saç, akne, hirsutizm, sesin geri dönüşümsüz kalınlaşması ve deri döküntülerini içermektedir (71). Sonuçta bu seride %7 hasta tolere edilemeyen yan etkilerinden dolayı ilacı bırakmışlardır. GnRH analogu kullanan hastalar danazol kullananlara göre daha iyi bir hayat kalitesi bildirmişlerdir (72). Ek olarak danazol, azalmış yüksek dansiteli lipoprotein kolestrol ve artmış insülin rezistansı gibi kötü metabolik profille ilişkilidir.

### **Anahtar Noktalar**

1. Kronik pelvik ağrısı olan adölesanların değerlendirmesine tam bir anamnez ve fizik muayene, ağrı günlüğü, pelvik ultrasonla başlanmalıdır ve ayrıca laboratuvar değerlendirmeyi de içermelidir.
2. Pelvik ağrı ve dismenorenin adölesanlarda ampirik tedavisi 3 ay nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları ve siklik oral kontraseptif ajanları denemeyi içermektedir.
3. Adölesanlarda endometriozisin kesin tanısı laparoskopi ile konmaktadır. Kronik pelvik ağrısı olan adölesanların %69'u laparoskopi esnasında endometriotik lezyonlara sahip olacaktır.
4. Adölesanlarda endometriozisin laparoskopik görünümü hemen göze çarpmayan kırmızı alev şeklinde lezyonlar, berrak parlak peritoneal veziküller şeklinde olabilir.
5. Cerrahi yönetim endometriozis tanısını ve lezyonların destrüksiyon/ ablasyonunu içermektedir.
6. Kesin tanıdan sonra adölesanlarda endometriozisin medikal yönetimi devamlı oral kontraseptif, gonadotropin-salgılatıcı hormon agonistleri veya diğer medikasyonları kullanarak devamlı hormonal supresyonu içermektedir. Medikal tedaviye fertilitate arzusu oluncaya kadar ve gebelikler arasında fertilitate istenene kadar devam edilmelidir.
7. Eğer erken müdahale hayat kalitesini ve gelecekteki reproduktif sonuçları olumlu etkiliyorsa, endometriozisi olan adölesanlarda uzun dönem takip çalışmalarının saptanmasına ihtiyaç vardır.



**Şekil 14-1:** Adölesanlarda Pelvik Ağrı/Endometriozis değerlendirilmesi ve tedavisi protokolü.(Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescentendometriosis: diagnosisandtreatmentapproaches. *J Pediatr AdolescGyneco*/2003;16:S3-S11).



## Kaynaklar

1. Laufer MR. Premenarcheal endometriosis without an associated obstructive anomaly: presentation, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2000; 74: S15.
2. Marsh E, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated reproductive anomaly. *Fertil Steril* 2005; 83:758-60.
3. Batt RE, Mitwally MF. Endometriosis from thelarche to midteens: pathogenesis and prognosis, prevention and pedagogy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:337.
4. Yamamoto K, Mitsuhashi Y, Takaike T, et al. Tubal endometriosis diagnosed within one month after menarche: a case report. *Tohoku J Exp Med* 1997; 181: 385.
5. Goldstein DP, deCholnoky C, Leventhal JM, Emans SJ. New insights into the old problem of chronic pelvic pain. *J Pediatr Surg* 1979; 14:65.
6. Zondervan KT, Yudkin PL, Vessey MP, et al. Prevalence and incidence in primary care of chronic pelvic pain in women: Evidence from a national general practice database. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:1149.
7. Vercellini P, Fedele L, Arcaini L, et al. Laparoscopy in the diagnosis of chronic pelvic pain in adolescent women. *J Reprod Med* 1989; 34:827.
8. Kontoravdis A, Hassan E, Hassiakos D, et al. Laparoscopic evaluation and management of chronic pelvic pain during adolescence. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26:76.
9. Laufer MR, Goldstein DP. "Gynecological pain: Dysmenorrhea, acute and chronic pelvic pain, endometriosis, and premenstrual syndrome." In: Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. *Pediatric and Adolescent Gynecology* (Fifth Edition), Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishing Company, 2005;417-76.
10. Reese KA, Reddy S, Rock JA. Endometriosis in an adolescent population: The Emory experience. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1996; 9:125-28.
11. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent women with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1997;10:199-202.
12. Ballweg ML. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: Comparative historical data show endo starting younger, is more severe. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:S21-S26.
13. Ballard K, Lowton K, Wright J. What's the delay? A qualitative study of women's experiences of reaching a diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1296-1301.
14. Matsuzaki S, Cainis M, et al. Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86:1314-16.
15. Gao X, Outley J, et al. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86:1561-72.
16. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137:327-31.
17. Meyer R. Über entzündliche neterope epithelwucherungen im weiblichen Genetalg ebiet und über eine bis in die Wurzel des Mesocolon ausgedehnte benigne Wucherung des Dar mepithel. *Virch Arch Pathol Anat* 1909; 195:487.
18. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-69.
19. Schifrin BS, Erez S, Moore JG. Teenage endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116:973-80.
20. Sanfilippo JS, Wakim NG, Schikler KN, Yussman MA. Endometriosis in association with uterine anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 39-43.
21. Halban J. Hysteroadenosis metastica. *Wien Klin Wochenschr* 1924; 37:1205-28.
22. Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70:115.
23. Dmowski W, Braun d, Gebel H. Endometriosis: Genetic and immunologic aspects. *Prog Clin Biol Res* 1990; 323:99-122.
24. Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 2001; 76: 223.
25. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis and treatment. *J Reprod Med* 1999; 44:751-58.
26. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: Diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16:3-11.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists. Endometriosis in adolescents. ACOG Committee Opinion No. 310. *Obstet Gynecol* 2005;105:921-27.
28. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78:961.
29. Walling MK, Reiter RC, et al. Abuse history and chronic pain in women: I. prevalences of sexual abuse and physical abuse. *Obstet Gynecol* 1994; 84:193-99.
30. Grace VM. Problems of communication, diagnosis and treatment experienced by women using the New Zealand health services for chronic pelvic pain: a quantitative analysis. *Health Care Women Int* 1995; 16:521-35.
31. Price J, Farmer G, Harris J, Hope T, Kennedy S, Mayou R. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynaecological consultation: a qualitative study. *BJOG* 2006; 113: 446-52.
32. Stratton P, Winkel C, Premkmar A, et al. Diagnostic accuracy of laparoscopy, magnetic resonance imaging, and histopathologic examination for the detection of endometriosis. *Fertil Steril* 2003; 79:1078.

33. Tanaka YO, Itai Y, Anno I, et al. MR staging of pelvic endometriosis: role of fat suppression T1-weighted images. *Radiat Med* 1996; 14:111.
34. Ha HK, Lim YT, Kim HS, et al. Diagnosis of pelvic endometriosis fat-suppressed T1-weighted vs conventional MR images. *Am J Roentgenol* 1994; 163:127.
35. Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 1999; 93:51.
36. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis, and treatment. *J Reprod Med* 1999; 44: 751.
37. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817.
38. Laufer MR. Identification of clear vesicular lesions of atypical endometriosis: a new technique. *Fertil Steril* 1997; 68: 739.
39. Davis GD, Thillet E, Lindemann J. Clinical characteristics of adolescent endometriosis. *J Adolesc Health* 1993; 14:362.
40. Demco L. Mapping the source and character of pain due to endometriosis by patient-assisted laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1998; 5:241.
41. Cook AS, Rock JA. Role of laparoscopy in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 55:663-749.
42. Wright J, Lotfallah H, Jones K. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83:1830-36.
43. Redwine DB. Treatment of endometriosis-associated pain. *Infertil Reprod Med Clin North Am* 1993; 3:697.
44. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 696.
45. Redwine DB, Yocom LB. A serial section study of visually normal pelvic peritoneum in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 54:648.
46. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, et al. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 1990; 53:984.
47. Fedele L, Parazzini F, et al. Stage and localization of pelvic endometriosis and pain. *Fertil Steril* 1990; 53:155-58.
48. Redwine DB. Conservative laparoscopic excision of endometriosis by sharp dissection: life table analysis of reoperation and persistent or recurrent disease. *Fertil Steril* 1991; 56:628.
49. Sutton CJ, Pooley AS, Ewen SP, Haines P. Follow-up report on randomized controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal to moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68:1070.
50. Kistner RW. Treatment of endometriosis by inducing pseudo-pregnancy with ovarian hormones. *Fertil Steril* 1959; 10:539.
51. Vercellini P, Frontino G, DeGiorgi O, et al. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003; 80:560.
52. Lubicca JN, Gordon CM, Laufer MR. "Add-back" therapy for endometriosis in adolescents. *J Reprod Med* 1998; 43:164.
53. Miller L, Notter KM. Menstrual reduction with extended use of combination oral contraceptive pills: randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 771.
54. Barbieri RL. Treatment of endometriosis with the GnRH agonists. In *Gonadotropin Releasing Hormone Analogs: Applications in Gynecology*. Edited by Barbieri RL, Friedman AJ. New York: Elsevier Science 1991;63-76.
55. DiVasta A, Laufer MR, Gordon C. Bone density in adolescents treated with a GnRH agonist and add-back therapy for endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20:293-97.
56. Hornstein MD, Surre ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depo and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group Obstet Gynecol* 1998; 91:16.
57. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99:709.
58. Kiesel L, Schweppe KW, Sillem M, Siebzehnruhl E. Should add-back therapy for endometriosis be deferred for optimal results? *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103 Suppl 14: 15.
59. Moghissi KS, Boyce CR. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1976; 47:265.
60. Luciano AA, Turksoy N, Carleo J. Evaluation of oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1988; 72:323.
61. Vercellini P, DeGiorgio, Oldani S, et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:396.
62. Ballweg ML. Tips on treating teens with endometriosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 163:27.
63. Cromer BA, Blair JM, Mahan JD. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depo-medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996; 129:671.
64. Berenson AB, Radecki C, Grady JJ. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 576.
65. Wheeler JM, Knittle JD, Miller JD. Depot leuprolide acetate versus danazol in the treatment of women with symptomatic endometriosis: a multicenter, doubleblind randomized clinical trial. II. assessment of safety. The Lupron Endometriosis Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:26-33.
66. Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. The Zoladex Endometriosis Study Group. *Obstet Gynecol* 1993; 82:198-205.

67. Nafarelin for endometriosis: a largescale, danazolcontrolled trial of efficacy and safety, with 1 year followup. The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET). *Fertil Steril* 1992; 57:514-22.
68. Leuprorelin acetate depot vs danazol in the treatment of endometriosis: results of an open multicentre trial. *Clin Therap* 1992; 14A:29-36.
69. Shaw RW. An open randomized comparative study of the effect of goserelin depot and danazol in the treatment of endometriosis. Zoladex endometriosis study team. *Fertil Steril* 1992; 58:265-72.
70. Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:574-76.
71. Buttram VC, Reiter RC, Ward S. Treatment of endometriosis with danazol: report of a 6-year prospective study. *Fertil Steril* 1985; 43:353-60.
72. Burry KA. Nafarelin in the management of endometriosis: quality of life assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 735-39.

# Bölüm 15

## İnfertil Hastalarda Asemptomatik Endometriozis

Çeviri: Onur Güralp, Engin Oral

### GİRİŞ

Hastalık şiddetli olduğunda endometriozis bir infertilite nedeni olarak kabul edilmektedir. Endometriozis hafif veya orta şiddette ise bu durum daha tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda minimal endometriozisin bile tedavi edilmesi gerektiği öne sürülmektedir. Kanada çalışmasında, kontrol grubunda çok düşük gebelik oranları olması gibi bazı taraf tutan yönleri olsa da minimal endometriozisin laparoskopik olarak tedavi edilmesi önerilmektedir. Ayrıca bir meta-analizde spontan takibe kıyasla aktif tedavinin üstün olduğu gösterilmiş ancak diğer yayınlarda minimal endometriozisin infertilite üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Ağrı yakınması olan semptomatik hastaların tedavi edilmesi yönünde kanıtların daha güçlü olmasına karşın, semptomatik olmayan infertil hastalarda endometriozisin tedavi edilmesi tartışmalıdır. Ne yazık ki bu noktada kesin bir yanıt verebilmekten uzağız ancak yeni bir tanı yaklaşımıyla aydınlatıldığı takdirde yanıtla dair ipuçları elde edebiliriz. Asemptomatik endometriozisin yönetimi tanı anındaki şartlara dayanmaktadır.

### ASEMPTOMATİK ENDOMETRİOZİSİN GÖRÜLME SIKLIĞI

Normal hastalarda endometriozis görülme sıklığı yaklaşık %3-5 olarak kabul edilmektedir. İnfertil hastalarda ise literatürdeki oranlar %20-45 arasında değişmektedir. Bu önemli değişkenlik büyük olasılıkla infertil hastalarda endometriozis tanısı koymak için kullanılan yöntemlerin çeşitli olmasına dayanmaktadır. Örneğin endometriozis sıklığını belirlemek amacıyla sistematik olarak endoskopi uygulanan çalışmalarda sadece temel testlerin kullanıldığı çalışmalara göre daha yüksek oranlar görülmektedir. Diğer taraftan yakın zamanda yapılan bir çalışmada endometriozis görülen hastaların %30'unun infertil ve %67'sinin nullipar olduğu bildirilmiştir.

### ASEMPTOMATİK HASTALARDA ENDOMETRİOZİSİN GELİŞİMİ

Aslında elimizde bu konuyla ilgili çok az miktarda veri bulunmaktadır. Babunlarda hastalığın doğal seyrinin sistematik ve aralıksız bir gelişim gösterdiği saptanmıştır. Ancak bu çalışmada taraf tutma olasılığı bulunmaktadır çünkü bu hayvanlarda gelişimin gözlenmesi için çok sayıda laparoskopi yapılmıştır ve endoskopilerin endometriozisin doğal seyri üzerine etkisi olabilir. İnsanlarda Mahmood ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %43'ünde lezyonların ilerlediği, %33'ünde stabil seyrettiği ve %24'ünde azaldığını bildirmiştir ancak sadece 45 hasta üzerinde çalışılmış olması nedeniyle bu çalışmanın gücü sınırlıdır. Daha eski çalışmalarda asemptomatik endometriozisin oldukça sık olduğu ve olguların %50'inden fazlasında kendiliğinden kaybolan veya gerileyen normal bir durum olduğu öne sürülmektedir. Sonuç olarak endometriozisin doğal seyrinden gelen ve tedavi uygulanıp uygulanmamasına kara vermemizi sağlayacak gerçek bir kanıt bulunmamaktadır.

## ASEMPTOMATİK ENDOMETRİOZİSİN TANISI

Semptomatik olmayan endometriozis ile ilgili zor olan konulardan bir tanesi de tanı konulmasıdır. Endometriozisin varlığını kanıtlamanın tek amacı, endometriozisi görmek ve mümkünse histolojik kanıta sahip olmaktır. Bu nedenle sadece endoskopik değerlendirmenin kesin sonuç verebileceği kabul edilmektedir.

Buna karşılık diğer bazı durumlarda herhangi bir invaziv girişimde bulunmadan önce yalnızca klinik muayene ultrasonografik incelemeyle endometriozis tanısından şüphelenilmesi mümkündür.

Asemptomatik endometriozis tanısının konulması için 3 yöntem bulunmaktadır.

### 1. Klinik tanı

Hastalığın rektovaginal septum veya uterosakral ligamentler üzerine yerleşmesi halinde endometriozis tanısı klinik olarak öngörülebilir. Bu gibi durumlarda dikkatli bir vaginal muayene yeterlidir. Aslında, vaginal muayenede serviks, uterus korpusu ve adneksler genellikle iyi değerlendirilirken, rektovaginal aralık yeterince derinlemesine palpe edilmediğinden tanı kaçırılmaktadır.

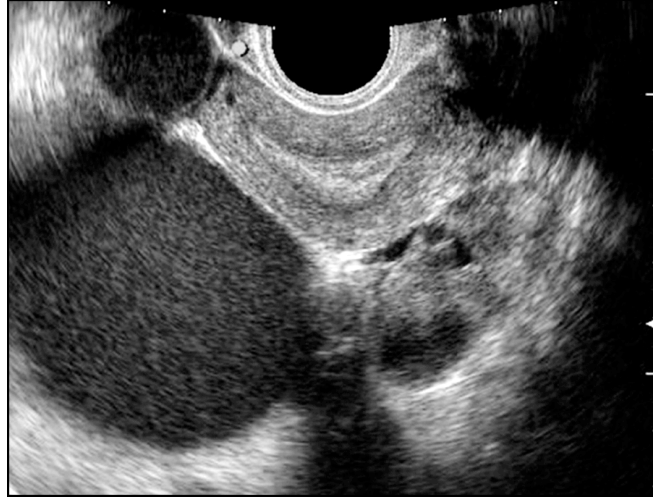
Derin endometrioziste rektovaginal aralıkta bir nodül veya bazen sadece bir fibröz doku hissetmek mümkündür. Bazen de spekulum muayenesinde tipik bir mavi lezyon gözlemlenmektedir.

Tüm bu durumlarda laparoskopi uygulandığı takdirde endometriozis saptanabilir.

İnfertil hastalarda rektovaginal aralığın sistematik olarak değerlendirilmesiyle, daha önce tanı koyulmayan derin endometriozisli hastaların %5'ine tanı konulması mümkündür. Tüm olgularda laparoskopi ile tanı doğrulanmıştır.

### 2. Ultrasonografik tanı

Asemptomatik bir hastada herhangi bir nedenle ultrasonografi yapıldığında overde bir endometrioma görülmesi ile de endometriozis tanısı koyulabilir. Aslında ultrasonografi incelemesinde endometrioma hemorajik kist ile benzer görünüme sahiptir. Buna karşılık birkaç hafta arayla yeniden bakıldığında overde aynı görünüm sürüyorsa endometriozisten kuşulanılmalıdır. (Şekil 15-1)

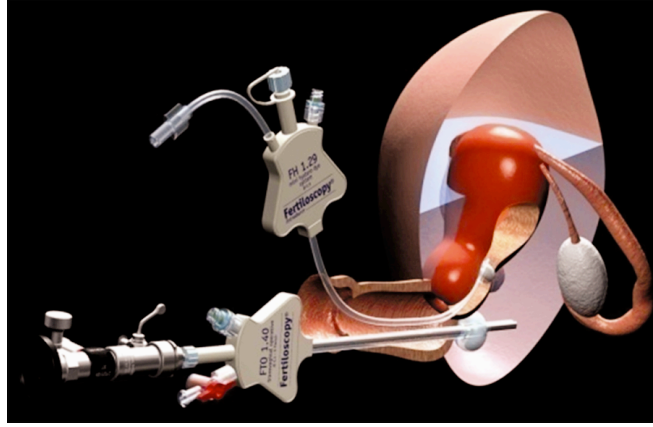


Şekil 15-1 Ultrasonografide endometriomanın görüntülenmesi

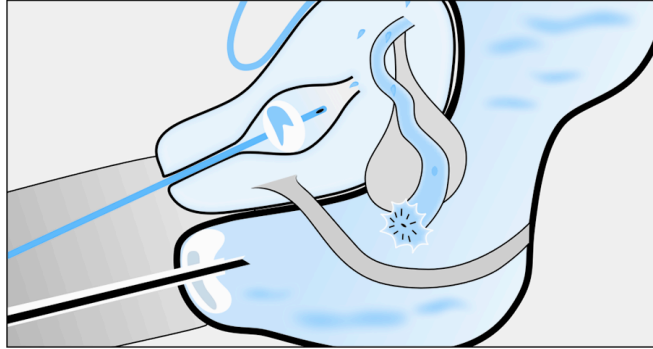
### 3. Endoskopik tanı

İnfertilite nedeniyle endoskopi yapılan olgularda asemptomatik endometriotik lezyonların tespit edilmesi nadir değildir.

Bugünlerde klasik tanısal laparoskopi (laparoskopi ve boyama), zor ve riskli olarak kabul edildiğinden daha nadir uygulanmaktadır. Bu nedenle elle tutulur hiçbir patolojik bulgu olmayan hastalara da in vitro fertilizasyon (IVF) uygulanmaktadır. Aksine, elle tutulur bir patolojik bulgu olmayan hastalarda endoskopi uygulandığında, hastaların %25-35'inde adezyonlar veya endometriotik lezyonlar saptanmaktadır. Bu nedenle, infertil hastalarda kabul edilebilir sistematik bir endoskopik yaklaşım oluşturmak için fertiloskopi adı verilen mini invaziv bir teknik geliştirdik. Gordts'un 1997'deki ilk çalışmalarından sonra fertiloskopi (şekil 15-2 ve 15-3) tanımladık. Bu hidrovajinal pelviskopinin tekniği birçok kez anlatılmıştır. Fertiloskopi iyi bir anestezi altında mümkün olup, FLY çalışmasına göre laparoskopi kadar etkin bir yöntemdir.

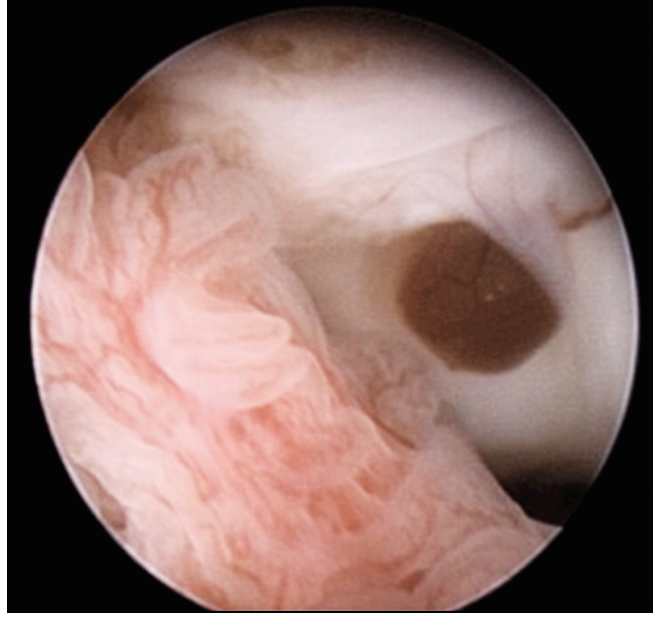


Şekil 15-2 Fertiloskopi çalışması prensibi: transvaginal hidropelviskopi

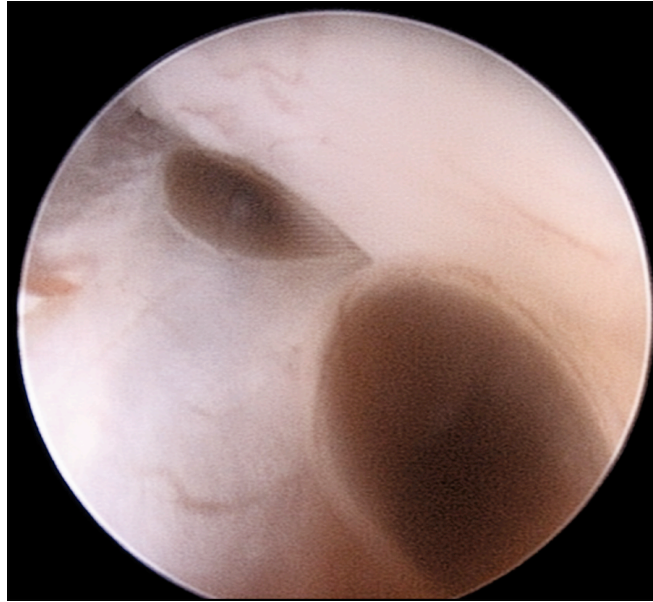


Şekil 15-3 Fertiloskopi çalışması prensibi: Rektouterin aralıkta teleskopun yerleşimi

Fertiloskopi sonuçları histerosalpingografi (HSG) yapılan tüm infertil hastalarda yapılmış olup, 1783 hastadan oluşan bir seride 556 olguda (%31.1) anomalilerin tespit edilmesini sağlamıştır. Bu olgulardan %15.5'inde endometriotik lezyonlar olduğu belirlenmiştir. (Şekil 15-4 ve 15-5)



**Şekil 15-4** Fertiloskopi sırasında endometriotik lezyonların görüntülenmesi



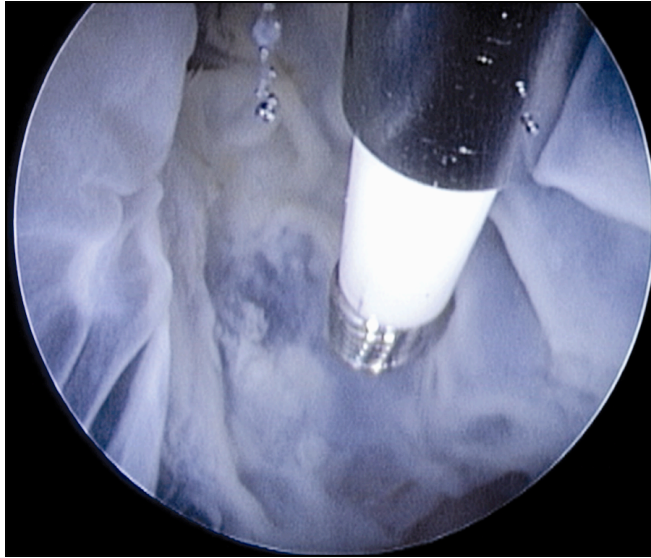
**Şekil 15-5** Sol fossa ovarikada endometriotik lezyonlar

AFS sınıflamasına göre, olguların %8.1'inde (n=136) minimal endometriozis, %5.3'ünde (n=99) hafif endometriozis ve %2.2'sinde (n=53) şiddetli endometriozis saptanmıştır. Toplam olgu sayısına fertiloskopiden önce rektovaginal septumda endometriozis saptanan ve bu nedenle fertiloskopi için kontrendikasyon oluşturduğu için çalışmanın dışında bırakılan 78 (%4.3) olguyu da eklemek gerekir. Sonuç olarak, asemptomatik açıklanamayan infertilite grubundan oluşan bu geniş serilerdeki hastaların %9.8'inde endometriotik lezyonlar saptanmıştır.

## ASEMPTOMATİK ENDOMETRİOZİSTE NE YAPILMALIDIR?

Yönetim tanı yöntemine göre değişmektedir.

1. Endometriozis tanısı klinik olarak konulduysa, endometriotik odaklar klinik olarak belirgindir. Bu durumda hastalık hafif veya şiddetli evrededir. Endometriozisin mekanik etkiyle infertiliteye neden olduğu olgular, bu olgulardır. Pelvik ultrasonografi ve MR çekilmesi ve hastanın yeterince bilgilendirilmesi sonrasında laparoskopi önerilmesi yerinde olacaktır. Bu olgularda laparoskopi lezyonların varlığını kesinleştirerek infertilitedeki rolünü ortaya koymaktadır. Bazı olgularda hastalığı tedavi etmek ve fertilitiyi yeniden sağlamak mümkündür. Endometriozis şiddetliyse, hastalık asemptomatik olduğundan geniş bir operasyon yapılması, yüksek komplikasyon oranları nedeniyle iyi bir seçenek olmayacaktır.
2. Endometrioma tanısı ultrasonografi ile koyulduysa ve endometrioma 3 cm'den küçük değilse, laparoskopi önermek mantıklı olacaktır. Laparoskopi yapılması halinde, normal over dokusunun zarar görme riski nedeniyle, kistektomiye takiben kist duvarının koagüle edilmesinden önce, endometriomanın eksize edilmesi tercih edilmelidir. Endometriomanın tekrar etmesi durumunda, her kistektomi operasyonu follikül rezervini biraz daha azaltacağından, tekrar ameliyat etmek akılcı bir seçenek değildir. Bu durumun tek istisnası, endometriomanın rüptüre olmasıdır ki rüptüre olması halinde cerrahi tedavi zorunludur ancak bu olgular artık asemptomatik kabul edilemezler.
3. Endoskopi sırasında tanı konulması halinde küçük lezyonlar bile tedavi edilebilir. Kahverengi ve kırmızı lezyonların buharlaştırılması ve adezyonların açılması amacıyla, fertiloskopun operatif kanalından Versapoint (Gynecare, ABD) gibi bipolar bir iğnenin geçirilmesi mümkündür. (Şekil 15-6)



Şekil 15-6 Fertiloskopi sırasında bipolar Versapoint ile endometriozisin buharlaştırılması

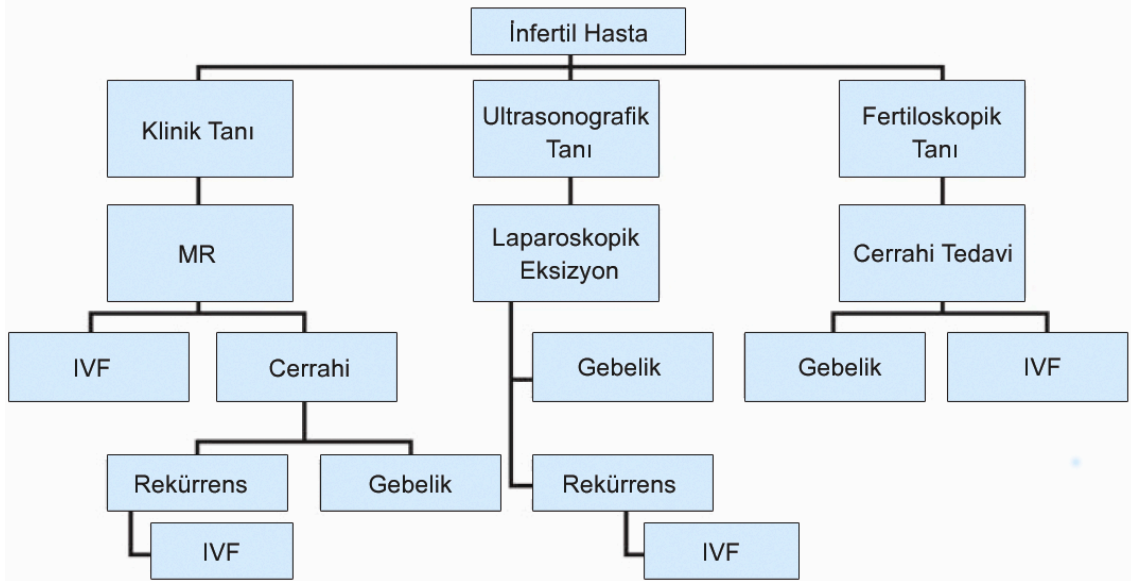
Genel anestezi altında fertiloskopi işlemi yapılırken lezyonların daha kritik olması durumunda fertiloskopiden laparoskopiye geçilmesi düşünülebilir. Bu nedenle, anlık olarak operatif tamamlayıcı laparoskopiye geçilmesine karar verilmesi gerektiğinde, hastanın önceden yeterince bilgilendirilmiş ve onayının alınmış olması önemlidir.

Fertiloskopi lokal anestezi altında yapıldığında tamamen tanısal olmalıdır. Bu nedenle işlem sonrasında, "operatif laparoskopi yapmak" veya hafif veya şiddetli asemptomatik endometriozis olgularında daha çok tercih edilen "doğrudan IVF'e geçmek" seçeneği arasında karar verilmesi gerekir.

### TARTIŞMA



Bu noktada asemptomatik endometriozis görülen infertil olgularda bir karar algoritması oluşturmak yerinde olacaktır. (Şekil 15-7)



Şekil 15-7 Asemptomatik infertil endometriozis hastalarında karar algoritması

Tanının endoskopik olarak konulması durumunda, cerrahi tedavi ilk tedavi seçeneğidir. Rekürrens görülmesi durumunda, IVF tercih edilmelidir ve en iyi sonuçlar, üç ayın ikisinde LHRH agonistleri kullanılarak hazırlanan hastalarda elde edilmektedir.

Endometrioma varlığında, lezyonun çapı 3 cm'den büyükse laparoskopik tedavi uygulanmalıdır. Rekürrens durumunda yeniden cerrahi girişim yapılmasından kaçınılmalıdır çünkü her cerrahi girişim over rezervini biraz daha azaltacaktır. IVF yapılacaksa, endometriotik sıvının folliküler sıvıyla temas etmesinin IVF üzerinde olumsuz bir etkisi bulunmamasına rağmen, endometriomanın iğne ile delinmemesi daha iyidir. Endometriotik lezyonları bulunan hastalarda IVF yapılacaksa, pelvik enfeksiyon riski ciddi bir sorun olduğundan, oosit toplama döneminde antibiyotik kullanılması yerinde olacaktır.

Tanı, semptomlar yokken sadece klinik olarak konulduysa, cerrahi zor ve riskli olduğundan en iyi tedavi büyük olasılıkla IVF'tir. Aslında, tanı koyulduktan sonra bu hastalar gözden geçirildiğinde, sıklıkla dismenore gibi bazı semptomların var olduğu görülecektir. Bu olgularda cerrahi tedavi tartışılmalı, dikkatli bir araştırma ve multidisipliner cerrahi yaklaşımla hastaya gerekli bilgiler verilmelidir. Medikal tedavinin, infertilite sonuçları üzerinde değil ağrı (tanım olarak asemptomatik hastalar sınıfına girmemektedir) üzerinde etkisi olduğundan, medikal tedavinin bu olgularda yeri yoktur. Yukarıda belirtildiği gibi sadece IVF'e hazırlama açısından düşünülebilir.

Son olarak, endometriozis olan hastalarda endometriozisin tedavi edilmesi kadar fertilitenin korunmasının da önemli olduğunun da altını çizmek gerekir. Endometriozisin doğası gereği giderek daha ağır seyretme eğiliminde olduğu, asemptomatik olan nullipar hastaların gelecekte gebe kalmak isteyecekleri hesaba katılarak tedavi uygulanmalıdır.

Daha önce belirtilen karar algoritması IVF uygulaması haricinde aynıdır. Endoskopik olarak tanı koyulan bir hastada rekürrensi önlemek amacıyla, gebe kalmak isteyenlere kadar progesteron gibi medikal bir tedavi uygulanmalıdır. Danışmanlık verilirken, hastalara rekürrens ve kar-zarar dengesi ile ilgili bilgi verilmeli, mümkünse en kısa sürede gebe kalmaları belirtilmelidir.

## SONUÇ

Asemptomatik endometriozis, infertil hastalarda sık karşılaşılan bir durumdur. Çeşitli tanı yöntemleri olmasına rağmen, kesin tanı endoskopi ile konulur. Tedavi sonrasında fertilitenin sürdürülmesi tartışmalıdır ancak yakın zamanda yapılan yayınlarda bu hastaların tedavi edilmesinin daha yararlı olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır. Hastalık fertiloskopi veya laparoskopi ile görüntülediğinde tanı daha kesindir. Derin endometriozis bulunan asemptomatik infertilite hastalarında, cerrahi ve IVF tedavi seçenekleri tartışılmalı ve hasta ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Sıklıkla, önce cerrahi, sonrasında IVF yapılmasıyla hastalarda gebelik elde edilmektedir.

## Kaynaklar

- 1.Allaire C. Endometriosis and infertility: A review. *Reprod Med* 2006;51(3):164-68.
- 2.Antoine JM. Mémoire académie de chirurgie. 2004;3(1): 14-16.
- 3.Gordts S, Campo R, Rombauts L, Brosens I. Transvaginal hydrolaparoscopy as an out patient procedure for infertility investigation. *Hum Reprod* 1998;13:99-103.
- 4.Gordts S, Watrelot A, Campo R, Brosens I. Risk and outcome of bowel injury during transvaginal pelvic endoscopy. *Fertil Steril* 2001;76:1238-41.
- 5.Grappo Italiano per la Studio dell'Endometriosis Ablation of lesions or not in minimally-mild endometriosis in infertile women: A randomized trial. *Hum Reprod* 119; 14:1332-34.
- 6.Konninckx P, Meuleman C, Diemeyere S. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991;55:759-65.
- 7.Mahmood TA, Templeton A. The impact of treatment on the natural history of endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5: 965-70.
- 8.Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile woman with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997;24:337, 217-22.
- 9.Meuleman C, Vandenabeele B, Fleuwers S, Spiessens C, Timmerman D, D'Hooghe T. High prevalence of endometriosis in infertile women with normal ovulation and normospermic partners. *Fertil Steril* 2008, 4 Epub ahead of print.
- 10.Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence based treatments. *Ann NY Acad Sci* 2008;1127:92-100.
- 11.Pellicano M, Catena U, Di Zorio P, Simonelli V, Sorrentino F, Stella N, Bonifacio M, Crillo D, Nappi C. Diagnostic and operative fertilloscopy. *Minerva Gynecol* 2007;59:175-81.
- 12.Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9(2): 243-55.
- 13.Tanahatoc S, Lambalk C, McDonnell J, Dekker J, Mijatovic V, Hompes P. Diagnostic laparoscopy is needed after abnormal Hysterosalpingography to prevent over-treatment with IVF. *Reprod Biomed Online* 2008;16:410-15.
- 14.Wardle PG, Hull MG. Is endometriosis a disease ? *Baillieres Clin Obstet Gynecol* 1993;7:673-85.
- 15.Watrelot A, Dreyfus JM, Andine JP. Evaluation of the performance of Fertilloscopy in 160 consecutive infertile patients with no obvious pathology. *Hum Reprod* 1999;14: 707-11.
- 16.Watrelot A, Gordts S, Andine JP, Brosens I. Une nouvelle approche diagnostique: La Fertilloscopie. *Endomag* 1997; 21: 7-8.
- 17.Watrelot A, Nisolle M, Hocke C, et al. Is laparoscopy still the gold standard in infertility assessment? A comparison of Fertilloscopy versus laparoscopy in infertility. *Hum Reprod* 2003;18:834-39.
- 18.Watrelot A. Place of transvaginale fertilloscopy in the management of tubal factor disease. *RBMonline* 2007;15(4): 389-95.

# Bölüm 16

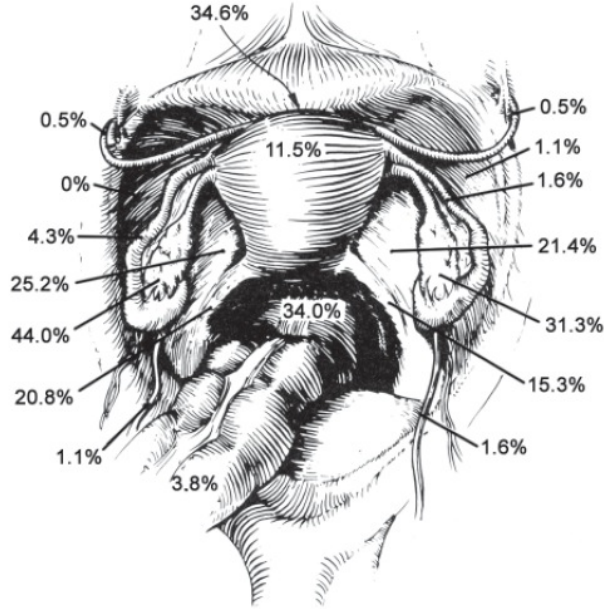
## Endometriozis ve İnfertilite: Hiçbirşey Hakkında Çok Gürültü?

Çeviri: Hakan İlhan, Engin Oral

### GİRİŞ

Endometriozis infertiliteye neden olur mu? Uzun bir klinik deneyim ve deneysel araştırma geçmişine rağmen endometriozisin patogenezi ve yönetimi hala pek çok belirsizliğe sahiptir.<sup>1-3</sup> Adezyonlara bağlı belirgin anatomik distorsiyon veya tubal oklüzyon olan olgular haricinde, endometriozisin tam olarak hangi mekanizma ile subfertiliteye neden olduğunun hala belirlenmesi gerekmektedir ama muhtemelen sitokinler tarafından oluşturulan pelvisteki lokal enflamasyon ve değişmiş immun cevabın bir sonucudur.<sup>4</sup> Endometriozisi olan tüm kadınların infertilite problemi yaşamadığı gerçeği ve infertilitesi olan kadınların %50 kadarında endometriozis tanısının konulması, endometriozisli kadınlarda infertilite gelişiminde rol alan mekanizmaların karmaşıklığını vurgulamaktadır.<sup>5</sup> Endometriozis çeşitli anatomik varyasyonlarda ortaya çıkabilir (**Şekil 16-1**).<sup>6</sup> Pelvik anatominin bozulması, fallop tüplerinin distorsiyonu ve endometriomalar ile over dokusunun tahribatı, basitçe mekanik infertilite ile sonuçlanabilir (**Tablo 16-1**).<sup>7</sup> Ancak, minimal endometriozisin infertiliteye neden olup olmadığı tartışmalıdır (**Tablo 16-2**).<sup>2,7</sup>

Bu bölümde, endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki ciddi olarak incelenmiştir. Endometriozis ve infertilite arasındaki ilişkinin lehindeki ve aleyhindeki klinik kanıtlar sunulmuştur. Endometriozisin infertiliteye neden olabileceği mekanizmalar tartışılacaktır. Temel bilim araştırmalarına dayanılarak, endometriozis ilişkili infertilitenin patofizyolojisine ışık tutabilecek indirekt kanıtlar gözden geçirilecektir. Yardımlı üreme ve oosit donasyon programlarından elde edilen veriler, endometriozis hastalarında folliküler çevrenin endometrial reseptiviteye olan rölatif katkısını aydınlatılabilir.



**ŞEKİL 16-1:** 182 infertil hastada laparoskopide bulunan endometriyotik implantların dağılımı. Sayılar, o bölgede implantı olan tüm hastaların oranını temsil etmektedir. Jenkins S, Olive DL, Haney AF (1986 izni ile çoğaltılmıştır).

**Tablo 16-1:** Orta-şiddetli endometriozis hastalarında pelvik faktörler ve infertilite\*

- Pelvik yapının distorsiyonuyla birlikte olan adezyonlar oositlerin salınımını ve bu oositlerin tubal tutulumunu engeller
- Fimbriyal distorsiyon veya hatta oklüzyon oluşabilir
- Eğer tüpün distal ucu hasar görürse hidrosalpenks oluşabilir
- Tubal daralma ve tıkanıklık
- Proksimal tubal tıkanıklık

\*Botros Rizk ve Hossam Abdalla (Eds): Endometriosis, 2nd Edition. Oxford, UK: Health Press 2003: s. 38'den izin ile çoğaltılmıştır.

**Tablo 16-2: Orta-şiddetli endometriyozis hastalarında infertilitenin muhtemel mekanizmaları\***

**Peritoneal sıvıdaki değişiklikler**

- Hacim artışı
- Azalmış sperm motilitesi ve bağlanması
- İnterlökünlerin ve tümör nekrozis faktörün varlığı
- Artmış prostaglandin seviyeleri
- Artmış makrofaj sayısı

**Ötopik endometrium anormallikleri**

**Myometrial ve peristalzi anormallikleri**

**Foliküler çevre ve embriyo kalitesi**

- Artmış progesteron ve interlökün-6
- Azalmış vasküler endotelial büyüme faktörü

**Ovulasyon bozuklukları**

- Anovulasyon
- Hiperprolaktinemi
- Anormal folliküler oluşum
- Prematür folliküler rüptür
- Lüteinize rüptüre olmamış folliküller
- Lüteal faz defekti

**Pelvik ağrı**

**İmmünolojik anormallikler**

- T-lenfositler
- Antijen-spesifik B-lenfosit aktivasyonu
- Non-spesifik B-lenfosit aktivasyonu
- Anti-endometriyal antikolar

**Spontan abortus**

**İmplantasyon bozuklukları**

\*Botros Rizk ve Hossam Abdalla (Eds): Endometriosis, 2nd Edition. Oxford, UK: Health Press 2003: s. 34'den izin ile çoğaltılmıştır.

**Endometriozis ve Klinik İnfertilite Arasında Bir İlişki Var mıdır?**

Üreme araştırmacıları, endometriozisin infertiliteye neden olabileceği konusunda farklı görüşlere sahiptirler.<sup>7,8</sup>

**Evet, Bir İlişki Vardır**

Garcia-Velasco ve arkadaşları, endometriozisi olan kadınlarda aylık fekundite hızını (MFR) ve bekleme tedavisini dikkatlice çalışmışlardır.<sup>2</sup> Bu kadınlarda MFR %8 kadar düşük tanımlanmıştır.<sup>9,10</sup> İspanya'dan bir çalışmada, minimal endometriozisli kadınların MFR'si minimal %6 ve 12 ayın sonunda kümülatif gebelik oranı %47 idi.<sup>11</sup> Kanada çalışmasında, minimal ve hafif endometriozisi olan kadınlarda laparoskopik girişimin faydasını değerlendirdiler (ENDOCAN) ve %2.5'lük daha da düşük bir MFR gözlemlendi.<sup>12,13</sup> Hastalığın şiddeti ve MFR arasında sıkı bir korelasyon izlenebilir, hafif, orta ve şiddetli endometriozisli kadınlarda MFR sırasıyla %8.7, 3.2 ve 0 idi. Babun modelinde MFR, normal pelvisi olan babunlardaki %24'den, eğer minimal endometriozis gelişirse %18'e düşmektedir ve hatta, eğer hastalığın hafif, orta veya şiddetli formları mevcutsa daha da düşüktür.<sup>14</sup>

Laparoskopik cerrahlar her zaman, infertilite hastaları ile karşılaştırıldığında laparoskopik sterilizasyon yapılan hastalarda endometriozisin çok daha nadiren bulunduğunu gözlemlemişlerdir (**Tablo 16-3'den 16-7'ye**).<sup>3</sup> Donör ile yapay inseminasyon tedavisi uygulanan çiftlerde, eğer dişi partnerin pelvik endometriozisi varsa gebelik oranı daha düşüktür (**Tablo 16-8 ile 16-9**).<sup>3</sup> Endometriozisi olan kadınlarda medikal tedavi gebelik sonucunu etkilemezken, konservatif laparoskopik yönetim gebelik oranını artırır.<sup>15,16</sup> Dünya literatürünün bir meta analizine dayanarak Adamson ve Pasta (1994), laparoskopi veya laparotomi ile cerrahi

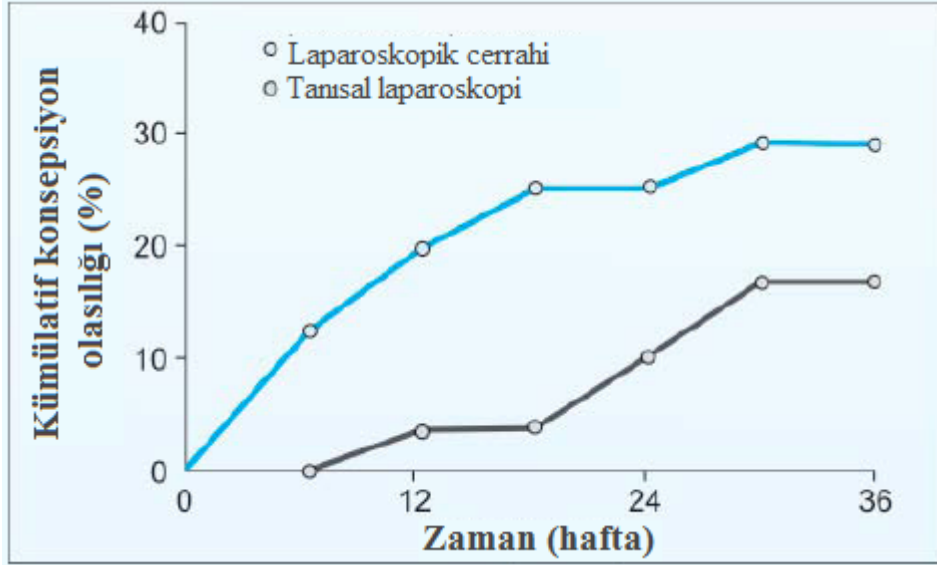
tedavinin gebelik oranını arttırdığı, oysa medikal tedavinin arttırmadığı sonucuna vardılar (**Şekil 16-2**).<sup>17</sup> Collins literatürü oldukça detaylı şekilde gözden geçirmiş ve kohort çalışmalarla birlikte Kanada endometriozis çalışmasından (ENDOCAN)<sup>12</sup>, endometriozisi olan kadınlarda cerrahi tedavinin gebelik olasılığını arttırdığı sonucuna varmıştır.<sup>18</sup>

**Tablo 16-3: Öncesinde fertil olan hastalara sterilizasyon esnasında endometriozis prevalansı, 1970-1987**

<i>Referans</i>	<i>N</i>	<i>N(% Endo var</i>	<i>Min/Hafif</i>	<i>Orta/Şiddetli</i>	<i>Histolojik doğrulama</i>
Hasson, 1976	296	4(1.5)	—	—	Yok
Drake ve Grunert, 1980	43	2(5)	—	—	Yok
Strathy, ve ark., 1982	200	4(2)	4	0	Yok
Liu ve Hitchcock, 1986	74	32(43)	32	0	Yok
Moen, 1987	108	19(18)	15	4	Yok
Ara toplam 1976-1987	721	61(8)	51/54(%93)	4/55(%7)	

### **Hayır, Bir İlişki Yoktur**

Dünya Endometriozis Kongresi sırasında Evers ve Dunselman, düşünmeye teşvik eden bir tartışmada, endometriozisin bir hastalık olmadığını ama bir epifenomen olduğunu savunmuşlardır.<sup>19</sup> İlk argümanları, endometriozisin subfertil kadınlarda daha sık olmadığıdır. İkinci argümanları, endometriozis hastalarının daha düşük fekundite hızlarına sahip olmadıklarıdır ve son olarak da; tedavi gebelik oranını arttırmaz. Endometriozisi olmayan hastalardaki normal görünen peritondan rastgele alınan biyopsilerin %6-12'sinin histolojik olarak endometriozis gösterdiğini belirten çalışmayı dikkatlice analiz ettiler. Eğer tüm hastalardan, her hasta için birkaç biyopsi alınmış olsaydı insidansın neredeyse %100'e artmış olacağı hipotezini öne sürdüler. İkinci konuda, endometriozisde tedavisiz gebelik oranını belirlemenin en iyi yolunun, fertil normal kadınlar ile tedavi edilmemiş hafif endometriozisi olan hastaların gebelik oranlarının karşılaştırılması olacağını teorik olarak öne sürdüler. Bu mümkün olmadığı için, Evers ve Dunselman açıklanamayan infertilitesi olan 2026 hastanın gebelik oranını, endometriozis tedavisi üzerine yapılmış randomize kontrollü çalışmaların kontrol grubundaki endometriozisli hastalar ile karşılaştırmışlardır. Gebelik oranlarının çok benzer olduğunu bulmuşlardır (%33'e karşın %28). Donör ile yapay inseminasyon uygulanan endometriozisli kadınların yayınlanmış çalışmalardaki oranı, laparoskopik olarak endometriozis bulgusu olmayan kadınları ile karşılaştırılabilir (%64'e karşın %51). Endometriozis için medikal tedavi hakkındaki beş randomize çalışmanın gebelik oranında bir etki gösteremediğini de savundular. Kanada Endometriozis Çalışmasının, minimal ve hafif endometriozisin cerrahi tedavisi sonrasında gebelik oranında bir artış gösterdiğini kabul ettiler; ancak, tedavi etkisi orta düzeydeydi (**Şekil 16-3**).<sup>12</sup> Grunert ve Franklin literatürü hassas bir şekilde değerlendirmişlerdir ve endometriozis ile infertilite arasında tartışmasız bir ilişki kuramamışlardır.<sup>20</sup>



**ŞEKİL 16-3:** Endometriozisli kadınlarda, laparotomi sonrası 36 hafta içinde, 20. haftanın ilerisine taşınan bir gebeliğin kümülatif olasılığı. Marcoux S, Maheux R, Berube S (1997)'nin izni ile kullanılmıştır.

**Tablo 16-4: Endometriozis prevalansı, 1988-2000**

Referans	N	N(%) Endo var	Min/hafif	Orta/Şiddetli	Histolojik doğrulama
Kirshon ve ark., 1989	566	42(7.5)	28	4	Yok
Wheeler, 1989	3060	49(1.6)	—	—	Yok
Trimbos ve ark., 1990	200	5(2.5)	1	4	Yok
Moen ve Muus, 1991	107	24(22)	23	1	Var
Mahmood ve Templeton, 1991	598	37(6)	30	7	Yok
Rawson, 1991	8	4(50)	—	—	Yok
Sangi-Haghpeykar ve Poindexter, 1995	3384	126(3.7)	121	5	Yok
Balash ve ark., 1996	30	13(43)	13	—	Yok
Ara toplam 1988-2000	7953	300(4)	216/239 (%91)	21/239 (%9)	
Toplam	8674	361 (4)	267/292 (%91)	25/292 (%9)	

**Tablo 16-5: İnfertil hastalarda endometriozis prevalansı, 1970-1987**

<i>Referans</i>	<i>Toplam N</i>	<i>N (%)endometriozisi olan</i>
Peterson ve Behrman, 1970	204	70 (33)
Duignan ve ark, 1972	675	52 (8)
Liston ve ark, 1972	312	28 (8)
Pent, 1972	22	1 (5)
Goldenberg ve Magendatz, 1976	112	29 (26)
Hasson, 1976	66	15 (23)
Cohen, 1976	1380	320 (23)
Musich ve Behrman, 1982	182	63 (35)
Strathy ve ark, 1982	100	19 (19)
Nordenskjold ve Ahlgren, 1983	433	69 (16)
Chang ve ark, 1987	2053	44 (2)
Ara Toplam 1970-1987	5539	707 (13)

### **Endometriozis Hastalarında İnfertilitenin Patofizyolojisi**

Rizk ve Abdalla, endometriozis hastalarındaki infertilitenin patofizyolojisini araştırmışlardır. (Tablo 16-2).<sup>17</sup>

#### **Peritoneal Sıvı Anormallikleri**

##### ***Peritoneal Sıvının Hücresel Bileşenleri; Makrofajlar ve Lenfositler***

Badawy ve arkadaşları, endometriozisi olan ve olmayan 102 infertil kadında, peritoneal sıvıdaki hücresel bileşenleri incelemişlerdir.<sup>21</sup> Wright's-Giemsa ve Papanicolaou boyaları kullanmışlardır ve aynı zamanda asit fosfataz, prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ve  $PGE_2$  ve kompleman bileşenleri  $C_{3c}$  ve  $C_4$  analiziyle de bu hücrelerin sekretuar aktivitelerini indirekt olarak değerlendirmişlerdir. Badawy'in sonuçları, endometriozis hastalarının peritoneal sıvısında makrofajların ve lenfositlerin dominant hücreler olduklarını göstermiştir. Endometriozisi olmayan kontrol deneklerle karşılaştırıldığında, endometriozisi olan hastalarda bu hücreler anlamlı olarak artmıştır. Endometriozis ile peritoneal sıvıda asit fosfataz, prostaglandin  $F_{2\alpha}$  ve  $PGE_2$  ve kompleman bileşenleri  $C_{3c}$  ve  $C_4$  anlamlı artmıştır. Bu hücresel değişiklikler ve bunların peritoneal sıvıdaki aktivasyonları, endometriozis ile ilişkili infertiliteyi açıklayabilir.<sup>21</sup>

#### **Embriyo Gelişimi**

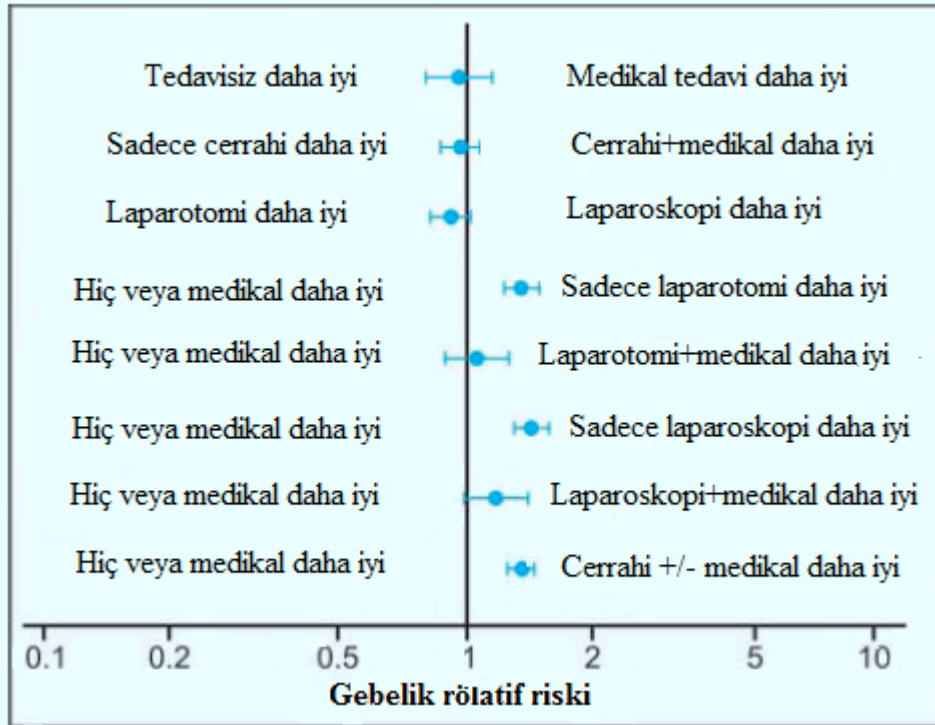
Departmanımızda yapılan araştırma, endometriozisi olan kadınların peritoneal sıvısının, iki hücre fare embriyosunun gelişimini engellediğini göstermiştir.<sup>8,22</sup> Prough ve arkadaşları, endometriozisli hastaların peritoneal sıvısından, vasat (medyum) katkısı olarak kullanılan, beş moleküler ağırlık fraksiyonunun etkisini, normal kontroller ile karşılaştırarak çalışmışlardır. Endometriozisli hastalardaki incelenen tüm fraksiyonların, fare embriyo büyümesini normal kontrollerden daha fazla oranda engellediğini gözlemlemişlerdir. İlginç olarak, 100,000 Dalton'dan daha büyük MW fraksiyonları, 1000,000 Dalton'dan daha küçük olan fraksiyonlara göre embriyo gelişiminde daha fazla bir inhibisyon yapmışlardır. Yazarlar, fare embriyo



gelişiminde inhibitör olan 100,000 Daltondan daha büyük bir hümöral faktörün varlığını öne sürmüşlerdir.<sup>22</sup>

### **Sperm Motilitesi ve Bağlanması**

Endometriozisi olan kadınlardan alınan peritoneal sıvı, sperm motilitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Spermin zona pellusidaya bağlanmasının azalmış olduğu *in vitro* olarak gösterilmiştir.



**ŞEKİL 16-2:** Endometriozis tedavisinin kombine Mantel-Haenszel meta-analiz değerlerinin özeti. Adamson ve Pasta (1994)'nın izni ile kullanılmıştır.

<b>Tablo 16-6: İnfertil hastalarda endometriozis prevalansı, 1988-2000</b>		
<i>Referans</i>	<i>Toplam N</i>	<i>N (%)endometriozisi olan</i>
Mahmood ve Templeton, 1989	490	101
Koninckx ve ark, 1991	416	283 (68)
Mahmood ve Templeton, 1991	654	133 (21)
Gruppo Italiano, 1996	660	195 (30)
Balasch ve ark, 1996	52	26 (50)
Corson ve ark, 2000	100	43 (43)
Ara Toplam	2372	781 (33)
Toplam	7911	1068 (13.5)

Tablo 16-7: İnfertil ve fertil kadınlarda hastalığın evresine göre endometriozis prevalansı				
Fertilite Durumu	Sayı	Endometriozis	Minimal-Hafif	Orta-Şiddetli
Önceden fertil	7953	300 (%4)	216 (%91)	21 (9)
İnfertil	2372	781 (%33)	463 (%58)	215 (%32)
P değeri	P < 0.0001		P < 0.0001	

**Tablo 16-8: Minimal-hafif endometriozisi olan kadınlarda ve açıklanamayan infertilitesi olan kadınlarda intrauterin inseminasyon sonrasındaki siklus başına siklus fekundite oranı ve implantasyon oranı**

Oran	Referans	Minimal-Hafif Endometriozis	Açıklanamayan İnfertilite	P Değeri
Siklus fekundite oranı	Omland ve ark, 1998	8/49 (%16)	40/119 (%34)	<0.05
	Nuojua-Huttunen ve ark, 1999	9/138 (%6)	63/413 (%15)	0.05
İmplantasyon oranı	Omland ve ark, 1998	9/49 (%18)	52/119 (%44)	<0.05

**Tablo 16-9: Minimal-hafif endometriozisi olan kadınlarda ve normal pelvisi olan kadınlarda donör inseminasyonu sonrasındaki siklus fekundite oranı ve kümülatif gebelik oranı**

Oran	Referans	Minimal-Hafif Endometriozis	Açıklanamayan İnfertilite	P Değeri
Siklus fekundite oranı	Hammond ve ark, 1986	9/218 (%4)	38/196 (%20)	<0.05
	Toma ve ark, 1992	5/86	29/212 %14 (%95CI, %8-20)	
	Jansen ve ark, 1986	2/56 (%4)	%12 (46/380)	<0.05
6 siklus sonunda Kümülatif Gebelik oranı	Hammond ve ark, 1986	%20	%55	
	Toma ve ark, 1992	%38	%80	

#### **Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) ve İnterlökinler**

ve arkadaşları, interlökinlerin insan üremesindeki rolünü ayrıntılı bir biçimde gözden geçirmişlerdir.<sup>23</sup> Endometriozis hastalarının peritoneal sıvısındaki VEGF, interlökinler ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), sperm motilitesini ve fonksiyonunu, oosit fertilizasyonunu ve embriyo gelişimini inhibe etmektedir. Etkilenmemiş kadınlardan alınan hücreler ile karşılaştırıldığında, endometriozisi olan kadınlardan alınan granüloza hücreleri daha düşük VEGF düzeyleri ve farksız IL-6 düzeyleri sergilemektedirler.<sup>23,24</sup> Vasküler endotelial büyüme faktörü, artmış anjiogenez nedeniyle oosit gelişiminde önemlidir, ki bu da, şiddetli endometriozis

hastalarının oosit matürasyonlarının tehlikede olduğunu düşündürmektedir.<sup>25</sup> Bu, orta ile şiddetli endometriozis hastalarındaki azalmış over rezervini açıklayabilir.<sup>26</sup>

#### **Prostaglandin Seviyeleri**

Endometriozis hastalarının peritoneal sıvısındaki artmış prostaglandin düzeyleri, infertilitenin bir başka olası açıklamasıdır.<sup>21</sup>

Prostaglandinler, tubal motiliteyi ve oositlerin toplanmasını değiştirirler ve luteinize olmuş rüptür-olmamış follikül sendromuna ve korpus luteum defektlerine yol açabilirler.

#### **Sıvı Hacminde Artış**

Ultrasonda ve laparoskopide, endometriozisi olan hastaların pelvislerinde daha fazla serbest sıvı vardır.<sup>7,8</sup> Birkaç çalışmada pelvik endometriozisi olan kadınların peritoneal sıvı hacminde bir artış olduğu doğrulandıysa da, sıvı hacimleri ve fertilité sonuçları arasındaki korelasyon benzer şekilde bir tutarlılık göstermemiştir.<sup>21</sup>

#### **Ötopik Endometrium Anormallikleri**

Endometriozisi olan kadınların ötopik endometriumundaki biyokimyasal anormallikler arasında değişmiş lokal immün hücre popülasyonu, proenflamatuar kemotaktik sitokinlerin anormal ekspresyonu, farklılaştırıcı belirteçlerin bozulmuş ekspresyonu ve değişmiş lokal steroid biyosentez ve metabolizması yer alır.<sup>7,8</sup> Endometriozis tanısında invaziv olmayan bir metod bulma umuduyla, endometriozisli hastaların endometriumundaki aromataz p450 mRNA ekspresyonu yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Ancak, Belçika'dan yeni bir çalışma, aromataz p450 mRNA'nın spesifik bir belirteç olmadığını öne sürmüştür.<sup>27</sup> Kao ve ark, mikroarray analiziyle global gen ekspresyon yaklaşımı kullanarak, endometriozisi olanlara karşın olmayan kadınların ötopik endometriumlarında implantasyon penceresi sırasında 100'de fazla anormal düzenlenmiş gen tespit etmişlerdir.<sup>28</sup> Bu anormal düzenlenmiş genler, bu hastalığa sahip kadınlardaki implantasyon başarısızlığına, embriyonik bağlanma, yaşama ve embriyo-desidua sinyalizasyonu seviyesinde katkıda bulunabilir.<sup>28</sup> Bu değişiklikler hücre adezyon moleküllerini, endometrial epitelial salgılanan proteinleri, taşıyıcıları ve immün modülatörleri etkilemektedir.<sup>5</sup>

#### **Myometrial Yapı ve Peristalsiz Anormallikleri**

Adenomyozis varlığı, uterin hiperperistalsiz ve disperistalsize neden olabilir ki bu, endometriozis ilişkili infertilitesi olan hastalarda hızlı sperm transportunu ve implantasyonu olumsuz etkileyebilir. Garcia-Velasco ve ark (2009), uterin kas sisteminin ve uterusun disfonksiyonel hareketlerinin görüntülenmesinde, transvaginal ultrasonografi ve 3D görüntüleme kullanımını göstermişlerdir.<sup>29,30</sup>

#### **Foliküler Çevre ve Embriyo Kalitesi**

Rizk (2002), pelvik endometriozis hastalarındaki YÜT sonuçlarını incelemiştir.<sup>31</sup> Endometriozis ile ilişkili infertilitede oositler ve mikrofolliküler çevreye karşılık endometriumun rolünü anlamada, IVF ve oosit donasyon programlarının analizleri çok faydalı olmuştur.<sup>8</sup> Granüloza hücre steroidogenez düzeylerinde azalma gösterilmiştir<sup>32</sup> ki, böylelikle de bunun azalmış oosit matürasyonuna ve dolayısıyla da azalmış over rezervine katkısı olmaktadır.<sup>5,32</sup>

#### **Ovülasyon Bozuklukları**

Rizk ve Abdalla, endometriozisli infertil hastalarda muhtemelen karşılaşılabilecek ovülasyon bozukluklarını incelemiştir (Tablo 16-2).<sup>7</sup>

#### **Anovülasyon**

*Anovülasyon*, endometriozisi olan hastaların %15-25'inde oluşabilir. Hastalığın medikal tedavisinin, ovülasyon indüksiyonu ile kombine edilmesi gebelik oranını artırıyor gibi görünmektedir.<sup>33</sup>

#### **Hiperprolaktinemi**

*Hiperprolaktinemi*, birkaç çalışmada değişik endometriozis evrelerinde olan hastalarda gözlemlenmiştir. İki durum basitçe bir arada bulunuyor olabilir ve sebepsel bir ilişkiyi gösterebilecek yeterli kanıt yoktur.

#### **Anormal Folliküler Dinamikler**

Başlıca follikül gelişimindeki anormal hızlar ve prematür folliküler rüptür şeklindeki *anormal folliküler dinamikler*, endometriozisli hastalarda daha sıktır. Oosit matürasyonu ve ovülasyonda asenkroniye yol açan gecikmiş folliküler gelişimin etkisi de yine gözlemlenmiştir.<sup>34</sup>

#### **Lüteinize-olmuş Rüptür-olmamış Follikül Sendromu**

*Lüteinize-olmuş rüptür-olmamış follikül sendromu*, cerrahi olarak indüklenmiş perioveryan endometriyotik adezyonları olan maymunlarda tanımlanmıştır. Ultrason çalışmaları, endometriozis hastalarında bu sendromda tutarlı bir artış insidansı gösterememiştir.<sup>8</sup>

### **Luteal Faz Defekti**

Faz-dışı endometrial gelişim veya endometrial gland ve stromanın asenkron gelişimi ile tespit edilen *luteal faz defekti (LPD)*, anormal folliküler gelişimin, progesteronun yetersiz üretiminin veya endometriumun progesterona yanıt eksikliğinin bir sonucu olabilir.<sup>8</sup> Endometriozis hastalarındaki hormonal anormallikler, progesteron düzeylerine önemli bir vurgu yapılarak, çok iyi belgelenmiştir.

### **İmmünolojik Anormallikler**

Büyüme faktörleri, hormonlar, ve sitokinler gibi peritoneal sıvının (PF) bir takım öğelerinin, hastalığın olmadığı kadınlar ile karşılaştırıldığında, endometriozisli kadınlarda değişik seviyelerde bulunduğu bilinmektedir.<sup>5</sup> Peritoneal çevredeki bu değişiklikler sperm motilitesini, oosit matürasyonunu, fertilizasyonu, embriyonun yaşayabilmesini ve tubal fonksiyonu (Demowski tarafından yazılan endometriozisin immünolojisi bölümüne bakınız) etkileyebilir. Hill (1997), endometriozis hastalarındaki immünolojik anormalliklerin bir gerçek mi, bir artefakt mı yoksa bir epifenomen mi olduğunu tartışmıştır.<sup>35</sup>

### **Hücrel İmmünolojik Faktörler**

Endometriozis, otolog endometriumun transplantasyonunu içerdiği ve T-lenfositler de homografların rejeksiyonuyla ilişkili olduğu için, endometriozisde T-lenfosit foksiyonundaki değişikliklerden eskiden beri şüphelenilmiştir. Kanda ve peritoneal sıvıda, artmış T-hücre ve B-hücre sayısı ve daha yüksek CD4:CD8 oranları da bildirilmiştir.

Oosterlyncck ve arkadaşları, endometriozisli kadınlardaki azalmış sellüler immünitede natürel killer hücrelerin rolünü araştırmışlardır.<sup>36</sup> Belçikadaki Leuven Üniversitesinde 34 kadını, infertilite veya ağrı için lazer laparoskopi öncesinde prospektif olarak çalışmışlardır. Otolog endometrial hücrelere karşı NK aktivite ve sitotoksitesi, endometriozisli kadınlarda azalmıştı ve bu, hastalığın şiddeti ile korelasyon göstermiştir. Belçikalı araştırmacılar, endometriozisi olan kadınlardaki endometrial hücrelere karşı azalmış sitotoksitenin, başlıca NK aktivitesindeki bir defekt sonucu olduğunu ve kısmen de endometriumun bir rezistansına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>36</sup>

### **Hümmoral İmmünolojik Faktörler**

Kesin mekanizması belirsiz olmakla birlikte, poliklonal B-lenfosit aktivasyonu ile karakterize bir otoimmün sendrom, infertilitenin sebebi olarak öne sürülmüştür.

Endometriozisli kadınların serumlarında, endometrial hücre antijenlerine karşı yönlendirilmiş antikorlar bildirilmiştir ama bunların neden buldukları tartışmalıdır. Çok geniş bir pelvik patoloji yelpazesinde de kadınlarda, anti-endometrial antikorlar bulunmuştur.

### **Spontan Abortus**

Endometriozisli kadınlarda spontan abortusun daha sık olduğunu pek çok klinisyen gözlemlemiştir. Dahası, endometriozisin tedavisi spontan abortus oluşumunu azaltır.

### **İmplantasyon**

Başarılı implantasyon, blastosist evresindeki fonksiyonel normal bir embriyoyu ve reseptif bir endometriumu gerektirir. İntegrinler (örn.  $\alpha\beta3$ ), matriks metalloproteinazlar (örn. MMP-7 ve -11), transkripsiyon faktörleri (örn. hepatosit nüklear faktör), endometrial kanama faktörü (ebaf), steroid hormon metabolizmasında rol alan enzimler (örn. aromataz, 17 $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz), lösemi inhibitör faktör (LIF), Hox genleri, ve progesteron reseptör izoformları gibi çeşitli genler, implantasyon penceresi sırasında ve siklusun diğer zamanlarında, endometriozisi olan kadınlarda, olmayanlara göre anormal eksprese edilmektedirler.<sup>1,37</sup> İntegrinler, hücre adezyon molekülleridir. Uterustaki embriyo implantasyon kaskadının bir ögesi olan integrin  $\alpha_3\beta_v$ 'nin bir eksikliği, erken-evre endometriozisi olan kadınlarda embriyonun implantasyon olasılığını azaltabilir.<sup>38</sup> Bu, hastalık tedavi edildiği zaman, düzeltilebilir. YÜT yapılan endometriozis hastalarında embriyoların implantasyonu detaylı olarak araştırılmıştır.<sup>31</sup>

### **Pelvik Ağrı**

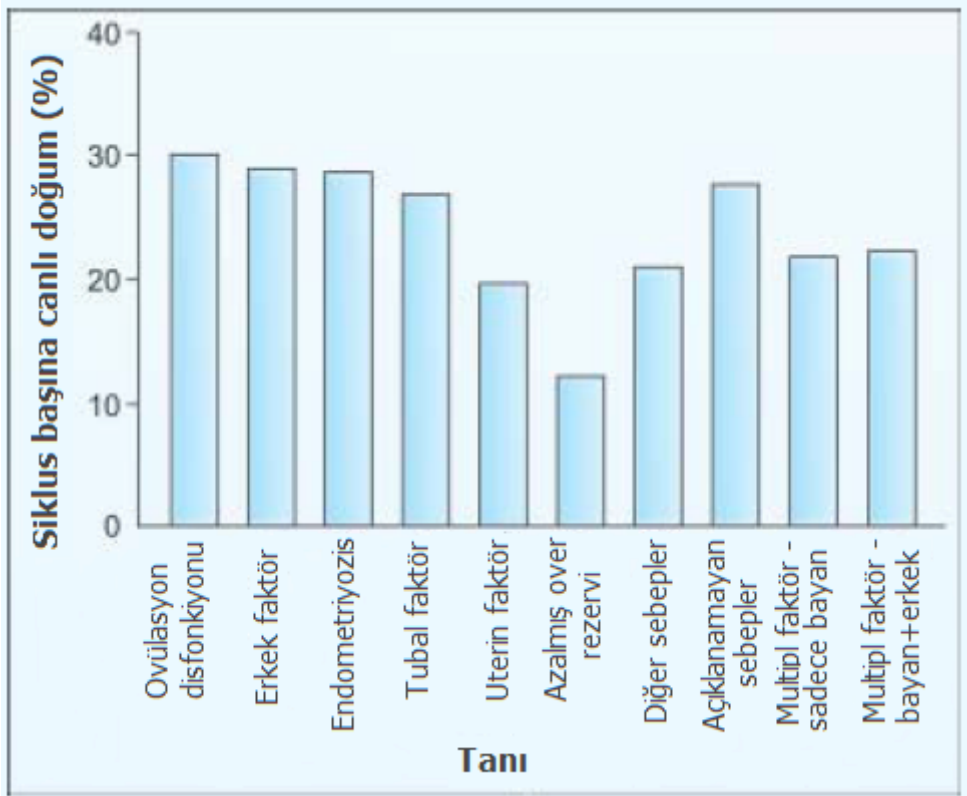
Ağrı, ilişki sıklığında bir azalmaya neden olabilir ve dolayısıyla da gebelik olasılığını azaltabilir.

### Endometriozisli Hastalarda Yardımlı Üreme Teknolojisi

Garcia-Velasco (2008), endometriozisi olan hastalardaki yardımcı üreme teknoloji deneyimlerini çok iyi derlemiştir.<sup>2</sup> Rizk (2002), endometriozisin IVF başarısını etkileyip etkilemediği konusundaki düşünce akımlarında son yirmi yılda değişiklikler olduğunu gözlemiştir.<sup>31, 39-43</sup> 1980'lerin başında, endometriozisin IVF hastalarında gebelik oranını önemli ölçüde azalttığı düşünülüyordu. Bourn Hall and Hallam Medikal Merkezinden bizim verilerimize dayanarak, Tan ve ark (1989) ve Rizk ve ark (1989), endometriozisli hastalar ile tubal faktör infertilitesi olan hastaları karşılaştırdıklarında benzer gebelik oranları buldular.<sup>39-43</sup> 2006 SART verilerinde gösterildiği gibi, diğer infertilite nedenleri ile karşılaştırıldığında endometriozis olgularındaki IVF sonuçları benzerdir. (**Şekil 16-4**)<sup>44</sup> Barnhart ve arkadaşlarının endometriozisi olan hastalardaki YÜT sonuçları üzerine yaptıkları "meta-analiz"<sup>45</sup> IVF sonrası daha düşük başarı oranlarında endometriozisin muhtemel rolünü düşündürmektedir (**Şekil 16-5**).<sup>45</sup>

Toya ve arkadaşları<sup>46</sup>, Japonya'daki Yamagata Üniversitesi tıp fakültesinde IVF yapılan 30 kadında, endometriozisi olan kadınlarda follikülogenezin bozulup bozulmadığını belirlemek için bir çalışma yapmışlardır. Hastalar infertilite nedenlerine göre 4 gruba ayrılmışlardır: tubal faktör (n=7), erkek faktör (n=7), idyopatik (n=7), endometriozis (n=9). 4 grup içinde, granüloza hücrelerindeki apoptoz oranı endometriozisi olan hastalarda en yüksekti. Yazarlar, endometriozisin granüloza hücrelerindeki hücre siklusunu bozduğu şeklinde sonuç bildirdiler. Bu fenomenin follikülogenez üzerinde zararlı etkisi olabilir.

Simon ve arkadaşları, endometriozis ilişkili infertilitenin patogenezinde rol alan faktörler hakkında klinik bilgi elde etme çabası içinde, bir dizi ilginç çalışma yapmışlardır.<sup>47</sup> Bu çalışmalar, problemin embriyoların kalitesinde mi, yoksa endometriumda mı yattığını belirlemek için tasarlanmışlardır. İlk çalışmada yazarlar, tubal infertilitesi olan 78 hastanın 96 IVF siklus sonucunu, endometriozisi olan 59 kadındaki 96 IVF siklus sonucu ile karşılaştırmışlardır (**Tablo 16-10**). Endometriozis hastalarının gebelik oranı/siklus bakımından sonuçları kötüydü (p<0.004) ve bunlarda daha düşük bir gebelik oranı/transfer (p<0.002) ve daha düşük bir implantasyon hızı (p<0.003) vardı. Bu hastalarda embriyo ile endometrium arasındaki diyalog açıkça değişmişti ama bu bozukluktan sorumlu olan faktör başlangıçta bilinmiyordu. Bu noktada yazarlar endometrial çevrenin suçlanabileceğini düşündüler çünkü oosit kalitesiyle ilgili olan iki parametre (grading ve fertilizasyon) endometriozis hastalarında normaldi (**Tablo 16-10**).



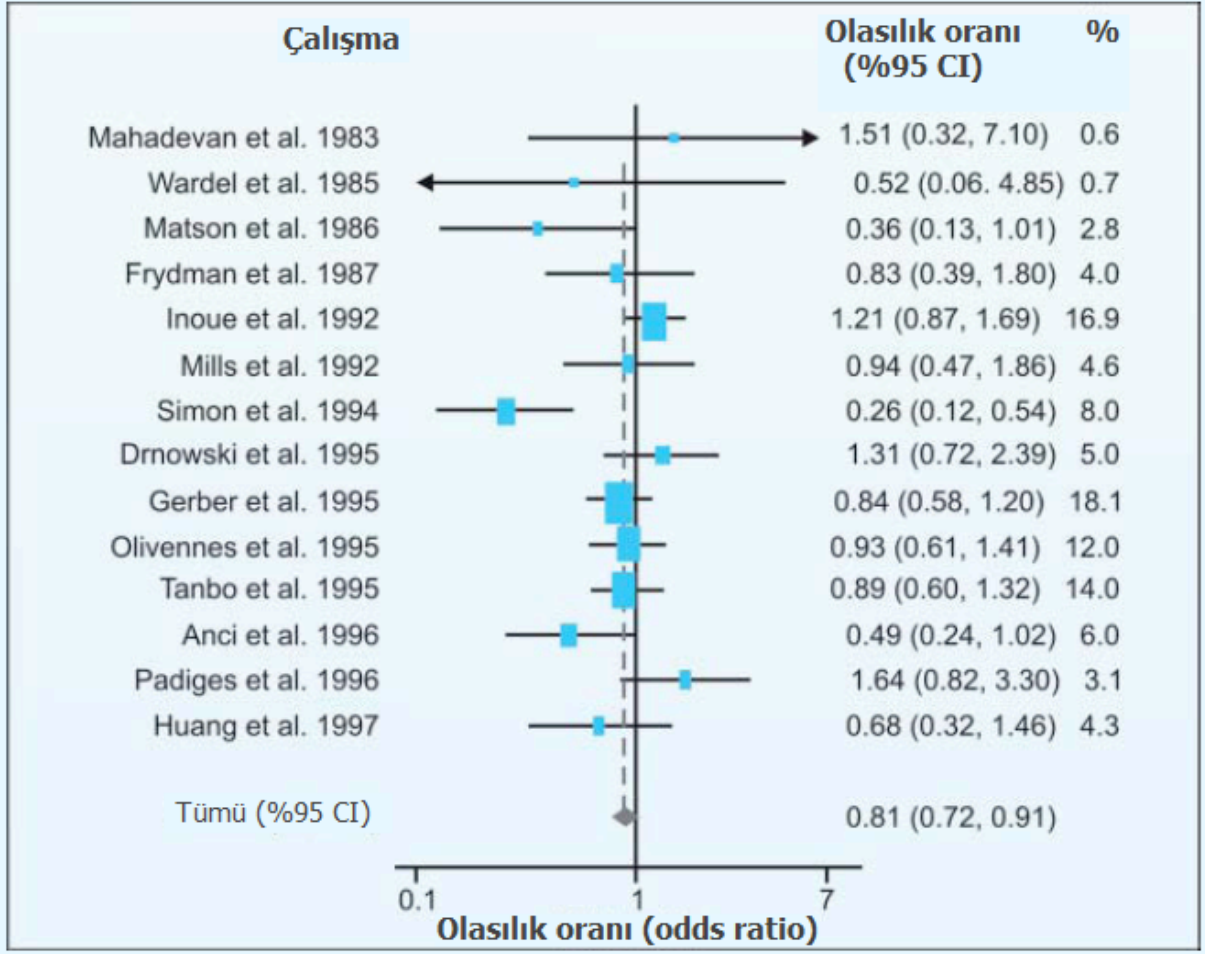
**ŞEKİL 16-4:** Taze, döner-olmayan yumurta veya embriyolar ile yapılan YÜT siklusları sonrasındaki endometriyozisi olan kadınların canlı doğum oranlarının, diğer tanılar ile karşılaştırılması (SART, 2006)

Tablo 16-10: Endometriyozis ve tubal faktör infertilitedeki IVF sonuçları

Tanı	Tubal faktör	Endometriyozis		
		Toplam	I ve II	III ve IV
Siklus sayısı	96	96	14	82
Hasta sayısı	78	59	9	50
Yaş (yıl)	32.2±0.4*	31.9±0.3	32.1±0.9	31.9±0.3
# fertilize olan oositler (%)	12.1±0.7	9.6±0.7	9.6±1.0	9.6±0.7
Tip 1 (%)	61.8	55.7	55.4	57.1
# fertilize olan oositler (%)	57.7±2.9	43.5±3.4	55.6±8.9	54.1±3.7
# transfer siklusları	91	79	12	67
# transfer edilen embriyolar/siklus	3.6±0.1	3.5±0.2	3.6±0.4	3.4±0.2
# transfer edilen tip I	3.0±0.3	2.2±0.2	2.3±0.6	2.2±0.3
# gebelikler/siklus (%)	34/96 (34.4) <sup>b</sup>	12/96 (12.5)	2/14 (14.2)	10/82 (12.1)
# gebelikler/transfer (%)	34/91 (37.3) <sup>c</sup>	12/79 (15.1)	2/12 (16.6)	10/67 (14.9)
İmplantasyon oranı (%)	44/329 (13.4) <sup>d</sup>	16/275 (5.8)	3/43 (6.9)	13/232 (5.6)

Simon ve ark, Hum Reprod 1994;9(4):725-729

\* Değerler ortalama ± SEM <sup>a</sup>p < 0.001, <sup>b</sup>p < 0.0004, <sup>c</sup>p < 0.002, <sup>d</sup>p < 0.003



**ŞEKİL 16-5:** Endometriozis hastalarına karşılık kontrol olarak tubal faktör hastalarındaki gebelik olasılığının düzeltilmemiş meta-analizi. Barnhart ve ark (2002)'den, izin ile kullanılmıştır

İkilemi çözme çabası içinde, alıcının infertilite nedenine göre oosit donasyon sonuçlarını çalıştılar. Oosit alıcıları 3 gruba ayırdı. İlk grup (n=54) prematür over yetmezliği tanısı alan kadınlar; ikinci grup over stimülasyonuna düşük yanıt veren kadınlar (n=77) ve üçüncü grup endometriozisi olan kadınlardı ki, bunlara düşük yanıt nedeniyle oosit donasyonu yapılyordu (n=11). Her gruba benzer sayıda embriyo yerleştirilmişti. Yazarlar, kadın başına ve siklus başına gebelik oranlarında veya implantasyonda, gruplar arasında bir fark bulamadılar (**Tablo 16-11**). Yazarların endometriozis analizine son yaklaşımları, endometriozis de dahil farklı tip infertilitesi olan kadınlardan elde edilen embriyoların implantasyon potansiyelini araştırmaktı (**Tablo 16-12**). Endometriotik overlerden oositleri alan kadınlarda azalmış gebelik oranlarına bir eğilim ve anlamlı daha düşük implantasyon oranları gözlemlendi ( $p < 0.05$ ) (**Tablo 16-12**).

**Tablo 16-11: Alıcının infertilite sebebine göre oosit donasyon sonuçları**

<i>Tanı</i>	<i>Prematür overyan yetmezlik</i>	<i>Düşük Cevap</i>	<i>Endometriozis</i>
# hasta	54	77	10
Yaş (yıl)	34.7±0.7 <sup>b</sup>	37.2±0.5 <sup>a</sup>	30.0±0.8 <sup>b</sup>
# transfer siklusu	71	96	11
# başlaşılan oositler/siklus	7.8±0.3	7.7±0.3	7.6±0.6
# transfer edilen embriyolar/siklus	3.8±0.2	4.1±0.2	3.6±0.4
# gebelikler	35	51	8
# keseler	51	68	10
PR/transfer (%)	49.3	53.2	72.7
PR/hasta (%)	64.8	66.2	80.0
İmplantasyon oranı (%)	19.2	17.0	25.0

<sup>a</sup> vs <sup>b</sup> **p<0.05**

Simon ve ark, Hum Reprod, 1994;9(4):725-729

**Tablo 16-12: Donörün infertilite sebebine göre oosit donasyon sonuçları**

<i>Oosit donör Karakteristikleri</i>	<i>Siklusların sayısı</i>	<i>Gebelik oranı/transfer</i>	<i>İmplantasyon oranı</i>
Fertil	34	15 (44.0)	23/142 (16.2)
Polikistik over	58	35 (6-.3)	55/233 (23.6)
İdyopatik infertilite	20	9 (45.0)	9/80 (11.2)
Tubal infertilite	27	15 (55.5)	18/96 (18.7)
Erkek infertilite	28	17 (60.7)	21/110 (19.1)
Endometriozis	11	3 (27.3)	3/43 (7.0) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> **p<0.05**

Simon ve ark, Hum Reprod, 1994;9(4):725-729

Diaz ve arkadaşları (2000), aynı donörden oosit alan kadınların IVF sonuçları üzerine şiddetli endometriozisin etkisini değerlendirmek için eşleştirilmiş bir olgu-kontrol çalışması yaptılar<sup>48</sup>. 58 alıcı çalışmaya alınmıştır, 25 hastaya laparoskopi ile evre III-IV endometriozis teşhisi konulurken diğer 33'ü hastaliksiz idi. Oosit toplama gününde, tek bir donörden alınan oositler, her iki gruptan alıcılara verilmiştir. Başlaşılan ve fertilize olan oositlerin sayısı yanı sıra, oluşan mevcut ve transfer edilen embriyoların sayısı da benzerdi. Gebelik ve düşük oranları, evre III-IV endometriozisten etkilenmemiştir. Canlı doğum oranı endometriozis grubunda %28 ve kontrol grubunda %27.2 idi. Yazarlar, implantasyonun evre III-IV endometriozisten etkilenmediği ve endometriumun hazırlanmasında güncel yöntemler kullanıldığında, şiddetli endometriozisin uterin çevre üzerinde herhangi bir potansiyel olumsuz etkisinin saptanamadığı sonucuna vardılar.<sup>48</sup>

Garrido ve arkadaşları<sup>49</sup>, endometriozis ile ilişkili infertiliteye, embriyo kalitesine karşılık endometriumun katkısını derlediler. Son on yıldaki araştırmaları detaylı olarak analiz ettiklerinde



yazarlar, değişmiş bir folliküler mikroçevre veya intrensek bir overyan problem öne süren birkaç çalışma buldular. Bunlar, kusurlu oogenezden ve muhtemelen daha düşük oosit kalitesinden ve azalmış implantasyon kabiliyeti olan muhtemelen daha düşük embriyo kalitesinden sorumlu olabilirler. Oosit matürasyonu ve gelişiminin farklı fizyolojik süreçleriyle ilişkili olan pek çok moleköl araştırılmıştır. Steroidogenez, anjiogenez ve apoptoz bunlar arasındadır. Yazarlar, karma sebeplerin, hem embriyodaki hem de endometriumdaki bozuklukların dışlanamayacağını ancak ovum donasyon programında, iyi embriyoların etkilenmiş bir endometriumu muhtemelen by-pass edebildiğini sonuç olarak bildirmişlerdir. Rizk ve ark (2009)<sup>50</sup>, ötopik endometriumun proteomiklerinin, endometriozis için geleceğın tanı yöntemi olabileceğini öne sürmüşlerdir.

#### **Sonuç**

Endometriozisin infertiliteye sebep olup olmadığına yönelik önemli bir anlaşmazlık varsa da biriken kanıtlar sebep olduğu lehinedir. Aynı zamanda endometriozisin hormonal, immunolojik ve üreme sistemi fizyolojisini nasıl değiştirdiğini açıklayan önemli ölçüde veri vardır. Bu veriler, endometriozisin fekunditeyi azaltıcı faaliyet mekanizmalarına ilişkin mantıklı hipotezlere yol açmaktadır. Ancak, endometriozisin insan üremesindeki olumsuz etkisine bizi ikna eden YÜT ve oosit donasyon programlarından gelen verilerdir. Genomik ve proteomik verileri kullanan daha fazla klinik ve temel bilim araştırmaları, bu kafa karıştırıcı hastalığın hangi temel mekanizmalar ile infertiliteye sebep olduğunu aydınlatacaktır.

## Kaynaklar

1. Atabekoglu CS, Arici A. Endometriosis associated infertility. In Rizk B, Garcia-Velasco J A , Sallam H N, Makrigiannakis A (Editors). *Infertility and Assisted Reproduction* . Cambridge and New York : Cambridge University Press, 2008; Chapter 32:302-08.
2. Garcia-Velasco JA , Guillen A, Quea G , Requena A Endometriosis and assisted reproductive technology In Rizk B, Garcia-Velasco J A , Sallam H N, Makrigiannakis A (Editors). *Infertility and Assisted Reproduction* . Cambridge and New York : Cambridge University Press, 2008; Chapter 42:381-85.
3. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, et al. Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved? *Semin Reprod Med* 2003;21(2):243-53.
4. Kim AH, Adamson D. Reproductive surgery for endometriosis-associated infertility. In: Rizk B, Garcia-Velasco JA, Sallam HN, Makrigiannakis A (Editors). *Infertility and Assisted Reproduction*. Cambridge and New York: Cambridge University Press, 2008; Chapter 34:318-26.
5. Germeyer A, Giudice LC. How does endometriosis cause infertility? In: Tulandi T, Redwine D (Eds). *Endometriosis: Advanced and Controversies*. New York, NY: Marcel Dekker, 2004; Chapter 9:151-66.
6. Jenkins S, Olive DL, Haney AF. Endometriosis. Pathogenetic implications of the anatomic distribution. *Obstet Gynecol* 1986;67:335.
7. Rizk B, Abdalla H. Endometriosis and infertility. In: Rizk B and Abdalla H (Editors). *Endometriosis*, 2nd Ed. Oxford, U K: Health Press; 2003;32-41.
8. Rizk B, Nawar MG, Angell NF. Does endometriosis cause infertility? In: Allahabadi G and Merchant R (eds) *Gynecological Endoscopy and Infertility*. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, 2005; Chapter 4:28-38.
9. Olive D, Stohs F, Metzger D, Franklin R. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1985;44: 35-42.
10. Portuondo JA, Echanojauregui A, Herran C, et al. Early conception in patients with untreated mild endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 39: 22-25.
11. Rodriguez-Escudero F, Negro J, Corcostegui B, et al. Does minimal endometriosis reduce fecundity? *Fertil Steril* 1988; 50: 522-24.
12. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Eng J Med* 1997;337:217-22.
13. Berube S, Marcoux S, Langevin M, et al. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998; 69: 1034.
14. D'Hooghe T, Bamba C, Koninckx P. Cycle fecundity in baboons of proven fertility with minimal endometriosis. *Genecol Obstet Invest* 1994; 37:63-65.
15. Rizk B, Abdalla H. Medical treatment of endometriosis. In: Rizk B, Abdalla H (Editors). *Endometriosis*, 2nd Ed. Oxford, U K: Health Press; 2003;55-70.
16. Rizk B, Abdalla H. Surgical treatment of endometriosis and infertility. In: Rizk B, Abdalla H, editors. *Endometriosis*, 2nd Ed. Oxford, U K: Health Press; 2003;71-80.
17. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1488-505.
18. Collins J. Endometriosis management: past, present and future. In: Lemay A, Maheux R, editors. *Understanding and managing endometriosis: advances in research and practice*. New York: Parthenon; 1999;153-58.
19. Evers JL, Dunselman GAJ. Endometriosis is not a disease but an epiphenomenon. In: Lemay A, Maheux R (Editors). *Understanding and managing endometriosis: advances in research and practice*. New York: Parthenon; 1999;31-40.
20. Grunert GM, Franklin RR. Pathogenesis of infertility in endometriosis. In: Nezhath CR, Berger GS, Nezhath FR, Buttram, VC, Nezhath CH (Editors). *Endometriosis: advanced management and surgical techniques*. New York: Springer, 1995;45-59.
21. Badawy SZ, Cuenca V, Marshall L, Munchback R, Rinas AC, Coble DA. Cellular components in peritoneal fluid in infertile patients with and without endometriosis. *Fertil Steril* 1984;42:704-08.
22. Prough SG, Aksel S, Gilmore SM, Yeoman R. Peritoneal fluid fractions from patients with endometriosis do not promote two-cell mouse embryo growth. *Fertil Steril* 1990; 54:927-30.
23. Rizk B, Aboulghar M, Smits J, Ron-Ei R. The role of vascular endothelial growth factor and interleukins in the pathogenesis of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod Update* 1997;3:255-66.
24. Yamashita Y, Ueda M, Takehara M, et al. Influence of severe endometriosis on gene expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in granulosa cells from patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78(4):865.
25. Geva E, Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000; 74(3):429-38.
26. Hock DL, Sharafi K, Dagostino L, et al. Contribution of diminished ovarian reserve to hypofertility associated with endometriosis. *J Reprod Med* 2001; 46(1):426-29.
27. Dheenadayalu K, Mak I, Gordts S. Aromatase P450 messenger RNA expression in eutopic endometrium is not a specific marker for pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:825-35.
28. Kao LC, Germeyer A, Tulac S, et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for kisease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 177(7):2870-81.

29. Garcia-Velasco J, Cerillo M, Ornat L. Ultrasonography of pelvic endometriosis. In: Rizk B (ed). *Ultrasonography in Reproductive Medicine and Infertility*. Cambridge University Press 2009: Chapter 17.
30. Garcia-Velasco J, Puente JM. Ultrasound 3D imaging and infertility. In: Rizk B (Eds). *Ultrasonography in Reproductive Medicine and Infertility*. Cambridge University Press 2009: Chapter 9.
31. Rizk B. Endometriosis and in vitro fertilization. A clinical step-by-step course for assisted reproductive technologies. American Society for Reproductive Medicine. 35th Annual Postgraduate Program, 57th Annual Meeting, 2002; 15-23.
32. Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA, et al. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:426-29.
33. Haney AF. Endometriosis. In: Lobo RA, Mishell DR, Paulson RJ, Shoupe, D (Editors). *Mishell's textbook of infertility, contraception and reproductive endocrinology*, 4th ed. Oxford, U K: Blackwell Scientific; 1997; 653–55.
34. Doody MC, Gibbons WE, Buttram VCJ. Linear regression analysis of ultrasound follicular growth series: Evidence for an abnormality of follicular growth in endometriosis patients. *Fertil Steril* 1988; 49(1):47-51.
35. Hill JA. Immunology and endometriosis: fact, artifact, or epiphenomenon? *Endometriosis. Obstet Gynecol Clin N Am* 1997;24:291–306.
36. 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.
37. Giudice LC, Telles TL, Lobo S, Kao L. The molecular basis for implantation failure in endometriosis: on the road to discovery. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:252-64.
38. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, et al. Aberrant integrin expression in the endometrium of women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:643-49.
39. Rizk B, Abdalla H. Assisted reproductive technology and endometriosis. In: Rizk B, Abdalla H (Editors). *Endometriosis*, 2nd Ed. Oxford, UK: Health Press; 2003;92-102.
40. Buekett WM, Too LL, Tan SL. Treatment of endometriosis associated with infertility – IVF is the best treatment. In: Lemay A, Maheux R (Editors). *Understanding and managing endometriosis: advances in research and practice*. New York: Parthenon; 1999;165–77.
41. Rizk B, Aksel S, Helvacioğlu A. Gamete intrafallopian transfer in patients with pelvic endometriosis. *Gynecol Obstet Reprod Med* 1995;1:124-26.
42. Tan SL, Mason BA, Rizk B, et al. The relation between age and etiology and success in in-vitro fertilisation. 7th World Congress on Human Reproduction, Helsinki, Finland, 1989.
43. Rizk B, Tan SL, Edwards RG. Cumulative pregnancy rates in IVF. British Fertility Society Annual Meeting, The London Hospital, London, December 1989.
44. Society of Assisted Reproductive Technology and U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. *Assisted reproductive technology success rates – national summary and fertility clinic reports, 2006*.
45. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148–55.
46. Toya M, Saito H, Ohta N, et al. Moderate and severe endometriosis is associated with alterations in the cell cycle of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 2000;73(2): 344-50.
47. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohf J, et al. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994;9:725–29.
48. Diaz I, Navarro J, Blasco L, et al. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000;74(1):31-34.
49. Garrido N, Navarro J, Remohi J, Pellicer A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002;8(1):95-103.
50. Rizk B, Rocconi R, Finan M, Pannell L. Proteomics of the eutopic endometrium as a novel non-invasive tool for diagnosis and characterization of endometriosis. 2009, In Press.

# Bölüm 17

## Endometriozis ve Düşük: Herhangi Bir İlişki Var mıdır?

Çeviri: Ümit İnceboz

### GİRİŞ

Endometriozis ve spontan / tekrarlayan gebelik kaybı arasında netleşmiş bir ilişki yoktur.<sup>1,2</sup> Bu bölümde, endometriozis ve spontan/tekrarlayan düşükler veya implantasyon başarısızlıkları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve böyle bir ilişkide olası immunolojik açıklamalara odaklanmak istiyoruz.

### Tanımlar

#### Abortus

##### *Klinik Abortus*

Klinik spontan abortus veya gebelik kaybının tanısı, 20. gebelik haftasından önce, pozitif gebelik testi varlığında gelişmeyen gestastonel kese veya uterus küretajı materyalinde koryonik dokuların varlığı ile yapılabilir. Klinik olarak tanınmış gebeliklerin %25 kadarında spontan düşük oluşur.<sup>1</sup>

##### *Preklinik Abortus (Biyokimyasal Gebelik)*

Preklinik abortus veya biyokimyasal gebelik, serum veya idrarda HCG saptanması ve klinik gebelik geliştirmeyen embriyo implantasyonu / trofoblastik aktivite varlığı şeklindeki iki kriter ile tanınır.

##### *Tekrarlayan Abortus*

Tekrarlayan gebelik kaybı genellikle, 20. gebelik haftasından önce klinik olarak tanımlanmış iki veya daha fazla gebeliğin yitilmesi olarak tanımlanır. Tüm kadınların yaklaşık %1 kadarında oluşur. Düşüklerin çoğu kromozomal anormallikler (trizomiler, özellikle trizomi 16, monozomi X ve triploidi) nedeniyle olmaktadır.<sup>1</sup> Genetik faktörlerin yanısıra, anatomik anormallikler (ör. bazı Müllerian malformasyonlar), endokrin problemler (ör. luteal faz defekti), enfeksiyonlar ve trombofililer (ör. antifosfolipid sendrom), tekrarlayan gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur.<sup>2</sup>

##### *Embriyo Başına İmplantasyon Oranı*

Embriyo başına implantasyon oranı, ultrasonda gözlenen gebelik keselerinin sayısının transfer edilen embriyo sayısına bölünmesi olarak tanımlanabilir.

## **Endometriozis ve Spontan/Tekrarlayan Abortuslar Arasındaki İlişki**

Endometriozis ile (tekrarlayan) gebelik kaybı arasındaki ilişkiyi destekleyen veriler ikna edici değildir. Uygun çalışmaların çoğu non-randomizedir, birbirinden farklı çıkarımlara ulaşmıştır ve tekrarlayan gebelik kaybı oranlarını değil yalnızca spontan gebelik kaybı oranlarını çalışmışlardır.<sup>2</sup>

İki kohort çalışmaya göre<sup>3,4</sup>, endometriozis ile spontan abortus arasında bir ilişki, ve endometriozisin yaygınlığı ile spontan abortus oranları arasında bir korelasyon yoktur. Gerçekten de, spontan düşük oranları minimal-hafif endometriozisi olan kadınlarda (%32.4) ve orta-şiddetli derecede endometriozisi olan kadınlarda (%33.3) benzer olarak bildirilmiştir (OR: 1.05, CI 95% 0.71-1.56).<sup>4,5</sup>

Minimal-hafif endometriozisin laparoskopik cerrahi ile tedavisinin, spontan düşükler de dahil olmak üzere, üreme üzerine etkisi, 2 randomize-kontrollü çalışmada tanısal laparoskopinin etkisi ile karşılaştırılmıştır.<sup>6,7</sup> Kanada çalışmasında,<sup>7</sup> erken gebelik kayıpları, laparoskopik cerrahi grubunda (%20.6) da, tanısal laparoskopi grubundakine benzer prevalansda meydana gelmiştir. Çok merkezli İtalyan çalışmasında,<sup>6</sup> laparoskopi öncesi spontan abortus prevalansı, laparoskopik cerrahi grupta (%5.8), tanısal laparoskopi grubundaki (%6.7) ile eşit olarak gözlenmiştir. Laparoskopi sonrası izlem sırasında düşük oranları laparoskopik cerrahi grupta (%16.7) ve tanısal laparoskopi grubunda benzer bulunmuştur. Her iki randomize kontrollü çalışma sonuçları,<sup>6,7</sup> endometriozisli infertil kadınlarda, endometriozisin laparoskopik tedavisinin, tanısal laparoskopi ile karşılaştırıldığında spontan abortus riskini azaltmasını desteklememektedir. Hepsi birlikte değerlendirildiğinde, bu veriler, endometriozisin spontan abortus riskini artırdığını ve endometriozisin laparoskopik cerrahi tedavisinin riski azalttığını doğrulamamaktadır.

## **Endometriozis ve Yardımla Üreme Sonrası İmplantasyon Başarısızlığı**

Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı, genellikle 3 veya daha fazla embriyo transferli IVF denemesinden veya 10 veya daha fazla embriyonun transferinden sonra veya özellikle genç hastalarda çok sayıda iyi kalitede embriyoların transferine rağmen gebelik oluşmaması şeklinde tanımlanır.<sup>8,9</sup> Tekrarlayan implantasyon kusurunun etiyojisi tekrarlayan gebelik kaybindan daha da az anlaşılmaktadır. Olası nedenler, embriyonik anöploidi, uterin kavite anormallikleri, endometrial reseptivitedeki değişiklikler ve suboptimal embriyo transfer tekniklerini içerir.<sup>10</sup>

Non-randomize 22 çalışmanın havuzlanmış verilerinin çevresel değişkenlere göre düzeltilmesinden sonra, endometriozis ile IVF sonrası üreme sonucu arasında negatif bir ilişki bildirilmiştir.

Endometriozis ve IVF sonrası reproduktif sonuç arasındaki negatif ilişki, 22 non-randomize çalışmanın, dış değişkenler için düzeltilmesinden sonra havuzlanmış verilerinin kullanıldığı, endometriozisli olgular ile endometriozisi olmayan ve tubal infertilitesi olan olgularla karşılaştırılmasının yapıldığı metaanalizde bildirilmiştir.<sup>11</sup> Yalnızca gebelik oranları değil, fakat aynı zamanda fertilizasyon oranları, implantasyon oranları, pik östradiol konsantrasyonları ve elde edilen oosit sayıları, endometriozisli kadınlarda kontrollere göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur ve tüm bu parametreler endometriozisin derecesi ile negatif ilişkilidir. Gerçekten de, implantasyon oranları, pik serum östradiol konsantrasyonları ve elde edilen oosit sayıları, minimal ve hafif derece endometriozlu kadınlarla kıyaslandığında orta-şiddetli derece endometriozlu kadınlarda belirgin olarak daha azdır. Genel olarak, bu metaanalizin yazarları, endometriozlu hastalarda IVF sonrası gebelik oranlarında %54 azalma olduğu ve başarının endometriozis evresi arttıkça daha da kötü olduğu sonucuna ulaşmışlardır<sup>5</sup>, fakat bu metaanalizde IVF sonrası spontan düşük oranları ile ilgili net veriler yoktur.

ICSI ile IVF'in endometriozisi olan kadınlarda oosit ve embriyo kalitesini iyileştirebileceği ileri sürülmüştür. Gerçekten, endometriozisin varlığı ve derecesinin ICSI ile tedavi edilen hastalarda implantasyon ve gebelik oranları üzerine negatif etkisi olduğunu gösteren kanıt yoktur, fakat bu gözlem yalnızca iki retrospektif çalışmaya dayanmaktadır.<sup>12</sup> Açıkçası, bu hipotezin kabul edilebilmesi için endometriozlu olgularda IVF ve ICSI sonrası reproduktif sonuçları karşılaştıran randomize çalışmalara gereksinim vardır.

Yardımla Üreme Teknolojileri (YÜT, ART) ile tedavi edilen hastalarda, bazı veriler endometriozis ile spontan gebelik kayıpları arasında olası birlikteliği ileri sürmektedir. Yeni retrospektif kohort bir çalışmada<sup>13</sup>, IVF ve ICSI sonrası gebelik sonuçları, 1026 açıklanamamış subfertil (n=274), endometriozisle ilişkili subfertil (n=212) ve tubal faktör infertilitesi (n=540) olgularında değerlendirilmiştir. Hem endometriozlu hem de tubal infertilite gruplarındakiler ile karşılaştırıldığında açıklanamamış infertilite grubunda daha yüksek canlı doğum oranları elde edilmiştir. Açıklanamamış infertil grupla karşılaştırıldığında endometriozis grubunda, hem 6. gebelik haftasından hem de 12. gebelik haftasından önceki spontan gebelik kaybı oranları daha yüksek bulunmuştur. Tüm kohortta, ilk trimester gebelik kaybı olasılığı, vücut kitle indeksi (VKİ, BMI) >25kg/m2 olanlarda, VKİ<25 kg/m2 olan kadınlara göre daha yüksektir. Yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ, kg/m2) için düzeltildikten sonra, ilk trimester düşük olasılığı endometriozisli grupta, açıklanamayan grup ile karşılaştırıldığında yüksek kalmıştır [OR=1.96 %95 CI=1.25-3.09]. Bu veriler, YÜT (ART) hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada da doğrulanmış endometriozisi olan infertil kadınlarda, endometriozisi olmayan kadınlara göre spontan abortus oranları belirgin olarak daha yüksek bildirilmiştir (126/457 (%27.6) ya 36/200 (%18); OR=1.7, %9 CI=1.1-2.6;p=0.01).<sup>8</sup>

Hepsi bir arada değerlendirildiğinde, tüm bu çalışmalar kontroller ile karşılaştırıldığında endometriozisli kadınlarda IVF'in azalmış reproduktif sonuç ve artmış spontan abortus oranı ile ilişkili olduğunu ileri sürmektedir.

### **Endometriozisli Kadınlarda ART Sonrası İmplantasyon Oranlarının Azalmasında Etkili Olası Mekanizmalar**

Endometriozisin fizyopatolojisinde öne sürülen immunobiyolojik mekanizmalar yoğun bir şekilde çalışılmıştır. Endometriozis hem peritoneal kavitede hem de periferik kanda artmış inflamasyon ile birliktedir.<sup>2</sup> Buna karşın, endometriozisli hastalarda bozulmuş immunité olduğu da ileri sürülmüştür. Retrograd menstruasyon sırasında pelvik kavitedeki aşırı endometrial proteinlerin varlığı, ister immün cevabı uyarabilir ki bu durum sırasıyla ya endometriozisin gelişimi ya da normal pelvisin korunması olarak sonuçlanır.<sup>15</sup> Endometriozisli kadınlarda humoral immün değişiklikler, endometrial antijenlere karşı otoantikörler veya yaygın poliklonal B-hücre aktivasyonu şeklinde otoimmün fenomenler olarak sayılabilir.<sup>14</sup>

#### **Anti-endometrial Otoantikörler**

Kontroller ile karşılaştırıldığında endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında transferrin, demir ve alfa 2-ısı şok proteini konsantrasyonları artmıştır.<sup>16,17</sup> Yüksek demir konsantrasyonları oosit kalitesi için zararlı olabilir.<sup>15</sup> Immunohistokimyasal çalışmalarda, serum ve peritoneal sıvı (PF)' den gelişen endojen immunglobulin (Ig) G'nin, glandüler epitel endometrium hücrelerinde spesifik olarak transferrin ve alfa 2-ısı şok (HS) glikoproteine bağlandığı gösterilmiştir. Transferrin ve alfa 2-HS glikoproteine karşı olan bu otoantikörler, in-vitro sperm hareketini ve yaşamını olumsuz etkiler ve mevcudiyetleri endometriozisli hastalarda fertilitéyi etkileyebilir.<sup>15</sup>

#### **Anti-laminin-1 Otoantikörleri**

Laminin'in periimplantasyon döneminde trofoblastların maternal matrikse yapışmasını artırdığı, implantasyon esnasında trofoblast hücrelerinin maternal desiduaya başlangıç

**Tablo 17-1: ANA, APA ve ATA açısından pozitif otoantikoru, endometriozisli ve ART sonrası tekrarlayan gebelik kayıpları, implantasyon başarısızlığı olan hastaların oranları (Kaider et al, 1999 baz alınarak)**

	<i>Tekrarlayan Gebelik Kaybı (%)</i>	<i>ART sonrası implantasyon başarısızlığı (%)</i>	<i>Endometriozis(%)</i>
Pozitif ANA	35.1	33.6	21.7
Pozitif APA	22.5	27.9	21.7
<i>Pozitif ATA</i>	22.8	15.6	8.7

ANA = antinükleer antikorlar; APA = antifosfolipid antikorlar; ATA = antitiroid antikorlar; ET = embriyo transferi.

tutunması ve göçü için gerekli olduğu, implantasyon ve plasentasyonda, integrin reseptörleriyle etkileşim suretiyle trofoblastların proliferasyon ve diferansiasyonunu düzenlediği düşünülmektedir. Hayvan çalışmaları, maymunların laminin-1 ile immunizasyonu ile serumlarının embriyo toksitesine, infertiliteye ve spontan abortuslara yol açabildiğini göstermiştir.<sup>18</sup> İnsanlarda, hafif-şiddetli endometriozisli infertil kadınlarda anti-laminin-1 IgG bildirilmiştir ve laminin-1 mRNA da endometriotik lezyonlarda saptanabilir.<sup>18</sup> Tekrarlayan (birbirini izleyen iki veya daha fazla) gebelik kaybı olan kadınlarda, yüksek konsantrasyonlarda anti-laminin-1 IgG tekrarlayan gebelik kaybı ile ve bu kadınlardaki bir sonraki gebelik sonucu ile ilişkili bulunmuştur.<sup>19</sup>

### **Diğer Otoantikolar**

Pek çok otoantikör geçmişte, tekrarlayan gebelik kayıpları ve yardımla üreme sonrası başarısızlık ve ile ilişkilendirilmiştir. Endometriozisli kadınlarda IVF başarısında dolaşımdaki otoantikörlerin etkisine dikkat çeken ilk çalışma Dmowski ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.

Retrospektif bir çalışmada,<sup>20</sup> 193 kadında birbirini izleyen 237 siklusta (84 endometriozisli kadında 119 ve 109 endometriozisi olmayan kadında 118 siklus) otoantikörlerin IVF başarısı üzerine etkisini çalışmışlardır. Bu antikörler kardiolipin, fosfatidilserin (PS), fosfatidilleanolamin (PE), fosfatidilgliserol (PG), fosfatidilinozitol (PI), fosfatik asid (PA), histon 2A (H2A) ve 2B (H2B) fraksiyonları tek-sarmallı DNA (ssDNA) ve çift-sarmallı DNA (dsDNA)' ya karşı IgG, IgM ve IgA izotipli antikörlerdir. Otoantikörler, endometriozisli hastaların %50'sinde pozitif (3 veya daha fazla) bulunmuştur. Gebelik oranları, otoantikör-pozitif grupta (%23), otoantikör-negatif grupta (%46) karşılaştırıldığında 2 kat daha saptanmıştır. Başka araştırmacılar,<sup>21</sup> reproduktif başarısızlığı olan 591 kadını, çeşitli antinükleer antikörler (ANA), antifosfolipid antikörler (APA), antitiroid antikörleri (ATA) and lupus antikoagulanı açısından değerlendirmişlerdir. Hastalar çeşitli gruplara ayrılmışlardır: tekrarlayan gebelik kaybı (n=302, en az 3 düşük), açıklanamayan subfertilite (n=97), IVF/embriyo transferinden sonra tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (n=122), over disfonksiyonu (n=47) ve endometriozis (n=23). Sonuçlar Tablo 17-1'de gösterilmektedir. En azından bir pozitif test sonucu, tekrarlayan gebelik kaybı hastalarının %74'ünde, IVF/embriyo transferinde başarısız olan hastaların %70'inde ve endometriozisli olanların %52'sinde, fakat normal fertil kontrollerin yalnızca %10'unda gözlenmiştir. Lupus antikoagulanı hiçbir alt-grupta artmış olarak bulunmamıştır. Çalışmada, bu antikörlerin varlığının, fertil kontrollerle kıyaslandığında reproduktif başarısızlığı olanlarda belirgin derecede daha sık olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada hem tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalar hem de endometriozisli hastalar benzer testlerde pozitif olduğu için,<sup>21</sup> bu iki durum arasında immunolojik bir bağlantı olduğu iddiası çok caziptir. Buna karşın, bu hipotez belirgin klinik kanıt ile desteklenmemiştir: endometriozis ve tekrarlayan gebelik kaybı arasında bir ilişki şu ana kadar gözlenmemiştir.

## Endometrioziste Hücresel İmmunolojik Değişiklikler

Endometriozis, peritoneal sıvıda, sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve aktive makrofajların artmış konsantrasyonu da dahil, immunité ile ilişkili hücrelerin konsantrasyonlarının ve fonksiyonunun değiştiği, sperm fonksiyonları ve embriyo yaşamı üzerine olumsuz bir etki yaratabilecek lokal pelvik inflamatuvar bir süreçtir.<sup>22</sup> Bu inflamatuvar faktörler, tümör nekrozis faktörünün (TNF) selektif inhibisyonunun babunlarda endometrioz gelişimini engellemesinde gösterildiği gibi yeni tedavi fırsatları sağlayabilir.<sup>23</sup>

Peritoneal makrofajlar peritoneal kavitede bulunan en önemli hücrelerdendir ve sayıları, konsantrasyonları ve aktiviteleri endometriozisli olgularda kontrollere göre daha yüksektir.<sup>24</sup> T-lenfositlerin özellikle Th1 hücrelerinin fonksiyonlarının endometriozisli olgularda azaldığı gösterilmiştir.<sup>24</sup>

Natural killer (NK) hücreleri tarafından üretilen interferon-gamma'nın kontroller ile karşılaştırıldığında endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında azalmış olduğu gözlemi nedeniyle NK hücre fonksiyonunun azaldığı ileri sürülmüştür.<sup>25</sup> Bundan başka, peritoneal sıvıda azalmış NK sitotoksitesisi, ektopik endometriotik lezyonlara karşı olan sitotoksitede azalmaya katkıda bulunabilir.<sup>21</sup> Buna karşın, endometriozisli kadınlardaki subklinik pelvik inflamasyonun kanıtını, endometriozisin azalmış immunkoruma hipotezi ile bağdaştırmak zordur.

## Sitokinler

Her iki over ve fallop tüpleri, periton sıvısı (PF) içinde yüzdükleri için, PF'de artmış konsantrasyondaki ilgili sitokinler, endometriozisli kadınlarda infertilite ve azalmış IVF başarısı ile ilişkili olabilir.<sup>24</sup> Bu PF sitokinleri yalnızca peritoneal immün hücreler tarafından değil, aynı zamanda endometriotik lezyonlar tarafından da üretilir.<sup>24</sup> İlgili peritoneal sitokinlere genel bakış Tablo 17-2'de sunulmaktadır.

Endometriozisli kadınlarda, granüloza hücre steroidogenezinde, follikül ve oosit fonksiyonunda doğal olan azalma, görülen subfertilite ve YÜT (ART) sonrası implantasyon başarısızlığında önemli katkı yapan bir faktör olarak tanınmıştır.<sup>1,26</sup> Başka patolojilere bağlı infertilitesi olan kadınlardaki ile karşılaştırıldığında, endometriozisli kadınların granüloza hücreleri yüksek apoptotik insidans, hücre siklusünde pek çok değişiklikler ve yüksek insidansda oksidatif strese sahiptir.<sup>27</sup> Endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarından, IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi inflamatuvar sitokinlerin artmış PF konsantrasyonlarının çeşitli hücrelerdeki pek çok siklin-bağımlı kinaz inhibitörlerini aktive edebildiği ileri sürülmüştür.<sup>27</sup> Ayrıca, TNF-a konsantrasyonu, kontroller ile karşılaştırıldığında endometriozisli kadınların follikül sıvılarında artmış olduğu ve bu konsantrasyonların kötü oosit kalitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>2</sup> Endometriozisli kadınların follikül sıvılarından değişiklikler kötü oosit kalitesine ve buna bağlı olarak da embriyo kalitesinde azalmaya yol açabilir.<sup>27,28</sup>



Tablo 17-2: Kontrollerle karşılaştırıldığında, endometriozisi olan kadınlardaki peritoneal sıvı ve endometriotik lezyonlarda arttığı bildirilen ekspresyonları ile spesifik proteinlere (sitokinler, anjiyojenik, adezyon ve büyüme faktörleri) (endo=endometriozis) genel bakış

### Erken Embriyonik Gelişme Üzerine Etkiler

Bazı araştırmacılar, endometriozisli kadınlarda, kontrollerle karşılaştırıldığında, muhtamelen yukarıda bahsedilen PF değişikliklerine bağlı olarak<sup>14</sup>, embriyolarda aberan nüklear ve sitoplazmik olayların sayısında artma, embriyo bölünme oranlarında azalma, gelişme durmasının (arrest) yüzdesinde artma ve blastomerlerin sayısında belirgin derecede azalma bildirmişlerdir.<sup>2</sup>

### Abortus ve Endometriumda Aberan Eksprese edilen Genler ve Gen Ürünleri

Endometrium, endometrim yüzeyinde pinopodların belirttiği sekretuar fazın ortasında, iyi tanımlanmış "implantasyon penceresinde" embriyonik implantasyonu kabul edici haldedir. Endometriozisli kadınların endometriumlarında aberan eksprese edilen genler ve gen ürünleri, aromataz, endometrial kanama faktörü, hepatosit büyüme faktörü, 17b-hidroksisteroid dehidrogenaz, A-10 ve A-11 homeobox genleri, lösemi inhibitör faktör, matriksmetaloproteinaz 7 ve 11 ve progesteron reseptörleri olarak sayılabilir.<sup>22</sup>

*IL = interleukin, VEGF = vascular endothelial growth factor, TNF = tumor necrosis factor, MMP = matrix metalloprotease, TGF = transforming growth factor, ICAM = intercellular adhesion molecule, CA-125= cancer antigen 125, RANTES= regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, COX-2= cyclooxygenase-2, HGF= hepatocyte growth factor, MCP = monocyte chemotactic protein, Bcl-2 = mitochondrial protein*

Aromataz yalnızca endometriozisli kadınların ötopik ve ektopik endometriumlarında eksprese edilir, sağlıklı kadınların endometriumlarında eksprese edilmez.(29) Endometrial kanama faktörü implantasyon penceresi süresince down-regüle edilir. Bu, uterusun non-reseptivite belirteçidir ve endometriozis ve infertilitesi olan kadınlarda implantasyon penceresi boyunca aşırı derecede fazla eksprese edilir.<sup>2</sup>

Matriks metaloproteinazları ekstrase-lüler matriks bileşenlerini parçalar, normalde menstruel kırılma sırasında ve sonrasındaki

Proteins	Moleküler ağırlık (kDa)	Peritoneal sıvı	Endo-lesion
IL-6	23-30 kDa		
IL-8	8kDa		
VEGF	32-42		
TNF alpha	17.5 kDa		
İnsülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-3 (IGF-BP 3)	17.7 kDa		
IL-10	39 kDa		
MMP-1	54 kDa		
MMP-9	92 kDa		
Transgelin	22-23 kDa		
TGF-β	dimerik (25 kDa)		
ICAM-1	85-110 kDa		
IL-1β	17 kDa		
IL-12	75 kDa		
CA-125	200 kDa		
Aromataz	58 kDa		
RANTES	8 kDa		
COX-2	72 kDa		
MCP-1	8.7 kDa		
HGF	85 kDa		
CD44	85-90 kDa		
cognate chemokine receptor 1(CCR1)	41 kDa		
Bcl-2 (B-cell lymphoma/leukemia-2)	26 kDa		
Makrofaj kolony stimule edici faktör (M-CSF),	45-100 kDa		

östrojenin düzenlediği endometrial gelişme süresince endometriumda eksprese olur ve sekretuar fazda progesteron ile baskılanır. Endometriozisli kadınlarda, kontrollerle karşılaştırıldığında, sekretuar fazda, muhtemelen progesteron ve lokal sitokinlerin etkileşimine bağlı olarak oluşan, sabit MMP-7 ekspresyonu olduğu gösterilmiştir.<sup>30</sup>

aVb3 İntegrin zinciri diğer spesifik integrinlerle birlikte yalnızca implantasyon penceresi süresince ekprese edilir ve endometrial reseptivite için bir biomarkerdir.(31) Endometriozisli kadınlarda, aVb3 integrin ekspresyonu azalıyor görünmektedir.(31) Direkt etkinin, endometriozisli kadınların periton sıvılarında (PF) bulunan inflamatuvar faktörler ile endometrium üzerine olduğu ileri sürülmüştür.

Mikro array çalışmaları, kontroller ile karşılaştırıldığında, endometriozisli kadınlardaki desidualize stromal hücrelerde sitokinler, büyüme faktörleri ve diğer gen ürünleri açısından mRNA'nın belirgin up-regülasyonunu göstermiştir, bu da endometriumda ve erken gebelik süresinde, stroma ve diğer endojen ve geçici hücre toplulukları arasında parakrin etkileşimler olduğunu düşündürmektedir.<sup>22</sup> Endometrioziste implantasyon başarısızlığı ve infertiliteye etki ettiği ileri sürülen aday genler G1cNac6ST, olfaktomedin, C4BP, IL-15, Dickkopf-1, purinnukleozid fosforilaz, nöronal pentraksin II, glikodelin, S100E ve BSEP' dir.<sup>32</sup> Buna karşın, diğer aday genler de, embriyo toksisitesi, immun bozukluk, inflamatuvar ve apoptotik cevaplar ile embriyonun implantasyonunda konuksever olmayan endometrial çevreye neden olabilirler.<sup>32</sup>

Son zamanlarda Montgomery ve arkadaşları son genom stratejilerini kullanarak endometriozis'de gen haritalama çalışmalarını ve hastalığa etki eden gen yollarını bulma olasılıklarını gözden geçirmişlerdir.<sup>33</sup> 76 gendeki genetik farklılıklar söz konusu ilişki açısından incelenmiş fakat hiçbirisi çoklu çalışmalarda tekrarlanma açısından yeterli kanıt olarak gösterememiştir. Her ne kadar 7 ve 10. kromozomlar ile genetik bağlantı kanıtı varsa da, bu bölgelerdeki genlerin (veya varyantlarının) hastalık üzerine etkisi henüz tam olarak belirlenmemiştir.<sup>33</sup>

Her ne kadar yukarıda söz konusu edilen veriler, endometriozisli kadınlarda üreme başarısızlığının altta yatan temel nedeninin implantasyon penceresinde endometriumun değişmiş immunobiyolojisi olduğunu düşündürse de, eğer oositler bilinen endometriozisi olmayan kadınlardan sağlandıysa, donör yumurta alıcısı olan endometriozisli hastaların endometriozisi olmayan alıcılardaki kadar implantasyon ve gebelik şansları olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, endometriozisli overlerden alınan yumurtalardan gelişen embriyoları alan hastalar, diğer gruplar ile kıyaslandığında belirgin diğer derecede azalmış implantasyon oranları göstermişlerdir.<sup>34</sup> Bu veriler bir IVF uygulamasında endometriozise eşlik eden implantasyon başarısızlığının bozuk endometrial fonksiyondan kaynaklanmadığını düşündürmektedir. Aksine, endometriozisle ilişkili infertilite ve implantasyon başarısızlığı daha çok, azalmış implantasyon yeteneği gösteren embriyoların oluşumuna yol açacak şekilde oositin kendisinde olan değişikliklere bağlıdır.

### **Endometriozisli Kadınlarda Düşüklerin (Tekrarlayıcı) Önlenmesi**

Endometriozis için ESHRE rehberinde önerildiği gibi, endometriozisin tedavisi, klinik problemi tamamen kendi içinde değerlendirerek, yaşam kalitesi üzerine hastalığın etkisini ve tedavinin etkisini göz önünde bulundurmak suretiyle bireyselleştirilmelidir.<sup>35</sup> Tüm kararları alırken kadının da katılımını sağlamak, tanısız ve tedavi ile ilgili yaklaşımlarda esnek olmak ve hasta ile iyi ilişkileri devam ettirmek de önemlidir. Daha deneyimli meslektaşlarımızdan görüş almak veya hastayı multidisipliner yaklaşımla, her türlü tedaviyi sunabilecek gerekli deneyime sahip bir merkeze yönlendirmek uygun olabilir.<sup>35</sup>

## **Spesifik Girişimler**

Endometriozis, tekrarlayan abortusa neden olan başka tıbbi durumlar ile birlikte ise, tedavi yaklaşımı, bu spesifik tıbbi durumlar için olmalıdır (ör. Antifosfolipid sendromu durumunda, aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin verilmesi gibi).

## **Non-spesifik Girişimler**

Her ne kadar düşüklere azaltmada destek tedavisinin hiçbir biyolojik mekanizması görülme de, uygun bakım ve desteğin açıklanamayan tekrarlayan düşüklere kadınlarda düşük oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Tekrarlayan gebelik kaybından yakınan kadınların yarısı kadarında bilinen bir neden saptanamaz. Bu kadınların, erken gebelik için özel kliniklerde, 12. gebelik haftasına dek spesifik antenatal bakım aldığı, ultrason ile haftalık takip ve formal duygusal destek aldığı çalışmalar yürütülmüştür.<sup>36</sup> Küçük hasta gruplarında sınırlı sayıda RCT (randomize kontrollü çalışma)lara göre progesteron tekrarlayan düşüklere önlenmesinde kullanılabilir.<sup>37</sup> Vitaminlerin ve uterus relaksanı ajanların rolü halen net değildir. Pahalı immunoterapi (IVIg) oldukça tartışmalıdır ve araştırma durumları dışında kullanılmamalıdır.

## **Özet**

Bu bölümde endometriozisin (ve onun tedavisinin), spontan abortus ve tekrarlayan abortus ile ilişkisinin olmadığını ve endometriozis ile IVF sonrası reproduktif başarısızlık arasında olası ilişkiyi gözden geçirdik. Her ne kadar endometriozisli hastalarda embriyo implantasyonu ve spontan fertilitiyi etkileyebilen/azaltabilen çeşitli immunolojik faktörler bulunmuşsa da, endometriozisli kadınlarda, kontrollerle karşılaştırıldığında, YÜT (ART) sonrası azalmış üreme sonucu, azalmış implantasyon veya canlı doğum yeteneği olan embriyoya yol açan oosit veya follikülün içindeki değişikliklerle ilişkilidir.

## Kaynaklar

1. Vercammen EE, D'Hooghe TM. Endometriosis and recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18: 363-68.
2. Tomassetti C, Meuleman C, Pexsters A, Mihalyi A, Kyama C, Simsa P, et al. Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link? *Reprod Biomed Online* 2006;13:58-64.
3. Matorras R, Rodriguez F, Gutierrez de Teran G et al. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 1998; 7: 101-05.
4. Sinaii N, Plumb K, Cotton L, Lambert A, Kennedy S, Zondervan K, Stratton P. Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease *Fertil Steril* 2008; 89: 538-45.
5. Revised American Society for reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817-21.
6. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosi. *Hum Reprod* 1999; 14: 1332-34.
7. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis *N Engl J Med* 1997;337: 217–22.
8. Mataliotakis I, Cakmak H, Dermizaki D, Zervoudis S, Goumenou A, Fragouli Y Increased rate of endometriosis and spontaneous abortion in an in vitro fertilization program: no correlation with epidemiological factors. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24:194-98.
9. Taranissi M, El-Thoukhy T, Verlinsky Y Influence of maternal age on the outcome of PGD for aneuploidy screening in patients with recurrent implantation failure. *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 10:628-32.
10. Urman B, Yakin K, Balaban B Recurrent implantation failure in assisted reproduction: how to counsel and manage. B. Treatment options that have not been proven to benefit the couple. *Reproductive BioMedicine Online* 2005; 11: 382-91.
11. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C Effect of endometriosis on in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 2002; 77: 1148–55.
12. De Hondt A, Peeraer K, Meuleman C et al. Endometriosis and subfertility treatment: a review. *Minerva Ginecol* 2005; 57:257-67.
13. Omland AK, Abyholm T, Fedorcsak P, et al. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2005; 20:722-27.
14. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75:1-10.
15. Mathur SP Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. *Am J Reprod Immunol* 2000;44:89-95.
16. Mathur SP, Lee JH, Jiang H et al. Levels of transferrin and alpha 2-HS glycoprotein in women with and without endometriosis. *Autoimmunity* 1999; 29:121-27.
17. Defrère S, Lousse JC, Gonzalez-Ramos R, Colette S, Donnez J, Van Langendonck A. Potential involvement of iron in the pathogenesis of peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2008 ;14: 377-85.
18. Inagaki J, Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M et al. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients. *Hum Reprod* 2003;18: 544-49.
19. Inagaki J, Matsuura E, Nomizu M et al. IgG anti-laminin-1 autoantibody and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2001;45:232-38.
20. Dmowski WP, Rana N, Michalowska J, et al. The effect of endometriosis, its stage and activity and of autoantibodies on in vitro fertilisation and embryo transfer success rates. *Fertil Steril* 1995; 63:555-62.
21. Kaider AS, Kaider BD, Janowicz PB, Roussev RG Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 335-46.
22. Giudice LC, Telles TL, Lobo S, Kao L. The molecular basis for implantation failure in endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002; 955: 25-64.
23. D'Hooghe TM, Nugent NP, Cuneo S et al. Recombinant Human TNFRSF1A (r-hTBP1) inhibits the development of endometriosis in baboons: a prospective, randomized, placebo- and drug controlled study. *Biol Reprod* 2006;74: 131-36.
24. Wu MY, Ho HN The role of cytokines in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:285-96.
25. Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Koninckx PR Transforming growth factor-beta activity is increased in peritoneal fluid from women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 287-92.
26. Cahill DJ, Hull MGR Pituitary ovarian dysfunction and endometriosis. *Hum Reprod Update* 2000; 6: 56-66.
27. Pellicer A, Albert C, Garrido N et al. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J Reprod Fertil* 2000; Suppl. 55, 109-19.
28. Saito H, Seino T, Kaneko T et al. Endometriosis and oocyte quality. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53: 46-51.
29. Bulun SE, Mahendroo MS, Simpson ER. Polymerase chain reaction amplification fails to detect aromatase cytochrome P450 transcripts in normal human endometrium or deciduas. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1458-63.
30. Osteen KG, Keller NR, Feltus FA, Melner NH Paracrine regulation of matrix metalloproteinase expression in the normal human endometrium. *Gynecologic and Obstetric Investigation* 1999; 48: 2-13.
31. Lessey BA, Damjanovich L, Coutifaris C et al. Integrin adhesion molecules in the human endometrium. Correlation with the normal and abnormal menstrual cycle. *J Clin Invest* 1992; 90: 188-95.
32. Kao LC, Germeyer A, Tulac S et al. Expression profiling on endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility. *Endocrinology* 2003; 144: 2870-81.
33. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, Treloar SA, Painter JN, Missmer SA, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Hum Reprod Update* 2008;14: 447-57.
34. Garcia-Velasco JA, Arici A Is the endometrium or oocyte/ embryo affected in endometriosis? *Hum Reprod* 1999;14 (Suppl. 2): 77-89.
35. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698-704.
36. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387-89.
37. Haas DM, Ramsey PS. Progesterone for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD003511.

# Bölüm 18

## Yardımlı Üreme Teknolojisi ve Endometriozis

Çeviri: Hakan İlhan, Engin Oral

### GİRİŞ

#### Gebe Kalmanın Gerçek Şansı Nedir, Gerçekten Çabaya Değer mi?

Endometriozis, endometrial glandlerin ve stromanın uterin kavite dışında varlığı ve proliferasyonu ile karakterize olan, zor bir hastalıktır. Üreme çağındaki kadın popülasyonunun yaklaşık olarak %10-20'sini etkilemektedir ve tüm etnik ve sosyal gruptan hastalarda görülebilir. Adölesanlarda ve/veya postmenopozal kadınlarda sadece birkaç vaka tanımlanmıştır. İnfertil hastalarda hastalığın bildirilen toplam prevalansının daha yüksek olması nedeniyle endometriozis ve infertilite arasındaki ilişki iyi bir biçimde belgelenmiş olsa bile, bazı yazarlar endometriozis hastalarında infertilitenin gerçek varlığını hala tartışmaktadırlar. Kesin mekanizlirgin değildir ve bir sebep ve sonuç ilişkisi kurulamamıştır.<sup>1</sup>

Bu, endometriozisi olan tüm kadınların infertil olduğu veya yardımcı üreme tekniklerine (YÜT) ihtiyaç duyduğu anlamına gelmez. Gerçekte endometriozisi olan çoğu kadın fertildir ve başarılı bir şekilde doğurabilir. Ancak, follikülogenez, ovülasyon, sperm motilitesi, fertilizasyon ve embriyo kalitesi dahil üreme fizyolojisinin birkaç farklı yönünde endometriozisin olumsuz etkileri olabileceği için, bu kadınların fekundabiliteleri veya ay başına gebelik elde edebilme şansları azalmış görünmektedir.<sup>1,2</sup>

Fekundite, herhangi bir ay için bir kadının canlı doğum elde edebilme olasılığı olarak tanımlanmıştır.<sup>3</sup> Normal çiftlerde, aylık fekundite oranı (MFR), ay başına 0.15 ile 0.20 arasındadır.<sup>4</sup> Endometriozisi ve infertilitesi olan tedavi edilmemiş kadınlarda ise MFR 0.02 ile 0.10'dur.<sup>5</sup> Jansen ve ark tarafından yapıla prospektif çalışmada endometriozisin, donör inseminasyonu yapılan kadınlar için zararlı bir faktör olduğu gösterilmiştir ve MFR, endometriozisi olmayan kadınlarda 0.12 ve minimal endometriozisi olanlarda da 0.036 olarak bildirilmiştir.<sup>6</sup> Ancak diğer yazarlar, donör inseminasyonu yapılan sağlıklı kadınlar ile minimal veya hafif endometriozisi olan kadınların, kümülatif gebelik oranları (CPR) açısından fekunditelerinin benzer olduğunu ve böylelikle de bu kadınların en az 18 aylık bir deneme süresi boyunca tedavi edilmelerinin gerekmediğini bildirmişlerdir.<sup>7,8</sup> Aksine, Endometrioziste Kanadalı İşbirliği Grubu (Canadian Collaborative Group on Endometriosis), minimal veya hafif hastalığı olan infertil kadınlarda laparoskopik cerrahinin fekunditeyi arttırıp arttırmadığını belirlemek için, endometrioziste laparoskopik rezeksiyon veya ablasyon yapılmasına karşılık bekleme tedavisinin sonuçlarını karşılaştırmıştır. Minimal veya hafif endometriozisi olan 341 infertil kadını laparoskopik cerrahi sonrası 36 hafta takip etmişlerdir. Kişi başına MFR, tedavi edilen grupta 0.047 ve kontrol grubunda 0.024 idi. Evre I/II endometriozis hastalarında cerrahi rezeksiyonun fekundite oranlarını arttırdığını sonuç olarak bildirmişlerdir.<sup>9</sup>

Bunun aksine İtalyan Endometriyozis Çalışma Grubu (the Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi), minimal ve hafif endometrioziste rezeksiyon veya ablasyon ile olan artışı belirlemek için randomize, kontrollü bir çalışma<sup>10</sup> yapmıştır. İki tedavi grubunu; sadece tanısal laparoskopiye karşılık görünür lezyonların rezeksiyon veya ablasyonunu karşılaştırdılar. Gruplar arasında, gebe kalma bakımından anlamlı bir fark bulmadılar: rezeksiyon/ablasyon grubunda 12 (%24) ve tedavi olmayan grupta 13 (%29). Son olarak, 1 yıllık doğum oranı rezeksiyon/ablasyon

grubunda 51 kadında 10 (%20) ve tedavi olmayan grupta 45'de 10 (%22) idi. Bu yayınlara dayanarak sonuçlar, sadece tanısıl laparokopi ile karşılaştırıldığında, infertil kadınlarda minimal ve hafif endometriozisin rezeksiyon veya ablasyonun kısa dönem gebelik olasılığını arttırdığını doğrulamamaktadır.

Kanada cerrahi çalışmasında fekundite önemli ölçüde artmış olsa bile, hala fekundite normal fertil kadınlarda gözlenenenden önemli ölçüde düşüktür. Dolayısıyla da, kendi başlarına doğal olarak gebe kalma şanslarının muhtemelen daha düşük olduğu düşünülürse endometriozis tanısı alan infertil kadınlara makul bir süre içerisinde YÜT başlanılmalıdır. Minimal- hafif endometriozisi olan 35 yaş altındaki hastalar için bu süre bir yıl olarak belirlenmelidir, ama 35 yaşından büyük hastalarda ve şiddetli hastalığı olanlarda altı aya çekilmelidir. Böylelikle, endometriozis hastalarının YÜT ile tedavisinin, canlı gebelik şansını arttırmada yararlı olduğu son olarak söylenebilir.

#### **Endometriozis Problemi Tam Olarak Nerededir?**

Tubal katılımı olmayan endometriozis hastalarında görülen azalmış fertilitenin sebebi olarak pek çok faktör tanımlanmıştır. Üreme sürecini değişik basamaklarda etkileyebilirse de YÜT bu engelleri aşmayı mümkün hale getirmelidir ama bunun hala belirlenmesi gerekmektedir. Bozulmuş follikülogenez, kötü oosit kalitesi, luteinize-olmuş çatlamamış follikül, değişmiş tubal permeabilite ve fonksiyon, uterus azalmış sperm motilitesi, azalmış oosit fertilizasyonu, yavaşlamış embriyo bölünmesi ve azalmış embriyo implantasyonu, infertilitenin bazı potansiyel sebepleri arasındadır.<sup>11</sup>

Bu faktörlerden birisi, değişmiş folliküler çevre, Harlow ve ark. tarafından çalışılmıştır<sup>12</sup> ki bunlar, uyarılmamış veya gonadotropin-ile-uyarılmış IVF sikluslarındaki hafif endometriozisi olan kadınlardan ve kontrol grubu olarak da tubal veya açıklanamayan infertilitesi olanlardan elde edilen yeni ayrılmış granüloza hücrelerinin östradiol (aromataz aktivitesi) ve progesteron üretimini araştırmışlardır. Endometriozisli kadınların matür oositlerinde daha düşük bir medyan bazal aromataz aktivitesi ve progesteron üretiminin yanı sıra azalmış bir fertilizasyon ve bölünme hızı bulmuşlardır. Dolayısıyla granüloza hücre steroidogenezindeki, endometriozis ile ilişkili bir bozukluk, oosit fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir ve dölleme kapasitesindeki azalmayı kısmen açıklayabilir. Endometriozisi olan kadınlardaki granüloza hücrelerinin steroid üretimini belirlemek için endokrin çevreyi de değerlendirdik.<sup>13</sup> *In vitro* deneyler, bazal koşullarda ve hCG stimülasyonu sonrasında endometriozisli kadınlardaki hücrelerin farklı steroid üretimi gösterdiklerini doğrulamıştır, ki bunun, oosit kalitesi üzerinde bir etkisi olabilir.

Endometriozis ile ilişkili infertilitede, oksidatif stresin rolü geçtiğimiz birkaç yıl içinde Grupta ve ark tarafından yoğun olarak araştırılmıştır. Reaktif oksijen türlerinin yüksek miktarlarda üretimi, yüksek nitrik oksit ve nitrik oksit sentetaz seviyeleri ve diğerlerini de içeren oksidatif stres belirteçleri, endometriozisli kadınların endometriyumunda ve peritoneal ve folliküler sıvılarında bulunmuştur. Oksidatif stres tarafından indüklenen oositteki artmış DNA hasarı, daha kötü yumurta/embriyo kalitesine, daha düşük fertilizasyon ve implantasyon oranlarına ve bu hastalardaki artmış düşük oranlarına katkıda bulunabilir.<sup>14</sup>

Endometriozisi olan kadınlarda embriyo kalitesi değişmiş olabilir. Klinik gözlemler bu hastalarda implantasyon oranının azalmış olabileceğini düşündürmektedir.<sup>15,16</sup> Bu konuyu aydınlatmak için Pellicer ve ark<sup>17</sup>, IVF uygulanan, endometriozisi olan ve olmayan kadınlarda *in vitro* embriyo gelişimini değerlendirmişlerdir. Kontroller ile karşılaştırıldığında, endometriozis hastalarından elde edilen embriyolarda anlamlı derecede azalmış blastomer sayısının (P<0.04) yanı sıra, 72 saat *in vitro* kültür sonrasında arrest olmuş embriyoların insidansında da bir artış (P<0.05) göstermişlerdir. Bu bulgu, endometriozis hastalarında gözlenen düşük implantasyonun, embriyo kalitesindeki bir azalmaya bağlı olabileceğini öne sürmemize neden olmaktadır. Doğrulayıcı kanıt oosit donasyon programlarından gelmektedir ki bu programlarda, başarı oranları endometriozis varlığı ile etkilenmemektedir ve diğer endikasyonlar için yapılan oosit donasyonu sonrası sonuçlar ile karşılaştırılabilir. Şiddetli endometriozis hastaları sağlıklı oosit donörlerinden yumurta almakta ve mükemmel implantasyon ve gebelik oranları görülmektedir.<sup>18</sup>

#### **Hastaların Doğru Seçimi ve Uygun Tedavi**

##### **İntrauterin İnseminasyon (IUI) ve Kontrollü Overyan Hiperstimülasyon (KOH)**

KOH ve IUI ile ampirik tedavinin, persistan açıklanamayan infertilitesi olan çiftlerde yararlı olduğu literatürde çok geniş olarak anlatılmaktadır.<sup>19</sup> Bu tedavi, endometriozisi olan hastalarda da etkili gibi gözükse de, bu konuda yazarlar arasında bir miktar anlaşmazlık var gibidir. Bir

kısmı, endometriozis hastalarında daha düşük fekundite ve gebelik oranları bildirirken diğerleri sadece hafif ile şiddetli hastalıkta azalmış oranlar bulmuşlardır.

Endometriozis tanı ve tedavisi için ESHRE kılavuzu, minimal- hafif endometriozisde IUI ile tedavinin fertilitiyi iyileştirdiğini önermektedir (kanıt 1b): sistematik bir derlemeye dayanarak, KOH ve IUI etkilidir ama stimüle edilmemiş IUI'nin rolü belirsizdir.<sup>20</sup>

Randomize, kontrollü bir çalışmada, Tummon ve ark<sup>21</sup>, infertilitenin sadece minimal veya hafif endometriozis ile ilişkili olduğu (12 ay öncesinden laparoskopik olarak tanı konulmuş) 103 çiftteki, 311 siklusta bekleme tedavisine karşın KOH ve IUI'nin yararını bildirmişlerdir. Over stimülasyonu FSH ile yapılmış ve ana sonuç ölçütü canlı-doğum oranı olarak alınmıştır. KOH ve IUI sikluslarında canlı doğum oranı %11 (127 de 14) ve tedavi verilmeyen sikluslarda %2 (184 de 4) idi ki, olasılık oranı (odds ratio) KOH ve IUI lehine 5.6 (%95 güven aralığı 1.8 ile 17.4) idi. Aynı çizgi üzerinde, yeni bir derlemede Ozkan ve ark<sup>22</sup>, pelvik anatomi normal olduğunda, erken-evre ve cerrahi olarak düzeltilmiş endometrioziste KOH ile IUI'nin önerildiği sonucunu bildirmişlerdir.

Bir meta-analizde Hughes<sup>23</sup>, persistan infertilitesi olan hastalarda KOH ve IUI'nin her ikisinin birlikte, fekundite oranlarını anlamlı olarak arttırdığını göstermiştir. Bu analize yirmi-iki çalışma, toplam 5214 siklus ile katkıda bulunmuştur. Kanıt, tedavi-edilmeyen sikluslar ile karşılaştırıldığında, fekunditede FSH ile 2-misli artış, IUI ile yaklaşık 3-misli artış ve her ikisi birlikte kullanıldığında 5-misli bir artış göstermiştir (siklus başına konsepsiyon olasılığı için düzeltilmiş odds oranları). Düzeltilmemiş veriler şu şekildedir: tüm klomifen sitrat ve stimüle-edilmemiş sikluslarda %4.6'ya karşın tüm FSH sikluslarında %11.7; benzer şekilde, oranlar zamanı-belirlenmiş ilişki ile %3.7 ve IUI ile %9.4'tür. Ek olarak yazarlar, endometriozis gibi bazı bağımsız infertilite faktörlerinin, tedavi etkinliğini yaklaşık yarı yarıya azaltabileceğini bulmuşlardır. Prospektif kohort bir çalışmada Omland ve ark<sup>24</sup>, açıklanamayan infertilitesi veya minimal- hafif endometriozisi (laparoskopik olarak tanı almış) olan, KOH ve IUI yapılan 168 hastayı çalışmaya dahil etmişler, açıklanamayan infertilite grubunda anlamlı olarak daha yüksek bir gebelik oranı bildirmişlerdir (%3.3'e karşın %16.3 [p<0.05]).

Gördüğümüz gibi, KOH ve IUI açıklanamayan infertilite tedavisi için iyi yaklaşımlardır ama endometriozis-ile-ilişkili infertiliteyle ilgili olarak, değişik görüşler ve çok sayıda sonuçsuz çalışma buluyoruz. Bu problemi göz önüne aldığımızda, hastalarımıza hangi tedaviyi sunacağımız hakkında bir tercih yapmamız gerekmektedir.

Tedavi sonucu ile ilişkili olan değişik prognostik faktörleri belirleme çabası içinde Nuoju ve ark<sup>25</sup>, klomifen sitrat/insan menopozal gonadotropini (HMG) kullanılan 811 KOH ve IUI siklusunu retrospektif olarak incelemişlerdir. Çalışma, minimal (evre I) ve hafif (evre II) endometriozis de dahil, değişik infertilite etyolojilerini değerlendirmiştir. Siklus başına en düşük gebelik oranı (%6.5; 9/138) endometriozis hastalarında bulunmuştur. Bu, daha önce Tummon ve ark (%9-16)<sup>21</sup> tarafından bildirilenden biraz daha düşüktür. Bu sonuçlar, tubal açıklığa ek olarak endometriozis hastalarında fertilitiyi etkileyen başka faktörlerin de olabileceğini düşündürmektedir ancak bu hala belirsizliğini korumaktadır. Tüm bu çalışmalardan elde edilen veriler, bu faktörlerin bir kısmına IVF'in bir çözüm olabileceğini düşündürebilir (**Tablo 18.1**).

**Tablo 18-1: Endometriozis hastalığındaki infertilite ile ilişkili faktörler**

- Değişmiş folliküler çevre
- Bozulmuş oosit kalitesi
- Azalmış implantasyon oranı
- Endometrial reseptivite
- Endometriozis tarafından indüklenen gametotoksik etki
- Değişmiş tubal permeabilite ve fonksiyon
- Bozulmuş pelvik anatomi

Aksine, Werbrouck ve ark<sup>26</sup> tarafından yakın geçmişte yapılan retrospektif, kontrollü, kohort bir çalışmada yukarıdaki sorgulanmakta ve başka ilginç bir hipotez önerilmektedir şöyle ki, cerrahi olarak yeni tedavi edilmiş minimal ile hafif endometriozisli kadınlarda KOH ve IUI sonrası siklus

başına eşit veya daha yüksek bir gebelik oranı (PR) ve kümülatif canlı-doğum oranı varsayılmaktadır. Çalışmaya 259 KOH (23 klomifen sitrat siklusu ve 236 gonadotropinler ile yapılan siklus) ve IUI siklusu uygulanan 107 hasta dahil edilmiştir. Endometriozis grubu, 41'i minimal ve 17'si hafif endometriozis için yakın zamanda ameliyat edilmiş olan (tedavinin başlangıcı öncesindeki 7 ay içinde) 58 hastadan oluşmuştur. Ana sonuç ölçütü, siklus başına klinik gebelik oranı (CPR) ve dört tedavi siklusu içindeki kümülatif canlı-doğum oranıydı. Minimal (%21) veya hafif endometriozisi (%18.9) olan kadınlarda siklus başına gebelik oranı, açıklanamayan infertilitesi olan kadınlardakine (%20.5) benzerdi. Minimal endometriozisi, hafif endometriozisi ve açıklanamayan infertilitesi olan kadınlardaki kümülatif canlı-doğum oranı da yine karşılaştırılabilir idi (sırasıyla %70.2, %68.2 ve %66.5).

Bu konu hakkında hala çok fazla tartışma mevcutsa da, her birey için en iyi tedavi seçeneğini yaş, endometriozis için geçirilmiş cerrahi, over rezervi, erkek faktörü (ilişkili veya değil), sosyal ve ruhsal konular ve tabii ki obstetrik öykü gibi ek diğer faktörleri de dikkate alarak belirlemeliyiz. Tüm bu bilgiler ve mevcut endometriozis evresinin doğru tanısı ile, en doğru tedaviyi sağlayacak en uygun kararı verebilmeliyiz.

Bizim enstitümüzde, hastanın en az bir tüpü açık, 38-40 yaşın altında ve eşinin sperm parametreleri de normal ise, 3 denemeye kadar KOH'un IUI ile kombine edilerek başlanılmasını öneriyoruz. "İyi prognoz" hastaları (siklus başına %20) ile karşılaştırıldığında daha düşük bir başarı oranı olduğu kabul edildiğinde, gebelik elde etmek için hala %8'lik bir şans vardır. Hastalığın şiddetine ve hastanın yaşına bağlı olarak ve infertilite ile ilgili kaygılarını da değerlendirmeye alarak deneme sayısını 1 veya 2'ye düşürebiliriz ve bazı seçilmiş vakalarda, özellikle daha önce geçirilmiş cerrahisi olan, adezyonların tubal fonksiyonu bozabileceği şiddetli endometriozis olgularında, doğrudan IVF ile de başlayabiliriz.

### ***In Vitro* Fertilizasyon**

Endometriozisin tanı ve tedavisi için ESHRE 2005 kılavuzuna göre IVF uygun bir tedavidir, özellikle eğer tubal fonksiyon bozulmuşsa, aynı zamanda erkek faktör infertilitesi de varsa ve/veya diğer tedaviler başarısız olduğunda – (kanıt düzeyi 2b). Endometriozisi olan hastalarda IVF ile gebelik oranları, tubal infertilitesi olanlardakine göre daha düşüktür – (kanıt düzeyi 1a).<sup>20</sup>

2002'de Barnhart ve ark<sup>16</sup> tarafından, yirmi-iki yayınlanmış çalışmayı içeren, bir meta-analiz yapıldı. Endometriozis hastaları ve kontrollerdeki gebelik oranları, fertilizasyon oranı, implantasyon oranları, ve toplanan oositlerin sayısı ana sonuç ölçütleriydi. Tubal faktör-ile-ilişkili infertilite hastaları (kontroller) ile karşılaştırıldığında, endometriozis hastaları için gebelik oranı anlamlı olarak daha düşüktü (odds ratio, 0.56; %95 güven aralığı, 0.44-0.70). Endometriozis hastaları için fertilizasyon ve implantasyon oranlarında bir azalma ve toplanan oositlerin sayısında anlamlı bir azalma ile birlikte zirve östradiol (E2) konsantrasyonlarında bir fark da yine gösterilmiştir. Evre III veya IV endometriozisi olan kadınlar ile tubal infertilitesi olan kadınları karşılaştırdıklarında, azalmış gebelik oranı doğrulanmıştır (OR, 0.46; %95 CI, 0.28-0.74). Tubal faktör-ile-ilişkili infertilite ile karşılaştırıldığında, aynısı, hafif endometriozisi olan kadınlarda da yine gösterilmiştir (OR, 0.60; %95 CI, 0.42-0.87). Gebelik oranı için olan hariç tüm değişkenlerde önemli farklılıklar bildirilmişse de, ilişkinin gücü diğer karşılaştırmalara benzerdi ama sonuçlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Endometriozisin evresi değerlendirmeye alındığı zaman, şiddetli hastalıkta IVF sonucu oldukça kötüydü (Evre III/IV). Hafif hastalık ile karşılaştırıldığında, şiddetli endometriozisi olan kadınlardaki gebelik oranında %36'lık bir azalma gözlenmiştir. Gruplar arasında fertilizasyon oranları benzer olsa da, toplanan oosit sayıları ve zirve E2 düzeyleri de yine azalmıştır. Bu meta-analiz, endometriozis hastalarının diğer tanısız gruplar ile benzer performans gösterdiği CDC-ASRM veya FIVNAT gibi büyük kütük kayıtlarından elde edilen veriler ile tezat içindedir. Bu kayıtlardaki hastaların endometriozis tanısı alma şekli muhtemelen klinik bir çalışmaya alınanlarınkiler kadar doğru değildir. Barnhart'ın meta-analizi bazı eski yayınlar da dahil pek çok değişik çalışmayı bir araya getirmiştir – ki bu eski çalışmalarda IVF sonuçları bugünkünden çok daha kötüydü ve stimülasyon için pek çok değişik heterojen protokoller uygulanıyordu. Ancak, yan-tutuculuk var olsa bile, endometriozisin IVF başarı oranlarını azalttığı ve bu azalmanın hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği şeklinde net bir sonuca varılabilir.



Endometriozisi olan kadınlarda, IVF veya ICSI öncesinde GnRH agonist tedavisinin gebelik oranı açısından daha etkin olup olmayacağı bazı yazarlarca sorgulanmıştır. 2006'da Sallam ve ark<sup>27</sup>, laparoskopi veya laparotomi ile herhangi bir evrede endometriozis tanısı almış olan kadınların IVF veya ICSI yapılmadan önce 3 ile 6 ay GnRH agonisti ile tedavi edildiği, üç randomize kontrollü çalışmayı (165 kadın) içeren bir derleme yayınlamışlardır. Kadın başına klinik gebelik oranı anlamlı olarak daha yüksekti (üç çalışma: OR 4.28, %95 CI 2.00 ile 9.15). Sonuç olarak, endometriozisi olan kadınlara IVF veya ICSI öncesinde GnRH agonistlerinin üç ile altı aylık bir süre için verilmesinin, klinik gebelik olasılığını dört-misli arttırdığı belirtilmiştir. Bu bulguların arkasında yatan rasyonel, uterin natürel killer (NK) hücre popülasyonunun modülasyonu veya endometrial aromataz ekspresyonunun normalizasyonu olabilir ancak rutin kullanımını önermeden önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Endometriozisin IVF sonucu üzerinde bir etkisi olduğu açık görünmektedir ancak oosit kalitesi dışında, düşünülen bazı patojenik mekanizmalara YÜT bir çözüm oluşturabilir.

### **Oosit Donasyonu**

İlerlemiş hastalığı olan, KOH'a kötü cevap veren ve geçirilmiş başarısız IVF denemeleri olan endometriozis hastalarında, gebelik elde etme şanslarını arttırmak için yumurta donasyon programı başarılı bir alternatif olabilir. Buradaki anahtar soru, şiddetli endometriozis hastalarında endometrial reseptivitenin azalıp azalmadığı olabilir.

Endometrial reseptivitenin morfolojik bir belirtecini – pinopodları – değerlendiren *in vitro* deneyler yapılmıştır. Garcia-Velasco ve ark<sup>28</sup>, hormon replasman tedavisi altındaki oosit donasyon hastalarında, her hastanın aynı siklusunda alınan ardışık iki endometrial biyopside pinopod ekspresyon şeklini çalışmışlardır. Endometriozisi olan kadınlardaki pinopod ekspresyonu, endometriozisi olmayan hastalarinkile bir fark göstermemiştir ve klinik sonuç bakımından herhangi bir fark bulunamamıştır. Hormon replasman tedavisi uygulanan endometriozisli kadınlarda, pinopod ekspresyonu açısından endometrial reseptivite etkilenmemiş görünmektedir.

Endometriozisli kadınlar da dahil olmak üzere, oosit donasyon sonuçlarını etkileyen klinik faktörler ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Soares ve ark<sup>29</sup>, alıcının yumurta donasyon sonucunu etkileyen değişik faktörleri (uterin kavite anormallikleri ile ilişkili olanların dışındakileri) gözden geçirmişlerdir. Oosit donasyonunda standart endometrial hazırlama protokolleri kullanıldığında, endometriozisin olumsuz bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır.

Endometriozisi olan kadınlarda endometrial reseptivitenin bozulup bozulmadığını doğrulamak için en iyi model, alıcılardan birinin şiddetli hastalığı varken diğerine endometriozis ile ilişkisiz başka bir nedenden dolayı yumurta donasyonunun yapıldığı durumda, aynı donörden alınan yumurtaları paylaşan alıcıların çalışılması olacaktır. Bu çalışma, eşleştirilmiş olgu-kontrol modelinde, Diaz ve ark<sup>30</sup> tarafından yapılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, evre III/IV endometriozis grubunda gebelik, implantasyon, düşük, ve canlı doğum oranları arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmaya, yumurta donasyonu yapılan, laparoskopi ile evre III-IV endometriozis tanısı almış 25 hasta (grup I) ve 33 hastalısız kadın (grup II) alınmıştır. Yumurta toplama gününde, tek donörden alınan oositler iki alıcı arasında paylaştırılmıştır: alıcılardan biri şiddetli endometriozisli, diğeri ise hastalısız. İki grup, bağışlanan ve fertilize olan oositlerin sayısının yanı sıra mevcut ve transfer edilen embriyoların sayısı bakımından da karşılaştırılmıştır. Benzer PR/ET ve LBR bulunmuştur ki bu, orta/şiddetli endometriozisin, HRT oosit donasyon sikluslarında endometrial reseptiviteyi etkilemediğini düşündürmektedir.

### **Oosit Kriyoprezervasyonu**

Vitrifikasyon gerçekten de oosit kriyoprezervasyonu için ümit vaat eden bir yöntemdir ve fertilité korumasına ihtiyacı olan genç kadınlar için iyi bir fırsat sunmaktadır. Kanser gibi hastalıklar, ama aynı zamanda endometriozis gibi zarar verici cerrahiler de dahil, çok değişik sebeplerle fertilitésini koruma arzusu olan kadınlar için çekici bir alternatif haline gelmiştir. Yavaş dondurmada ultra hızlı dondurmaya kadar mevcut değişik teknikler arasında vitrifikasyon, en iyi sonucu sunuyor gibi görünmektedir.<sup>31</sup> Özellikle kriyotop metodu ile olan, yakın zamanda yayınlanmış vitrifikasyon deneyimi, yumurta donasyon sikluslarında yumurtaların taze veya vitrifikasyon sonrası fertilize olduğu durumlarda karşılaştırılabilir

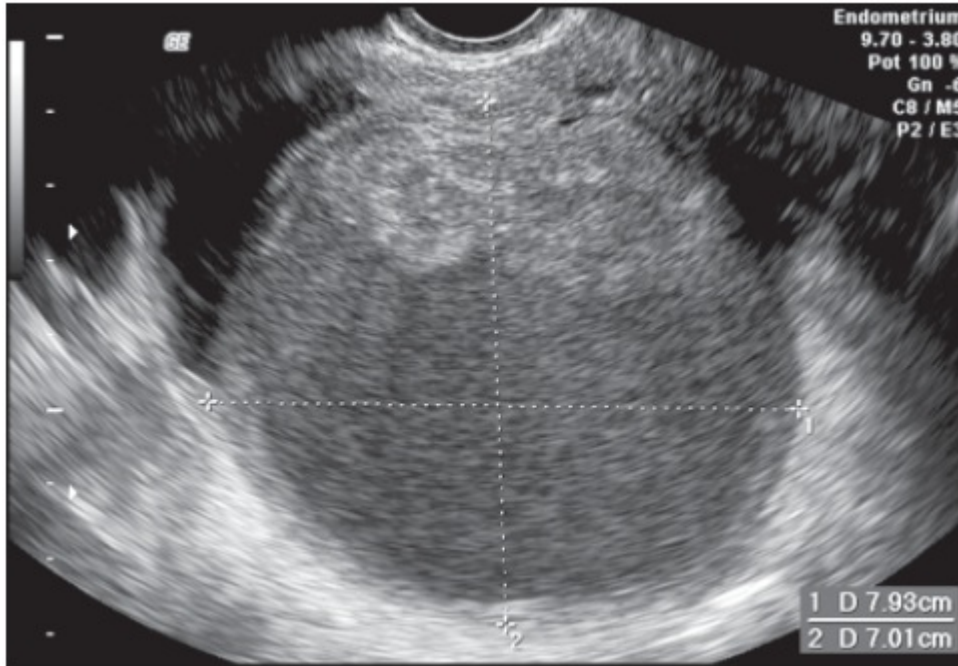
sonuçlar göstermiştir<sup>32</sup>, ki fertilitenin yumurta bankacılığı ile geciktirilmesi dşnldğnde bu, çok güven vericidir.

şiddetli endometriozisi olan kadınlara yumurta dondurulması zaten teklif edilmektedir. Shai ve ark<sup>33</sup>, birinde kontrol edilemeyen kanamaya bağlı olarak unilateral oofektomi de yapılmış olan dört komplike endometriozis cerrahisi geçirmiş, şiddetli endometriozisli genç bir kadında, fertilitisini koruma amacıyla, üç KOH siklusu ile yumurta topladılar. şiddetli ve semptomatik endometriozisi ve düşük antral follikül sayısı olan, 25-yaşındaki nullipar kadında,  deneme sonrasında 21 kriyo-korunmuş oosit elde ettiler.

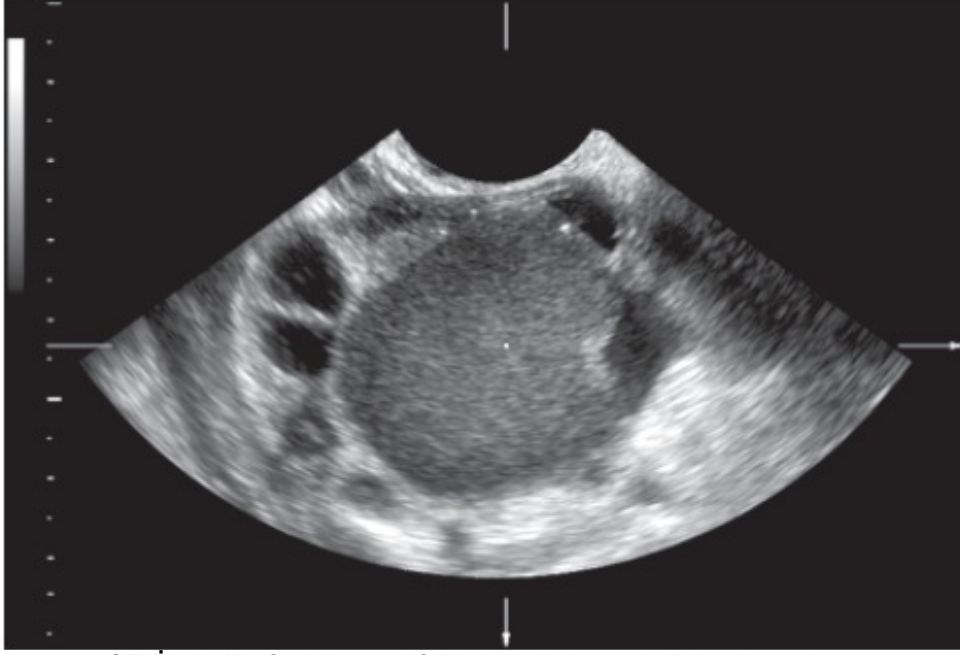
KOH tarafından indüklenen hiperstrojenemi ile endometriotik lezyonların büyüme riski olduğu hipotezi, yakın bir geçmişte D'Hooghe ve ark<sup>34</sup> tarafından rtlmştir. Retrospektif, kohort bir çalışmada, evre III veya IV endometriozis için fertilitte cerrahisi geçirmiş ve sonrasında da ya IVF veya da IUI yapılmış olan kadınlara – ki bu, KOH'a bağlı olarak ya yüksek veya da orta seviyede serum E2 düzeylerine maruziyeti sağlayacaktır – kümülatif endometriozis rekürens hızı için yaşam tablo analizi ile değerlendirilmişlerdir. Yazarlar, YÜT uygulanan kadınlardaki geçici çok yüksek E2 düzeylerine maruziyetin, endometriozis rekrensi için majör bir risk faktörü olmadığı sonucuna varmışlardır. Dolayısıyla, endometriozis için komplike cerrahi ihtiyacı olan bu genç kadınlara için KOH ve yumurta bankacılığı için oosit toplanması ve fertilitte koruması iyi bir seçenek olabilir. Geniş cerrahileri olan bu hastalara, over rezervlerinin zarar görme riski yanı sıra yumurta bankacılığının kısıtlamaları hakkında da yeterli danışma mutlaka verilmelidir.

#### **Endometriozis Cerrahisi IVF Sonucunu Nasıl Etkileyebilir?**

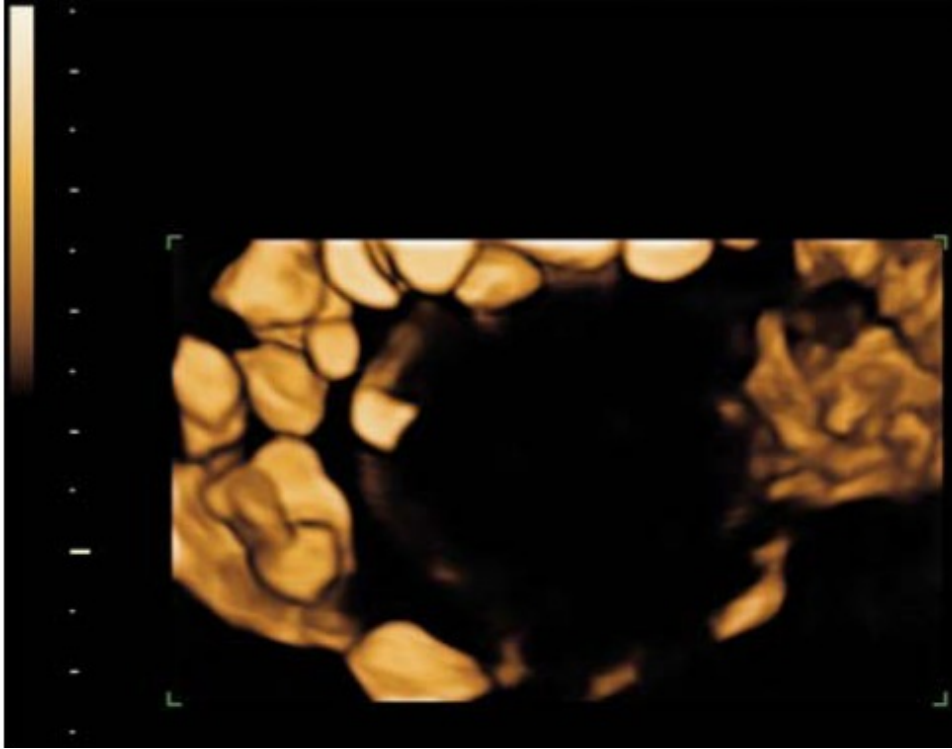
Endometriomaları olan infertil kadınlara, fertilitte durumlarını iyileştirmek için cerrahi gerektiği klasik olarak kabul edilmiştir çünkü bunlar over fonksiyonunu olumsuz etkileyebilirler ve oosit toplanması esnasında da zorluk ve riskler oluştururlar oysa hangi yolla over rezervine gerçekten zarar verdikleri hala bilinmemektedir (**şekil 18-1A-C**). Bugün hala, endometriomaların tedavisinin başarılı IVF şansını arttırıp arttırmadığı (veya azaltıp azaltmadığı) konusunda kesin aydınlatıcı veri bulunmamaktadır.<sup>35,36</sup>



**şEKİL 18-1A:** Homojen-olmayan içeriği ile endometrioma



**ŞEKİL 18-1B:** Sağlıklı antral folliküllerin kisti çevrelediği endometrioma



**ŞEKİL 18-1C:** Antral folliküllerin endometriotik kisti çevrelediği endometriomanın inverse moda 3D görüntüsü

Ama klinisyenler için gerçekten belirleyici olan soru, cerrahinin sonuçları iyileştirip iyileştirmeyeceği ve yararlarının risklerinden daha fazla olup olmayacağıdır. Cerrahi ile kesinlikle ilişkili olan risklerin dışında, bu cerrahinin hasta için olan yararını over rezervine olan potansiyel zararı ile dengelemek zorundayız. Çoğu çalışma kistektomi sonrasında, özellikle endometriotik

kist çıkarılması bilateral olduğu zaman, gonadotropinlere karşı over cevabının azalabileceğini düşündürmektedir.

Bazı çalışmalar, endometriozisi olan hastalardaki IVF sikluslarının sonuçları üzerinde özellikle odaklanmıştır. Garcia-Velasco ve ark<sup>37</sup>, retrospektif eşleştirilmiş bir olgu-kontrol çalışmasında, endometriozisi olan ve herhangi bir tedavi almayan hastalar ile >3cm endometriozisi olup laparoskopik overyan kistektomi yapılan hastaların sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Kontroller ile karşılaştırıldığında, cerrahi geçiren hastalarda daha fazla gonadotropin ihtiyacı olmuş ve daha düşük zirve E2 düzeyleri oluşmuştur. İmplantasyon oranı, klinik gebelik ve düşük hızı bakımından cerrahi ve kontrol grupları arasında bir fark yoktu. Dolayısıyla, üreme sonucu bakımından, laparoskopik kistektomi herhangi bir fayda sağlamamaktadır. Bunun için, endometriozisi 4 cm'den büyük olmayan, asemptomatik hastalarda, daha kısa gebeliğe ulaşma süresi, daha düşük maliyeti nedeniyle ve cerrahinin risklerinden kaçınılması için, cerrahi öncesinde doğrudan KOH ve IVF teklif etmeliyiz.

Diğer taraftan semptomatik kadınlar, cerrahi ile başarılı IVF sonucu şanslarının azalmayacağı şeklinde bilgilendirilebilirler. Cerrahinin riskleri azdır ama %20-30'luk rekürens oranını ve bilateral kist çıkarılması sonrasındaki %3'den az POF riskini göz önüne almamız gereklidir.<sup>38</sup> Son olarak gerçek soru, orta dereceli ile şiddetli endometriozisi olan infertil kadınlar için cerrahinin değeri olan herhangi bir şey ekleyip eklemediğidir.

Somigliana ve ark<sup>35</sup> kısa bir süre önce yaptıkları derlemede, endometriozisinin IVF siklusu öncesinde veya sonrasında çıkarılması konusunun çözümlenebilmesi için geniş randomize çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. Gebe kalabilme şansı, IVF öncesinde endometriozis için cerrahiye karar verirken düşünülmesi gereken başlıca faktör değildir. 4 cm'den daha büyük bir endometrioma varsa, oosit toplanmasının daha zor olacağı, işlem sırasında kistin delinme riskinin eklendiği ve bunu müteakip rüptür, enfeksiyon ve follikül sıvısının kontaminasyon ihtimalinin olduğu açıktır. Klinisyenler yaş, semptomatik hastalık, geçirilmiş cerrahiler, over rezervi ve gizli malignite ihtimali gibi faktörleri göz önüne alarak, hastalara ayrı ayrı bireysel önerilerde bulunabilirler. Hastaların en uygun kararı verebilmelerine olanak sağlamak için, tedavi alternatiflerinin riskleri ve faydaları hakkındaki tüm bilgiler onlara mutlaka verilmelidir.

### Sonuçlar

Mevcut en iyi kanıtlara göre endometriozis, birkaç mekanizma ile fertilité için tehlike oluşturmaktadır. Hastalığın ilerlemiş evreleri aylık fekundite oranları için daha da büyük bir tehlike arz etmektedir. Mevcut değişik YÜT, gebelik elde edebilmek için oosit/embriyo kalitesi haricindeki çoğu endometriozis-ile-ilişkili infertilite mekanizmasını aşabilmektedir. Endometriozis hastalarında yumurta donasyon sonuçları azalmadığı için, endometriyal reseptivite etkilenmiş görünmemektedir. YÜT öncesinde cerrahi düşünürken, hasta semptomlarının yanı sıra, cerrahi sonrasında over rezervi tehlikeye girebileceği için, bu cerrahi işlemin potansiyel faydalarını da düşünmek çok önemlidir; ancak, dikkatli teknik over rezervini tehlikeye sokmamaktadır. Over fonksiyonunun önemli ölçüde tehlikede olduğu vakalarda, yumurta bankacılığı önerilebilir.

### Kaynaklar

1. D' Hooghe T, Debrock S, Hill J, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? Sem Reprod Med 2003; 21: 243-253.
2. Gianetto-Berrutti A, Feyles V. Endometriosis related to infertility. Minerva Ginecol 2003; 55 :407-16.
3. Chandra A, Mosher WD. The demography of infertility and the use of medical care for infertility. Infertil Reprod Med Clin North Am 1994; 5: 283-96.
4. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. N Engl J Med 1982;306:404-06.
5. Hughes EG, Fedorkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. Fertil Steril 1993; 59: 963-70.
6. Jansen RP. Minimal endometriosis and reduced fecundability: prospective evidence from an artificial insemination by donor program. Fertil Steril 1986; 46: 141-43.
7. Portuondo JA, Echanojauregui AD, Herran C, Alijarte I. Early conception in patients with untreated mild endometriosis. Fertil Steril 1983; 39: 22-25.
8. Rodriguez-Escudero FJ, Neyro JL, Corcostegui B, Benito JA. Does minimal endometriosis reduce fecundity? Fertil Steril 1988; 50: 522- 24.

9. Marcoux S, Maheux R, Bérubé S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337:217-22.
10. Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Hum Reprod* 1999; 14 :1332-34.
11. Garrido N, Navarro J, García-Velasco J, Remohí J, Pellicer A, Simón C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 95-103.
12. Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:426-29.
13. Pellicer A, Valbuena D, Bauset C, Albert C, Bonilla-Musoles F, Remohí J, Simón C. The follicular endocrine environment in stimulated cycles of women with endometriosis: steroid levels and embryo quality. *Fertil Steril* 1998; 69: 1135-41.
14. Gupta S, Goldberg M, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008; 90: 247-57.
15. Simón C, Gutiérrez A, Vidal A, Santos MJ, Tarín JJ, Remohí J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9: 725-29.
16. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:1148-55.
17. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohí J, Simón C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995;10:91-97.
18. Budak E, Garrido N, Reis Soares S, Barreto Melo MA, Meseguer M, Pellicer A, Remohí J. Improvements achieved in an oocyte donation program over a 10-year period: sequential increase in implantation and pregnancy rates and decrease in high-order multiple pregnancies. *Fertil Steril* 2007; 88: 342-49.
19. Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, te Velde E, Heineman MJ. Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 4.
20. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698-2704.
21. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS and Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 68, 8-12.
22. Ozkan S, Murk W, Arici A. Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1127:92-100.
23. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1865-72.
24. Omland AK, Tanbo T, Dale PO, Abyholm T. Artificial insemination by husband in unexplained infertility compared with infertility associated with peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 13: 2602-05.
25. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 698-703.
26. Werbroeck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006; 86: 566-71.
27. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
28. García-Velasco JA, Nikas G, Remohí J, Pellicer A, Simon C. Endometrial receptivity in terms of pinopode expression is not impaired in women with endometriosis in artificially prepared cycles. *Fertil Steril* 2001; 75: 1231-33.
29. Soares SR, Velasco JA, Fernandez M, Bosch E, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Clinical factors affecting endometrial receptiveness in oocyte donation cycles. *Fertil Steril* 2008; 89:491-501.
30. Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. *Fertil Steril* 2000;74: 31-34.
31. Cil AP, Oktem O, Oktay K. A meta-analytic comparison of oocyte vitrification to slow freezing: time trends and the current state of the technology. *Fertil Steril* 2008; 90: 269-70.
32. Cobo A, Kuwayama M, Pérez S, Ruiz A, Pellicer A, Remohí J. Comparison of concomitant outcome achieved with fresh and cryopreserved donor oocytes vitrified by the Cryotop method. *Fertil Steril* 2008;89: 1657-64.
33. Shai E, Elizur MD, Ri-Cheng Chian PD. Cryopreservation of oocytes in a young woman with severe and symptomatic endometriosis: A new indication for fertility preservation. *Fertil Steril* 2009;91:293.e1-293.e3.
34. D'Hooghe T, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006; 86: 283-90.
35. Somigliana E, Vercellini P, Vigano P, Ragni G, Crosignani P. Should endometriomas be treated before IVF-ICSI cycles? *Hum Reprod Update* 2006;12:57-64.
36. Garcia-Velasco JA, Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod* 2009;24:496-501.
37. Garcia-Velasco JA, Mahutte NG, Corona J, Zúñiga V, Gilés J, Arici A, Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched, case-control study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1194-97.
38. Busacca M, Riparini J, Somigliana E, Oggioni G, Izzo S, Vignali M, Candiani M. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 421-25.

# **KISIM 5**

## **Cerrahi Tedavi**

# Bölüm 19

## Endometriozisli Hastalarda En İyi Cerrahi Nedir ?

Çeviri: Ulun Uluğ

### GİRİŞ

Endometriozis lezyonlarının 3 farklı anatomik ve patolojik tipi vardır: yüzeysel endometriozis (peritoneal/ovarian), endometriotik kist (ovarian endometrioma(OMA)) ve derin infiltran lezyonlar (DIE). DIE histopatolojik olarak özgün lezyon olup, 5 mm ve daha fazla penetrasyon gösteren tiptir (1). Endometriozisin etiyopatogenezi çok tartışmalı bir konudur. İki ana teori öne sürülmektedir. Birincisi, regürjitasyon teorisidir ki, menstruel debrisin reflü yaparak implantlar oluşturması ve endometrial ektopik lezyonların pelviste gelişmesini iddia eder (2). İkincisi ise, peritoneal veya müllerian atıkların endometrial hücelere metaplazisini öne sürer (3-5). Endometriotik lezyonların anatomik dağılımına bakılacak olursak, birinci teori daha baskın gözükmektedir (6)

Yüzeysel ve ovarian endometriomaların cerrahi tedavisi sınıflandırılmıştır. Yüzeysel lezyonların ister ablasyon ister eksizyon yöntemiyle olsun destrükte edilmeleri ağrı giderme açısından etkili olmakta ve gebe kalma şansını arttırmaktadır (7-10). OMA için, günümüzde, laparoskopik kistektomi ağrı giderilmesi, gebelik şansını artırması ve rekürrens riskinin azalması bakımından tercih edilen bir yöntemdir (11). Ancak bahsedilen bu cerrahi yöntemlerin etkinliği DIE için örnek gösterilememektedir. DIE için uygulanan cerrahi daha zordur ve henüz sınıflandırılmadığı gibi literatürde randomize prospektif çalışmada bulunmamaktadır.

Bu bölümde DIE olgularına uygulanabilecek farklı cerrahi yaklaşımlar ve endikasyonları üzerinde durulacaktır. Özellikle patolojik karakterlerini hesaba katarak cerrahi tedavi yöntemlerini ele almak istedik. DIE için iyi cerrahi tedaviyi tanımlarken sadece preoperatif ve postoperatif faktörler üzerinde durulmamalı, alternatif yöntemlerde tarif edilmelidir.

**DIE : iki ana özellik**

**1- DIE multifokal patoloji içerir.**

Multifokal patoloji DIE için karakteristiktir (Tablo 19-1) (12). DIE için yapılan anatomik taramalar regürjitasyon ve implantasyon teorisini desteklemektedir. DIE'nin multifokal özelliği cerrahi tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken bir husustur (13).

**2- DIE diğer endometriotik lezyonlar ile sıklıkla beraberdir.**

Olguların ancak %10'unda DIE tek başına bulunur. Yüzeysel lezyonlar ile %61, endometriomalar ile %50 ve adezyonlar ile %74'ünde beraber DIE saptanmıştır (14). Kendi serimizde ise DIE, OMA olgularının ¼'ünde saptanmıştır(15). Eğer DIE'ye eşlik eden OMA varsa, infiltran lezyon daha fazla multifokal olma ve intestinal ve üreteral lezyonlar olma eğilimindedir. Böyle bir durumda uygulanacak cerrahi yöntem daha fazla risk taşımaktadır. OMA varlığını DIE'nin ciddiyeti açısından belirteç olarak düşünmek gerekmektedir (15).

Yukarıda bahsedilen iki özellik DIE cerrahi tedavisi için neredeyse hayati önem arz eder. Cerrahinin başarısı eksizyonların radikalliği ile korelasyon göstermektedir (16)

## **DIE: Nasıl doğru teşhis yapılır?**

DIE karakteristik özelliklerinden dolayı genellikle tanı aşaması ihmal edilmektedir. Ancak tedaviden öne DIE yerleşim yerlerinin haritalandırılması ve bu hedefe ulaşabilmek için yeterli hasta öyküsü ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önem göstermektedir.

### **Hasta Öyküsü**

Hastanın şikayetlerini dinlerken muayene şartlarının güven verici ve rahat bir ortamı sunması, yeterli zaman ayrılması önemli ilkelere ve tedavinin yönlendirilmesinde çok yararlı olmaktadır. DIE olgularında ana semptom infertiliteyle bazen eşlik edebilen ağrıdır (14). Dismenore, derin disparöni, kronik pelvik ağrı, mesane ve bağırsak fonksiyon bozuklukları, lezyonların yerleşim yerleri ile korelasyon göstermektedir (15). Detaylı semptom sorgulama, hekim için lezyonların topografyasını çizmekte yararlı olduğu gibi ilave tetkik yöntemlerin de istenmesine yol açar (17-18).

### **Fizik Muayene**

Vajen üst duvarının posterior 1/3'ünde izlenen mavimsi lezyonlar DIE için patognomonik olmasına rağmen sıklıkla saptanmaz (19). Genellikle vajende kırmızısı sert ama frajil ve kolaylıkla temas sonrası kanayabilen alanlar spekulum muayenesinde izlenmektedir. Bazı olgularda ise vajen tamamen normal gözlenir (17).

Vajinal tuşede hissedilen nodüler lezyonlar standart olarak saptansa bile, kural değildir (17-18). Bazen sadece serviksin lateral deviasyonu ve sakrouterin ligamentlerin asimetrik şekilde sertleşmesi izlenir. Önemli olan nokta, bahsedilen bu lezyonların palpasyona hassas olmaları ve ağrıya yol açmalarıdır.

Normal pelvik muayene bulgularının olması DIE'yi kesinlikle ekarte etmez (17-18). Menstruasyon sırasında yapılacak muayene teşhis açısından daha yararlı olabilmektedir (18-21)

### **Radyolojik Değerlendirme**

DIE lezyonlarının haritalandırılması pelvik muayene bulgularının sınırlı olması nedeniyle ileri görüntüleme yöntemlerini gerektirir (22). Rektal endoskopik ultrasonografi (REUS), bağırsak infiltrasyonun olduğunun anlaşılmasında çok yararlı olan bir yöntemdir (20-21). Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ise hem ön hem de arka pelvik kompartmanların değerlendirilmesi için çok büyük avantaj sağlamaktadır(22-23). DIE multifokal özellik taşıdığından, yeterli değerlendirilme olabilmesi için MRI bu tip hastaların tanısında kullanılması gereken ana yöntemdir. Lateral-posterior DIE lezyonlarında üreteral infiltrasyon olabileceği için üro-MRI çekimleri çok yararlı olmaktadır (24). Günümüzde şüpheli üreteral lezyonlar için intravenözpiyelografinin yeri kalmamıştır (25)

Preoperatif radyolojik değerlendirme konusundaki en son gelişmeler transvaginal ultrasonografinin (TVUS) sunduğu olanaklar konusunda yoğunlaşmaktadır. Transvaginal ultrasonografi için öncül sonuçlar, hem pelvik endometriozisin tanısında (26) hem de barsak tutulumunun tespit edilmesinde çok cesaretlendirici olmuştur (27-29). Bu mükemmel sonuçlar, klinik olarak şüphelenilen DIE olgularının ilk basamak radyolojik incelemesi TVUS olmalı savını desteklemektedir. Her ne kadar TVUS rektal tutulumun tanısı için yeterli olsa da, bu teknik iki tartışmalı noktayı gündeme getirir. Birincisi; TVUS operatör bağımlı bir prosedürdür. DIE-TVUS görüntülemesini öğrenmek için uygulayıcılara spesifik bir eğitim verilmelidir. İkincisi; bizim kendi tecrübemizde olguların %28'inde rektosigmoid lezyonlar, ileoçekal lezyonlar (çekum ve/veya terminal ileum) ile birliktelik göstermektedir. Bu "sağ taraf bağırsak lezyonlarının" (çekum



ve/veya ileum) TVUS ile tanınması güç olacaktır (29). Bu bağlamda multi kesit bilgisayarlı tomografinin yeri olup olmadığı konusunda çalışmalara ihtiyaç vardır (30).

Yeterli hasta öyküsünün alınması, pelvik muayene bulguları ve ileri görüntüleme yöntemleri sayesinde DIE tanısı için artık günümüzde tanısız laparoskopiyeye ihtiyaç duyulmamaktadır.

#### **DIE: Tedavi alternatifleri nelerdir?**

DIE şikayeti olan hastalara önerilecek bir çok tedavi yöntemi mevcuttur: beklemek, reproduktif endokrinoloji (ovarian stimülasyonu, intrauterin inseminasyon), cerrahi, yardımcı üreme teknikleri (IVF, ICSI), cerrahi ve medikal tedavilerin kombinasyonu gibi. Seçilecek yöntem klinik bulgulara göre değişmektedir.

#### **Pelvik Ağrı:**

Pelvik ağrıda tedavi medikal veya cerrahidir.

#### **Cerrahi Tedavi**

DIE cerrahi tedavisi için Tablo 19.2'de gösterilen 5 kuralın geçerli olması gerekir. DIE nin anatomik dağılımları cerrahi olarak sınıflandırma için bilgi verirken aynı zamanda cerrahi metodun seçilmesi bakımından da yararlı olmaktadır (Tablo 19.3)(13). Bu sınıflandırmada her yerleşim yeri açıkça hangi cerrahi tekniğin kullanılması (kanıtlanabilir ve tekrarlanabilir) gerektiğini göstermektedir. Eğer multipl lezyon mevcutsa birkaç cerrahi yöntemin birleştirilmesi gerekebilir. Multifokal karakteristiği bazı durumlarda cerraha laparotomiye tercih ederek tek işlemde komplet rezeksiyon uygulamasını gerektirir.

Tablo 19.2'de cerrahi prensipler DIE için uygulandığı zaman ağrı için sonuçlar hem objektif hem de subjektif değerlendirmelere göre yüz güldürücüdür (Tablo 19-4)(16). Bahsedilen sonuçlar DIE nin herhangi bir yerleşim yerinde (uterosakral ligament vagina, mesane, veya bağırsak) olmasına rağmen değişmemektedir. Aynı sonuçlar başkaları tarafından da rapor edilmiştir (31-36). Sonuçların iyi olması olası komplikasyonları da göz ardı ettirmemelidir. Genel olarak 3 tip komplikasyon olabilir: i) Gastrointestinal fistüller ii) postoperatif mesane disfonksiyonu iii) yetersiz eksizyon sonrası rekürrens. Bizim deneyimlerimize göre fistül oluşum riski %2.5'dir. Sinir dokusu ayırt eden cerrahi tekniğin kullanılması mesane disfonksiyonunu minimuma indirir (37-38). Cerrahinin başarısı eksizyonun radikal olmasına bağlıdır.

#### **Medikal Tedavi**

Cerrahiyle elde edilen iyi sonuçlar, medikal tedaviye yer olmadığı anlamına gelmemelidir. Seçilmiş olgularda medikal tedavi (oral kontraseptif, progestojenler, danazol ve GnRH analogları, vs.) etkin olmakta ve cerrahiye alternatif olarak önümüze çıkar (42-45). Hangi tedavinin seçilmesi noktasında, kontrendikasyonlar, yan etkiler ve maliyet gibi faktörler ön plana çıkmaktadır. Medikal tedavi için limitleri, yan etkiler ve gebelik isteği çizer.

#### **Medikal tedavi endikasyonları:**

1.Tanıdan emin olamama: Tanıda şüphe olduğu zaman geniş bir eksizyonel cerrahi önerilmemelidir. Eğer ağrı semptomunda medikal tedaviyle beraber azalma varsa endometriozis ağrı kaynağı olduğu kabul edilebilir (47). Bazı zor olgularda tanıda sıkıntı varsa, medikal tedavi bir test gibi kullanılıp gereksiz potansiyel tehlikeli radikal cerrahinin uygulanması engellenmiş olunur

2.Cerrahiye kabul etmeyen hasta: Bu bağlamda risk sıfır denilemeyen bir cerrahi işlemi özellikle genç hastalara öneremeyiz (48). Cerrahiye inanmayan veya ikna olmayan hastalara kesinlikle önermemek gerekir.

3.İlk cerrahide yeterli eksizyon yapılmasına rağmen rekürrens gösteren durumlar. Cerrahi sonrası persiste eden veya tekrarlayan kronik ağrıları olan hastalara medikal tedavi birinci olanak olarak sunulmalıdır (49-50).

4.Cerrahi tedaviyle beraber medikal tedavi: Günümüzde preoperatif medikal tedavinin cerrahi tedavi başarısını arttırdığını gösteren herhangi bir araştırma yoktur. Cerrahi sonrası medikal tedavinin etkinliği avantaj gibi gösterilmektedir (51). Medikal tedaviler rekürrens riskini azaltmamakta ancak geçen süreyi artırmaktadır.

## **İnfertilite**

İnfertilite söz konusu olduğunda medikal tedavi başarılı olmadığı gibi gebe kalma süresini de uzatmaktadır (52-53). İnfertilitede sadece 2 alternatif vardır; cerrahi veya üremeye yardımcı tedavi (ÜYT) yöntemleri. Eğer infertiliteye eşlik eden başka bir patoloji yoksa ÜYT ilk tercih olurken, özellikle pelvik ağrı varsa cerrahi (laparotomi veya laparoskopi) olguların yaklaşık %50'sinde gebelikle sonuçlanmasına yol açmıştır (54-55). Ağrı ise olguların %80 ile %85'inde kaybolmuştur. Sadece ağrı şikayeti olan olgularda cerrahi, hastaların fertilitate potansiyellerini arttırmıştır (56). ÜYT uygulanan olgularda, lezyonların progresyon göstermesi gibi bir dönem olduğunda, tedavilerin sonlandırılması veya acil cerrahi endikasyonunu koymak gerekebilir (57). DIE ile olan infertilite olgularında cerrahi veya ÜYT'nin yerlerinin ne olması gerektiği konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **Sonuç**

Hastalığın yayılımını anlayabilmek için tanısal testlerin yapılması kaçınılmazdır. Ana hedef preoperatif hastalığın haritasının çıkarılmasıdır. DIE tedavisi medikal veya cerrahi olabilir, her tedavi yöntemi için farklı endikasyonlar bulunmaktadır. Cerrahi uygulanmış olgularda başarı eksizyonun radikalliğiyle doğru orantılıdır. Cerrahide uygulanacak teknikler DIE'ninlokasyonu, yayılımı ve multifokal oluşumuna göre değişmektedir. Preoperatif ve postoperatif medikal tedavilerin faydaları konusunda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

DIE'deki multifokal yayılım lezyonun bulunduğu bölgeye odaklanmamızdan (vaginal,bağırsak, üreteral veya mesane endometriozisi, gibi) çok genel resmi değerlendirmemiz, yani abdominopelvik multifokal patoloji gözüyle bakmamızı gerektirir. Multifokal oluşumu tanı ve tedavisinin de multidisipliner yaklaşım gerektirdiğini gösterir. DIE tedavisinde sadece bir organ üzerinde durmayıp, tek bir basamakta farklı yerleşimlerin tedavisinin yapılması önemlidir.

Cerrahi yöntemlerinin tanımlanması ve sadece iyi bir cerrahi tedavi yapılmasıyla kalınmamalıdır. Önemli olan cerrahiye uygulayacak kişinin sadece deneyimli olması değil aynı zamanda diğer alternatif tedavi yöntemlerini de uygulayabilir özelliklere sahip olmasıdır.

**Tablo 19-1:** Derin infiltrate edici endometrioz (n=500 olgu): DİE lezyonlarının anatomik dağılımı

Ana lezyon <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	Eşlik eden lezyonlar							Total <sup>c</sup>
		USL			Va	Bl	Ur	In	
		R	L	B					
USL	240	67	115	58					298 (32.2)
Vajina	82	12	12	12	82				132 (14.3)
Mesane	43	2	1	3	3	43			55(5.9)
Bağırsak	118	20	17	28	71	10		198	372 (40.2)
Üreter	17	2	4	4	11	3	19	21	68 (7.4)
	500	103	149	106 <sup>d</sup>	167	56	19	219	925

( ): Parantez içindeki değerler yüzdelerdir.

<sup>a</sup>: Derin infiltrate edici endometriozis için önceden yayınlanmış olan cerrahi sınıflamaya göre (12)

<sup>b</sup>: hasta sayısı

<sup>c</sup>: Histolojik olarak kanıtlanmış derin infiltrate edici endometriozis

<sup>d</sup>: Bilateral herbir lezyon çifti tek bir çift olarak sayılmıştır, dolayısı ile herbir lezyonun toplam sayısı =212

Bl: mesane; USL: uterosakralligament; Va: vajen; Bl: Mesane; Ur: Üreter; In: Bağırsak; R: Sağ; L: Sol; B: Bilateral

\*: Chapron ve ark'dan uyarlanmıştır.

**Tablo 19-2:** Derin infiltrate edici endometriozis: Cerrahi tedavinin prensipleri

Prensip
* Yalnızca semptomatik DİE lezyonları için cerrahi
* Hastanın onamı
* Tanı ve tedavi için multidisipliner yaklaşım
* Tam cerrahi çıkartım
* Tüm semptomatik derin endometriozik lezyonlar
* Tek basamak cerrahi tedavi süreci, her zaman bu mümkün
* Tanı, tedavi ve araştırma amaçlı merkeze referans

**Tablo 19-3:** Derin infiltrate edici endometriozis: Chapron'a göre sınıflama.\* Sınıflamaya göre cerrahi yaklaşım önerisi

Sınıflama	Cerrahi yaklaşım
A Anterior DİE A1 Mesane	Laparoskopik parsiyel sistektomi
P: Posterior DİE P1: Uterosakral ligament P2: Vajinal P3: Bağırsak P3a: Tek bağırsak yerleşimi -Vajinal infiltrasyon yok (V-) -Vajinal infiltrasyon var (V+) P3b: Multipl bağırsak yerleşimi	Laparoskopik USL rezeksiyonu Posterior forniksi infiltrate eden DİE'nin laparoskopik yardımla vajinal rezeksiyonu  Laparotomi veya Laparotomi ile bağırsak rezeksiyonu Laparoskopik yardımla vajinal bağırsak rezeksiyonu veya laparotomi ile çıkarılması Laparotomi ile bağırsak rezeksiyonu

DİE: Derin infiltrate edici endometrioz

USL: uterosakral ligament

\*: Chapron ve ark'dan uyarlanmıştır.

**Tablo 19-4:** Derin infiltran endometriyozis: Cerrahi tedavi sonuçları

1. <i>Subjektif</i> değerlendirme			
	N	%	
* İyileşme	148	97.4	
– Mükemmel	63	41.5	
– Tatmin edici	66	43.4	
– Az	19	12.5	
* İyileşme yok	4	2.6	

2. <i>Objektif</i> değerlendirme			
Semptomlar	Pre-op	Post-op	Delta
Dismenore*	8.1 ± 1.8	2.8 ± 3.1	5.2 ± 3.5
Derin disparoni*	6.5 ± 2.2	1.9 ± 2.6	4.6 ± 3.0
Ağrılı defekasyon*	6.6 ± 2.4	2.1 ± 2.8	4.5 ± 3.5
Üriner sistem semptomları*	6.1 ± 2.1	1.2 ± 2.6	4.9 ± 3.2
Gastrointestinal semptomlar*	6.8 ± 2.2	2.7 ± 3.1	4.1 ± 3.5
NCCPP*	7.5 ± 1.6	2.8 ± 3.6	4.8 ± 3.4

\* : p < 0.001

Üriner sistem semptomları: Hematüri, non-mikrobik sistit, tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları, işeme sırasında ağrı, pollaküri, disüri

Gastrointestinal semptomlar: Diyare, kabızlık, rektal kanama, proktit, tenesmus, kolik rektal ağrı

NCCPP: Non-siklik kronik pelvik ağrı

\* : Chopin *et al* 16 'dan uyarlanmıştır

## Kaynaklar

1. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Koninckx PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990;53:978-83.
2. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to premenstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:422-69.
3. Meyer R. Ueber den stand der Frage der Adenomyositis und Adenomyome in allgemeinen und insbesondere über Adenomyositis serosoepithelialis und Adenomyometritis sarcomatosa. *Zentralbl Gynäkol* 1919;43:745-50.
4. Gruenwald P. Origin of endometriosis from mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942;44:470-74.
5. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Bassil S, Anaf V. Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. *Hum Reprod* 1995;10:630-35.
6. Bricou A, Batt RE, Chapron C. Peritoneal fluid flow influences anatomical distribution of endometriotic lesions: why Sampson seems to be right. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:127-34.
7. Sutton CJ, Ewen SP, Whitelaw N, Haines P. Prospective, randomized, double-blind, controlled trial of laser laparoscopy in the treatment of pelvic pain associated with minimal, mild, and moderate endometriosis. *Fertil Steril* 1994;62:696-700.
8. Abbott J, Hawe J, Hunter D, Holmes M, Finn P, Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004;82:878-84.
9. Wright J, Lofallah H, Jones K, Lovell D. A randomized trial of excision versus ablation for mild endometriosis. *Fertil Steril* 2005;83:1830-36.
10. Hart RJ, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomas. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004992.
11. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:606-10.
12. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, et al. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006;21:1839-45.
13. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Hum Reprod* 2003;18:157-61.
14. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, Vignali M, Chiodini A, Busacca M. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications. *Hum Reprod*. 2004;19:168-71.
15. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N. Associated ovarian endometriomas is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* (in press).
16. Chopin N, Vieira M, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Coste J, et al. Operative management of deeply infiltrating endometriosis: results on pelvic pain symptoms according to a surgical classification. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:106-12.
17. Chapron C, Barakat H, Fritel X, Dubuisson JB, Breart G, Fauconnier A. Presurgical diagnosis of posterior deep infiltrating endometriosis based on a standardized questionnaire. *Hum Reprod* 2005;20:507-13.
18. Fedele L, Bianchi S, Carmignani L, Berlanda N, Fontana E, Frontino G. Evaluation of a new questionnaire for the presurgical diagnosis of bladder endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:2698-701.
19. Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for the diagnosis and establishing the location of deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2002;9:115-19.
20. Chapron C, Dumontier I, Dousset B, Fritel X, Tardif D, Roseau G, et al. Results and role of rectal endoscopic ultrasonography for patients with deep pelvic endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:2266-70.
21. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol* 1998;91:444-48.
22. Kinkel K, Chapron C, Balleyguier C, Fritel X, Dubuisson JB, Moreau JF. Magnetic resonance imaging characteristics of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1999;14:1080-86.
23. Bazot M, Darai E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep Pelvic Endometriosis: MR Imaging for Diagnosis and Prediction of Extension of Disease. *Radiology* 2004;232:379-89.
24. Donnez J, Nisolle M, Squifflet J. Ureteral endometriosis: a complication of rectovaginal endometriotic (adenomyotic) nodules. *Fertil Steril* 2002;77:32-37.
25. Balleyguier C, Roupert M, Nguyen T, Kinkel K, Helenon O, Chapron C. Ureteral endometriosis: the role of magnetic resonance imaging. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11:530-36.
26. Bazot M, Thomassin I, Hourani R, Cortez A, Darai E. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for deep pelvic endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24:180-85.
27. Bazot M, Detchev R, Cortez A, Amouyal P, Uzan S, Darai E. Transvaginal sonography and rectal endoscopic sonography for the assessment of pelvic endometriosis: a preliminary comparison. *Hum Reprod* 2003;18:1686-92.
28. Abrao MS, Goncalves MO, Dias JA, Jr., Podgaec S, Chamie LP, Blasbalg R. Comparison between clinical examination, transvaginal sonography and magnetic resonance imaging for the diagnosis of deep endometriosis. *Hum Reprod* 2007;22:3092-97.
29. Piketty M, Chopin N, Dousset B, Millischer-Bellaische AE, Roseau G, Leconte M, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod* (in press).
30. Biscaldi E, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Remorgida V, Rollandi GA. Multislice CT enteroclysis in the diagnosis of bowel endometriosis. *Eur Radiol* 2007;17:211-19.

31. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001;76:358-65.
32. Abbott JA, Hawe J, Clayton RD, Garry R. The effects and effectiveness of laparoscopic excision of endometriosis: a prospective study with 2-5 year follow-up. *Hum Reprod* 2003;18:1922-27.
33. Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *Bjog* 2004;111:353-56.
34. Hollett-Caines J, Vilos GA, Penava DA. Laparoscopic mobilization of the rectosigmoid and excision of the obliterated cul-de-sac. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2003;10:190-94.
35. Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Simonart T, Noel J, Buxant F. Impact of surgical resection of rectovaginal pouch of douglas endometriotic nodules on pelvic pain and some elements of patients' sex life. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001;8:55-60.
36. Dubernard G, Piketty M, Rouzier R, Houry S, Bazot M, Darai E. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod* 2006;21:1243-47.
37. Landi S, Ceccaroni M, Perutelli A, Allodi C, Barbieri F, Fiaccavento A, et al. Laparoscopic nerve-sparing complete excision of deep endometriosis: is it feasible? *Hum Reprod* 2006;21:774-81.
38. Possover M, Quakernack J, Chiantera V. The LANN technique to reduce postoperative functional morbidity in laparoscopic radical pelvic surgery. *J Am Coll Surg* 2005;201:913-17.
39. Garry R. Laparoscopic excision of endometriosis: the treatment of choice? *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:513-15.
40. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12:508-13.
41. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Borruto F, Frontino G. Tailoring radicality in demolitive surgery for deeply infiltrating endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:114-17.
42. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
43. Ozawa Y, Murakami T, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K, Kuriyama S, et al. Management of the pain associated with endometriosis: an update of the painful problems. *Tohoku J Exp Med* 2006;210:175-88.
44. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001;345:266-75.
45. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.
46. Vercellini P, Cortesi I, Crosignani PG. Progestins for symptomatic endometriosis: a critical analysis of the evidence. *Fertil Steril* 1997;68:393-401.
47. Hurd WW. Criteria that indicate endometriosis is the cause of chronic pelvic pain [see comments]. *Obstet Gynecol* 1998;92:1029-32.
48. Koninckx PR, Timmermans B, Meuleman C, Penninckx F. Complications of CO<sub>2</sub>-laser endoscopic excision of deep endometriosis. *Hum Reprod* 1996;11:2263-68.
49. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, Pasin R, Chiodini A, Crosignani PG. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril* 2005; 84:1375-87.
50. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, Altomare A, Bocchi C, Petraglia F. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88:789-94.
51. Sesti F, Pietropoli A, Capozzolo T, Broccoli P, Pierangeli S, Bollea MR, et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril* 2007;88:1541-47.
52. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1488-504; discussion 504-05.
53. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Endometriosis and infertility: what do we do for each stage? *Curr Womens Health Rep* 2003;3:389-94.
54. Bailey HR, Ott MT, Hartendorp P. Aggressive surgical management for advanced colorectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 1994;37:747-53.
55. Coronado C, Franklin RR, Lotze EC, Bailey HR, Valdes CT. Surgical treatment of symptomatic colorectal endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53:411-16.
56. Suginami H, Tokushige M, Taniguchi F, Kitaoka Y. Complete removal of endometriosis improves fecundity. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53 Suppl 1:12-18.
57. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Englert Y, Peny MO, Fayt I, et al. Sigmoid endometriosis and ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2000;15:790-94.

# Bölüm 20

## Cerrahi Sonrası Rekürrens Riski

Çeviri: Bülent Berker, İbrahim Yalçın

### GİRİŞ

Endometriozis yıllar boyunca çalışılmıştır. Genellikle, benign bir hastalık ve tamamen kürü neredeyse imkansız tekrarlayan bir durum olarak değerlendirilmiştir. Halbuki, köklü araştırmalar hastalığı anlamamızı arttırmıştır. Nisolle ve arkadaşları ektopik alanlara transplante olan endometrial hücrelerin neoplastik hücrelerin özelliklerine sahip olduklarını göstermişlerdir, yani reaktif fibroze yol açan proliferasyon, migrasyon ve anjiogenezi indüklemeye yeteneklerine sahip olduklarını göstermişlerdir (1). Bu durum, cerrahi tedaviden sonra yüksek rekürrens oranını açıklayabilir ve endometriozise bağlı ağrı veya infertilitesi olan hastaların yönetiminde akılda tutulmalıdır. Bu bölümün amacı cerrahiden sonra ovaryan ve derin infiltrate endometriozisin rekürrens risk faktörlerini ve rekürrens oranını gözden geçirmek, ve rekürrensin medikal ve cerrahi tedavisini tartışmaktır.

### Tanım

Medikal ve ya cerrahi tedaviden sonra “rekürren lezyonlar”, “persiste lezyonlardan” ayrılmalıdır. Önceden endometriotik lezyonların “de novo” formasyonu komplet cerrahi rezeksiyondan sonra kabul edilirken, sonradan inkomplet cerrahiden ve medikal tedavi bir kere kesildikten, veya cerrahiden herhangi bir zaman sonra lezyonların reaktivasyonu olarak kabul edilmiştir. Tecrübeli cerrahlar için bile endometriotik lezyonların komplet çıkarılmasının uygulaması çok zor olabilir, ve teknik beceri, pratik ve yeterli patoloji bilgisi gerektirmektedir. Ek olarak rekürrens oranı tam olarak bilinmemektedir. Kısmi olarak bunun sebebi rekürren endometriozisin net olarak tanımının olmayışıdır. Çeşitli kriterler kullanılmıştır.

- Semptomların rekürrensi
- Klinik muayene esnasında derin infiltrate edici endometriozis (DİE) varlığı
- Ultrason ve ya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) endometrioma varlığı
- MRI’da DİE varlığı
- Tekrarlayan laparoskopilerde histolojik olarak doğrulanmış endometriotik lezyon varlığı

### Rekürrens Oranı ve Risk Faktörleri

Çeşitli çalışmalar rekürrens oranı ve risk faktörlerini incelemiştir. Takibin farklı periyodlarında farklı rakamlar bildirilmiştir.

1987’de Wheeler ve Malinak, cerrahiden beş yıl sonra %19.5 ve yedi yıl sonra %31.6 rekürrens oranı bildirmiştir (2). Waller ve Shaw’a göre, cerrahiden 5 yıl sonra hastaların %53’ünde rekürrens bulunmuş, r-AFS (revize American Fertility Society) klasifikasyonuna göre bunların %37’si evre 1-2 ve %74’ü evre 3-4’müş (3).

Ovaryan endometriomaların eksize edildiği 458 hastanın yer aldığı geniş bir çalışmada, Busacca ve arkadaşları ultrasonla sırasıyla 1, 2, ve 4 yıl sonra tanı almış, %3, %6, ve %11.7’lik kümülatif rekürrens oranı bildirmişlerdir (4). Hastalığın evresini ve daha önceki geçirilmiş cerrahi tedaviyi, rekürrens için risk faktörü olarak saptamışlardır.

Prospektif kohort çok merkezli bir çalışmada, Parazzini ve arkadaşları klinik olarak saptanabilir endometriozisi incelemişlerdir (5). Genel klinik endometriozis rekürrensi bir yıl sonra %4.6 ve 2 yıl sonra %9’dur. Halbuki bu durum cerrahi olarak sadece sırasıyla %3.3 ve %6.3’lük durumda doğrulanmıştır. Ovaryan endometriomalar için rekürrens oranı bir yıl sonra %7.1 ve 2

yıl sonra %11.3'dür. Bu çalışmada, yaş ilişkili bir faktördür fakat istatistiksel olarak anlamlı bir faktör değildir, bakılacak olursa 30 yaşın altındaki kadınların rekürren endometriozis oranı %4.6'dır, karşılaştırılırsa 30 yaş üstü kadınlarda bu oran %13.1'dir. Buna rağmen endometriozis evreleri arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark gözlenmiştir: 2 yıl sonra evre 1-2 endometriozis hastalarında %5.7 ve evre 3-4 endometriozis hastalarında %14.4 rekürrens oranı ( $p < 0.05$ ) gözlenmiştir. Yazarlar ilk cerrahi esnasında ileri evre hastalığı olan kadınlarda, klinik olarak saptanabilir endometriozis rekürrens riskinin yüksek olduğu sonucuna varmışlardır.

Kikuchi ve arkadaşları ovaryan endometriomalar (ultrason ile tanı almış) için laparoskopik kistektomiden sonra  $21.4 \pm 16.8$  aylık bir takip periyodunda %15.9 rekürrens oranı bildirmişlerdir (6). 60 ayda her hasta için kümülatif rekürrens oranı %31.7 idi. Genç yaş ve ilk laparoskopide şiddetli endometriozis risk faktörleri olarak saptanmış.

Laparoskopik endometrioma eksizyonu yapılan 224 hastanın yer aldığı bir seride, Koga ve arkadaşları ultrasondaki endometrioma boyutunu 2 cm'lik eşik değer olarak kabul ettiklerinde %30 gibi yüksek bir rekürrens oranı gözlemişlerdir (7). Post-operatif gebelik koruyucu olarak görülürken, endometriozis için daha önceki medikal tedavi ve ilk laparoskopide geniş kistik lezyonların varlığı yüksek rekürrens oranıyla ilişkilidir.

Yeni olarak, Liu ve arkadaşları sağ kalım analizleri kullanarak, 710 hasta örneğinde endometrioma ve dismenore rekürrensi için 20 potansiyel risk faktörü araştırdılar (8). Endometrioma için 3 risk faktörü saptanmış; yüksek bir revize American Fertility Society (r-AFS) skoru, cerrahi esnasında genç yaş, ve endometriozisin daha önceki medikal tedavisi. Dismenore için sadece yüksek bir r-AFS skoru riski arttırmış.

Çok yeni olarak, Cheong ve arkadaşları retrospektif olarak 10 yıllık bir periyod için endometriozisi olan kadınlarda tekrarlayan cerrahi oranını araştırmışlardır (9). İkinci bir cerrahi yapılan 486 hastada, müdahale pelvik ağrı (%49) ve subfertilite (%51) için yapılmıştır. İkinci bir müdahale ileri yaşlı kadınlarda, ve ya bir gebelik mevcudiyeti varsa, veya semptomlar düzeldiğinde daha az olasıdır.

Komplet laparoskopik endometrioma eksizyonu yapılan 166 kadının yer aldığı prospektif observasyonel bir çalışmada, Porpora ve arkadaşları hastaların %9.6'sında ovaryan endometrioma rekürrensi bildirmişlerdir (10). Rekürrens için risk faktörleri daha önceki bir cerrahi, adezyon varlığı ve ovulasyon ilaçlarının kullanılmasıydı.

Özet olarak, yukarıdaki çalışmalara göre, genç yaş ve yüksek toplam r-AFS skoru rekürrent endometriozis için en çok ilişkili risk faktörleridir. Gebelik koruyucu olmaktadır. Buna rağmen, riskin tahmin edilmesi için r-AFS skoru kullanılması konusunda yazarlar arasında ortak bir görüşe ulaşılmamıştır. Vercellini ve arkadaşları endometriozis semptomlarının rekürrensini öngörülmesi için r-AFS klasifikasyonunun kullanışlı olmadığı sonucuna varmışlardır (11). Konservatif laparoskopik cerrahi yapılan 729 kadında, orta ve ya şiddetli dismenore rekürrensini kümülatif olasılığı 425 semptomatik kadında %24'müş. Aynı zamanda r-AFS skoruna göre, kadınların %32'si evre 1, %24'ü evre 2, %21'i evre 3, %19'u evre 4 endometriozise sahiptir ( $p=0.094$ ). Yeni olarak, r-AFS skor sisteminin düşük prognostik değeri Liu ve arkadaşları tarafından doğrulanmıştır (8). Son olarak, DIE cerrahi yönetiminden sonra rekürrens risk faktörlerinin değerlendirilmesi ne yazık ki literatürde bulunmamaktadır.

### **Medikal Tedavinin Yeri**

Endometriozis semptomlarının rekürrensini önlenmesi ve ek tedavi ihtiyacını geciktirmek için, medikal tedavinin pre- ve post-operatif uygulanması veya her ikisinin aynı anda uygulanması araştırılmıştır.

### **Preoperatif Medikal Tedavi**

3 ay için preoperatif medikal tedavinin amacı, endometriozisin şiddetini azaltmak, endometrioma boyutunu küçültmek, ayrıca lezyonların laparoskopik olarak uzaklaştırılmasını kolaylaştırmaktır. Bu durum Hemmings ve arkadaşları ve Donnez ve arkadaşları tarafından iki çalışmada belirtilmiştir (12,13). 12 hafta boyunca, haftada dört kez subkutanöz GnRH analogu (goserelin) implantı alan 40 infertil hastanın, hiçbir tedavi almayan 40 infertil hastayla kıyaslandığı Donnez ve arkadaşlarına ait bir çalışmada, toplam AFS skorlarını azaltmada tedavinin belirgin olarak etkili olduğunu gösterilmiştir. (ağırlıklı ortalama farkı (weighted mean difference -WMD) – 9.60; 95% CI, –11.42 to –7.78) (13). Ayrıca implant AFS skorlarında da istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttur (WMD, –8.70; 95% CI, –10.67 to –6.73). Adezyon AFS skorlarında yararlı bir etki gözlenmemiştir (WMD, –0.90; 95% CI, –3.42 to 1.62). Ne yazık ki



ki Donnez ve arkadaşlarına göre preoperatif medikal tedavi rekürrens oranlarını azaltmamakla birlikte gebelik oranlarını da arttırmamaktadır. Diğer yandan Liu ve arkadaşları cerrahiden önce medikal tedavinin olumsuz olduğu sonucuna varmışlardır (8). Bu ayrıca Koga ve arkadaşları tarafından desteklenmiştir (9). Bu yazarlar tarafından tahmini **odds ( olasılık)** oranı 1.9 olarak bildirilmiştir. Medikal tedavi altında endometriotik lezyonlarda atrofi, boyutta ve vaskülarizasyonda azalma gibi morfolojik değişiklikler gözlenmiştir. Bu durum lezyonların saptanmasını negatif olarak etkileyebilir. İlk laparoskopi esnasında saptanamayan ve uzaklaştırılmayan lezyonlar gelecekte rekürrense sebep olurlar. Ek olarak, medikal tedavi hormon bağımlı ektopik endometriumun atrofisini indüklemektedir. Tedavi kesildikten sonra endometriotik odaklar tekrar aktive olur. Sonuç olarak medikal tedavi sıklıkla cerrahi tedaviyle ilişkilidir.

#### **Postoperatif Medikal Tedavi**

3 ila 6 ay postoperatif medikal tedavinin amacı, cerrahi esnasında görülemeyen mikroskopik endometriozisi ve ya tamamen uzaklaştırılmayan makroskopik lezyonları tedavi etmektir (14,15). Postoperatif medikal tedaviyi tek başına cerrahiyle birlikte ve cerrahiyle birlikte plaseboyla karşılaştıran 8 randomize kontrollü çalışmanın (RCTs) sistematik yeniden gözden geçirilmesi Yap ve arkadaşları tarafından Cochrane kütüphanesinde 2004 yılında yayınlandı (16). Postoperatif medikal tedavi (danazol, GnRHa, oral kontraseptif hap) tek başına cerrahiyle kıyaslandığında, 12 ay sonra ağrı rekürrensini belirgin olarak azaltmamasına rağmen 24 ay sonra bu etkiyi gösterdiği izlenmiştir. Medikal tedavilerden sonra hastalığın rekürrensini azaldığına dair bulgu yoktur. Diğer yandan postoperatif medikal tedaviyle birlikte cerrahi ve plasebonun da etkisi yoktur. Yap ve arkadaşları meta-analizlerinde postoperatif medikal tedaviyi tek başına cerrahiyle birlikte ve cerrahiyle birlikte plaseboyla kıyaslamalarının ağrıda düzelleme, yüksek gebelik oranları, ve düşük rekürrens oranlarıyla ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır.

Bu bulgu, yeni olarak Loverro ve arkadaşları tarafından başka bir çalışmayla doğrulanmıştır (17). Yaptıkları randomize kontrollü çalışmada, laparoskopide evre 3/4 endometriozis saptanan hastalara sonradan GnRHa tedavisi verilmesinin, semptomların rekürrensini ve endometrioma relapslarının önlenmesinde plaseboya üstün olmadığını gösterdiler. Jee ve arkadaşları tarafından yeni bir retrospektif kohort çalışmada, konservatif laparoskopik cerrahi uygulanmış evre 3-4 ovaryan endometrioması olan hastalarda post operatif dönemde 3 - 6 ay GnRH agonisti uygulandığında rekürrens azaldığı gösterilmiştir, fakat bu azalma istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır (18). Rekürrens 3 ay verildiğinde 2 ay gecikmiş, 4 - 6 ay verildiğinde 5 ay gecikmiştir.

Çok yeni olarak Vercellini ve arkadaşları, postoperatif siklik düşük doz monofazik oral kontraseptif hapların endometrioma rekürrenslerini etkin bir şekilde önlediğini ileri sürmüşlerdir (19). Rekürrens oranı %27 olarak gösterildi. Bununla birlikte, endometrioma görülmeyen hastaların kümülatif dağılımı, 36 ay sonra kontraseptif hap kullananlarda %94 ve kullanmayanlarda %51'di ( $p<0.001$ ). Endometrioma rekürrensini azaltmada kesin risk "sürekli kullanıcılar" "hiç kullanmayanlara" kıyasla %47 idi (95% CI, 37-57). Bu demek ki, düzenli postoperatif bir östrojen-progestin kombinasyonu kullanımı cerrahiden üç yıl sonra %80 rölatif risk azalmasıyla birlikte, her iki hastadan birinde (95% CI,0.2-7) endometrioma rekürrensini önleyebilir. Bu gözlem Muzzi'nin çalışmasıyla çelişmektedir (20). Laparoskopik ovaryan endometrioma eksizyonundan sonra medikal tedavi almayanlarla, 6 ay adjuvan oral kontraseptif hap kullanımını karşılaştıran bir randomize kontrollü bir çalışmada, kistlerin uzun dönem rekürrens oranında belirgin bir fark bulunmamıştır. Bu yüzden, endometrioma cerrahisinden sonra östrojen-progestinle post-operatif uzun dönem supresyon önerilebilmesi için randomize kontrollü çalışmaların Vercellini ve arkadaşlarının sonuçlarını doğrulaması gerekmektedir (19).

#### **Preoperatif ve ya Postoperatif Medikal Tedavinin Karşılaştırılması**

Endometriozisi olan 55 kadının yer aldığı bir çalışmada, Audebert ve arkadaşları, cerrahiden önce ve ya sonra uygulanan medikal tedavinin (6 ay boyunca intranasal nafarelin) yararlarını karşılaştırmışlardır (21). Evre 3-4 endometriozis olgularında ağrıda belirgin bir düzelleme gözlenmemiştir.

#### **Cerrahinin Yeri**

İlk cerrahi prosedür esnasında endometriotik lezyonların komplet çıkarılması, başarılı bir tedavinin anahtar noktası olarak gözükmektedir.

## Ovaryan Endometrioma

Basit kist aspirasyonu yüksek rekürrens ve ya persistansla ilişkilidir. Bu yöntem ovaryan endometrioma için etkili bir cerrahi yöntem değildir ve önerilmez. Ovaryan endometrioma yönetimi için iki farklı uygulama tanımlanmıştır: kist duvarını ovaryan korteksten keskin eksizyonla ayıran “endometrioma eksizyonu”, ve kist duvarının çeşitli enerji kaynakları (lazer vaporizasyon ve ya elektrokoter koagülasyon) kullanılarak hasarlayan “endometrial ablasyon”. Her iki yöntem de laparotomi ve ya laparoskopi ile uygulanabilir. Ovaryan endometrioma cerrahisiyle ilgili retrospektif çalışmalarında, Hemmings ve arkadaşları kistektominin, laparotomi (1 yılda %9) ve ya laparoskopi (1 yılda %8) ile uygulandığında benzer rekürrens oranı beklendiğini göstermişlerdir (22). Her cerrahi prosedürden bir yıl sonra endometrioma rekürrens oranları **Tablo 20-1**'de görülmektedir.

**Table 20-1:** Cerrahi operasyondan 1 yıl sonra endometrioziste rekürrensi oranı

Yazar	Çalışma Tipi	Eksizyon	Ablasyon
Hemmings et al, <sup>22</sup> 1998	Retrospective	8 %	12 %
Beretta et al, <sup>25</sup> 1998	RCT	6 %	18 %
Saleh and Tulandi, <sup>26</sup> 1999	Retrospective	6.1 %	21.9 %
Alborzi et al, <sup>28</sup> 2004	RCT	5.8 %	22.9 %

Vercellini ve arkadaşları 2003'de dört çalışmayı (22,24-26) incelemişler ve endometrioma için keskin kistektomi (%6.4) yapılan kadınlara göre, elektrokoter koagülasyon ve ya lazer vaporizasyon (%18.4) yapılan kadınlarda daha fazla tekrarladığı sonucuna varmışlardır (23). Bu dört çalışmanın endometrioma rekürrensi için OR'si 1.41 ile 9.38 arasında değişmektedir. Genel OR 3.09'dur (%95 CI 1.78-5.36), kist duvarının eksizyonu olmadan koagülasyon ve ya vaporizasyonun kist rekürrens riskini arttırdığını desteklemektedir.

Hart ve arkadaşları tarafından uygulanan bir meta-analizde, çalışmanın birincil sonuçları olarak endometriomaların laparoskopik cerrahi eksizyonu ve ya ablasyonunun ağrı ve fertilité düzelmesi için optimal olup olmadığı değerlendirilmiş (27). İkincil sonuçları endometriomaların rekürrens oranıymış. Sadece 2 prospektif RCT dahil olma kriterlerini tamamen karşılamış (bilgisayarla cerrahi esnasında randomizasyon; hastanın ve cerrahın uygulanacak yöntemin tipinden haberinin olmaması) (25,28). Her iki çalışmada da, ovaryan endometrioma rekürrens oranına ultrason ile bakılmış; ilk yıl için her 3 ayda bir sonrasında her 6 ayda bir (Alborzi ve arkadaşları) ve ya 12 ayda bir (Beretta ve arkadaşları). Yazarlar ayrıca başlangıç laparoskopik yaklaşımdan sonra ikinci bir cerrahi gerekip gerekmediğini değerlendirmişler. Her iki çalışmada da, endometrioma yönetimi için olan her 2 laparoskopik yaklaşım, bütün vakalarda pelvik ağrı darahatlamayla sonuçlanmış. Pelvik ağrı ve dismenore rekürrensi her iki çalışmada da drenaj ve ablasyon grubunda belirgin olarak daha fazlaymış. Ovaryan endometriomanın laparoskopik eksizyonu dismenore (OR 0.15, CI 0.06-0.38), disparöni (OR 0.14, CI 0.05-0.44) ve menstrüel olmayan pelvik ağrı (OR 0.10, CI 0.02-0.56) rekürrensini azalmasıyla ilişkilidir. Endometrioma, drenaj ve koagülasyona göre keskin eksizyonla daha az tekrar eder (OR 0.41, CI 0.18-0.93). Hart ve arkadaşları endometrioma rekürrensini ve semptomlarını azaltmada eksizyonel cerrahinin drenaj ve ablasyona göre daha iyi olduğuna dair bulgular olduğu sonucuna varmışlardır (27).

## Derin İnfiltré Edici Endometriozis

Rektumu da içeren DIE hakkındaki çoğu yayınlar cerrahi teknik, klinik gelişmeler, ve komplikasyonlardan bahsetmektedir, fakat cerrahiden sonra rekürrens oranlarıyla ilgili çok az bilgi bulunmaktadır.

Rektum ve Douglas cul de sac'ı içeren DIE vakalarında, çeşitli laparoskopik cerrahi uygulamalar önerilmektedir: bağırsak rezeksiyonu, segmental rektal rezeksiyon, ve tam kat rektal disk eksizyonu içermeyen “kazıma tekniği” (29). Literatürde rektumu içeren DIE'de radikal eksizyonu, ve bunu rektum amputasyonu yapılmayanlarla karşılaştıran RCTs çalışmaları bulunmamaktadır. DIE'nin komplet çıkarılmasının pelvik ağrı düzelmesiyle ilişkili olduğu

bildirilmiştir Geçerliliği gösterilmiş anketler, hayat kalitesinin düzeldiğini göstermiştir (30). Rektal tutulum olmayan vakalarda DIE'de arka vajinal fornixsin eksize edilmesi postoperatif pelvik ağrının azalmasında faydalı bulunmuştur (31).

DIE ile ilişkili rekürrens oranları ovaryan (4 yılda %12) ve peritoneal endometriozis (5 yılda %19) çıkarılmasından sonra görülen oranlardan daha yüksektir. Bu durum net olarak, çeşitli pelvik tabakaları içeren şiddetli endometriozis ve endometriotik lezyonların komplet çıkarılmasına bağlı cerrahi teknik zorluklarla ilişkilidir. Bazı vakalarda, bağırsak rezeksiyonu ve anastomozundan sonra oluşabilecek komplikasyonların şiddetinden dolayı lezyonların inkomplet çıkarılması seçilir (32).

Rektovajinal endometriozis için cerrahi yapılan 83 kadının yer aldığı bir seride, Fedele ve arkadaşları cerrahiden 36 ay sonra hastaların %28'inde ağrılarının, %34'ünde klinik bulgu ve ultrasonografik lezyonların tekrarladığını bildirmişlerdir. Vakaların %27'sinde yeni bir tedavi gerekmiştir (33). Barsak endometriozisi çıkarılmadığında ve genç kadınlarda daha yüksek bir rekürrens riski gözlenmiştir. Daha önce ovaryan endometrioziste belirtildiği gibi, özellikle rektumu da içeren DIE'de rezidüel ve rekürren hastalık ayırımı yapılması gereklidir. 95 kadının yer aldığı laparoskopik kolorektal rezeksiyon yapılan bir seride, %5.3'lük bir rekürrens oranı gözlenmiştir (34). 21 kadının yer aldığı 13 aylık bir takipte Panel ve arkadaşları benzer (%4.8) sayılarda rekürrens bildirmişlerdir (35). Darai ve arkadaşları postoperatif anket kullanarak %16.4'lük bir oran belirlemişlerdir (32).

Yetersiz cerrahi yöntem (endometriotik lezyonların inkomplet çıkarılması) ve pelvik ağrı riski arasındaki ilişki, Vignali ve arkadaşları tarafından en az 12 aylık bir takip içeren retrospektif bir çalışmayla doğrulanmıştır (36). DIE için konservatif cerrahi yapılan 115 semptomatik hastanın 28'inde ağrı rekürrensi, 15'inde rekürren klinik bulgular gözlenmiş ve 12'sinde DIE için tekrar operasyon gerekmiştir. 36 ay sonra ağrının rekürrens oranı %20.5, klinik bulguların rekürrens oranı %9 olarak bulunmuştur. Yazarlar çok değişkenli analizlerde sadece yaşın ağrı rekürrensine belirgin bir öngörücüsü olduğunu (OR 0.9, 95% CI 0.81-0.99, p<0.5) ve genç hastaların daha yüksek riske sahip olduğunu göstermişlerdir. DIE'de Douglas poşunun obliterasyonu klinik bulguların rekürrens riskini arttırmaktadır (OR 1.46, 95% CI 1.16-16.2, p<0.5), ve ilk operasyonda inkomplet cerrahiden sonra hastaların tekrar opere olmaları daha olasıdır (OR 21.9, 95% CI 3.2-146.5, p<0.001).

Rekto-vajinal endometriozisin konservatif tedavisi potansiyel komplikasyonları da olan zor bir cerrahi gerektirmektedir. Endometriotik lezyonların komplet çıkarılmasını uygulama yeteneği hastalığın rekürrensinde muhtemelen önemli bir etkiye sahiptir. Carmona ve arkadaşları yeni olarak artan bir öğrenme eğrisinin rekürrens oranlarında azalmayla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (37). 213 rektal prosedürün yer aldığı bir seride, Brouwer ve Woods rektal duvarın diseksiyonundan sonra %22.2 (95% CI (2.5-4.0)) rekürrens oranı saptamışlardır (38). Bu oran belirgin olarak ön duvar eksizyonu (5.17%; CI 95%; 0.0-10.9) ve segmental rektal rezeksiyon (2.19%; CI 95%; 0.0-4.6) vakalarında azdır. Genel rektal rekürrens %4.69'dur (95%CI;1.8-7.5).

Kazıma tekniğini destekleyen cerrahlar, kalan lezyonların durağan olarak kalması için ("fibrozis" in zamanla ilerlemesi beklenmez) bağırsak çıkarmama tercihini savunmaktadırlar. Yine de, lezyonların daha da kötüleşmemesini kanıtlamak çok zordur. Pelvik ağrı rekürrensine yokluğu bu hipotezi destekleyebilir. Görüntüleme lezyonların gelişimini değerlendirmek için uygun değildir. Diğer taraftan, bağırsak endometriozisi örneklerinin histolojik analizi rekürrense tam cerrahi çıkarılma arasındaki bağlantıyı ve barsağın farklı tabakalarında infiltrasyon derecesinin derinliğini değerlendirebilir. Histolojik çalışmaların sonuçları **Table 20-2**'de gösterilmiştir. Endometriotik bezlerin eksik stromayla çevrenmesi saptandığı zaman bağırsağın farklı tabakalarının infiltrasyonu pozitif olarak değerlendirilir. Fibrozis ve ya düz kas hiperplazisi endometriotik lezyonlarla ilişkili olası bulgulardır. Farklı çalışmalarda vakalarda, seroza ve musküler tabakanın endometriotik bezlerle infiltrasyonu %100 idi. Submukozal tabakanın infiltrasyonu vakaların %34 ile %68'inde mevcuttu. Buna rağmen mukozal infiltrasyonla daha sık sıklıkta karşılaşılmaktadır (vakaların %10 ile %38'i). Brouwer and Woods'un serilerinde lezyonların submukozaya uzanması vakaların %36'sında mevcuttu. Sonuç olarak, kazıma tekniği kullanarak sadece musküler tabakanın bir kısmının çıkarılması sağlanarak endometriotik lezyonların tamamen çıkarılması pek mümkün değildir. Bu durum bu teknikte yüksek rekürrensini açıklayabilir.

**Table 20-2: Kolorektal rezeksiyon: Endometriotik lezyon ile infilite edilmiş bağırsak duvarının histolojik analizi**

<i>Yazar</i>	<i>Serozal tabaka</i>	<i>Müsküler tabaka</i>	<i>Submukozal tabaka</i>	<i>Mukozal tabaka</i>
Kavallaris et al, <sup>39</sup> 2003	100%	100%	34%	10%
Anaf et al, <sup>40</sup> 2004	100%	100%	68%	26%
Abrao et al, <sup>41</sup> 2006	100%	40%	37.1%	22.9%
Nisolle et al (unpublished data)	100%	100%	61%	38.8%

### **Sonuç**

Endometriozisin rekürrensi cerrahların dikkat etmesi gereken bir komplikasyondur.

Şu ana kadar, hiçbir iyi planlanmış çalışma hastalığın veya semptomların rekürrensini azalmasında peri-operatif medikal tedavinin etkinliğini göstermemiştir. Diğer çalışmaların, bağırsak infiltrasyonu olan veya olmayan özellikle büyük endometrioması veya derin infiltre edici endometriozisi olan kadınlarda cerrahi müdahaleyle birlikte medikal tedavi endikasyonlarını açıklığa kavuşturması gerekmektedir.

Literatüre göre, lezyonların inkomplet çıkarılması cerrahiden sonra rekürrensin ana sebebi olarak gözükmemektedir. Peritoneal, ovaryan ve derin infiltratif endometriozis olgularında barsak tutulumu olsun veya olmasın rekürrens oranları anlamında farklılık olduğu gözlenmiştir. İlk cerrahi esnasında hastanın yaşı ayrıca önemlidir ve cerrahiye bağlı morbiditede bakılarak daha radikal bir tedavi gerekebilir (lezyonu tıraşlamak yerine barsak rezeksiyonu).

Endometriozis için cerrahi teknikler ilerlemiştir; komplekstir ve uzun denemeler gerektirmektedir. Yararlar, riskleri ve prosedürün güçlüğünü dengelemelidir. Yararlar iyi bilinmeli ve klinik bulgularda ve fertilitede düzelmeyi içermelidir. Komplikasyonlar anatomik bölgelere göre değişiklik gösterir. Özellikle prosedür tekrar ediliyorsa, cerrahi azalmış ovaryan fonksiyona neden olan ovaryan lezyonları içermelidir. Eğer lezyonlar rektum rezeksiyonunu veya sigmoid bileşkeyi içeriyorsa, sütür hattında post-operatif kaçak ve ayrılma görülebilir ve kolostomi gerekebilir.

Bu yüzden, cerrahi sadece farklı dallarda uzmanların (jinekolog, ürolog, genel cerrah) bir arada yer aldığı ve birlikte hareket edebileceği referans merkezlerinde uygulanmalıdır. Böylece optimal bir hizmet sağlanıp, komplikasyonlar ve postoperatif rekürrens kısıtlanmış olur.

## Kaynaklar

1. Nisolle M, Alvarez ML, Colombo M, Foidart JM. Pathogenesis of endometriosis. *Gynecol obstet Fertil*. 2007; 35: 898-903.
2. Wheeler JM, Malinak LR. Recurrent endometriosis: incidence, management and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 247-50.
3. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59:511-15.
4. Busacca M, Marana R, Caruana P, Candiani M, Muzii L, Calia C et al. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:519-23.
5. Parazzini F, Bertulesi C, Pasini A, Rosati M, Di Stefano F et al. Determinants of short term recurrence rate of endometriosis. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2005; 121: 216-19.
6. Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, Shimanuki H, Kumakiri J, Kinoshita K. Recurrence rate of endometriomas following a laparoscopic cystectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 1120-24.
7. Koga K, Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hirota Y, Hirata T, Morimoto C, Harada M, Yano T, Taketani Y. Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision. *Hum reprod* 2006; 21: 2171-74.
8. Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo SW. Patterns of and Risk Factors for Recurrence in Women With Ovarian Endometriomas. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 109: 1411-20.
9. Cheong Y, Tay P, Luk F, Gan HC, Lit C, Cooke I. Laparoscopic surgery for endometriosis: how often do we need to re-operate? *J Obstet Gynaecol* 2008; 28:82-85.
10. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, Crisafi B, Bellati F, Benedetti Panici P. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. *Fertil Steril*, 2008.
11. Vercellini P, Fedele L, Giorgio A, De Giorgi O, Consonni D, Crosignani P G. Reproductive performance, pain recurrence and disease relapse after conservative surgical treatment for endometriosis: the predictive value of the current classification system. *Hum Reprod* 2006; 21: 2679-85.
12. Hemmings R. Combined treatment of endometriosis, GnRH agonists and laparoscopic surgery. *J Reprod Med* 1998; 43: 316-20
13. Donnez J, Anaf V, Nisolle M et al. Ovarian endometrial cysts: the role of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or drainage. *Fertil Steril* 1994; 62:63-66.
14. Kettel LM, Murphy AA. Combination medical and surgical therapy for infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1989; 16: 167-77.
15. Thomas EJ. Combining medical and surgical treatment for endometriosis: the best of both worlds? *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 5-8.
16. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and postoperative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003678.
17. Loverro G, Carriero C, Cristina Rossi A, Putignano G, Nicolardi V, Selvaggi L. A randomized study comparing triptorelin or expectant management following conservative laparoscopic surgery for symptomatic stage III-IV endometriosis. *EJOG* 2008; 136:194-98.
18. Jee BC, Lee JY, Suk Suh C, Kim SH, Choi YM, Moon SH. Impact of GnRH agonist treatment on recurrence of ovarian endometriomas after conservative laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 2008.
19. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani P G. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gyn* 2008; 198: 504.e1-5.
20. Muzii L, Marana R, Caruana P, Catalano GF, Margutti F, Paniei PB. Postoperative administration of monophasic combined oral contraceptives after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas: a prospective, randomised trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 588-92.
21. Audebert A, Descamps P, Marret H, et al. Pre or postoperative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. *Obstet Gynecol* 1998; 79: 145-48.
22. Hemmings R, Bissonnette F, Bouzayen R. Results of laparoscopic treatments of ovarian endometriomas: laparoscopic ovarian fenestration and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70:527-29.
23. Vercellini P., Chapron Ch, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani P G. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol*, 2003; 188: 606-10.
24. Fayez J, Vogel MF. Comparison of different treatment methods of endometriomas by laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:660-65.
25. Beretta P, Franchi M, Ghezzi F, Busacca M, Zupi E, Bolis P. Randomized clinical trial of two laparoscopic treatments of endometriomas: cystectomy versus drainage and coagulation. *Fertil Steril* 1998; 70: 1176-80.
26. Saleh A, Tulandi T. Reoperation after laparoscopic treatment of ovarian endometriomas by excision and fenestration. *Fertil Steril* 1999; 72:322-24.
27. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W, Garry R. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata: a Cochrane Review. *Human reprod* 2005; 20:3000-07.

28. Alborzi S, Momtahan M, Parsanezhad M E, Dehbashi S, Zolghadri J, Alborzi S. A prospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian cystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas. *Fertil Steril* 2004; 82: 1633-37.
29. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001;76:421-22
30. Dubernard G, Piketti M, Rouzier R et al. Quality of life after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum reprod* 2006; 21:1243-47.
31. Angioni S, Peiretti M, Zirone M, Palomba M, Mais V, Gomel V, Melis GB. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006; 21: 1629-34.
32. Daraï E, Bazot M, Rouzier R, Houry S, Dubernard G. Outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:308-13.
33. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Bettoni G, Gotsch F. Long-term follow-up after conservative surgery for rectovaginal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1020-24.
34. Jatan AK, Solomon MJ, Young J, et al. Laparoscopic management of rectal endometriosis. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:169-74.
35. Panel P, Chis C, Gaudin S et al. Laparoscopic surgery of deep endometriosis. About 118 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2006; 34:583-92.
36. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadocchini G, Gagiani G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol* 2005; 12: 508-13.
37. Carmona F, Martinez-Zamora A, Gonzales X, Gines A, Bunesch L, Balasch J. Does the learning curve of conservative laparoscopic surgery in women with rectovaginal endometriosis impair the recurrence rate? *Fertil Steril* 2008.
38. Brouwer R, Woods RJ. Rectal endometriosis: results of radical excision and review of published work. *ANZ J Surg* 2007; 77:562-71.
39. Kavallaris A, Kohler C, Kuhne-Heid R, Schneider A. Histopathological extent of rectal invasion by rectovaginal endometriosis. *Hum Reprod* 2003;18:1323-27.
40. Anaf V, El Nakadi I, Simon P, Van de Stadt J, Fayt I, Simonart T, Noel JC. Preferential infiltration of large bowel endometriosis along the nerves of the colon. *Hum Reprod* 2004;19: 996-1002.
41. Abrao MS, Podgaec S, Dias JA Jr, Averbach M, Garry R, Ferraz Silva LF, Carvalho FM. Deeply infiltrating endometriosis affecting the rectum and lymph nodes. *Fertil Steril* 2006; 86: 543-47.

# KISIM 6

## KLASİK MEDİKAL TEDAVİLER

# Bölüm 21 Endometriozis Tedavisinde Oral Kontraseptif Haplar (OKS)

Çeviri: Hulusi Bülent Zeyneloğlu, Tefik Berk Bildacı

## GİRİŞ

Endometriozis, endometrial bezlerin ve stromanın uterus dışında saptanması ile tanımlı bir bozukluktur ve genel populasyonda kadınların %7-10'unda ve premenopozal kadınlarda %50'ye kadar çıkan bir insidansda görüldüğü tahmin edilmektedir. Makroskopik olarak minimal bir hastalığın ciddi semptom verebileceği ve aynı zamanda yaygın hastalığın da gizli kalabileceği ilerleyici bir durumdur.<sup>1</sup> Endometriozisin semptomları arasında pelvik ağrı, adneksiyal kitle ve infertilite bulunmaktadır. İnfertil bayanlarda sıklığı %38 (%20-50 arası) ve kronik pelvik ağrısı olan bayanlarda %71-87 sıklığında saptanır.<sup>1</sup> Endometriozisi olan kadınlarda tedavi endometriozisin kendisine direkt olarak yöneltmeli, semptomların hafiflemesi, fertilitenin geliştirilmesi ve hastalığın ilerlemesinin engellenmesi amaçlanmalıdır. Ne yazık ki, bu amaçları karşılayabilecek bir tedavi şekli olmamasının yanında medikal veya cerrahi tüm tedavi şekilleri hastalığın rekürrensini engelleyemez.

Orijinal olarak hastalığın en iyi tedavi şekli cerrahi olarak düşünülürken, operatif laparoskopinin gelişmesi ile teşhis zamanında, daha etkili olduğu söylenemeyecek tedaviler uygulanır hale gelmiştir. Endometriozisin kompleksitesi ve kronikliği göze alındığında tartının medikal tedaviler kısmı ağır basmaktadır. Şu anda da kabul gören görüş, genel olarak hastalığı baskılayabilecek bir medikal tedaviye gerek olduğudur.<sup>2,3</sup>

Tarihsel olarak bakıldığında endometriozis bir hormonal bozukluk olarak görülmüş olup, steroid hormonlar endometriotik dokunun fonksiyonunda ve büyümesinde esas rol oynayıcılar olarak düşünülmüştür. Dolayısı ile medikal tedavilerin çoğunluğu endometriozis hastalığının hormonlara cevap vereceği gerçeği üzerine temellendirilirken, sentetik steroid hormonlar bu sayede gelişmiştir. Endometriozis için uygulanan hormonal tedaviler 50 yıl öncesine dayanmaktadır. 1940-1950 lerde dietilstilbestrol ve metiltestosteron kullanılmıştır. Sadece progestin veya östrojen ve progestin kombinasyonları 1960-1970 lerde kullanılmıştır. Danazol erken 1970 lerde kullanılmıştır. 1980 sonları ve 1990 başlarında gonadotropin salgılayıcı hormon devreye girmiştir. Genel olarak bakıldığında bu tedaviler menstrüel siklus üzerinde değişim yaratmayı amaçlamış olup bu değişimlerin yalancı bir gebelik, yalancı bir menoz veya kronik anovülasyon yaratmasını beklemişlerdir. Bu durumların herbiri endometriumun büyümesi ve gelişmesi, hatta yayılması için uygun olmayan ortamlar olarak düşünülmüştür.<sup>2</sup>

Ancak geçmiş yıllar boyunca bu yaklaşım değişime uğramıştır. Şu anda patogeneze çok daha fazla şeyi anlamaktayız. Özellikle endometriumun büyümesi ve ektopik olarak yaşamını sürdürmesi ve özellikle moleküler düzeyde olan olayları daha iyi anlamaktayız. Bu bilgiler ilaç geliştiren şirketlere daha net bir şekilde hedefe yönelik ilaçlar geliştirmesi için fayda sağlamıştır. Yeni gelişen bu ajanlar daha az yan etki ve daha yüksek etkinlik potansiyeli taşımaktadır.<sup>3</sup> Şimdilerde sadece progesteron içeren oral kontraseptifler zaman içerisinde tekrar popülerliğini kazanmaktadır.

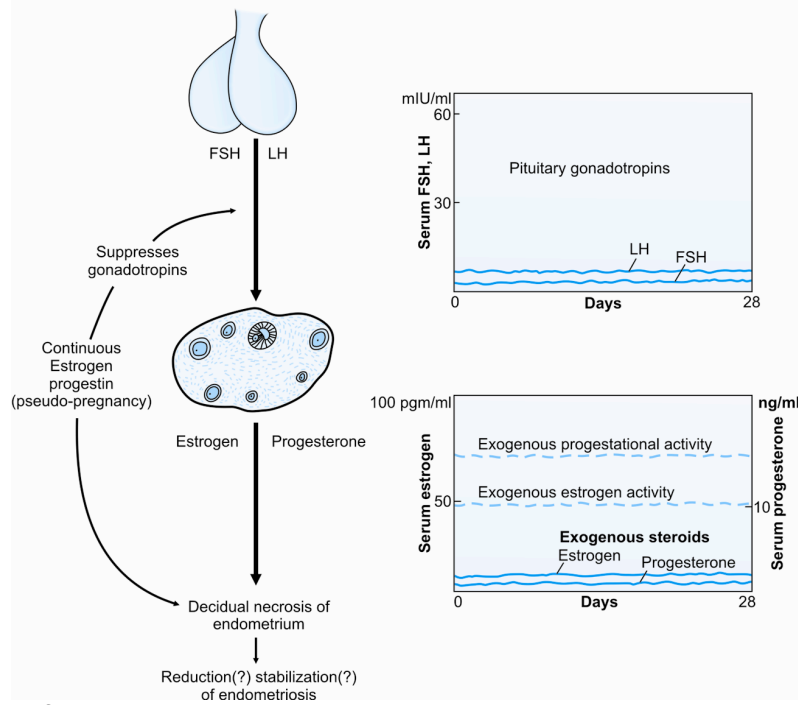


Bu bölüm, OKS'lerin endometriozis tedavisindeki potansiyel endikasyonları ve rasyonelini analiz etmek için yazılmıştır. Endometriozis tedavisi büyük çoğunlukla implantların kendisine yönelik olsa da semptomlar direkt olarak tedavi edilebilir ve bu konular ayrı bir şekilde masaya yatırılacaktır.

## Endometriozis Tedavisinde OKS Kullanımının Biyolojik Rasyoneli

1950'lerin sonlarında Kistner, kombine östrojen ve progesteron haplarının endometriozis tedavisinde etkili olduğunu belirtmiştir. İlk olarak sezaryen sırasında ektopik endometriotik odakların fonksiyonel desiduaaya dönüştüğünü gözlemlemiş ve nihai olarak bu dokunun gebeliğin sonlanması ile gerileyip nekroze olduğunu saptamıştır. Yazar, endometriotik dokunun desidualizasyonunu, kanda değerleri yükselen östrojen ve progesterona bağlamış olup, endometriozis semptomlarının gebelikler sırasında ve belli bir süre sonrasında da nasıl gerilediğini bu gerçeğe dayanarak açıklamıştır.

Gebelikteki hormonal profili ve endometrial değişiklikleri saptamak için 6-12 ay süre ile sürekli östrojen ve progesteron verilerek farmakolojik olarak "yalancı gebelik" oluşturulmuştur. Progesteron, östrojen varlığı olsun ya da olmasın, doza bağlı olarak anovulasyon, amenore, provake edilmiş desidualizasyon, asiklisitei ektopik endometriumda atrofi ve intraperitoneal enflamasyonda azalma oluşturmuştur.<sup>4</sup> Bu gelişme insanlarda gözlemlenmiş olmasına rağmen aynı tedavi rejiminin uygulandığı rhesus maymunlarında implantların daha büyüdüğü saptanmıştır.<sup>3</sup> Yalancı gebelik durumu asiklik bir hormon durumu yaratmasının yanında endometriotik lezyonların büyük miktarda östrojene maruz kalmasını sağlamaktadır (Şekil 21-1). Verilen sentetik progestinlerin androjenik aktivitesi eş zamanlı verilen östrojenin aktivitesini baskılayabilecekken, bazı hastalarda östrojen yanıltıcı biçimde endometriotik dokudaki metabolik aktiviteyi uyarmaktadır.



**Şekil 21-1:** Hipofiz – over aksında sürekli östrojen ve progesteronun etkisi. Endometriumun desidual nekrozuna yol açacak şekilde gonadotropin salınımı ve over kaynaklı steroid hormon yapımının dışardan verilen östrojen ve progestin ile baskılanması.

Gerçekte OKSler, endometriozis semptomları için en sık yazılan ilaçlar olmasına rağmen mekanizmasına yönelik veriler yeterli değildir. Son dönemde OK' nin in vitro endometrial hücrelerin büyümesi üzerine olan etkileri araştırılmaktadır.<sup>5</sup> Endometriumdaki apoptozis (programlı hücre ölümü) steroid hormonlar tarafından birkaç düzenleyici gen kontrolünde düzenlenir. Endometriozisi olan hastalardan alınan ötopik epitelial ve stromal endometrial hücreler apoptozisi bloke eden genlerin anormal etkisi ile arttırmış şekilde sağlıklı görünmektedir. Desogestrel 0.15mg ve ethinylestradiol 30mcg içeren monofazik OKS 30 gün kullanımı, hem epitelial hem de stromal hücrelerdeki apoptozisi, kontrol grubu kadınlardaki endometriuma benzer şekilde cevap vererek tedavi öncesi dönemdeki seviyelere yükseltmektedir. Böylelikle, OKSler hücre ölümünü hızlandırmaktadır ve bu etkiye ek olarak hasta bireylerde OKS maruziyeti sonrası endometrial hücre proliferasyonu belirgin olarak azalmaktadır.

Yine OKS içerisindeki progestogenlerden biri olan sentetik steroid dienogestinin, endometriozis tedavisindeki etkisi araştırılmaktadır.<sup>5</sup> Fare modelinde dienogestin olog transplante edilen endometriumun volumünü azalttığı, angiogenezi inhibe ettiği, peritoneal sıvıdaki inflamatuvar hücre sayısını azalttığı, peritoneal sıvıdaki doğal öldürücü (NK) hücrelerin aktivitesini arttırdığı, peritoneal makrofajlar tarafından interleükin yapımını azalttığı, insan endometrial stromal hücrelerinden prolaktin yapımını arttırdığı (tipik bir desidüalizasyon belirteci) ve doz bağımlı olarak endometrial stromal hücrelerin çoğalmasını engellediği gösterilmiştir. Bu bahsedilenler endometrioziste OKS etki mekanizması üzerinde bir ipucu yaratabilir.<sup>5</sup>

### **Endometriozisin Kendisine Yönelik OKS Tedavisi**

Medikal tedavinin amacı yukarıda da belirtildiği gibi endometriotik lezyonların gerilemesi ile semptomların azaltılması veya ortadan kaldırılması ve bunun yanında fertilitenin artırılması olmalıdır. Endometriozisin hormonal yönetimindeki tüm klinik çalışmalar endometriotik odakların ters bir endokrin ortama cevap vermesi umudu üzerine kurulmuştur. Yine umulmuştur ki, ilacın daha etkin olması ile lezyon gerilemesi ve fertilitenin artması ve semptomatik kadınlarda ağrının giderilmesinin daha yüksek bir şansa sahip olabileceği düşünülmüştür. İleri evrelerde yaygın hastalıkta cerrahi uygulandığı için medikal yaklaşımlar hep erken evre endometriozis ile sınırlı kalmıştır.<sup>6</sup>

Medikasyonların implant sayısına, hacmine ve yaygınlığına yönelik etkileri birkaç ilaç için değişik yollardan araştırılmıştır. Birçoğu zayıf kontrollü veya kontrolsüz araştırmalardır ve genellikle etki arayışındaki gözlemlene, ilacın rutin klinik kullanımı sırasında yapılmıştır. İlaç kesildikten sonra ne olduğu ise genellikle bilinmemektedir.<sup>3</sup>

Plasebo ile karşılaştırıldığında medoksiprogesteron asetatın, danazolün veya GnRH agonisti ilaçların 6 aylık standart kullanımında, Amerikan Fertilité Skorunda (AFS) bir düzelmeye ve %60 hastada peritoneal implantların tamamında veya bir kısmında gerileme izlenmiştir.<sup>3,7</sup> Bugün sık olarak kullanılan OKS lerde progestagenin yarattığı etkiye benzer olarak progesteron baskın bir ortam oluşturacak ve medoksiprogesteron asetatın tek başına olan etkisi gibi sonuçlar beklenebilecektir. Ancak OKSler ile ilgili basılmış bir veri bulunmamaktadır. Aslında genel olarak endometrioziste kullanılan medikal tedavinin AFS skorlarında bir düzelmeye neden olduğu kabul edilmektedir ve bu konuda farklı hormonal tedavilerin etkinlik açısından birbirinden farkı yoktur.<sup>7</sup>

Mevcut ilaçlar ile endometriotik implantların yaygınlığının kontrol altına alınması artık düşünülmemelidir; çünkü tekrar tekrar gösterilmiştir ki lezyonlar mikroskopik bir şekilde de olsa devam etmektedir ve medikal tedavinin sonunda yapılan laparoskopi de kısa ve orta vadede hastalığın gidişatı hakkında öngörülebilir bulunmamaktadır. Gerçekte endometriozisin doğal seyri gizemini sürdürmektedir. Hastalığın ilaca bağlı olarak veya tedavi sonrasındaki patofizyolojik gidişatı ve yok oluşu ve tekrar oluşumu gibi konularda geçerli bir sonuca varmak neredeyse imkansızdır. Plasebo ile tedavi edilen endometriozis hastalarının 1/3 ünde AFS skorlarında spontan iyileşme, 1/3 ünde kötüleşme, geri kalan 1/3 ünde ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır.<sup>8</sup>

Estrogen ve progesteronun birlikte parenteral ve oral verildiği yalancı gebelik rejimleri sıklıkla oluşturulmuştur. Yüksek doz OKS ler gebelik durumunu taklit etmek için kullanılabilir. Artan tecrübe ile birlikte düşük doz OKS lerin sürekli uygulanımı ile daha az yan etki olduğu ve benzer etkinin yaratılabildiği anlaşıldı. Hap seçiminin çok önemi olmasa da sürekli kullanım için monofazik bir hap seçimi, multifazik bir hap seçimine göre daha mantıklı gelmektedir. Neredeyse tüm estrogen ve progestin içeren kombinasyonlar progresif desüdüalizasyon ve nekrobiozis ve ektopik endometrial dokunun rezorbsyonu ile sonuçlanmaktadır. Şu anki teknik, düşük doz (20-35mcg etinilestradiol) OKS lerin sürekli olarak 6-12 ay kullanımınıdır. Tedavi genellikle günde bir hap alımı ile başlar ve kırılma kanaması oluncaya kadar günde 2 veya daha fazla hap olacak şekilde artırılabilir. Ancak yan etkilerden dolayı genellikle 2 haftan fazlasının verilmesi önerilmemektedir ve amenore sağlamak için gereken en düşük doz hormon ile tüm tedavi süresince devam edilmelidir. Estrojen (estradiol 2 mg veya konjuge estrojenler 1.25mg 1 hafta boyunca günde 1 kez) sürekli kullanımda sıklık kullanıma nazaran daha sık rastlanılan epizodik kırılma kanamasını kontrol için gerektiğinde eklenebilir. Desüdüalizasyon ve nekrobiozis düşük doz rejimlerde de daha önce kullanılan yüksek doz rejimler kadar geniş bir şekilde elde edilebilir.<sup>9</sup>

Tedavinin ilk 2-3 ayında hem endometriozise bağlı hem de OKS kullanımına bağlı daha kötüye giden semptomlar ile ilgili olarak hastalar hazırlanmalıdır. Daha sonraki yan etkiler, yine sık ve bazen de ciddi olabilir. Bunların içinde abdominal ödem, göğüs ağrısı ve hassasiyet, artmış iştah, depresyon, kilo alımı, ödem, bulantı ve kırılma kanamaları olabilir. Ek olarak, yüksek doz OKS lerin tromboemboli riskini artırması da vardır. Tedavi kesildikten sonra ovulasyon ve menstruasyon 4-8 hafta arasında normale döner.<sup>9</sup>

Yalancı gebelik kendi döneminin en iyi tedavi şeklini oluşturmuştur. Yan etkileri yüzünden birçok hasta tedavinin devamı konusunda, doktorlar ise reçete etme konusunda isteksiz olmuştur. Bugün OKSler endometriozis için en çok reçete edilen ilaçlar olmasına rağmen ilginç bir şekilde sıklık kullanımın endometriozis ile olan bağlantısı için bir görüş birliği oluşmamıştır.<sup>10,11</sup> Oxford Aile Planlaması Birliğinin yaptığı güncel bir çalışmaya göre OKS kullananlarda endometriozis riski daha düşük bulunmuştur ancak hap kullanımının bırakılması ile hiç kullanmayanlara göre daha yüksek bir risk saptanmıştır. Benzer bir risk paterni İtalya, Kuzey Avrupa ve Amerika'dan gelen diğer vaka-kontrol çalışmalarda da saptanmıştır. Ancak bazı çalışmalarda hastalığın oluşum riski haplar ile azalırken yine bazı diğer çalışmalarda etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Bu bulguların yorumlanmasında dikkatli olunmalıdır. En büyük tarafsızlık, kontrasepsiyon için hap ve hasta seçiminde yaşanmaktadır. Hala kullanan veya eski OKS kullanıcılarındaki yükselmiş risk, hap ve hasta seçimindeki tarafsızlık ile açıklanabilir. Dismenore hastalığı için yaygın bir semptomdur ve OKS için bir endikasyondur. Endometriozise bağlı dismenorelik olan kadınlar selektif olarak hiç ilaç kullanmayan grubundan çıkarılmalıdır. Ek olarak endometriozis olan hastalar daha sıklıkla infertil olabilir ve daha az fertilité sahibi kadınlar daha az OKS kullanabilirler.<sup>11</sup>

OKS kullanımı ve endometriozis riski konusunu, olgu seçiminde kontrol grubu ve hasta grup arasındaki farklılıkları dikkate alarak tekrar analiz edebilmek için, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'ya kıyasla OKS nin daha az kullanıldığı İtalya'nın bir bölgesinde, endometriozisi olsun veya olmasın infertilite ve pelvik ağrısı olan ve laparoskopi yapılan kadınlarda çok merkezli bir çalışma yapıldı.<sup>11</sup> Bu çalışma endometriozis riskinin OKS kullanan kadınlarda daha yüksek olduğunu belirtmektedir. Risk hem şu anda kullanan hem de eski kullananları içermekte iken; son OKS kullanımından sonra geçen süre ile birlikte riskte de hafif bir azalma saptanmıştır. Bu bulgular, tümüyle olmasa da daha önce yapılan birçok vaka-kontrol ve kohort çalışma ile ters düşmüştür. Bu saptamanın kesin bir açıklaması yoktur. Diğer yandan endometriozisde OKS kullanımının biyolojik etkileri kabul edilmiştir.<sup>11</sup> OKS ler düzenli bir menstrüel döngüye neden olur ve bu düzen endometriozisin riskini artırır. Kastre edilen maymunlarda gösterilmiştir ki peritoneal kaviteye ekilen endometriotik odakların gelişmesinde steroid gerekmemektedir ancak estrogen ve progesteron, odakların var olmasında vazgeçilmezdir. Yine kabul edilen odur ki, estrogen ve progesteron hücrel immun cevabı baskılayarak regurjite olmuş endometrial hücrelerin baskılanmasını da engellemektedir.<sup>12</sup> Açıkça bellidir ki OKS kullanımı ve endometriozis riski ile ilgili çalışmalar gerekmektedir.

## Endometriozis ile ilişkili infertilitenin tedavisinde OKSler

Endometriozis ile ilişkili infertilitenin yerleşmiş tedavilerin çoğunu konsepsiyon öncesinde belli bir süre için ovulasyonun engellenmesi oluşturmaktadır. Erken kontrollü olmayan çalışmalarda OKH kullanan infertil bayanlarda gebelik oranları %10-60 arasında saptanmıştır.<sup>9</sup> Bu olası yararlı tedavi kanıta dayalı tıp tarafından henüz desteklenmemiştir. Güncel bir Cochrane derlemesi, 13 çalışmadan yaklaşık 800 bayanı içermektedir ; ve a) danazol, medoksiprogesteron asetat, gestrinone, kombine OKS ve GnRH analoglarının plaseboya veya tedavisiz takibe olan karşılaştırması, b) yukarıda bahsedilen ajanların herhangi birinin danazole olan karşılaştırılması, c) GnRH analogları ile OKS lerin karşılaştırılması olacak şekilde ayarlanmıştır. Bu sistematik derleme sonucunda danazol, medoksiprogesteron asetat veya gestrinonun, plasebo veya takip ile 6 aylık tedaviden sonraki karşılaştırmasında fertilitte açısından herhangi bir fayda saptanmamıştır. Ek olarak OKSler, medoksiprogesteron asetat ve gestrinonun danazol ile karşılaştırıldığında, fekunditede istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanamamıştır. Son olarak GnRH analoglarının OKSler ile kullanıldığı tek bir çalışmada, her iki ajan içinde birbirine üstünlük sağlayacak bir kanıt olmadığı ortaya çıkmıştır.

Endometriozis ile ilişkili infertilite de hormonal tedavinin bir rolü olmadığı ortaya çıkmıştır. Hatta bu tedavilerin fertilitte üzerine etkisi olmadığı gibi hastanın ilaç altında olduğu dönemde gebe kalması engelleniyor bile olabilir.<sup>3</sup> Eğer bu kontrollü çalışmalar sonucun saptanmasından sonra değil de tanı konulması zamanında başlatılmış olursa idi tedavi sonucunun fertilitte konusunda hiç tedavi almayanlara oranla daha kötü ve yıkıcı olduğu ortaya çıkabilirdi.<sup>3</sup>

## Endometriozis ilişkili ağrının OKSler ile tedavisi

Semptomatik endometriozis pelvik ağrının sıklıkla nedenidir. Ağrı menstrüel kanama ile eş zamanı olabilir (dismenore), seksüel birleşme sırasında veya sonrasında olabilir (disparöni veya ilişki sonrası ağrı) veya siklik veya siklik olmayan düzende diğer bir pelvik ağrı şeklinde saptanabilir. Endometriozisi olan hastalarda dismenore en sık karşılaşılan semptomdur.

Yıllar boyunca birçok jinekolog tarafından OKHler seçilecek ilaç olarak benimsenmiştir ve hastalığa bağlı olan ağrının giderilmesinde kullanılmıştır. Pekçok kontrolsüz çalışmada endometriozise bağlı ağrının OKSler ile %75-90 a kadar azaltıldığı saptanmıştır.<sup>3</sup> Ancak sadece birkaç adet ciddi çalışmada etkileri sayılara dökülmüş ve ilaç alımı sırasında olan etki ile ilaçsız dönem karşılaştırılmıştır.

Danazol, GnRH agonisti veya medoksiprogesteron asetatın plaseboya karşı tedavide kullanıldığı birkaç randomize çalışmada plaseboya göre ağrı kontrolünde daha etkili bulunmuştur ancak hiçbirisi diğerine üstünlük sağlayamamıştır.<sup>3,7,14</sup> Güncel bir Cochrane derlemesinde, alınan tek çalışma<sup>15</sup> GnRH agonistleri ile düşük doz siklik OKS arasında ağrı azaltılmasında herhangi bir fark olmadığını ortaya koymuştur. Tedaviden 6 ay sonra tüm hastalarda semptomlar yeniden oluşmuştur. GnRH agonisti amenore oluşturduğundan tedavi sırasında dismenore karşılaştırılamamıştır. Ancak tedavi bitiminden 6 ay sonra hiçbir hastada dismenore tamamen ortadan kalkmamıştır. Disparöni tedavisinde OKS ve GnRH analogları arasında, ne tedavinin sonunda ne de tedaviden 6 ay sonra herhangi bir fark saptanmıştır. Ek olarak ilk plasebo kontrollü, çift kör, randomize çalışmada düşük doz OKSlerin endometriozise bağlı dismenore tedavisinde etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup>

Aylık kanamaya izin veren tek tedavi OKS lerin siklik olarak kullanılmasıdır. Bu hastalıkta dismenore en sıklıkla karşılaşılan şikayettir. OKS kullanımında semptom tamamen gerilemeyebilir. Güncel çalışmalar, OKSlerin siklik kullanımında hala şikayetleri olan kadınların sürekli kullanımdan fayda görebileceklerini göstermiştir. Koruyucu cerrahi tedaviden sonra siklik düşük doz OKH kullanımına cevap vermeyen hastalarda uzun süreli düşük doz OKH sürekli kullanımı fayda sağlayabilir.<sup>5</sup> Ancak kronik pelvik ağrıda siklik veya siklik olmayan OKH kullanımı ile ilgili veri yoktur.<sup>17,18</sup>

Prospektif dizaynı bulunan ve operasyon sonrası rutin OKS kullanımı ile cerrahiye karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.<sup>14</sup> Güncel bir çalışmada, endometrioma için yapılan cerrahi sonrasında düşük doz OKS kullanımının hem tekrarı engellediği hem de semptomsuz

geçen sürenin uzadığı iddia edilmiştir.<sup>19</sup> Overdeki endometrioma eğer endikasyonu var ise cerrahi sonrası OKS başlanması açısından kontraendikasyon kabul edilmemelidir. Semptomatik endometriozisin koruyucu cerrahisi sonrası tekrarlayan pelvik ağrı için yapılan bir çalışmada OKS (desogestrel 0.15mg ve etinilestradiol 20mcg) ve siproteron asetat arasında güvenilirlik, etkinlik ve tedavi maliyeti açısından fark saptanmamıştır.<sup>5</sup> Çok sayıda medikal ve cerrahi tedavi ile yanıt alınamamış endometriozis ve kronik pelvik ağrısı olan hastalarda anastrazol ve OKSler kombine olarak da önerilmiştir.<sup>20</sup>

Belirgin olarak OKSler hem uyumun daha kolay olması hem de diğer hormonal tedavilere üstünlük sağlamaları ile daha kabul edilebilir durumdadırlar. Bu sayede OKSler endometriozis ilişkili pelvik ağrı ve dismenorenin tedavisinde ilk sıra tedavilerdir. 4 aylık GnRH analogu tedavisini takiben 2. Kuşak olarak OKS kullanımının sonuçlarının 12 ay boyunca OKS (gestodene 0.75mg ve etinilestradiol 30mcg) kullanımına göre daha iyi olduğu söylene de bu konuda yeterli veri bulunmamaktadır. Randomizasyondan bir yıl sonra her iki gruptaki pelvik ağrıda benzer bir gerileme olmuştur.<sup>5</sup>

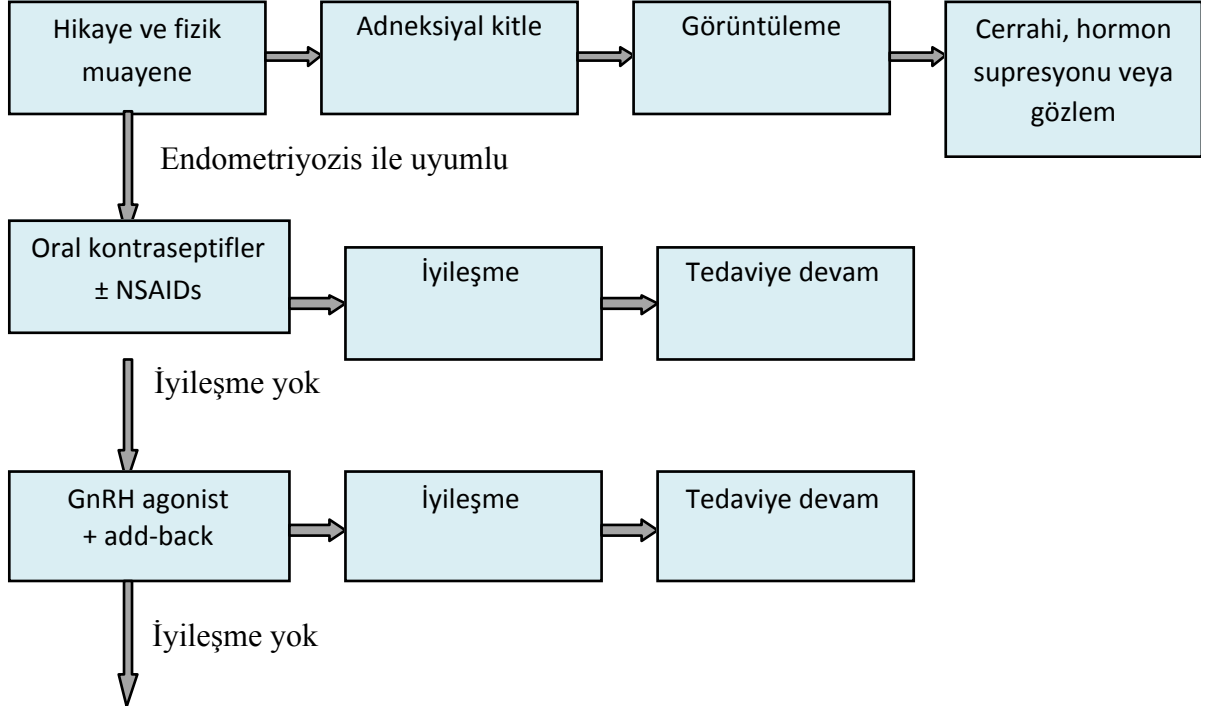
### **Kronik pelvik ağrının ve endometriozisin ampirik tedavisinde OKSler**

Endometriozisi olan bayanlarda değişik etkili tedavi yöntemleri olduğu ortadadır ancak hepsinin sınırları vardır. Medikal ve cerrahi tedavilerin ağrı kontrolünde benzer etkileri olsa da cerrahi olarak en iyi ve uygun yöntemin ne olduğu henüz belli değildir. Haplar ile cerrahinin kombine edildiği yöntemlerde ağrının azaldığı gerçektir ancak bu avantajın sınırları belirli değildir. Bu hastalığa sahip kadınlarda en uygun tedavinin ne olacağına yönelik cevaplanmamış birçok sorunun olması şaşırtıcı değildir.<sup>2,17</sup>

Avrupa'da ve ABD'nde yapılan çalışmalarda medikal ve cerrahi yaklaşımın benzer yönetim şekillerine sahip olduğu gösterilmiştir. Laparoskopi, Avrupa'da %54 ,ABD'nde ise %54 ve %66 oranında tanı için kullanılmıştır. En sık kullanılan medikal tedaviler ise OKS ve NSAİD ler olmuştur.<sup>21</sup> Ancak laparoskopinin kronik pelvik ağrıda ve endometriozis tanısındaki yeri tartışmalı hale gelmiştir.<sup>21,22</sup> Tanı için şu anda laparoskopi altın standart olsa da, ülkeler ve cerrahlar arasında oldukça büyük farklılıklar bulunmaktadır. Belçika'da kronik pelvik ağrıya sahip kadınların %70 inde laparoskopik olarak endometriozis gösterilmiştir. İspanya'da ise kronik pelvik ağrılı olguların %44 ünde endometriozis gösterilmiş, bunların sadece %11inde uterosakral biyopsi ile kanıtlanmıştır.<sup>10,21</sup> Görsel tanı ile histopatolojik tanı arasındaki pozitif prediktif değer %45 olmuştur. Ek olarak kronik pelvik ağrısı olan hastalardan randomize olarak alınan peritoneal biyopsilerin %25 inde endometriozis ile uyumlu bulunmuştur. Bu bulgular endometriozisin laparoskopi ile sadece görsel tanısının güvenilir olmadığını göstermektedir; çünkü laparoskopik olarak negatif olan olguların endometriozis olmadığı da, pozitif olan olguların endometriozis olduğu da belli olmamaktadır.<sup>21</sup>

Yukarıda belirtilen kanıt doğrultusunda Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji (ACOG) <sup>1,18</sup> Royal Obstetri ve Jinekoloji Koleji <sup>23</sup>, Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği <sup>24</sup>, kesin tanı olmadan da endometriozis için ampirik olarak medikal tedavi başlanmasını önermektedir. Bu yaklaşım için mantık şudur; pelvik ağrıya yönelik değerlendirmeler sonucunda bulgular negatif ise olgu endometriozis olarak kabul edilebilir. Dolayısı ile hikaye, fizik muayene, laboratuvar ve ultrason değerlendirme endometriozis ile uyumlu ise (adneksial kitlenin yokluğunda) ampirik tedavi başlanması endikedir.

Kronik pelvik ağrısı olan ve endometriozisten şüphelenilen hastalarda tedaviye NSAİD veya OKS ler ile veya kombinasyon tedavisi ile başlamak uygun olacaktır. İlk basamak tedavide seçilecek ilaç hastanın fertilitte isteğine, ağrının cinsine, ilaçlara olası kontraendike durumlarına ve diğer faktörlere bağlıdır. Eğer OKSlerden veya NSAİDlerden yeterli bir ağrı kesilmesi sağlanabiliyor ise( tek başlarına veya kombine şekilde), idame tedavi planlanmalıdır. Eğer NSAİD veya OKSlerden 3-6 ay aralığı gibi uygun bir zaman diliminden sonra yeterli cevap görülemiyorsa, bir süre için ikinci basamak olarak tedaviye GnRH agonisti eklenebilir. Eğer ikinci basamak tedavi de başarısız olursa ağrının diğer olası nedenleri için laparoskopi planlanabilir. Bu yönetim planı Avrupa'da ve ABD'de görevde olan jinekologların görüşleri alınarak ve sadeleştirilerek sunulmuştur (Şekil 21-2)<sup>21,25</sup>



**ŞEKİL 21-2:** Endometriyozis ve ağrı semptomları olan kadınlarda, önerilen yönetim stratejisi. NSAIDs = nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar; GnRHa = gonadotropin salgılayıcı hormon agonistleri. (Winkel CA, Obstet Gynecol 2003;102:397-408'den kopyalanmıştır) (İzin alınarak kopyalanmıştır)

Güncel olarak ACOG'un Adölesan Sağlığı Komitesi adölesanlardaki endometriozisin tanı basamaklarını ve tedavisini değiştirecek komite önerilerini yayınlamıştır.<sup>26</sup> 18 yaş altı adölesanlarda sürekli OKH alımı ve NSAİD alımına rağmen ağrının devam ettiği durumlarda laparoskopik değerlendirme önerilmektedir. Birçok uzman ilk basamak tedaviye NSAİD veya OKS ile başlamanın mantıklı olacağını belirtmektedir ancak kronik pelvik ağrısı olan adölesanlarda bu kombine tedaviye de cevap vermeyenlerin %50-70 inde laparoskopi sırasında endometriozis bulguları saptanmaktadır.<sup>26</sup> Sonuç olarak adölesanlarda erken tanı ve tedavinin önemini belirtmekle birlikte<sup>26</sup> genellikle tanı ve uzun dönem tedaviye geçiş gecikmektedir. Bu gecikme zarfında uzun dönemde bazı psikolojik ve sosyal dezavantajlar geciken tanı ile ilişkili olabilir.<sup>22</sup> Diğer taraftan OKS kullanımının endometriozisi maskeleyip maskelemediği ve OKS kullanımının endometriozisin ileriki dönem sonuçlarına olan etkisi bilinmemektedir. Endometriozisin rastlantısal saptandığı bir olguda ileriye yönelik fertilitenin nasıl korunacağı, sonraki dönemde ağrının nasıl kontrol edileceği ve hastalığın ilerlemesinin nasıl engelleneceğine dair veri bulunmamaktadır.<sup>1</sup>

## Özet ve Son Sözler

OKS'ler endometriozise bağlı ağrılı semptomlarda ilk basamak tedavi olarak ve aynı zamanda GnRH analogu tedavisini takiben idame tedavi olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar. Daha önceden de vurgulandığı üzere şu anki medikal tedaviler, endometriozisi hormonal dengeden ve amenorenden bağımsız olarak ortadan kaldırmamaktadır. Tedavinin baskılayıcılığı ortadan kalktığında ektopik endometrial odaklar tekrar aktive olmaktadır. Daha mantıklı bir amaç ektopik endometrial odakların büyümesinin engellenmesi olabilir ki; bu amaç için kombine OKSler yardımı ile retrograd menstruasyon engellenebilir ve NSAİD yardımı ile, prostaglandin sentezi inhibe edilerek myometrial kontraktilite ve pelvik ağrı azaltılabilir. Bu, endometriozisi olan hastalara kabul edilebilir bir hayat kalitesi sunabilir. Ancak erken düşük doz OKS kullanımı ile endometriozis riski ve hastalığın spesifik gidişi arasındaki ilişki hala çözülmeyi beklemektedir.

## Kaynaklar

1. ACOG. Medical management of endometriosis. ACOG Practice Bulletin No. 11, December 1999; reaffirmed date 2007.
2. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345:266-75.
3. Olive DL. Medical therapy of endometriosis. *Sem Reprod Med* 2003; 21:209-21.
4. The ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001; 16:1527-35.
5. Vercellini P, Fedele L, Pietropaolo G, Frontino G, Somigliana E, Crosignani PG. Progestogens for endometriosis: forward to the past. *Hum Reprod Update* 2003; 9:387-96.
6. Vercellini P, De Giorgi O, Pesole A, Zaina B, Pisacreta A, Crosignani PG. Endometriosis: drugs and adjuvant therapy. In: Templeton A, Cooke I, Shaughn O'Brien PM, eds. *Evidence-based Fertility Treatment*. London, RCOG Press, 1999; 225-45.
7. Farquhar C, Sutton C. The evidence for the management of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10: 321-32.
8. Evers JLH, Dunselman GAJ, Land JA, Bouckaert XJM. Endometriosis: prevention of recurrences. In: Kempers RD, Cohen J, Haney AF, Younger JB (Eds). *Fertility and Reproductive Medicine*, Amsterdam, Elsevier Science BV, 1998; 387-96.
9. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42:620-32.
10. Balasch J, Creus M, Fábregues F, Carmona F, Ordi J, Martínez-Romás S et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod* 1996; 11:387-91.
11. Italian Endometriosis Study Group. Oral contraceptive use and risk of endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:695-99.
12. Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Crosignani PG. Does contraception modify the risk of endometriosis? *Hum Reprod* 1993; 8:547-51.
13. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;3: CD000155.
14. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with Endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86(suppl. 4):S18-S27.
15. Davis L, Kennedy SS, Moore J, Prentice A. Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;3: CD001019.
16. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, Hoshiai H, Terakawa N. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008;90:1583-88.
17. Winkel CA. Evaluation and management of women with endometriosis. *Obstet Gynecol* 2003; 102:397-408.
18. ACOG. Chronic pelvic pain. ACOG Practice Bulletin No. 51. *Obstet Gynecol* 2004; 103:589-605.
19. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Viganò P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198:504.e1-504.e5.
20. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin S, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84:300-04.
21. Opinion Leaders' Advisory Panel. 2005 Women's Health Global Opinion Leaders' Advisory Panel. *Drugs of Today*, 2005; vol. 41, Suppl.A.
22. Ballard K, Lowton K, Wright J. Balancing the risks and benefits of different diagnostic interventions for chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2006; 86:1317.
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The initial management of chronic pelvic pain. Guideline No. 41, April 2005.
24. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20:2698-2704.
25. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG et al. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78:961-72.
26. ACOG Committee on Adolescent Care. Endometriosis in adolescents. Committee Opinion No. 310, April 2005. *Obstet Gynecol* 2005; 105:921-27.

# Bölüm 22

## Non-steroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

Çeviri: Mustafa Albayrak, Levent M. Şentürk

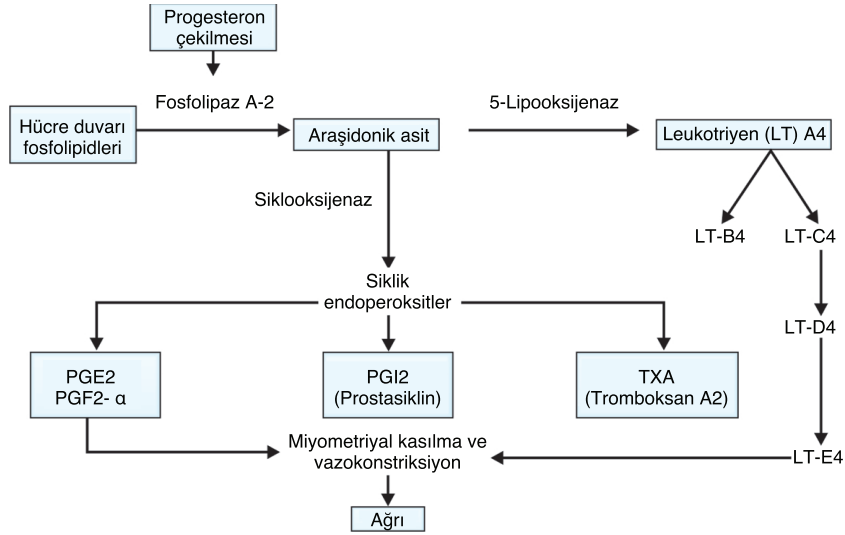
### GİRİŞ

Endometriozis, üreme çağındaki kadınları etkileyen ve sık rastlanan jinekolojik bir durum olup, ağrılı semptomlara ve infertiliteye neden olabilir.<sup>1</sup> Hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir ve kesin tanısı için cerrahi gerektiğinden, epidemiyolojisini tam olarak saptamak zordur.<sup>2-4</sup> Dünyada, 2005 yılı verilerine göre 15-49 yaş arasında 1,67 milyar kadın bulunmaktadır (www.prb.org) ve bu, endometriozis prevalansının %1 olduğu varsayılırsa dünyada endometriozisli 16 milyon kadın olduğu anlamına gelir; oysa prevalans %20 olarak alındığında 334 milyon endometriozisli kadına denk gelmektedir. Gerçek sayı muhtemelen bu ikisi arasında bir yerdedir.

Ulusal Endometriozis Topluluğu'na (National Endometriosis Society) göre endometriozisli kadınların %65'i, işlerinin olumsuz etkilendiğini bildirmiştir. Kadınların %10'u çalışma saatlerini azaltmak zorunda kalmış ve %30'u ise aynı işe devam edememiştir. Kadınların %16'ı kadarı herhangi bir işe devam edememiş ve %6'sı devletten sosyal yardım talep etmiştir. Dolayısı ile topluma katkıda bulunamadıkları duygusuna ilaveten, başkalarına bağımlı hale gelmişlerdir. Bu da net olarak, endometriozisli kadınların kendilerini aciz duruma düşüren bu hastalık yüzünden kendilerine olan saygı ve güvenlerinin azalmasına neden olmaktadır.

Endometriozis hala bir muamma olup, birkaç sebepten dolayı en uygun tedavi kararını vermek çok zor olabilmektedir. İlk olarak hastalığın etiyojisi, gelişimi veya nöksleri tam olarak anlaşılammıştır. İkincisi, endometriozisle ilişkili ağrı ve infertilitenin patofizyolojisi hala açığa kavuşmamıştır (**Şekil 22-1**). Üçüncüsü, yalnızca ağrıya sebep olan mekanizma(lar) değil, bunun yanında ağrı ve endometriozisin evresi arasındaki ilişki de tam olarak net değildir. Endometriozis tanısı konulsa bile, ağrılı semptomların sebebi bu olmayabilir. Sonuç olarak semptomların şiddeti ve tanı olasılığı yaşla birlikte artmasına rağmen, ki bu 40 yaşlarında zirve yapar,<sup>5,6</sup> ağrının şiddeti doğrudan endometriozis şiddeti ile uyumlu değildir.<sup>7,8</sup>





**Şekil 22-1:** Dismenore patofizyolojisi. Harel Z. Dysmenorrhea in Adolescents and Young Adults: Etiology and Management. J Pediatr Adolesc Gynecol (2006) 19: 363-71 (İzin alınarak kullanılmıştır).

Endometrium hücrelerinin implantasyonu, infiltrasyonu ve büyümesini açıklayan Sampson'un retrograd menstruasyon teorisi; periton üzerindeki lezyonların, menstrual kanın pelvis boşluğunda gölleneceği yerler ile uyumlu olarak daha sıklıkla sağa göre sol overde ve arka cul-de sac'da bulunması sebebiyle akla yatkın görünmektedir.<sup>9</sup> Ancak yoğun araştırmalara rağmen kesin patogenetik yollar hala net değildir.<sup>9-11</sup>

Endometriozis ile Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ'lar) arasında ilişkiyle ilgili kanıtın yeterli olmamasına karşın eksikliğine rağmen, NSAİ'lar endometriozisle ilişkili ağrı için sıklıkla reçetelerde yazılmaktadır (**Tablo 22-1**). Bu bölüm endometriozis ile prostaglandinler arasındaki ilişkiyi ve NSAİ'lar ile tedavinin mantığını açıklığa kavuşturmaya çalışacaktır. Aynı zamanda siklooksijenaz (COX) inhibitörlerinin eldeki kanıta dayalı tedavideki kullanımına ışık tutacaktır.

<b>Tablo 22-1: Endometriyozis tedavisinde tıbbi müdahaleler</b>			
<b>Bu kategorilerdeki tıbbi uygulamalardan herbiri</b>			
<i>Analjezi/anti - enflamatuvar ajanlar</i>	<i>Ovülasyon/östrojen supresyonu</i>	<i>Endometriyotik odaklara direkt etki</i>	<i>İmmünomodülasyon</i>
NSAIDs*	Kontraseptif hap* Danazol* Gestrinone* GnRH agonistleri* ≠ add-back HRT Als* (+direkt etki)	LNG IUS* Progesteron antagonistleri** SPRMs*** Als* (+östrojen supresyonu) ER ligandları*** Anjiyogenez inhibitörleri** Statinler**	Enflamatuvar modülatörler***

\* Kullanımını önermek için yeterli kanıt var ve güncel olarak mevcut.

\*\* güncel olarak mevcut ama kullanımını önermek için yetersiz kanıt

\*\*\* ürün(ler) geliştirilmekte (temel bilim veya faz I, II, III çalışmaları)

Referans: Panay N. Advances in the medical management of endometriosis. BJOG. 2008 Jun; 115(7):814-7.

## Inflamatuar Bir Süreç Olarak Endometriozis

Adet gören kadınların %90'ında retrograd menstruasyon olmasına rağmen, kadınların sadece %10'u endometriozis tanısı almaktadır. Bu tutarsızlık, endometriozisli hastalardaki retrograd menstruasyona uğrayan ötopik endometriumun, ektopik bölgelerde değişik yapılaşma ve proliferasyon özellikleri gösterdiğine dair soruları akla getirmektedir. Endometriozis inflammatuar bir durumdur.<sup>12,13</sup> Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında, endometriozisli kadınların periton makrofajlarını içeren kültür ortamları veya periton sıvılarında PGE<sub>2</sub><sup>14,15</sup>, TNF-α ve IL-

1β<sup>16,17</sup> artmıştır. Böyle bir inflammatuar uyarı, pelvisteki ektopik endometrial implantların değişik biyolojik yanıtına neden olur ve bunlardan da sitokinler gibi bileşiklerin sekresyonu, konakta inflammatuar yanıtı etkiler. Konağın immunolojik disfonksiyonu bu hastalığın gelişiminde önemli bir faktör olarak düşünülmektedir.<sup>18</sup>

Çeşitli çalışmalar,<sup>10,19-23</sup> endometriozisli kadınlarda endometrium ve peritonda makrofaj ile polimorfonükleer lökosit konsantrasyonu ve aktivitesinin arttığını göstermiştir. Bunlar da büyüme faktörleri, prostaglandinler (PGler), kompleman faktörleri ve lenfokinlerin salınımına aracılık edip, böylece monosit / makrofaj aktivitesi ve “doğal öldürücü hücre” (natural killer cell, NK cell) sitotoksitesine etki etmekte, bu da peritona ekilmiş endometrium implantlarının büyüme ve gelişmesine yol açmaktadır (Tablo 22-2).

Tablo 22-2: Endometriozisin inflammatuar bir süreç olduğuna dair bulgular
• Endometrioziste periton sıvısında yüksek konsantrasyonlarda PG bulunması (Darke 1981, Badawy 1985)
• Dismenoreli kadınların menstruel kanında yüksek konsantrasyonlarda PG bulunması (Cham 1978, Lundstrom 1976)
• PGE <sub>2</sub> 'nin (COX yolunun ana prostaglandin ürünü) inflammatuar bir ortamda post-transkripsiyonel etkiler göstererek COX-2 kopyalarının stabilize etmesi ve sürekli COX-2 enzim aktivitesinin devamını sağlaması. <sup>26</sup>
• PG sentaz inhibitörünün dismenoreli kadınlarda etkinliği (Pulkkinen 1978)
• Prostaglandinlerin embriyo implantasyonu ve desidual hücre reaksiyonundaki rollerini gösteren hayvan çalışmaları
• Endometriozisli kadınların pelvis sıvılarında artmış TNF-α v IL-1β <sup>16,17</sup>
• İmmunohistokimyasal teknikler kullanılarak COX-2 enziminin yalnızca ötopik değil, lokal endometriozis lezyonlarında da bulunması <sup>34</sup>

Garzetti ve ark., periferik kanda “polimorfonükleer lökosit kemotaktik indeksi” ve “doğal öldürücü hücre” sitotoksik aktivitesinin endometriozis evresine bağlı olarak azalmış olduğunu ve plazma PGE<sub>2</sub> ve östradiol düzeyleriyle ters orantılı olduğunu bildirmiştir.<sup>24</sup> Buna ilaveten

PGE<sub>2</sub>'nin (COX yolunun ana prostaglandin ürünü) post-transkripsiyonel etkiler göstererek COX-2 transkripsiyon aşamasını stabilize ettiği ve böylece inflammatuar bir ortamda sürekli COX-2 enzim aktivitesinin devamını sağladığı gösterilmiştir.<sup>25-26</sup>

Dahaşı, fizyolojik şartlarda luteal faz ve menstruasyonda hem PG üretimi hem de COX-2 artışı olur.<sup>27-28</sup> Aslında COX-2'nin hücre proliferasyonu, hücre rejenerasyonu ve angiogenezin artırılmasında rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>29-32</sup> İnsan endometriumunda luteal fazda ve menstruasyon sırasında COX-2'ye bağlı olarak PGF<sub>2α</sub> konsantrasyonu artar.<sup>33</sup> Ayrıca, sekretuar fazda COX-2 mRNA ekspresyonu artmakta, bu da özellikle menstruasyonda belirgin olarak COX-2 üretiminin artmasına ve boyanarak saptanmasına yol açmaktadır.<sup>34</sup> Bununla ilgili olarak, normal menstruel siklus endometriumu ile karşılaştırıldığında, menopoz sonrası dönemdeki kadınların endometriumunda COX-2 mRNA düzeyleri azalmış bulunmuştur.

İnflamasyon sahasında hiperaljezik ve proinflamatuvar prostaglandinler üretilir. Buna ilaveten inflamatuvar hücrelerin endotoksin, interferon ve sitokinlere maruz kalmasıyla, COX-2'nin transkripsiyonu ve de novo sentezi tetiklenir. Endometriozisli kadınların periton makrofajlarında, endometriozisi olmayanlara göre daha yüksek düzeylerde COX-2 mRNA'sı ve proteini vardır.<sup>35</sup> Endometriozisli kadınların ektopik endometriumunda ötopik endometrium dokusuna kıyasla COX-2 boyanması, COX-2 mRNA ve proteini daha yoğundur.<sup>25-26</sup> Bu da dismenoresi olan kadınların endometriotik dokularında daha yüksek COX-2 aktivasyonu olduğu düşüncesini destekler.

Patolojik anjiogenez romatoid artrit, endometriozis ve diabetik retinopati gibi kronik inflamasyon süreçlerinde ve malignitelerde oluşur.<sup>37</sup> Fizyolojik ve patolojik süreçlerde, endotel hücre büyümesi ve anjiogenezin major düzenleyicisi olan östrojenin, insan endometrium fibroblastlarında in vitro PG sentezini arttırdığı gösterilmiştir.<sup>38</sup> Özellikle PGE<sub>2</sub> olmak üzere, endotel kaynaklı prostaglandinler anjiogenezde ve vasküler geçirgenlik artışında etkisi olduğu varsayılan proanjiogenik faktörlerdir. Over ve endometriumdaki damar yapıları östrojenin başlıca hedefi olup, östrojenin damarlar üzerindeki etkisinin ortaya çıkışında prostaglandinlerin rolü bulunmaktadır.<sup>39-41</sup>

17β-östradiolün (E<sub>2</sub>), insan umbilikal veni endotel hücrelerinde COX-2 ekspresyonunu uyardığı ve ayrıca östrojen reseptörleri aracılığı ile primer "insan uterin mikrovasküler endotel hücrelerinde" (HUMEC) COX-2 mRNA ve protein düzeyleri ile PGE<sub>2</sub> üretimini arttırdığı bildirilmiştir.<sup>42-43</sup> Yani üç anahtar molekül olan PGE<sub>2</sub>, COX-2 ve E<sub>2</sub> anjiogenez ile yakından ilişkilidir.

Bu gözlemler, endometriozis patofizyolojisinde parakrin etkileşimlere yönelik yeni bakış açıları getirmiştir ki bu hastalığın patofizyolojisindeki kilit noktalara yönelik yeni tedavi stratejilerinin temelini oluşturabilir. Bu nedenle NSAİ'lar endometriozisli kadınlarda belirgin olan inflamasyon sürecinin engellenmesinde terapötik yarar sağlayabilir.

## **Prostanoid Biosentez ve Siklooksijenaz (COX) İleti Yolları**

### **Prostaglandinler**

Prostaglandinler, spesifik G-protein-aracılı reseptörlere bağlanıp, intrasellüler ileti ve gen transkripsiyonunu aktive ederek otokrin ve parakrin fonksiyonlar gösteren, dokularda bol miktarda bulunan biyoaktif lipidlerdir. Ayrıca inflamasyon ve immun yanıt modülasyonunda, renal fonksiyonlarda, vazomotor tonusta, trombosit agregasyonu ile kan pıhtılaşmasında, immün hücrelerin farklılaşmasında, yara iyileşmesinde, sinir gelişiminde ve kemik metabolizmasında mediatör olarak görev alırlar. Prostaglandinler ovulasyon, menstruasyon, implantasyon ve doğumun başlaması gibi üreme ile ilgili süreçlerde de anahtar düzenleyicidir.<sup>44</sup> Araşidonik asit (AA), fosfolipaz A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) aracılığıyla plazma membran fosfolipidlerinden salınıp, COX enzimleri ve prostaglandin D sentaz (PGDS), PGES, PGFS, PGIS, tromboksan sentaz (TXS) gibi spesifik sentaz enzimleri tarafından sırasıyla prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>), PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> ve tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) oluşturmak üzere kullanılır.

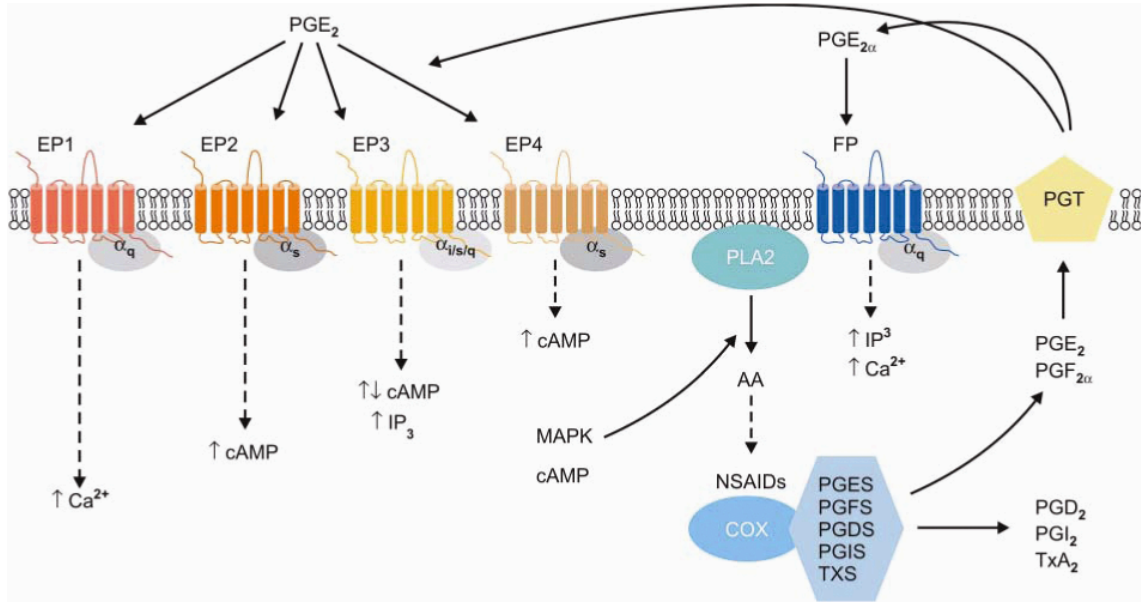
Bu moleküller prostaglandin taşıyıcıları (PGT) ile aktif olarak hücre dışına taşınıp, burada yine sırasıyla DP, EP1-EP4, FP, IP, TP gibi kendi heptahelikal transmembran reseptörleriyle eşleşip, otokrin ve parakrin etki gösterirler. Bu reseptörlerle eşleşme sonucunda siklik AMP (cAMP) ve inositol (1,4,5)-trifosfat (IP<sub>3</sub>) benzeri ikincil habercileri ve diğer intrasellüler ileti silsilelerini aktive ederler.<sup>45</sup>

PGES'in en az 4 izoformu tanımlanmıştır: membrana bağlı iki izoform olan mPGES-1 ve mPGES-2; sitozolik izoform cPGES; ve glutatyon S-transferaz izoformu olan GST-μ. cPGES tercihen COX-1'den türetilmiş PGH<sub>2</sub>'yi PGE<sub>2</sub>'ye dönüştürür ve hızlı prostaglandin biosenteziyle ilişkilidir. İndüklenebilir membran ilişkili formu olan mPGES-1, ortamda sınırlı AA varlığında öncelikle COX-2 ile eşleşir (ortamda yeterli AA olduğunda COX-1 ile de eşleşebilir) ve gecikmiş PGE<sub>2</sub> biosentezinde yer alır. mPGES-2 yapısal olarak mPGES-1'den farklıdır ve mPGES-1 üretiminin az olduğu dokularda eksprese oluyor gibi görünmektedir. mPGES-2 hem COX-1 hem COX-2 ile eşleşebilir. GST-μ izoformu yeni tanımlanmıştır ve spesifik olarak hangi COX izoformuyla eşleşmekte olduğu henüz aydınlatılamamıştır.<sup>45</sup>

## Prostaglandin Reseptörleri

Biyosentez sonrasında prostanoidler, "prostaglandin taşıyıcısı" (PGT) aracılığıyla hücre dışına salınırlar.<sup>46</sup> PGT, "12-transmembran organik anyon - taşıyıcı polipeptid" süperailisine ait bir proteindir. Prostaglandinler hücre dışına salındıkları andan itibaren ürettikleri yere yakın özgün G-protein eşli reseptörlere bağlanarak hücre içi ileti ve gen transkripsiyonunu aktive ederler, böylece otokrin ve parakrin etki gösterirler.

PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> ve TXA<sub>2</sub> sırasıyla DP, EP, FP, IP, TP prostanoit reseptörleriyle etkileşime girerek biyolojik etkilerini gösterirler. Farklı 4 gen tarafından kodlanan 4 adet EP reseptör alt tipi (EP1-EP4) vardır. Ek olarak sadece karboksi terminal kuyruğu farklı olan birçok parçalı EP3, FR ve TP reseptör varyantı bulunur. Genel olarak prostanoit reseptör izoformları benzer ligandlara bağlanırlar ama kendi uyarı yolları, agonist ile uyarılmış desensitizasyona duyarlılıkları ve temel aktivite eğilimleri farklıdır (Şekil 22-2).<sup>45</sup>



Şekil 22-2: Siklooksijenaz – prostanoit biyosentez ve iletim yollarının şematik temsili.

Araşidonik asit (AA) fosfolipaz A2 (PLA2) tarafından plazma membran fosfolipidlerinden ayrılır ve siklooksijenazlar (COX) ve prostaglandinler (PG), PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> ve tromboksan (TX) A sentezlemek üzere spesifik sentaz enzimleri tarafından kullanılır. Bu ürünler prostanoit transporterler (PGT) tarafından aktif olarak hücre dışına taşınırlar ve intraselüler ileti için heptahelikal transmembran reseptörleri ile eşleşerek otokrin - parakrin fonksiyonlarını yerine getirirler. COX enzim inhibitörleri olan Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), prostaglandin biosentezini ve sonrasındaki biyokimyasal olayları bloke eder. IP<sub>3</sub>: inositol trifosfat; MAPK: mitogen-ilişkili protein kinaz; PGDS: prostaglandin-D-sentaz; PGES: prostaglandin-E-sentaz; PGSF: prostaglandin-F-sentaz; PGIS: prostaglandin-I-sentaz; TXS: tromboksan sentaz.

Referans: Sales KJ, Jabbour HN. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 2003;126:559–67.

Farklı reseptörler arasında IP, DP, EP2 ve EP4 reseptörleri G<sub>αs</sub> üzerinden hücre içi siklik (cAMP) birikimini arttırmaları ve düz kasları gevşettikleri için 'gevşetici' reseptörler olarak tanımlanırlar. TP, FP ve EP1 reseptörleri G<sub>αq</sub> üzerinden Ca<sup>2+</sup> mobilizasyonunu uyarır ve düz kaslarda kontraksiyon yaptıklarından 'kontraktıl' reseptör grubunu oluştururlar. Son olarak da EP3 genel olarak cAMP düşüşü ile ilişkilidir. Bu 'inhibitör' reseptör genel olarak düz kas

kontraksiyonunu, hücre tipine ve parça yeri varyantına bağlı olarak uyarır; fakat bunun yanında intraselüler cAMP ve Ca<sup>2+</sup> mobilizasyonunu da arttırabilir.<sup>47</sup>

### Siklooksijenaz Enzimleri

Doku hasarı ile aktive olan fosfolipaz A2, hücre membranı fosfolipidlerinden araşidonik asidin (AA) oluşumuna sebep olur. Ardından araşidonik asid, lökotrien ve lipokin oluşumuna yol açan lipooksijenaz yoluna veya tromboksan ve prostaglandin oluşumuna yol açan COX yollarından birine ilerler.

Günümüzde prostaglandin ve tromboksan (genel olarak 'prostonaid' olarak adlandırılırlar) biosentezinin katalizinden sorumlu üç COX enzim izoformu (COX1, COX-2 ve COX3) tanımlanmıştır.<sup>42</sup> Fosfolipaz A2 (PLA2) aktivasyonunu takiben, AA membran fosfolipidlerinden serbestlenir ve COX enzimleri tarafından bir ara prostaglandin formu olan prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>) oluşturmak üzere indirgenir. PGH<sub>2</sub>, prostanoid biosentez yolunda kendi prostaglandinlerini sentezlemeye aday terminal enzimler için substrat gibi davranır. Örneğin prostaglandin D sentaz (PGDS) PGD<sub>2</sub>'yi, PGFS PGF<sub>2</sub>α'yı, PGIS PGI<sub>2</sub>'yi (prostasiklin olarak da bilinir), tromboksan sentaz (TXS) tromboksanı (TXA<sub>2</sub>) ve PGES PGE<sub>2</sub>'yi sentezler (**Şekil 22-2**).<sup>47</sup>

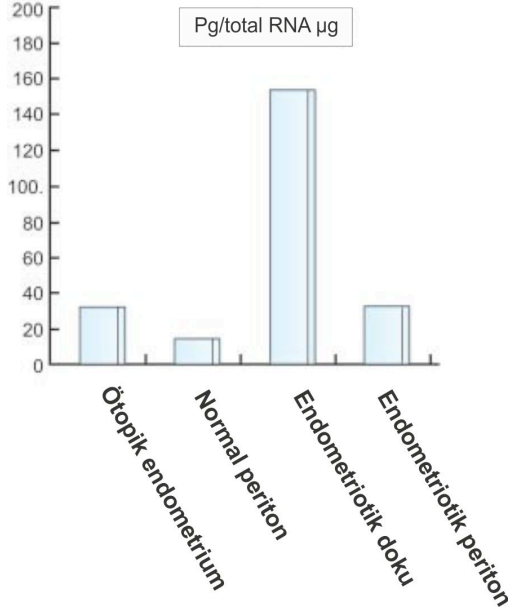
İnsan fizyolojisinde ve patofizyolojisinde fonksiyonel COX-3 izoformunun rolü henüz ortaya çıkarılamamıştır. COX-1 ve COX-2 farklı kromozomlarda bulunan iki genin ürünüdür. Her ikisi de AA'in farklı bölgelerine bağlanırlar ama AA'i eşit verim ile prostaglandinlere dönüştürürler.

COX-1 birçok dokuda yoğun olarak bulunur; normal gastrik mukozayı korur, böbrek ve trombosit fonksiyonlarını etkiler. Normal fizyolojik fonksiyonlarla da ilişkilidir ama yakın zamanda değişik karsinomlarda artışı ve tümör gelişiminde merkezi bir rolü olduğu da gösterilmiştir.<sup>45</sup>

Diğer taraftan, COX-2 merkezi sinir sisteminde, gastrointestinal sistemde, böbreklerde, kemiklerde, yumurtalıklarda ve uterusunda bulunur. Çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri ve onkojenleri içeren proinflamatuvar veya mitojenik uyarılar ile hızlı COX-2 gen yanıtı uyarılabilir.<sup>45</sup> COX-2'nin angiogeneze katkısı (1) vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) artmış ekspresyonu; (2) doğrudan endotel hücre migrasyonunu stimüle eden ve büyüme faktörü ile ilişkili angiogenezi uyaran PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> ve PGI<sub>2</sub> gibi eikozanoid ürünlerin üretimi ve (3) endotel hücre apoptozisinin önlenmesi olarak sayılabilir. Yani COX-2 pro-inflamatuvar sitokinlerle indüklenebilir ve inflamatuvar ve ağrı yanıtına aracılık eden prostaglandinleri üretir. Dolayısıyla, COX-2 inhibisyonu tedavi hedeflerinden biridir.<sup>49-50</sup>

Farelerde COX-2'yi kodlayan genlerin yok edilmesi, ovulasyon, fertilizasyon, implantasyon ve desidualizasyonu da içeren birçok üreme fonksiyonunun yetmezliği ile sonuçlanmıştır. Bu da COX-2 tarafından üretilen prostaglandinlerin bu süreçlerdeki kritik rolünü doğrulamaktadır.<sup>51-52</sup>

Chishima ve ark., COX-2 mRNA kantitatif ekspresyonunu endometrium, ektopik endometriozis dokusu ve peritonda "yarışmalı reverse transcription-polimeraz" zincir reaksiyonunu (RT-PCR) kullanarak incelemiştir. Araştırmacılar, uterusunda COX-2'nin endometrium epitelinde bulunduğu dikkat çekmiştir. Ötopik endometrium yüzey epiteli glandüler epitelden daha fazla COX-2 içermekteydi. Araştırmacılar ayrıca ektopik endometriozis implantlarının ötopik endometriuma kıyasla daha sık ve yoğun COX-2 ile boyandığını gözlemiştir (**Şekil 22-3**). Bunun yanında COX-2 mRNA düzeyleri de endometriozis dokusunda ötopik endometriuma göre beş kat fazlaydı. Dolayısıyla araştırmacılar muhtemelen COX-2 up-regülasyonu sonucu artan PG sentezinin, endometriozis patogenezi ve hastalığın ilerlemesine katkı sağladığı sonucuna varmıştır.<sup>25</sup>



**Şekil 22-3:** Ötopik endometriumda, normal peritonda, endometriotik dokuda (overdeki endometrioziste), ve endometriotik peritonda kantitatif COX-2 mRNA miktarlarının belirlenmesi. Referans: Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, Yamamoto T, Honda M. Increased Expression of Cyclooxygenase-2 in Local Lesions of Endometriosis Patients. AJRI 2002; 48:50-6.

#### **Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaçlar**

NSAİİ'ler, etki mekanizmalarının bilinmediği eski zamanlardan bu yana kullanılmaktadır (**Tablo 22-3**). NSAİİ'ler siklooksijenaz (COX) enzim inhibisyonu ile prostaglandin sentezini engelleyen ve krampları hafifletmede kullanılan analjeziklerdir. Bu amaçla kullanılan ilaçlardan ilki olan aspirin (asetilsalisilik asit) 1899'da kullanıma sunulmuştur. Ancak NSAİİ terimi 1950'lerde fenilbutazon geliştirilene kadar kullanılmamıştır. Bundan sonra ise NSAİİ'ler daha yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır (**Tablo 22-3**).<sup>53</sup>

**Tablo 22-3: Prostaglandin E farmakoterapinin tarihçesi**

<i>Tarih</i>	<i>Buluş</i>
Eski zamanlar	Söğüt ağacı parçaları ağrı ve inflamasyonun tedavidesinde kullanılırdı
1897	Asetilsalisilik asit izole edildi ve sentezlendi
1899	Bayer firması ilk defa aspirini piyasaya sürdü
1963	İndometasin sentezlendi ve bunu diğer sentetik ve semisentetik NSAİİ'lar takip etti
1970'lerin ortası	Aromataz inhibitörlerine yönelik geliştirme araştırmaları başladı
1971	Aspirin gibi NSAİİ'ların işlevlerini primer olarak prostaglandin sentezini inhibe ederek göstermekte olduğu anlaşıldı
1976	COX enzimi saflaştırıldı
1984	COX enziminin inflamasyon olan dokularda arttığı gösterildi
1988	COX enziminin interlökin-1 ile uyarıldığı gösterildi
1988	COX enzimi klonlandı
1990	COX enzimi endotoksin tarafından uyarılabiliyor, glukokortikoidler tarafından inhibe ediliyordu, fakat deksametazonun bazal prostaglandin seviyelerini etkilemiyor oluşu ikinci bir COX enziminin varlığının düşündürdü
1991	İkinci COX geni keşfedildi ve COX-2 izoformu klonlandı
1999	COX-2 selektif inhibitörlerinin ortaya çıkışı: refokoksib ve selekoksib
2002	İkinci nesil COX-2 selektif inhibitörleri: valdekoksib, parekoksib, ve etorikoksib

### **COX-siklooksijenaz, NSAİİ-nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar**

Referans: Thomas P. Connolly, DO. Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Gynecologic Practice. Clinical Medicine & Research 2003;1(2):105-10.

Geleneksel NSAİİ'lar hem COX-1 hem COX-2'yi inhibe ederler (**Tablo 22-4**) ve sadece inflamasyon ve ağrıyı azaltmakla kalmaz, aynı zamanda gastrointestinal sistemde hasara ve kanamaya yol açarlar. Geleneksel ilk nesil NSAİİ'ların COX-1 ve COX-2 üzerine olan inhibitör etkisi ve seçiciliği oldukça değişkendir. Ancak günümüzde piyasada bulunan NSAİİ'lardan hiçbiri terapötik dozlarda mide COX-1 aktivitesi üzerine etkisiz değildir. NSAİİ kullananların %25'inde çeşitli yan etkiler olduğu ve %5'inde ciddi sağlık sorunları (masif GİS kanamaları, akut böbrek yetmezliği vb.) geliştiği tahmin edilmektedir. Geleneksel NSAİİ'larla yan etki oluşumu değişkendir.

**Tablo 22-4:** Siklooksijenaz üzerine etkili ilaçlar

<b>NSAİ'lar</b>	<b>Siklooksijenaz-2 inhibitörleri</b>
<b>I. Asidik</b> A. Karboksilik asitler 1. Fenamik asitler a) Meklofenamat 2. Asetik asitler a) Sulindak b) İndometasin c) Tolmetin d) Diklofenak e) Ketorolak 3. Piranokarboksilik asitler a) Etodolak 4. Propionik asitler a) Naproksen b) Flubiprofen c) Ibuprofen d) Ketoprofen 5. Salisilik asitler a) Asprin b) Salsalat c) Diflunisal B. Enolik asitler 1. Oksikamlar a) Piroksikam  <b>II. Non asidikler</b> A. Neftilalkanonlar 1. Nabumeton	<b>I. İlk nesil</b> A. Selekoksib B. Refokoksib <b>II. İkinci nesil</b> A. Valdeoksib B. Eterikoksib C. Parekoksib

Prostaglandinlerin spesifik olarak olumsuz etkilerini azaltıp, olumlu etkilerini korumaya yönelik çalışmalar sırasında, prostaglandinlerin aslında, kendi sentezlerinden sorumlu enziminin, yani siklooksijenazın yapısına göre, 'iyi prostaglandin' ve 'kötü prostaglandin' olarak kabaca iki genel sınıfa ayrılabilceği düşünülmüştür.

Sentezlerinden siklooksijenaz-I enziminin, yani COX-1'in sorumlu olduğu prostaglandinler gastrointestinal sistemin korunmasından ve bakımından sorumlu olup, siklooksijenaz-II enzimi, yani COX-2 ile sentez edilenlerse inflamasyon ve ağrıdan sorumludur. COX-2 enzimi 1988'de eski bir Harvard Üniversitesi mensubu olan, Brigham Young Üniversitesi'nden araştırmacı Daniel Simmon tarafından bulunmuştur. Enzim dizisinin bulunduğu gün, keşifinin kanıtı olarak buluşunu notere onaylatmıştır. Ancak, Dr. Simmons'un çalıştığı araştırma firması, herhangi bir telif hakkı veya kâr vermeyi sonradan reddetmiştir. Bunu Dr. Simmons'un ilaç firmasına karşı açtığı dava takip etmiştir.



## İlk jenerasyon COX-2 inhibitörleri<sup>54</sup>

Rofekosib 20 Mayıs 1999'da FDA'dan güvenli ve efektif olduğuna dair onay almış ve ardından Vioxx® ticari adı altında pazarlanmıştır. Ancak 30 Eylül 2004'te Merck kendi isteğiyle Rofekoksib'i uzun dönem ve yüksek dozda kullanmaya bağlı kalp krizi ve inme riski artışı nedeniyle piyasadan çekmiştir. Rofekoksib şimdiye kadar, en yaygın kullanılıp piyasadan çekilen ilaçlardan biridir ([www.pdr.net](http://www.pdr.net)).

Selekoksib (Celebrex®) COX-2'ye COX-1'den 375 kez daha selektiftir ve COX-1'i terapötik dozlarda inhibe etmez. Oral alımdan sonra, gıda ile birlikte alınsa bile hızlıca ve tamamen emilir. 10 gün sonra sabit kan düzeylerine ulaşır. Selekoksib inaktif metabolitlerine karaciğerde metabolize edilir ve bağırsak ve idrarla atılır. Klinik çalışmalarda mukoza hasarı, perforasyon, ülser ve kanama gibi gastrointestinal toksisite bulguları, ibuprofen, naproksen ve diklofenaka göre rofekoksibte daha az sıklıkla oluşmuştur. Ayrıca kanama zamanı ve trombosit agregasyonunu etkilememekte ama renal toksisite açısından da avantajı bulunmamaktadır ([www.pdr.net](http://www.pdr.net)).

## İkinci jenerasyon COX-2 inhibitörleri

Valdekoksib, G.D. Searle & Company tarafından üretilmiş ve Bextra® ticari adı altında piyasaya sürülmüştür. Etkisi arttırılmış olup terapötik kapsamı diğer COX-2 inhibitörlerine göre daha geniştir. 20 Kasım 2001'de Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'nden onay almış, kalp krizi ve inme riskinde artış nedeniyle 2005 yılında piyasadan çekilinceye kadar tablet formu kullanılmıştır.

Avrupa'da bir diğer ikinci jenerasyon COX-2 inhibitörü olan etorikoksib mevcuttur. Etorikoksib (dünyada Arcoxia, İtalya'da Algix ve Tauxib ticari adıyla) Merck&Co tarafından piyasaya sürülen yeni bir selektif COX-2 inhibitörüdür (COX-1'e kıyasla COX-2'yi selektif olarak 106 kat daha fazla inhibe eder). Kronik ağrı için doz 60 veya 90 mg/gün, akut ağrı için 120 mg/gündür. Günümüzde 60'tan fazla ülkede onaylanmıştır fakat Birleşik Devletler'de Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) etorikoksib'e onay verilmesi için ek güvenlik ve etkinlik verilerine gereksinim duymaktadır. Günümüzdeki tedavi endikasyonları romatoid artrit, osteoartrit, kronik bel ağrısı, akut ağrı ve gut tedavisidir ([www.pdr.net](http://www.pdr.net)).

Valdekoksib'in suda zayıf çözünürlüğü nedeniyle öncü ilaç olan parekoksib enjektabl form olarak geliştirilmektedir. Parekoksib suda çözünür ve valdekoksib'in enjektabl öncü ilaç formudur. Avrupa Birliği ülkelerinde Dynastat ticari adı ile piyasadadır. Parekoksib, Selekoksib (Celebrex) ve Rofekoksib (Vioxx) ile aynı kategoride olan selektif COX-2 inhibitörüdür. Parekoksib, aynen Birleşik Devletler'de perioperatif ağrının kısa süreli kontrolünde kullanılan ketorolakta (Toradol) olduğu gibi Avrupa ülkelerinin çoğunda bu endikasyon için onaylanmıştır. Ancak ketorolaktan farklı olarak parekoksib'in trombosit fonksiyonuna etkisi yoktur ve bu nedenle cerrahi sırasında ve sonrasında kanamayı arttırmaz. Ketorolak, birçok Avrupa ülkesinde cerrahi sonrası mide ülseri ve cerrahi kanama nedeniyle yasaklanmasına rağmen, Birleşik Devletler'de enjektabl formu olan tek NSAİİ'tir ([www.pdr.net](http://www.pdr.net)).

2005'te FDA, parekoksibin Birleşik Devletler'de kullanımına onay vermediğini bildirmiştir. Bir çalışmada, kardiyak bypass cerrahisi sonrası ağrı için yüksek dozda parekoksibin kullanımında, plaseboya göre kalp krizlerinde artış kaydedilmiştir. Bu ilaç Avrupa'da kardiyak cerrahi sonrası kullanımda onaylanmamıştır ([www.pdr.net](http://www.pdr.net)).

Nimesulid, analjezik ve antipiretik özellikleri olan, göreceli olarak COX-2'ye selektif bir non-steroid anti-inflamatuar ilaçtır (NSAİİ). Onaylanmış endikasyonları akut ağrı tedavisi, osteoartritin semptomatik tedavisi ile yetişkin ve 12 yaş üzeri adolesanlarda primer dismenoredir. Ancak, karaciğer toksisitesi endişelerinden dolayı birçok ülkede piyasadan çekilmiştir ([www.pdr.net](http://www.pdr.net)).

Genel olarak COX-2 inhibitörlerinin gastrointestinal güvenilirlikleri daha iyi olup, ağrı ve inflamasyon kontrolünde daha kalıcı ve daha belirgin etki gösterirler.

### **NSAİİ'lar ve endometriozis**

Klasik olarak endometriozisin başlıca medikal tedavi endikasyonları dismenore, pelvik ağrı ve dispareni'dir. Ancak günümüzde, endometriumun ektopik implantasyonunun önlenmesi,<sup>34</sup> endometriotik lezyonun büyümesinin kontrolü ile fare<sup>55</sup> ve sıçanlarda<sup>56</sup> endometrial explantların geriletebilmesi ile ilgili mevcut verilere dayanarak, bizzat COX-2 inhibisyonunun, hastalığın tedavisinde de umut verici olduğu düşünülebilmektedir.

### **Endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisi**

Endometriozisteki ağrı oluşumunda en sık öne sürülen 3 mekanizma mevcuttur. (1) Fonksiyonel endometriotik implantlar ile ilişkili aktive makrofajlardan ve diğer hücrelerden büyüme faktörleri ve sitokinler gibi maddelerin üretimi; (2) endometriotik implantlardan kaynaklanan kanamanın doğrudan veya dolaylı etkileri ve (3) pelvik taban sinirlerinin irritasyonu veya invazyonu veya özellikle cul-de-sac'taki infiltratif endometriotik implantlarca bu sinirlerin doğrudan invazyonu. Tabii ki her hangi bir bireyde birden fazla veya bütün bu mekanizmaların berabercede etkili olması da akla yatkındır.

Ek olarak, endometriozisli infertil kadınların periton sıvılarında prostaglandin seviyesi artmıştır. Bu da ağrı ve tubal disfonksiyona sebep olan prostaglandinlerin anormal endometriotik hücreler tarafından sentezlenip periton sıvısına salınabildiğini düşündürür.<sup>57</sup>

Basit analjezikler (örneğin parasetamol, aspirin) endometrioziste hafif ve orta şiddette ağrıda rahatlatma sağlayabilir. İlk sırada kullanılan bu seçeneklerin etkinliklerinde belirgin fark olduğuna dair tutarlı kanıt yoktur.

Buna karşın, endometriozise bağlı dismenorede ise, yeterli randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen, ilk seçenek olarak sıklıkla NSAİİ'lar kullanılır.

Kaupilla ve ark. endometriozisli hastalarda genel olarak tüm ağrıları hafifletmek için değişik NSAİİ'ların etkilerini değerlendiren iki prospektif çalışma yapmıştır. İlk çalışma<sup>58</sup> PG sentaz inhibitörü olan indometazin (25 mg, günde 3 kez), zayıf PG-sentaz inhibitörü olan asetilsalisilik asit (500 mg, günde 3 kez), hem PG-sentaz inhibitörü hem de uygun dozda PG antagonisti olan tolfenamik asit (200 mg, günde 3 kez), ve plaseboyu (günde 3 kez) kapsayan 4 tedavi grubunun, endometriozis tanısı pelvik muayene veya laparoskopi ile konulmuş 18 semptomatik hasta üzerindeki plasebo kontrollü, çift kör karşılaştırmalı çalışmasıydı. Çalışmada, bu 4 ilaçtan biri her hastaya, iki menstruel siklus süresince verilmiş ve daha sonra da tedavi seçeneği değiştirilmiştir (cross-over). Randomizasyonun nasıl yapıldığı net belirtilmemiştir. Prostaglandin sentez inhibitörleri premenstruel yakınmaları plasebodan daha iyi hafifletmemiştir. Menstruasyon sırasındaki endometriotik semptomlarda, tolfenamik asit plasebodan daha etkinken, indometazin ve asetilsalisilik asitin plasebodan farkı görülmemiştir.

Aynı araştırmacılar, endometriozise bağlı orta ve çok şiddetli menstruel ağrıları olan kadınlar ile çift kör, 4 siklusu içerecek şekilde cross-over olarak yaptıkları ikinci çalışmalarında<sup>8</sup>, naproksen sodyum ve plaseboyu karşılaştırılmıştır. Endometriozis tanısı pelvik muayene, sıkıntılı ve zor menstruel öykü veya direkt laparoskopi ve laparotomi ile pelvik lezyonların görülmesiyle koyulmuştur. Her kadına iki menstruel siklus plasebo, ardından iki menstruel siklus naproksen sodyum (275 mg, günde 4 kez) veya iki menstruel siklus naproksen sodyum, ardından iki menstruel siklus plasebo verilmiştir. Ağrılı menstruasyonlarda naproksen sodyum ile %83 olguda, plasebo ile %41 olguda (p= .008) ağrıda tam veya önemli bir rahatlatma

olmuştur; bu da endometriozise bağlı dismenore olan hastalarda naproksen sodyumun etkili ve güvenli bir tedavi olduğunu göstermektedir.

Endometriozise bağlı ağrıyı COX-2 ekspresyonunu ile ilişkilendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ota ve ark. (2001) immunohistokimyasal yöntemleri kullanarak endometriotik lezyonlarda COX-2 proteinin arttığını göstermiştir.<sup>36</sup> Buna ek olarak, Matsuzaki ve ark. (2004), şiddetli dismenore (dismenore ağrı skoru >7) olan derin endometriozisli hastaların ötopik endometriumlarının stroma hücrelerinde, COX-2 ekspresyonunun sekretuar fazda daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>34</sup>

Cobellis ve ark. endometriozisle ilişkili ağrıda, COX-2 spesifik inhibitörü (rofekoksib) kullanımını araştırmıştır. Bu plasebo kontrollü çift kör çalışmada yirmi sekiz evre I-II endometriozisli kadın yer almıştır. Endometriozis tanısı klinik semptomlar göz önüne alınarak konulmuş, laparoskopi ve histopatolojik olarak doğrulanmıştır. Rofekoksib günde 25 mg dozda 6 ay boyunca verilmiştir. Plasebo olarak ise folik asit 6 ay boyunca günde 4 mg kullanılmıştır. Hastaların laparoskopi öncesi ve 6 aylık tedavi sonrası ağrı deneyimleri ile ilgili bir anket doldurmaları istenmiştir. Ağrı semptomları dismenore, disparoni ve kronik pelvik ağrı olarak sınıflanmıştır. Plasebo grubu ile karşılaştırıldığında rofekoksib grubunda tüm ağrı semptomlarında önemli bir azalma izlenmiştir ( $p < 0.0001$ ) (Cobellis). Çalışma grupları küçük boyutlu olmasına rağmen (rofekoksib grubu  $n=16$ , plasebo grubu  $n=12$ ), sonuçlar endometriozisin ilk basamak tedavisinde COX-2 spesifik inhibitör kullanımının umut vaat edici olduğunu göstermiştir.

Marjoribanks ve ark.<sup>53</sup>, 31 çalışmayı içeren 2003 yılındaki Cochrane derlemelerinde, primer dismenorede NSAİİ'ler ile plaseboyu karşılaştırmıştır. Bu çalışmalarda 21 farklı NSAİİ tipi değerlendirilmiştir: aspirin, ketoprofen, naproksen, piroksikam, ketoprofen, deksketoprofen, diklofenak, etodolak, fenoprofen, flufenamik asit, flurbiprofen, glukametasin, ibuprofen, indometasin, ketoprofen, lizin kloksinat, mefenamik asit, naproksen, niflumik asit, nimesulid ve piroksikam. Bu çalışmalar dismenoreye bağlı ağrıda NSAİİ'lerin etkin olduğuna dair önemli kanıtlar sunmaktadır. Gastrointestinal (örneğin bulantı ve kusma) ve sinir sisteminde (örneğin baş ağrısı, uyuşukluk, baş dönmesi ve ağız kuruluğu) yan etki riskinin istatistiksel olarak artmasına karşın, tüm etkinlik ölçütleri dikkate alındığında, NSAİİ'lerin plasebodan üstün olduğu doğrulanmıştır.<sup>53</sup>

Yoğun araştırmalarına rağmen, yazarlar endometriozise bağlı sekonder dismenoreli kadınlarda NSAİİ'ler ile plasebo tedavisini karşılaştıran sadece iki randomize kontrollü çalışma bulmuştur. NSAİİ'lerin yaygın olarak reçetelendirildiği ve endometriozis kaynaklı ağrıların tedavisi için kolayca temin edilebildiği düşünüldüğünde bu durum oldukça şaşırtıcıdır. Buna karşın birçok literatür, primer dismenore için NSAİİ'lerin kullanımını önermektedir. Her iki grup hastada da ağrının sebebi muhtemelen prostaglandinlerdir.<sup>53</sup>

"The Cochrane Database of Systematic Reviews" (2005), NSAİİ'lardan naproksen için endometriozis kaynaklı ağrının tedavisinde etkin olduğuna dair kesin kanıtın olmadığını göstermiştir (Aktif naproksen tedavisine karşın plasebo; OR (Odds ratio)=3.27 [0.61-17.69]). Üstelik buna göre herhangi bir NSAİİ'in diğerlerinden daha etkin olduğuna dair kanıt da yoktur.<sup>59</sup>

Primer dismenore tedavisinde NSAİİ'lerin etkili olduğuna dair yeterli kanıt olmasına rağmen, endometriozise bağlı sekonder dismenore tedavisinde kanıtlar hala yetersizdir.

Yakın zamanda Sinaii ve ark. kesitsel anket çalışmasında endometriozise bağlı ağrıda genel medikal tedavi kalıplarını değerlendirmiştir. Hastalar hayatları boyunca endometriozis semptomlarının tedavisinde kullandıkları medikal tedavilerin sırasını tarif etmiştir<sup>60</sup>. Buna göre, ankete katılan hastaların %83'ü ilk tedavi olarak oral kontraseptif (OKS) veya analjezik alıyordu (sırasıyla %47 ve %36). OKS kullanan hastalar bir sonraki basamakta en sık analjeziklere başvuruyordu (%41). Benzer şekilde analjezik alanlar da bir sonraki basamakta OKS (%40) alıyordu. OKS kullanan hastaların çok azı (%6) bir sonraki basamakta tekrar OKS'e başlıyordu.

İlginçtir ki, katılanların %17'si ilk tedavi olarak "ikinci basamak hormon" tedavilerinden birini kullanmaktaydı. Bu grup içinde olup GnRH-a alanlar, bir sonraki basamakta analjezikler (%34) ya da danazol veya progesterinlerden birine geçiyordu (%34).

## NSAİİ'lar ile Endometriozis İnhibisyonu

Endometriozis hastalarında hem ötopik hem de ektopik endometriyumda COX-2 ekspresyonu artmıştır.<sup>34,36</sup> Dahası, endometriozisli hastaların pelvik sıvısı ve endometriotik dokularında bulunan fazla miktardaki PG'ler aşırı östradiol oluşumuna yol açabilir. Endometrioziste artmış olan östradiol ve sitokinler de (interlökin-1b ve tümör nekrozis faktör-a) COX-2 üretimini uyarabilir.<sup>61</sup> Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinden alınan insan örneklerinde COX-2 ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) arasındaki ilişki gösterilmiştir.<sup>62</sup> PGE, VEGF üretimini artırır<sup>62</sup> ve VEGF de endotel hücrelerinde COX-2 ekspresyonunu uyarır.<sup>26</sup> Bu biyokimyasal yol, endometrioziste östrojen, PGE ve VEGF konsantrasyonlarının artmasına yol açan bir pozitif feedback döngüsünü oluşturur.<sup>43</sup>

Bu verilere dayanarak COX-2 inhibisyonunun, endometriotik lezyonların büyümesinin kontrolünde ümit vaat edici bir tedavi olduğu öne sürülebilir. Zaten COX-2 inhibisyonunun inflamasyon, anjiogenez ve hücre proliferasyonunu azaltıcı etkisi gösterilmiştir. Ayrıca COX-2 inhibisyonu, ektopik endometrial dokuda aromataz aktivitesini de azaltabilir. Dolayısıyla, ektopik endometrial doku yapımı ve büyümesi potansiyel olarak COX-2 inhibitörleriyle baskılanabilir.

Hull ve ark., COX-2 inhibisyonu ile "nude mice" (=çıplak fare; T hücreli bağışıklık sistemi olmayan fareler) endometriozis modelinde, ektopik insan endometrial dokusunun sayı ve büyüklüğünün azaltılabileceği hipotezini ortaya koymuştur (Hull 2005). Selektif bir COX-2 inhibitörü olan nimesulid, insan endometrial dokusunun implante edilip östrojen ile desteklediği bu tür farelere verilmiştir. İmplantasyondan on gün sonra, ektopik endometrial lezyonların sayı ve büyüklükleri kontrol grubuyla karşılaştırılarak değerlendirilmiş ve her iki grup arasında ektopik endometrial lezyonların sayı ve büyüklükleri açısından fark olmadığı görülmüştür. Dahası, nimesulid fare eksplantlarında gözle görülebilir bir kan damarı gelişimini veya makrofaj veya myofibroblast infiltrasyonunu uyarmamıştır. Yazarlar COX-2 inhibitörleri ile sabit bir östrojenik ortamda bulunan endometriotik lezyonların sayı ve büyüklüğünü azaltmanın olası görünmediği sonucuna varmıştır. Bu olumsuz sonucun muhtemel açıklaması şunlar olabilir: 1-Makrofaj ve fibroblastlardaki COX-1 aracılı yollarla üretilen prostaglandinler, nimesulidin terapötik etkisini maskeleyebilir. Zaten normal kontrollere kıyasla şiddetli endometriozisi olan kadınların pelvik makrofajlarında artmış COX-1 mRNA seviyeleri tespit edilmiş;<sup>35</sup> tedavi edilen ve kontrol grubundaki çıplak farelerde de makrofaj ve myofibroblastlar bulunmuştur. Yani COX-1 aktivitesinin yüksek düzeyde oluşu, COX-2 inhibisyonunun bu hücrelerdeki prostaglandin üretimine ancak minimal düzeyde etki etmesine yol açmıştır.<sup>63</sup>

Vasküler yapıların bozulmasının da "çıplak fare" modelinde lezyonların sayı ve büyüklüğünü etkilediği gösterilmiştir,<sup>64</sup> fakat nimesulid tedavisi buna benzer parametreleri etkilememiştir ki bu da COX-2 ürünlerinin damar oluşumunu etkilemediğini düşündürür. Lezyon büyüklüğü gibi bir tedavi hedefi ile, nimesulid sonrası damar gelişimindeki hafif değişikliklerin tespit edilememesi de olasıdır. Buna karşın, endotel hücrelerin tespitine dayalı immunohistokimyasal boyama ile de gruplar arasında damarlanma artışında herhangi bir fark tespit edilememiştir. Dolayısıyla COX-2, "çıplak fare" modelindeki ektopik endometrial damar desteğini etkiliyor gibi görünmemektedir.

130 kadından elde edilen histolojik örneklerin incelendiği bir çalışmaya göre,<sup>65</sup> COX-2'in immun-boyanması endometriomalarda (%78.5), periton implantları (%11) ve rektovaginal nodüllere göre (%13.3) daha siktir. COX-2 inhibitörleri overdeki endometriozisi diğer bölgelere göre daha çok etkiliyor olabilir.

Çıplak fare modelinde periton içinde bulunan lezyonlar, periton kavitesi dışında bulunup periton damarlarından<sup>64</sup> beslenen lezyonlara kıyasla COX-2 inhibitörlerine daha fazla yanıt verirler.

Çıplak farelere implante edilmiş insan endometrial dokusunda COX-2 enziminin inhibisyonu için verilen dozun yeterli olup olmadığını doğrulamak için, COX-2 inhibitörü verilen ve verilmeyen farelerde ektopik insan endometrial dokusunda COX-2 aktivitesinin ölçümü faydalı olabilirdi.

Buna karşın Matsuzaki ve ark., cerrahi olarak endometriozis oluşturulan yetmiş erişkin Sprague – Dawley tipi dişi sıçandaki COX-2 inhibisyonunu prospektif randomize bir çalışmada değerlendirmiştir.<sup>34</sup> Çalışmanın amacı; COX-2 inhibitörlerinin, birinci protokolde cerrahi olarak oluşturulan implantların, ikinci protokolde ektopik implantların büyümesi üzerine olan etkisini; ve son olarak da üçüncü protokolde; önceden COX-2 tedavisi yapılmasının ektopik endometrium dokusunun implantasyonunu önleyici etkisini araştırmaktır.

İlk grup sıçanlarda uterus dokularının oto-transplantasyonu öncesi selekoksib (5mg/kg/gün, günde iki kez, oral sonda ile) başlandı. Ektopik implant büyüklüğü, tedavi öncesine göre tedavi sonrası dönemde anlamlı olarak azaldı (P <0.03).

İkinci grup sıçanlara cerrahi implantasyonun 1. gününden itibaren 2 veya 4 hafta celecoxib verildi. Ektopik implantların gelişimi üzerine yapılan değerlendirmede, sıçanların %50'sinde implantların olmadığı, diğer %50'sinde ise kontrollere göre daha küçük implantların olduğu görüldü.

COX-2 inhibitörü ile önceden 2 ile 4 hafta kadar tedavi yapılmasının, ektopik alanlara implantasyon üzerine olan etkisinin incelendiği üçüncü grup sıçanlarda, kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark saptanmadı.

Yazarlar selekoksibin, yeni endometriotik lezyon oluşumunu ve oluşmuş lezyonların gelişimini engellediğini, ayrıca, kontrollere göre tedavi edilen sıçanlardaki ektopik implantlarda COX-2 ekspresyonunu belirgin olarak azalttığı sonucuna varmıştır.<sup>34</sup>

Bu COX-2 inhibitörü olan selekoksibin doğrudan endometrial büyüme üzerine olan azaltıcı etkisini destekleyen ilk in vitro çalışmaydı. İnsanlarda yalnızca bir çalışma yayınlanmış, bu da COX-2 spesifik inhibitörlerinin endometriozis ile ilişkili ağrının tedavisinde etkin olduğunu belirtmiştir.<sup>66</sup>

Daha yakın zamanda, Olivares ve ark., bu ilacın insan endometrium epitel hücre kültüründe (İEHK)(=cultured human endometrial epithelial cells (EECs)), hücre proliferasyonu ve apoptoz üzerine etkilerini incelemiştir.<sup>32</sup> İEHK'de 25 mg'lık selekoksibin PGE<sub>2</sub> üretimini azaltmasına rağmen büyüme inhibisyonuna yol açmaması, ilacın daha yüksek dozlarında (50–100 mg) elde edilen büyümeyi durdurucu etkisinin yalnızca PGE<sub>2</sub> salınımındaki azalmaya bağlı olmadığını düşündürmektedir. Benzer sonuçlar<sup>67</sup>, selekoksib tedavisi ile sağlanan hücre proliferasyonunun inhibisyonundaki mekanizmaların COX-2 aktivite ve ekspresyonundan bağımsız olduğunu öne sürenler tarafından da elde edilmiştir. Çünkü hücre çoğalmasının engellenmesi ve hücre döngüsünün durdurulması için gerekli konsantrasyon, COX-2 inhibisyonu için gerekli olandan daha yüksektir.

Sonuç olarak, NSAİİ'lerin kronik kullanımı endometriozisin ilerlemesini sınırlamaktadır. Eldeki veriler, hastalık yükünü azaltmada en etkin sonuçları elde etmek için NSAİİ seçimini ağırlı tedavisindeki sonuçlara göre belirlemekten öteye geçmemiz gerektiğine işaret etmektedir. Ek olarak, NSAİİ aracılığıyla endometriozisin baskılandığı mekanizmalar birden çok faktöre bağlı gibi görünmektedir. Bunlar anjiyogenez, inflamasyon, apoptoz, vasküler geçirgenlik, COX inhibisyonu ve PPAR-aktivasyonu üzerine etkileri içermektedir. Bu parametreler üzerine olan değişik etkiler veya farmakokinetikteki farklılıklar, etkinlikteki farklılıklara katkıda bulunmaktadır.

## NSAİ'ler ve Nüks Endometriozis Lezyonları

Tekrarlayan semptomları olan hastalar incelendiğinde, medikal veya cerrahi tedavi sonrası beş yıllık nükslerin %47'lere kadar çıktığı bildirilmiştir.<sup>68,69</sup>

Efsthathiou ve ark., selekoksibin kesilmesinden sonra inhibitör etkilerin devam edip etmediğini belirlemek için yaptıkları çalışmalarında, farelerdeki 4 haftalık selekoksib tedavisinin kesilmesinden hemen sonra kontrol grubuna kıyasla selekoksib grubunda, istatistiksel olarak anlamlı oranda, daha az sayıda lezyon oluştuğu (sırasıyla %100±0 ve %61.9±21.8) ve lezyonların daha küçük olduğunu (sırasıyla 6.6±2.4 mm<sup>2</sup> ve 3.8±0.7 mm<sup>2</sup>) doğrulamıştır.<sup>70</sup>

Cobellis ve ark. endometriozise bağlı ağrının tedavisinde COX-2 spesifik inhibitör (rofekoksib) tedavisini değerlendirmiştir. Plasebo grubuna kıyasla rofekoksib grubunda tüm ağrı semptomlarında anlamlı azalma mevcuttu (p<0.0001).<sup>66</sup> Buna ilaveten, altı aylık takip sonrasında, rofekoksib grubunda nüks hiç olmazken, plasebo grubunun %16'sında, CA-125 ile veya transvajinal ultrasonografide over yüzeyinde ekojenik odağın tespit edildiği nüks saptanmıştır.

## Sonuç

Endometriozisin klinik profili tipik olarak inflamatuvar bir hastalık olduğu için anti-inflamatuvar veya anti-sitokin ilaçlar ile tedavinin yapılabileceği ileri sürülmüştür. Klinik kanıtlar endometriozise bağlı ağrı ve dismenore tedavisinde NSAİ'lerin kullanımını desteklerken, gebelik oranları ve hastalık gelişimi üzerine yararlı etkileri gösterilememiş veya belgelenememiştir.

Endometriozisin yayılım ve implantasyonu, ektopik endometrial hücrelerin yaşaması için gerekli olan anjiogenik faktörlere ihtiyaç gösterir. COX-2 inhibitörlerinin endometrial implantlarda anjiogenezisi bloke edici etkisi olduğu hipotezi, özellikle nükslerin kontrolü açısından hastalığın doğal seyirinde olumlu bir etki gibi görünmektedir. NSAİ'ler sıklıkla endometriozise bağlı ağrının hafifletilmesi için verilmektedir. Bu ilaçlar endometrial implantlarda ve muhtemelen periton sıvısında prostaglandin salınımını azaltmaktadır. Yine de, NSAİ kullanımında sınırlayıcı olan, genel kullanım dozlarının endometriozise bağlı ağrıya yetersiz olması ve kronik yüksek dozda ise potansiyel gastrointestinal toksisitedir.

COX-2 endometriumun proliferatif evresinde uyarılır ve primer olarak endometriumda prostaglandin üretimine, COX-1'den çok COX-2 izoenzimi katkıda bulunur. Peritondaki endometriozis odaklarındaki stroma hücrelerinde bulunan PGE-2 de steroidojenik akut regulatuar proteini uyararak endometriozisin gelişmesine daha fazla katkıda bulunabilir. Aromataz inhibitörleri postmenopoz dönemindeki aşırı agresif endometriozisin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır ve endometriozisin gelecekteki tedavisi COX-2 ve aromataz inhibitörlerinin beraber kullanımıyla olacak gibi görünmektedir.<sup>71</sup>

## Web Kaynakları

*Burada sunulan bilgilerin URL kaynakları için:*

Women of our world 2005, population reference Bureau: [www.prb.org](http://www.prb.org)

National Endometriosis Society (Ulusal Endometriozis Derneği) : [www.endo.org.uk](http://www.endo.org.uk)

Physicans Desk Reference web sitesi: [www.pdr.net](http://www.pdr.net)

## Kaynaklar

1. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med*, 1993; 328:1759-69.
2. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997;24:235-58.
3. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod*, 1991;6:544-49.
4. Berube S, Marcoux S, Maheux R. Characteristics related to the prevalence of minimal or mild endometriosis in infertile women. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *Epidemiology* 1998;9:504-10.
5. Fedele L, et al. Stage and localization of pelvic endometri-riosis and pain. *Fertil Steril* 1990;53:155-58.
6. Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987;48:1062-63.
7. Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil Steril* 2008.
8. Kauppila A, Ronnberg L. Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985;65:379-83.
9. Zreik TG, Olive DL. Pathophysiology. The biologic principles of disease. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:259-68.
10. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction* 2002;123:217-26.
11. Pellicer A, et al. The pathophysiology of endometriosis-associated infertility: follicular environment and embryo quality. *J Reprod Fertil Suppl* 2000;55:109-19.
12. Haney AF, Weinberg JB. Reduction of the intraperitoneal inflammation associated with endometriosis by treatment with medroxyprogesterone acetate. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:450-54.
13. Hull ML, et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, does not reduce lesion size or number in a nude mouse model of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:350-58.
14. Karck U, et al. PGE2 and PGF2 alpha release by human peritoneal macrophages in endometriosis. *Prostaglandins*, 1996;51:49-60.
15. Raiter-Tenenbaum A, et al. Functional and phenotypic alterations in peritoneal macrophages from patients with early and advanced endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 1998;261:147-57.
16. Mori H, et al. Peritoneal fluid interleukin-1 beta and tumor necrosis factor in patients with benign gynecologic disease. *Am J Reprod Immunol* 1991;26:62-67.
17. Keenan JA, et al. IL-1 beta, TNF-alpha, and IL-2 in peritoneal fluid and macrophage-conditioned media of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1995;34:381-85.
18. Hill JA. Immunology and endometriosis. *Fertil Steril* 1992; 58:262-64.
19. Senturk LM, Arici A. Immunology of endometriosis. *J Reprod Immunol* 1999;43:67-83.
20. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998;4:741-51.
21. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:1-14.
22. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and in baboons. *Hum Reprod Update* 2002;8:84-88.
23. Garcia-Velasco JA, et al. Macrophage derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999;5:642-50.
24. Garzetti GG, et al. Decrease in peripheral blood polymorphonuclear leukocyte chemotactic index in endometriosis: role of prostaglandin E2 release. *Obstet Gynecol* 1998;91:25-29.
25. Chishima F, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 2002;48:50-6.
26. Tamura M, et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin synthesis in endometrial stromal cells by malignant endometrial epithelial cells. A paracrine effect mediated by prostaglandin E2 and nuclear factor-kappa. *BJ Biol Chem* 2002;277:26208-16.
27. Van Voorhis BJ, et al. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the female reproductive tract and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:57-62.
28. Kim JJ, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in the baboon endometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Endocrinology* 1999;140:2672-78.
29. Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell* 1995;83:493-501.
30. Tsujii M, et al. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998;93:705-16.
31. Basu GD, et al. Mechanisms underlying the growth inhibitory effects of the cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res* 2005;7:R422-35.
32. Olivares C, et al. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on endometrial epithelial cells from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2008;23:2701-08.
33. Lumsden MA, Brown A, Baird DT. Prostaglandin production from homogenates of separated glandular epithelium and stroma from human endometrium. *Prostaglandins* 1984;28:485-96.
34. Matsuzaki S, et al. Cyclooxygenase-2 expression in deep endometriosis and matched eutopic endometrium. *Fertil Steril* 2004;82:1309-15.
35. Wu MH, et al. Distinct mechanisms regulate cyclooxygenase-1 and -2 in peritoneal macrophages of women with and without endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:1103-10.
36. Ota H, et al. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16:561-66.
37. Tamura M, et al. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil Steril* 2004;81:1351-56.

38. Healy DL, et al. Angiogenesis: a new theory for endometriosis. *Hum Reprod Update*, 1998;4:736-40.
39. Bulun SE, et al. Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update* 2000;6: 413-8.
40. Oosterlynck DJ, et al. Angiogenic activity of peritoneal fluid from women with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;59:778-82.
41. Donnez J, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686-90.
42. Bulun SE, et al. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *J Mol Endocrinol* 2000; 25:35-42.
43. Bulun SE, et al. Mechanisms of excessive estrogen formation in endometriosis. *J Reprod Immunol* 2002;55:21-33.
44. Sales KJ, Jabbour HN. Cyclooxygenase enzymes and prostaglandins in pathology of the endometrium. *Reproduction* 2003;126:559-67.
45. Jabbour HN, Sales KJ. Prostaglandin receptor signalling and function in human endometrial pathology. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15:398-404.
46. Schuster VL. Molecular mechanisms of prostaglandin transport. *Annu Rev Physiol* 1998;60:221-42.
47. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev* 1999; 79:1193-1226.
48. Morita I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002;68-69:165-75.
49. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2007;13:331-42.
50. Wu G, et al. Involvement of COX-2 in VEGF-induced angiogenesis via P38 and JNK pathways in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2006;69:512-19.
51. Langenbach R, et al. Cyclooxygenase-deficient mice. A summary of their characteristics and susceptibilities to inflammation and carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889:52-61.
52. Lim H, et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997;91:197-208.
53. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001751.
54. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-42.
55. Dogan E, et al. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 3:1115-20.
56. Ozawa Y, et al. A selective cyclooxygenase-2 inhibitor suppresses the growth of endometriosis xenografts via antiangiogenic activity in severe combined immunodeficiency mice. *Fertil Steril* 2006;86:1146-51.
57. Haney AF. Endometriosis, macrophages, and adhesions. *Prog Clin Biol Res* 1993;381:19-44.
58. Kauppila A, Puolakka J, Ylikorkala O. Prostaglandin biosynthesis inhibitors and endometriosis. *Prostaglandins* 1979;18:655-61.
59. Allen C, Hopewell S, Prentice A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004753.
60. Sinaï N, et al. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril* 2007;87:1277-86.
61. Attar E, Bulun SE. Aromatase inhibitors: the next generation of therapeutics for endometriosis? *Fertil Steril* 2006;85:1307-18.
62. Gately S, Li WW. Multiple roles of COX-2 in tumor angiogenesis: a target for antiangiogenic therapy. *Semin Oncol* 2004;31:2-11.
63. Evett GE, et al. Prostaglandin G/H synthase isoenzyme 2 expression in fibroblasts: regulation by dexamethasone, mitogens, and oncogenes. *Arch Biochem Biophys* 1993; 306:169-77.
64. Hull ML, et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2889-99.
65. Fagotti A, et al. Analysis of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in different sites of endometriosis and correlation with clinico-pathological parameters. *Hum Reprod* 2004; 19:393-97.
66. Cobellis L, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116:100-02.
67. Grosch S, et al. COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective COX-2 inhibitor celecoxib. *Faseb J* 2001;15:2742-44.
68. Revelli A, et al. Recurrent endometriosis: a review of biological and clinical aspects. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:747-54.
69. Wheeler JM, Malinak LR. Recurrent endometriosis: incidence, management, and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:247-53.
70. Efsthathiou JA, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril* 2005;83:171-81.
71. Ebert AD, Bartley J, David M. Aromatase inhibitors and cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors in endometriosis: new questions—old answers? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:144-50.



# Bölüm 23

## Endometriozis Tedavisinde Progesterinler

Çeviri: Berfu Demir

### GİRİŞ

Endometrioziste medikal tedavide hormonların kullanılmasının hastalığı yok etmediği kesin olarak bilinmektedir<sup>1</sup>. Ovulasyonun sağlanması ve östrojenin fizyolojik seviyelerde olması, hem ötopik hem de ektopik endometriumun metabolik aktivitesinin geri kazanılmasını sağlamaktadır. Farmakolojik tedavinin bırakılmasını takiben ağrının relapsı ve hastanın semptomatik olması nedeniyle kural olarak ilaçların uzun süreli verilmesi gerektiği bilinmelidir<sup>1</sup>. Endometrioziste medikal tedavi sıklıkla yıllar süresince planlanmaktadır, fakat bu ajanlar, ilaçların tolere edilememesi, ciddi metabolik yan etkilerin gelişmesi veya semptomatik endometriozisli kadınlarda yüksek tedavi maliyetine rağmen yeterli cevap alınmaması durumlarında birkaç ayda kesilmelidir. Progesterinlerin özellikleri, kombine oral kontraseptifler gibi bu konuda seçilecek ideal farmakolojik ajanlar olduğunu göstermektedir. Bu konudaki en son bilgiler daha önce tartışılmıştır. Bu bölümde, günümüzde piyasada bulunan ve endometriozis tedavisinde kullanılan ana progesterinler gözden geçirilecektir. Bilgiler progesterinlerin verilmiş yollarına göre sunulacaktır (Tablo 23-1).

**Tablo 23.1: Endometriozisin medikal tedavisinde farklı progesterinlerin kullanımı**

<b>Oral yol</b>
Noretisteron asetat
Siproteron asetat
Dienogest
<b>Intramusküler yol</b>
Medroksiprogesteron asetat
<b>Intrauterin yol</b>
Levonorgestrel salgılayan IUD

#### Oral Yol

##### Noretisteron Asetat

Noretisteron asetat (veya noretindron asetat, NETA) 19-nortestosteronun güçlü bir progesterin derivativesidir. NETA'nın etkinliği ilk olarak laparoskopik olarak tanısı doğrulanan 52 semptomatik endometriozis hastasında çalışıldı<sup>2</sup>. NETA menstruel siklusun başlangıcında 5 mg/gün dozunda başlandı ve amenoreye ulaşıncaya kadar doz artırıldı (2.5 mg/gün doz artışı-maksimum doz 20 mg/gün). Tedavi 6 aydan 1 yıla kadar sürdürüldü. Dismenore 52 hastanın 48'inde (%92), kronik pelvik ağrı 28 olgunun 25'inde (%89) geriledi. Tedavinin sonunda 52 olgunun 49'unda (%94) semptomlar çok azaldı ya da kayboldu. Bununla beraber, hastaların 30'unda (%58) kırılma kanaması gelişti. Bu şikayet bu hastaların 4'ünde (%8) tedavinin

birakılma nedeni oldu. Diğer hastaların 1'i şiddetli meme hassasiyeti, 3'ü de etkisiz olması nedeniyle tedaviyi bıraktı. Genel olarak tedavi, 52 vakanın 44'ünde (%84) başarılı oldu.

Moore ve ark.'larının 6 ay süreyle 2 mg/gün oral dienogest (n=119) tedavisiyle, 10 mg/gün NETA (n=48) tedavisinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada<sup>3</sup>, tedavi bitiminde ağrıda hafifleme, birinci grupta 88/97 (%91), ikinci grupta 46/48 (% 96) olarak bulundu. Gruplar arasında fark saptanmadı.

NETA'nın endometriozisin uzun süreli tedavisinde pek çok avantajı görülmektedir. Bu progestin diğer bileşiklerle karşılaştırıldığında, uterin kanama kontrolünü iyi sağlamaktadır. Kalsiyum metabolizmasında pozitif etkileri vardır, alendronata kıyasla kemik mineral yoğunluğunda daha fazla artış sağlamaktadır<sup>4</sup>, düşük dozlarda lipoprotein profilinde negatif etkisi yoktur. NETA endometriozisin tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'nin (Food and Drug Administration-FDA) onayladığı şekilde sürekli olarak verilmektedir.

### **Siproteron Asetat**

Siproteron asetat (CPA) antiandrojenik ve antigonadotropik özellikleri olan 17-hidroksiprogesteron derivesidir. Endometriozisin tedavisinde kullanımı ilk defa 27 mg/gün dozuyla Fedele ve ark. ları tarafından sunulmuştur<sup>5</sup>.

Daha sonra Moran ve ark.ları tarafından, hafiften şiddetliye kadar semptomatik endometriozisli kadınlarda daha düşük doz siproteron asetatın (10 mg/gün 20 gün, takiben 10 gün tedavisiz) 6 aylık tedavide etkinliği değerlendirildi<sup>6</sup>. Dismenore tüm olgularda belirgin olarak azaldı, beraberinde oligomenore 6 olguda, lekelenme 1 olguda izlendi. Tedavinin sonunda tekrar laparoskopi yapıldığında 5 kadında minimal rezidüel lezyonlar saptandı ve ikisinde hastalığın tamamen kaybolduğu izlendi.

Siproteron asetatın benzer dozda (12.5 mg/gün) fakat 6 ay boyunca sürekli olarak verildiği randomize bir çalışmada, siproteron asetatın etkinliği oral kontraseptifle (desogestrel 0.15 mg ve etinil östradiol 0.02 mg) karşılaştırıldı<sup>7</sup>. Semptomatik endometriozis nedeniyle konservatif cerrahi uygulanan ve nüks gelişen, ortadan şiddetliye kadar pelvik ağrı şikayeti bulunan 90 kadının dahil edildiği çalışmanın ana sonucu, hastaların memnuniyetinin derecelendirilmesi üzerinden yapıldı; bu duruma hem ilacın etkinliği hem de gelişen yan etkiler dahil edildi. 6. ayda, dismenore, derin dispareni ve non-menstruel pelvik ağrı belirgin olarak azaldı. İlave olarak, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, fizyolojik profil ve seksüel doyum, gruplar arasında büyük bir farklılık bulunmadan istatistiksel olarak anlamlı olarak düzeldi. Metabolik ve subjektif yan etkiler sınırlı bulundu. Niyet-tedavi (Intention-to-treat) analizine göre, hasta memnuniyeti CPA grubunda 33/45 (%73), oral kontraseptif grubunda 30/45 (%67) bulundu.

CPA, östrojenin subjektif ve metabolik etkilerinden kaçınılmak istendiğinde, kültürel nedenler veya inançlarından dolayı kadının oral kontraseptif kullanmak istemediği durumlarda kullanılabilir. Diğer bir deyişle, düşük doz monofazik oral kontraseptiflerin kesintisiz kullanımı, uzun süre tedavi alacağı düşünülen kadınlarda, östrojen yoksunluğu etkilerinden kaçınmak için tercih edilmelidir.

### **Dienogest**

Dienogest bir 19-nortestosteron derivesidir. Bioyararlanımı iyidir ve progesteron reseptörlerine yüksek derecede selektiftir. Endometriozisli hastalarda etkinliğinin ve tolerabilitesinin iyi olmasından dolayı, bu hastalarda geçerli bir seçenek olarak öne sürülmüştür. Bu olasılık, son zamanlarda yapılan geniş serili çok merkezli randomize bir klinik çalışmada teyit edilmiştir. Bu çalışmada endometriozisli semptomatik kadınlarda 24 haftalık sürede günlük 2 mg dienogest (n=128) tedavisi, intranasal buserelin (n=125) 900 µg/gün ile karşılaştırılmıştır. Dienogest, tedavinin bitiminde tüm semptomların ve bulguların skorlarını azaltmıştır ve tüm ağrı semptomlarındaki ortalama değişim buserelinle kıyaslandığında benzer bulunmuştur. Buserelin ile kıyaslandığında dienogestte daha sık düzensiz genital kanamaya rastlanmaktadır fakat aynı zamanda daha az ateş basması olmaktadır. Son olarak, dienogest tedavisinde kemik mineral yoğunluğunda azalma, buserelin tedavisine kıyasla anlamlı olarak daha az izlenmektedir. Genel olarak bu sonuçlar, gebe kalmayı hedeflemeyen endometriozisli kadınların uzun dönem tedavisinde dienogest'in önemli bir seçenek olduğunu desteklemektedir.

## Oral Progestinler ve Rektovajinal Endometriozis

Günümüzde yanlış olarak rektovajinal endometrioziste medikal tedavinin etkili olmadığı varsayılmaktadır. Ötopik endometriumdan farklı reseptör paterninin bulunmasına dayanan<sup>9</sup> bu değerlendirici olmayan inanış, bu hastalarda cerrahinin tek akla uygun tedavi olduğu kanısına yol açmaktadır. Özellikle zor ve teknik olarak zahmetli olan bu konuda özel eğitim almayan jinekologlar tarafından yapılan uygulamalar, hastaları ciddi morbidite riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Özellikle uzun süre kullanılabilen güvenli, tolere edilebilen, pahalı olmayan ilaçlarla iyi sonuçların alınabildiği bu hastalarda, cerrahi yaklaşım mutlaka tartışılmalıdır.

Yakın zamanda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, semptomatik rektovajinal endometriozis nedeniyle yapılan başarısız konservatif cerrahi sonrasında orta veya şiddetli pelvik ağrı şikayeti olan 90 kadına 12 ay süresince 0.01 mg etinil östradiol+ 3 mg. siproteron asetat veya 2.5 mg/gün noretindron asetat verildi<sup>10</sup>. Etinil östradiol+siproteron asetat kolunda 7 olgu ve noretindron asetat kolunda 5 olgu, yan etkiler (n=5), etkisiz tedavi (n=6) veya takipten kayıp (n=1) nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. 12. ayda, gruplar arasında belirgin bir fark olmaksızın, dismenore, derin disparoni, non-menstruel pelvik ağrı ve diskezi skorları belirgin olarak azaldı. Başlangıçta etinil östradiol+siproteron asetat grubunda 12 olguda, noretindron asetat grubunda 13 olguda orta-şiddetli derecede derin disparoni bildirildi. Her iki grupta iki olguda bu semptom hafifledi. Tedaviden önce orta-şiddetli derecede diskezi bulunan hastalarda (gr.1 n=10, gr.2 n=15) bu şikayet tedavi sonrasında geriledi. Çalışmayı tamamlayan kadınlarda etinil östradiol+siproteron asetat verilen grupta 17/38 (%45) kadında, noretindron asetat verilen grupta 29/40 (%72) kadında amenore gelişti. İlk grupta 21 kadında, ikinci grupta 11 kadında düzensiz kanama periyodları görüldü (lekelenme 1. grupta n=14, 2. grupta n=9; kırılma kanaması 1. grupta n=7, 2. grupta n=2). Bu hastalara tedaviyi 1 hafta süreyle bırakmaları önerildi. Yan etkiler etinil östradiol+siproteron asetat verilen hasta grubunda 21/41 (%42) kadında gözlenirken, noretindron asetat verilen grupta ise 29/40 (%72) oranında bildirildi. Kilo aldığı bildirilen hastalardaki ortalama artış ilk gruptaki 7 olguda 2.3±1.0 kg (+%4), sonraki grupta 12 olguda 3.6±2.3 kg (+%7) oldu. Her iki rejimde serum lipid profilinde istenmeyen minör değişikliklere neden oldu. Transrektal ultrasonografide ortalama±SD olarak verilen rektovajinal plakların hacmi, başlangıçta etinil östradiol+siproteron asetat grubunda 3.1±1.4 mL, noretindron asetat grubunda 3.0±1.3 mL iken, tedavi bitiminde gruplarda sırasıyla 2.2±1.0 mL, 1.9±1.1 mL' ye düştü. Niyet-tedavi (Intention to treat) analizine göre, etinil östradiol+siproteron asetat grubunda 28/45 (%62) hasta, noretindron asetat grubunda 33/45 (%73) hasta aldığı tedaviden memnun olduğunu belirtti. İtalya'da, 2.5 mg/gün noretindron asetatın aylık maliyeti yaklaşık 1.5 Euro'dur. Sonuç olarak, düşük doz noretindron asetat tedavisi gebe kalmak istemeyen ve başarısız konservatif cerrahi sonrasında tekrarlayan veya persiste eden derin infiltrate lezyon tanısı konulan hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir. Etinil östradiol+siproteron asetat kombinasyonu biraz daha az etkilidir, fakat iyi tolere edilir, akne veya hipertrikozisi bulunan veya noretindron asetat tedavisinde androjenik yan etkilerin geliştiği kadınlara önerilebilir.

Bizim görüşümüz, yapılacak çalışmalar semptomatik rektovajinal endometriozisli kadınlarda progestin tedavisinin etkinliğini konfirme ederse, hastanın cerrahiye rızasında yalnızca medikal tedavinin işe yaramaması koşulu esas alınmalıdır.

## İntramüsküler ve Subkutan Yollar: Depo Medroksiprogesteron (DMPA) Seçeneği

Medroksiprogesteron asetatın depo formülasyonu (DMPA), kontraseptif amaçlar için ayrıntısıyla değerlendirilmiştir ve günümüzde dünya çapında kadınlarda yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>1</sup>. Veriliş yolu son derece kullanışlıdır ve her üç ayda bir 150 mg intramüsküler enjeksiyondan ibarettir. DMPA kullananlarda meme kanseri riski, oral kontraseptif kullananlardan daha çok değildir, fakat kronik kullanan kadınlarda hipoöstrojenizme sekonder kemik deminerilizasyonunun görülebileceği bildirilmektedir<sup>1</sup>.

Endometriozisli kadınlarda DMPA kullanımıyla ilgili ilk resmi çalışmanın sonuçları 1996 yılında yayınlanmıştır<sup>11</sup>. DMPA monofazik oral kontraseptifle birlikte düşük doz danazol (50

mg/gün) kullanımıyla karşılaştırılmıştır. 1 yıl tedavi sonrası, DMPA kolunda 29/40 kadın (%72) memnun olduğunu belirtirken oral kontraseptif-danazol grubunda bu oran 23/40 (%57) dir. Görsel analog ve çok boyutlu skala ile değerlendirilen ağrı semptomlarında her iki grupta da anlamlı azalma görüldü. Ancak, oral kontraseptif ve danazolün kombine edildiği grupta, sıklık verilen tedavinin sonucu olarak dismenore daha sık ve şiddetli olarak bildirildi. Her iki tedavide de gruplar benzer olmak üzere, HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı azalma saptandı. Fakat LDL kolesterol düzeyinde artma sadece oral kontraseptif ve danazolün kombine edildiği grupta gözlemlendi. Yan etkilerin insidansı DMPA kullananlarda daha fazlaydı. Üstelik bu kadınlarda, tedavinin bırakılmasını takiben düzenli menstruel siklusların görünmesindeki ortalama gecikme süresi 7 aydan maksimum 1 yıla kadardı.

DMPA'nın endometriozis tedavisindeki etkinliği, yakın zamanlarda DMPA'nın yeni 104 mg subkutan formülasyonunun araştırılması ve standart karşılaştırıcı olarak seçilen 11.25 mg löprolid asetatı eşdeğerliğinin (non-inferiority) değerlendirilmesi amacıyla yapılan iki randomize kontrollü çalışmayla doğrulanmıştır<sup>12,13</sup>. Her iki ilaç, 6 aylık araştırma süresince menstruel sıklıkta ve takiben 3 ay sonra enjekte edildi. İlk çalışmaya Avrupa, Asya, Latin Amerika ve Yeni Zelanda'dan cerrahi ile endometriozis tanısı konulan 300 kadın, diğer çalışmaya Kanada ve ABD'de benzer özelliklere sahip 274 kadın dahil edildi<sup>13</sup>. DMPA subkutan preparasyonu hem 12. ay takibinde hem de tedavi bitiminde ağrı semptomlarında löprolide eşdeğer istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi. DMPA grubundaki hastalarda löprolid hastalarından istatistiksel olarak anlamlı düşük kemik mineral yoğunluğu gözlemlendi. Kemik mineral yoğunluğu tedavi öncesindeki seviyelere progesterin grubunda 12 ay sonra dönerken, GnRH analog grubunda dönmedi. DMPA'da löprolide kıyasla hipoöstrojenik semptomlar daha az, düzensiz kanama daha fazla görülmektedir. İlk çalışmada tedaviye devam oranı DMPA grubunda %90, löprolid grubunda %93 iken, ikinci çalışmada bu oranlar sırasıyla %65 ve %74'tür. Toplam verimlilik ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi her iki grupta da düzelmiştir.

DMPA semptomatik endometriozisin tedavisinde etkili, güvenli ve olabildiğince ekonomik bir alternatiftir. Ancak, tedaviye aday olanlar dikkatli bir şekilde seçilmelidir. Aslında yakın gelecekte çocuk sahibi olmak isteyen kadınlarda DMPA kullanımı, ovulasyonun yeniden başlama süresinde uzayan gecikme nedeniyle bir kontrendikasyondur. İlave olarak, gelişebilecek uterin kırılma kanamasının uzun, tekrarlayıcı ve düzeltilmesinin problemlili olabileceği bilinmelidir. Genellikle hastalar yan etkilerin şiddetli veya güçlükle tolere edilebildiği, klinik yönetimin karmaşık olduğu durumlar dışında, yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmamaktadır. DMPA, definitif cerrahiye takiben rezidüel semptomatik endometriozisi bulunan ve yakın gelecekte çocuk sahibi olmak istemeyen kadınlarda tercih edilebilir. Bunun gibi durumlarda, gelecek konsepsiyon veya düzensiz uterin kanama problem oluşturmamaktadır. DMPA kullanımı, radikal olmayan operasyonlar sonrasında persiste odakların supresyonunu günlük ilaç kullanımı veya ileri cerrahi gerekmeksizin, basit ve iyi tolere edilerek yapılmasını sağlamaktadır.

## **Intrauterin yol**

Levonorgestrel endometriumda androjenik ve antiöstrojenik aktivitesi olan potent bir progesterindir<sup>14</sup>. Levonorgestrel bir 19-nortestosteron derivativesidir. 20 µg/gün levonorgestrel salgılayan intrauterin araç (Lng-IUD) standart tedavilere kıyasla farklı yollardan amenoreyi indükleyebilir ve menstruel ağrıyı hafifletebilir. Nitekim, levonorgestrelin lokal uygulaması genellikle ovulasyon baskılanmadan endometriumda atrofik ve inaktif durum olacak kadar güçlü bir etkiye sahiptir. Uzun süreli tedavide güvenli ve etkili seçeneklerin saptanması, semptomatik endometrioziste günümüz klinik araştırmalarında temel noktayı oluşturur. Bu konuda, ilaçların belirli organlarda terapötik etkiye sahip olmaları ve bunun sonucunda genel metabolik etkilerinin az olması büyük ilgi uyandıran bir konudur. Beklendiği gibi, Lng-IUD rektovajinal lezyonlarda, rekürren endometriotik lezyonlarda ve hatta bu lezyonların postoperatif değerlendirildiği hasta grubu da olmak üzere endometriozisin çeşitli formlarını bulduran hastalarda test edilmiştir.

## Semptomatik Peritoneal ve Yüzeysel Ovarian Lezyonlar

Lockhat ve ark.ları pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan reproduktif yaşta 37 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada hafif-orta derecede endometriozisle ilişkili semptomların hafiflemesinde Lng-IUD'nin etkinliğini araştırdılar<sup>15</sup>. Evre I-III tanısı konulan fakat tedavi edilmeyen 34 olguda intraoperatif olarak Lng-IUD yerleştirildi. Lng-IUD yan etkiler veya ağrının kötüleşmesi nedeniyle 5 kadında cerrahiden kısa bir süre sonra çıkartıldı. Diğer olgu, protokol ihlali nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. 6. aydaki değerlendirmede, kalan 28 kadında dismenore anlamlı olarak düzeldi; hastalarda orta veya şiddetli derecedeki menstruel ağrı %96'dan %50'ye düştü. 6 ay sonra, başlangıçta disparoni şikayeti olan 20 olgunun 13'ünde düzelme saptandı, 2'si kötüleştiğini belirtti, 2'sinde değişiklik olmadı ve 3'ü ise seksüel olarak aktif değildi. Sıklık olmayan pelvik ağrı anlamlı olarak azalmadı. Aylık ağrı skoru gün içindeki toplam sayı üzerinden hesaplandığında, başlangıçta 15.0±6.9 iken, 6. ayın sonunda 10.7±8.7 idi. Tedavinin bitiminde, 14 hasta çok memnun, 5 hasta memnun, 7 hasta kararsız ve 2 hasta memnuniyetsizdi. Çalışmadan çıkartılanların başarısızlık olarak kabul edildiği niyet-tedavi (intention to-treat) analizinde, tedavi alan olguların %50'den biraz fazlası memnun veya çok memnun olduğu görüldü. 6 hasta çalışma sürecinin sonunda Lng-IUD'nin çıkartılmasını istedi.

Yakın zamanda aynı yazarların 6 aylık çalışmada bulunan ve takiben Lng-IUD tedavisinin devamını kabul eden olguların 3 yıllık takip sonuçları yayınlandı<sup>16</sup>. Buna göre, 12. ayda 23/34 (%68) kadında, 24. ayda 21 (%62) kadında ve 36. ayda 19 (%56) kadında Lng-IUD çıkartılmadan takip edildi. Tedaviye devam etmeyen 15 hastadan, 5'inde (%33) kabul edilemeyen düzensiz kanama vardı, bu şikayet çoğunlukla tedavinin ilk 6 ayında görüldü. En sık 2. ve 3. çıkartılma nedeni pelvik ağrı (%21) ve kilo alma (%9) idi. 3 yıllık takip süresinde dislokasyon izlenmedi. Çalışmanın sonuçlarına göre, semptomlarda en fazla düzelme tedavinin ilk 12 ayında görülmektedir. Geri kalan 24 ayda anlamlı değişiklik olmamaktadır.

Yakın zamanda Petta ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 82 olguda, 6 aylık süreçte endometriozisle ilişkili ağrının kontrolünde Lng-IUD (n=39) ve löprolid depo, 3.75 mg/28 gün (n=43)'nun etkinliği karşılaştırıldı<sup>17</sup>. Pelvik ağrı özellikle tedavinin ilk ayından başlamak üzere, tedavi süresince gruplar arasında anlamlı fark saptanmaksızın azaldı. Lng-IUD kullananlarda GnRH kullananlara kıyasla kanama skoru daha fazlaydı. Yaşam kalitesi her iki grupta benzer olmak üzere düzeldi. Bu temelde, yazarlar Lng-IUD'nin semptomatik endometriozisin tedavisinde, hipoöstrojenizmi provoke etmeyen ve takılmasını takiben 5 yılda bir değiştirilmesi gereken etkin bir seçenek olduğunu belirtmektedir.

## Rektovajinal Endometriozis

Lng-IUD'nin rektovajinal endometrioziste etkinliğinin değerlendirilmesi konusunda Fedele ve ark.'nın yaptığı çalışmaya, daha önce konservatif cerrahi geçiren (derin lezyonlar çıkarılmayan) ve şikayetleri devam eden 11 kadın dahil edildi ve plakların boyutu ve ağrı semptomlarındaki varyasyonlar değerlendirildi<sup>18</sup>. 1 yıllık takipte 9 kadında oligomenore, 2 kadında amenore gelişti; tüm olgularda daha önce orta veya şiddetli derecede bulunan dismenore ve nonmenstruel pelvik ağrı izlenmedi. Önemli bir bilgi derin disparoninin azalmasıydı; IUD insersiyonu öncesinde orta veya şiddetli derecede derin disparoni şikayeti bulunan 8 olguda tedavi süresince bu şikayet hafif dereceye indi veya yok oldu. Diskezi altı aylık tedavide 5 hastanın 4'ünde düzeldi. Transrektal ultrasonografide rektovajinal lezyonların 6 aylık tedavi sonrasında hafif fakat anlamlı olarak azaldığı görüldü. Lng-IUD'ın kullanımıyla ilişkili olarak baş ağrısı 4 hastada baş ağrısı, 4 hastada meme hassasiyeti, 3 hastada seborre, yağlı saç veya akne ve 4 hastada kilo artışı gelişti. Yazarlara göre, Lng-IUD'nin etki mekanizması reseptörler aracılığıyla gelişen, levonorgestrelin dolaşımıyla ya da uterusan direkt diffüzyonla endometriotik odaklara ulaşması ile gerçekleşmektedir. Diğer etki mekanizması, sekonder amenorenin oluşması ve takiben ektopik endometrial alanlarda sıklık kanamanın azalması ile ilişkilidir. Derin disparoni ve rektal tenesmus gibi organik semptomlarda düzelme, muhtemelen sadece fibronodüler rektovajinal plakların boyutunda küçülmeyle değil, aynı zamanda intra ve perilezyonal inflamasyonda azalmayla ilişkili olarak görülmektedir.

## Rekürren Endometriozis

Vercellini ve ark.'nın yaptığı çalışmaya tekrarlayan orta-şiddetli menstruel ağrı şikayeti olan ve daha önce endometriozis nedeniyle opere edilen 20 doğum yapmış hasta dahil edildi. Dismenorede düzelme ve hasta memnuniyeti, Lng-IUD ile 1 yıllık tedaviyi takiben değerlendirildi<sup>19</sup>. Üç kadın çalışmadan çıkarıldı (birinci hastanın kilo alma ve karın şişkinliği nedeniyle IUD'si çıkarıldı, ikinci hastada 3 ay sonra IUD spontan disloke oldu, 3. hasta takipten çıktı). Kalan 17 hastanın 12 aylık tedavi sonrasında menstruel paternine bakıldığında, 4'ünde (%24) amenorenin geliştiği, 8'inde (%47) hipomenore veya lekelenme olduğu ve 5 (%29) hastada normal menstruasyonun devam ettiği izlendi. Kan kaybında 5 kat azalma olduğu belirtildi. Tedavi süresince görsel analog skorunun (100-mm)  $76\pm 12$  den  $34\pm 23$  puana, sözel sınıflama skalası skorunun (0-3)  $2.5\pm 0.5$  ten  $1.2\pm 0.5$  puana düştüğü izlendi. En son değerlendirmede 5 (%29) kadının hala semptomatik olduğu görüldü. 9 kadında yan etki gelişti (karın şişliği 7, kilo alma 5, baş ağrısı 4, meme hassasiyeti 3, pelvik ağrı ve libidoda azalma 1 olguda gözlemlendi). 12 aylık takipte, 15 kadının (%75) tedaviden memnun veya çok memnun oldukları bildirildi.

## Postoperatif Adjuvan Tedavi

Vercellini ve ark.'nın tasarladıkları pilot çalışmada, 1 yıllık takipte dismenorenin sıklık ve şiddetindeki rekürrens, laparoskopik cerrahiye takiben en kısa sürede Lng-IUD takılan hastalarla, sadece laparotomi yapılan hastalar arasında kıyaslandı<sup>20</sup>. Tüm endometriotik lezyonların çıkartılması veya koagülasyonunu takiben, randomize olarak 20 olguya Lng-IUD takıldı, 20 olgu postoperatif tedavisiz takibe alındı. 5 ay sonra 1 kadında Lng-IUD'nin yer değiştirdiği gözlemlendi. Her grupta 1 hastanın takipten çıktığı bildirildi. 12. aydaki değerlendirmede, kalan 18 kadının 5'inde (%28) amenore, 9'unda (%50) hipomenore veya lekelenme gelişti, 4'ünde (%22) normal menstruasyon devam etti. Dismenore, görsel analog ve çok boyutlu sınıflama skalalarının skorlarıyla değerlendirildi. Postoperatif Lng-IUD grubunda, bahsedilen bu iki skalanın skorları 50 mm (35-65) ve 1 (1-2) puana düştü; sadece cerrahi uygulanan grupta ise 30 mm (25-40) ve 1 (0-2)'e düştüğü görüldü ( $P=0.012$  ve  $.021$ ). Niyet-tedavi (Intention to treat) analizinde, postoperatif orta-şiddetli dismenore rekürrensi ilk grupta (2/20 olgu, %10) ikincisine (9/20, %45;  $P=0.03$ ; rölatif risk=0.22; 95% CI, 0.05-0.90) kıyasla daha az izlendi. Çalışmada, postoperatif 1 yıllık süreçte, bir hastada orta-şiddetli derecede dismenore nüksünden kaçınmak için, 3 hastaya postoperatif Lng-IUD takılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, dismenore ve nonmenstruel ağrı skorları postoperatif Lng-IUD kullananlarda daha fazla azalmaktadır. Lng-IUD kullanımı ile ilgili yan etkiler 20 hastanın 8'inde bildirilmiştir (karın şişliği n=6, kilo artışı n=6, baş ağrısı n=3, sebore ve akne n=2, meme hassasiyeti n=1, libidoda azalma n=1 ve pelvik ağrı n=1). Fakat bu şikayetler hastalar tarafından tolere edilmekte ve Lng-IUD'nin çıkartılması gerekmemektedir; sadece 1 hastada IUD yer değiştirmesi nedeniyle çıkartılmıştır. 12. ayda, cerrahi-Lng-IUD grubundaki olguların %75'i bir yıllık tedaviden memnun veya çok memnun olduklarını bildirirken, sadece cerrahi uygulanan grupta bu oran %50 olarak bildirilmektedir.

Endometrioziste konservatif cerrahi sonrasında ilaçlı rahim içi araçların uygulanması, dismenorenin rekürrens riskinin azaltılmasında yenilikçi, etkili, güvenli ve uygun bir adjuvan tedavi olarak düşünülebilir.

## Endometrioziste Lng-IUD'nin Avantaj ve Dezavantajları

Endometriozisli kadınlarda Lng-IUD kullanımının diğer geleneksel sistemik tedavilere kıyasla çeşitli avantajları (tekrarlayan uygulama gerekmemesi, etkili kontrasepsiyon, ve muhtemel daha az yan etki gibi) vardır ve bu bahsedilen avantajlar uzun süreli tedavide hastaların uyumunu artırabilir. Tedavi başlangıçta pahalı görünebilmesine rağmen, toplam tedavi maliyeti diğer tedavilerden daha az olabilir.

Kadınlar tedavinin ilk 3-4 ayında lekelenme, uzamış veya sürekli kanama ve hatta menorajiyi içeren temel menstruel problemlerin gelişebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Birinci yıldan sonra az sayıda kadında intermenstruel kanama bildirilmektedir ve kullananların

yaklaşık %20-30'u amenoreiktir. Bu sonuçların endometriozisli kadınlarda görülen en sık semptom olan dismenoreye etkisine dikkat edilmelidir.

Levonorgestrelin intrauterin uygulanmasıyla pelvik dokulara doğrudan dağılması, lokal konsantrasyonunun plazma seviyelerinden daha fazla olmasını gerektirmektedir. Aynı zamanda levonorgestrelin oral olarak alınmaması nedeniyle, karaciğerden ilk geçiş etkisi de yoktur. Bu durum, sınırlı yan etkiyle birlikte maksimum etkinlik olarak açıklanabilir. Verilen ilaçların dozu esas alındığında Lng-IUD'nin metabolik yan etkileri diğer kontraseptif yöntemlere kıyasla daha az olmaktadır. Fakat levonorgestrelin en sık bildirilen yan etkilerinin progestinlerin tipik yan etkileri olması sebebiyle, uterustan emilime sekonder gelişebilecek sistemik etkiler göz ardı edilmemelidir.

Rahim içi aracın atılma oranı %5'in üzerindedir ve pelvik enfeksiyon riski yaklaşık %1.5'tir<sup>21</sup>. Dolayısıyla, önerilen hasta profili doğum yapmış ve pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan kadınlar olmalıdır. Nulliparite bir kontrendikasyon değildir fakat IUD'nin küçük uterusu kullanımı artan uterus krampı ile ilişkili olabilir. Bu durum özellikle endometriozisle ilişkili şiddetli dismenore şikayeti olan hastalarda sıkıntı yaratabilir.

En son olarak, Lng-IUD ile uzun süren tedavi boyunca endometrioma gelişme riski bakımından sınırlı bilgi vardır. Aslında endometriotik over kistlerinin gelişmesiyle ilgili genel kanı ovulasyonla ilişkili olduğu yönündedir<sup>22</sup>. Lng-IUD genellikle takılmasını takiben ilk birkaç ay haricinde ovulasyonu inhibe etmemektedir, bununla ilişkili olan bu teoriye göre, Lng-IUD uygulaması, diğer progestin tedavilerine kıyasla spesifik bir dezavantaj oluşturmaktadır. Bu konudaki karışıklığı çözecek klinik veri gereklidir. Her ne kadar 5 yıllık süreçte etkinliğinin devam ettiğini gösteren olumlu sonuçlar olsa da, diskezi ve disparoni gibi organik ağrı semptomlarında etkinliğini doğrulayacak karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **Sonuç**

Endometriozisin yönetiminde oral kontraseptif veya progestinler güvenli, etkili, iyi tolere edilen tedavi seçenekleridir. Semptomatik ve çocuk istemeyen kadınlarda medikal yaklaşımda ilk tercih olmalıdır. Bu farmakolojik seçenekler ucuzdur ve uzun süren tedaviye uygundur. Ayrıca tüm dünyada mevcuttur ve tedavi sonuçları benzerdir. Bu konuyla ilgili güncelleme yapan kurslara katılım sonrasında, genel tıp doktorları bile hastaların takip ve tedavisini yapabilir, bundan dolayı hastalığın medikal tedavi maliyeti sınırlandırılabilir.

Fakat hala 4 hastadan birinde medikal tedaviye yanıtızlık veya yan etkilere intolerans nedeniyle cerrahi gerekecektir, fakat medikal tedaviyle morbiditede ve olası uzun dönem komplikasyonlarında azalma olması nedeniyle, cerrahinin gerekliliği büyük oranda sınırlandırılabilir. Aslında cerrahinin sonuçları kesinlikle cerraha bağlıdır ve optimal sonuçlar 3. basamak veya refere merkezlerden elde edilebilir. Gebe kalmak istemeyen kadınların çoğunda endometriozis kür sağlanmamasına rağmen non invazif yaklaşımla kontrol edilebilmektedir.

## Kaynaklar

1. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P et al. Endometriosis: current and future medical therapies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:275-306.
2. Muneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998;43:24-27.
3. Moore C, Kohler G, Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest. *Drugs Today* 1999;35(Suppl C):41-52.
4. Riis BJ, Lehmann HJ, Christiansen C. Norethisterone acetate in combination with estrogen: effects on the skeleton and other organs: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1101-06.
5. Fedele L, Arcaini L, Bianchi S, et al. Comparison of cyproterone acetate and danazol in the treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1989;73:1000-04.
6. Moran C, Alcivia JC, Garcia-Hernandez E, et al. Treatment of endometriosis with cyproterone acetate. Preliminary report. *Arch Med Res* 1996;27:535-38.
7. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002;77:52-61.
8. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis—a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2008. [Epub ahead of print]
9. Ford J, English J, Miles WA, et al. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2004; 111: 353-56.
10. Vercellini P, Pietropaolo G, De Giorgi O, et al. Treatment of symptomatic rectovaginal endometriosis with an estrogen-progestogen combination versus low-dose norethindrone acetate. *Fertil Steril* 2005;84:1375-87.
11. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, et al. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:396-401.
12. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, et al. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod* 2006;21:248-56.
13. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, et al. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2006;85: 314-25.
14. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:359-65.
15. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004;19:179-84.
16. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intrauterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up. *Hum Reprod* 2005;20:789-93.
17. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:1993-98.
18. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75:485-88.
19. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999;72:505-08.
20. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003;80:305-09.
21. Shulman LP, Nelson AL, Darney PD. Recent developments in hormone delivery system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: S39-48.
22. Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, et al. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:504.e1-5.



# Bölüm 24

## Endometriozisin Medikal Tedavisinde Danazolün Yeri

Çeviri: Nur Dokuzeylül

### Danazol

Danazol, Amerika Birleşik Devletleri'nde endometriozis tedavisinde kullanılmak üzere onay alan ilk ilaçtır. Danazolden önce endometriozisin medikal tedavisi, endometriozis tedavisinde endikasyonu olmayan (offlabel) çok sayıda androjenik ve progestajen ajandan ibaretti. En sık kullanılan ilaçlar ise metil testosteron, medroksiprogesteronasetat ve yüksek doz oral kontraseptiflerdi. Hormon tedavilerinin çok sayıda yan etkisinin olması, danazol daha piyasaya verilmeden gerekli pazarın oluşmasını sağlamıştır. Gonadotropin salgılatan hormon(GnRH) analoglarının ortaya çıkmasıyla danazolün endometriozis tedavisindeki kullanımı azalmıştır. Oral kontraseptif ve progestajen ajanların kullanılmasının mantığı, oluşturdukları ovulasyon supresyonu ve yalancı gebelik halidir. Gebeliğin endometriozisi baskıladığına inanılmış ya da baskıladığı gözlemlenmiştir.<sup>1</sup> Metil testosteron ya da benzer androjenlerin kullanım sebebi ise doku düzeyinde bu ajanların östrojen antagonisti gibi davranmalarındır. Danazol modifiye androjen olup hem ovulasyonu baskılamakta hem de endometriotik doku üzerinde östrojen antagonisti etkisi göstermektedir. Endometriozisin modern medikal tedavisi, yalancı gebelik oluşturmak yerine, normal endometrium ve ektopik endometrial implantların gelişimini ve devamlılığını sağlayacak over kaynaklı östrojen üretiminin baskılanması mantığı üzerine oturtulmuştur.<sup>2</sup> Hem danazol hem de GnRH analogları östrojeni baskılamakta ancak etki mekanizması, kullanım şekli, etkinin ortaya çıkış süresi ve tedavi sonrası ovulasyonun geri dönmesi için geçen süre açısından farklılık göstermektedirler. Danazol tek başına endometriotik lezyonlar üzerinde direkt antiöstrojenik etkilidir. Danazolün endometriozis üzerinde immunsupresif etkisi olduğu da öne sürülmektedir.

### Kimyasal Yapı ve Aktivite:

Danazol (17 $\alpha$  Pregna-2,4-dien-20ynol [2, 3-d]-izoksazol-17-0l) 17- $\alpha$ - etiniletisteron türevidir. 17- $\alpha$ - etinil grubu, androjenik etkiyi azaltır ve oral etkiyi artırır. 2,3 izoksozol grup etisteronun progestajen etkisini bloke eder. Rölatif androjenik etki metil testosteronun %2.5-3.5'i kadardır. Tablo 24-1'de danazol ve oral kontraseptiflerde bulunan 19-norandrojen grubundaki noretindron (noretisteron) ve linestrenolün biyolojik aktiviteleri karşılaştırılmıştır.<sup>3</sup> Danazol androjenik ve metabolik aktivite açısından noretindron ve linestrenol arasında yer alır. Bu iki 19-norprogestinden farklı olarak ne östrojenik ne de progestajen aktivitesi vardır. Danazol yaklaşık 70 farklı maddeye metabolize olur. Ana metabolitler 2-hidroksi metil etisteron ve 2-ketoetisterondur.<sup>4</sup>

**Tablo 24-1:** Danazol ve bazı 19 norprogestinlerin biyolojik aktivitelerinin karşılaştırılması

İLAÇ	ANDROJENİK	ANABOLİK	ÖSTROJENİK	PROGESTAJEN
Noretindron	%2	%10	% 0.25	% 0.38
Danazol	-	% 6-10	-0-	-0-
Linestrenol	%6	% 12.5	% 2.60	% 0.33

Dickey1985' den adapte edilmiştir.

Danazol pulsatil GnRH paternlerini etkileyerek, midsiklus LH/FSH dalgalanmasını azaltır.<sup>5</sup>Danazol over üzerine direkt etki ederek östrojenin androjenik prekürsörlerinin steroidogenezini inhibeeder. Böylece serum östradiol (E<sub>2</sub>) düzeylerini suprese etmiş olur.<sup>6</sup>

Danazol over üzerinde spesifik olarak, progesteron ve pregnenolonun androstenodion ve dehidroepiandosterona dönüşümünü sağlayan 17- $\alpha$ -hidroksilaz, 17- $\beta$ -hidroksi dehidrogenaz, 17-20 liyaz ve 3- $\beta$ -hidroksidehidrogenaz enzimlerinin reseptörlerini bloke eder. Danazol testosteron ve dehidroepiandosteronun östrojene dönüşümünü (aromatizasyon) etkilemez. Bunlara ek olarak, danazol östrojen reseptörlerine bağlanarak ya da bloke ederek endometriotik odaklar üzerinde direkt etki gösterir.<sup>7</sup>

Endometriozis tedavisi için gerekli olan tedavi dozlarında (600-800 mg/gün) androjenik ve hipoöstrojenik yan etkiler sıkça görülmektedir(Tablo24-2). Danazole bağlı androjenik etkiler yan etkiler artmış serbest testosteron düzeyleri nedeniyle görülmektedir. Azalmış SHBG seviyeleri ya da testosteronun SHBG den ayrılması over ve adrenal kaynaklı androjenlerden üretilen serbest testosteron düzeylerini arttırmaktadır.

**Tablo 24-2:** Semptomların Sıklığı

Semptomlar	Sıklık I	Sıklık II
Kilo alımı, 2.2 kg ( 5 pound)	%2.8-60	%3.5
Ödem	%5.0-55	%6.4
Kas Krampları	%4.0-52	%4.0
Ateş basması ve terleme	%5.0-42	%9.3
Kızarıklık	%2.0-8	%3.0
Akne	%13-27	%17.0
Ses değişiklikleri	%3.0-8	%2.6
Cilt ve Saçta sebum artışı	%2.0-37	%2.3
Hirsutizm	%5.0-21	%5.5
Nevroz benzeri semptomlar	%3.0-38	%0.6

I.800mg/gün kullanan 1376 hastayı içeren altı çalışma

II. US FDA üretici datası

Dickey'den 1985'den uyarlanmıştır

Endometriozis tedavisi için GnRH analogu kullanan hastalarda, danazol kullananlara göre hipoöstrojenik etkiler 2-3 kat daha fazla görülür. Bunun nedeni GnRH analoglarının östrojen veSHBG üzerinde yaptığı yoğun supresyondur. Buna karşın androjenik yan etkiler neredeyse danazolde görülenin yarısı kadardır. Altı aylık GnRH analog kullanımı sonrasında oluşan kemik yoğunluğu kaybı danazole göre daha belirgindir. Danazol HDL düzeylerini azaltırken; LDH düzeylerini hafifçe artırır. Ancak danazolün lipoproteinler üzerine olan bu etkisi tedavi bittikten 5 ay sonra ortadan kalkmaktadır. Danazolün insülin rezistansına neden olduğu ve oral kontraseptiflerdeki progestine benzer şekilde glukoz tolerans eğrisini bozduğu bilinmektedir.<sup>8</sup> Danazol intrauterin dişi psödohermafroditizme neden olabileceği için gebelik şüphesi olan vakalarda reçete edilmemelidir.<sup>9</sup>

### **Danazol Tedavisi Sırasında Östradiol Seviyelerinin Ölçülmesinin Önemi:**

Danazolün etkinliğini optimize etmek ve yan etkilerini en aza indirmek için östradiol (E<sub>2</sub>) seviyeleri mutlaka monitorize edilmelidir.<sup>2</sup> Bu durum GnRH analog tedavisi için de geçerlidir. Maksimum E<sub>2</sub>supresyonunun sağlanması için tıpkı oral mikronize progesteronlarda olduğu gibi danazol de altı saatte bir alınmalıdır. Danazolün yarılanma ömrü 4.5 saat olup 8 saatten sonra serumdaki düzeyleri çok azalmakta hatta ölçülemez hale gelmektedir.<sup>4,5,10</sup>Danazol, üreticilerin önerdiği üzere her 12 saatte bir 400mg olarak verildiğinde E<sub>2</sub> düzeyleri değişmemektedir.<sup>11-13</sup>Danazol daha sık ancak daha düşük dozlarda verildiğinde E<sub>2</sub> düzeyleri azalmaktadır.<sup>14-17</sup> Danazolle ilgili ilk klinik çalışmaları yapan Dmowski, danazolün kısa yarılanma ömrü nedeniyle 6 saat arayla verilmesini vurgulamıştır.<sup>18</sup>Önemli bir nokta da,

üreticinin örnek gösterdiği klinik çalışmalarda, danazol, prospektüste yazıldığı gibi her 12 saatte bir 400 mg vermek yerine 6 saatte bir 200 mg olarak önerilmiştir. İlaç markete girdikten sonra yapılan çalışmalarda da 6 saatlik aralarla danazol uygulamanın 12 saat arayla yapılan uygulamaya göre E<sub>2</sub> supresyonu ve diğer açılardan üstünlüğü gösterilmiştir.

Dickey ve arkadaşları<sup>2</sup> tarafından yapılan 2 fazlı klinik çalışmada, E<sub>2</sub> düzeyleri ile endometriotik lezyonlardaki düzelme (laparoskopik ya da laparotomik), danazol tedavisi sırasındaki yan etkiler, doz ve tedavi zamanlaması arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ortalama olarak, danazol tedavisiyle ikinci haftada E<sub>2</sub> düzeyleri belirgin suprese olmuş, ancak maksimum supresyon üçüncü haftanın sonunda elde edilmiştir. Laparoskopi ile orta, ileri veya yaygın endometriozis tanısı alan 42 kadına 75-90 gün süreyle günde iki defa 400 mg olmak üzere danazol verilmiş; ardından endometriozisdeki iyileşmeyi görmek için son danazol dozundan 24 saat sonra mikrocerrahi ile laparotomi uygulanmıştır. Minimal ve hafif endometriozisi olanlarda tekrar cerrahi gerekmemiştir. Serum östradiol düzeyine haftalık olarak ve ameliyattan bir gün önce bakılmıştır. Endometriozis sınıflandırılması Amerikan Üreme Derneği (AFS) sınıflamasına göre yapılmıştır.<sup>19</sup> Hastalığın iyileşme derecesini göstermek için bazı terimler kullanılmıştır. Endometriozis tamamen düzeldiyse komplet, bir miktar hemosiderin reaksiyonu ve neovaskularizasyon varsa neredeyse komplet, iyileşme var ancak halen endometriozis belirgin olarak persiste ediyorsa parsiyel, eğer herhangi bir iyileşme olmadysa hiç terimleri kullanılmıştır. Analiz için komplet ve neredeyse komplet terimleri birlikte alınmıştır. Bunun nedeni ise uygulanacak ek tedavinin iyileşmeyi devam ettireceğine inanılmasıdır.

### Danazol tedavisi sonrası E<sub>2</sub> düzeylerinin tedavi öncesi endometriozis evresi ve tedaviye yanıtı ile ilişkisi

Endometriozisteki düzelme hem 75-90 günlük tedavi sonrasındaki E<sub>2</sub> düzeyleri hem de tedavi öncesi yapılan laparoskopide saptanan endometriozisin evresi ile alakalıdır (Tablo24-3). Komplet ve neredeyse komplet iyileşme demek için yaygın endometrioziste E<sub>2</sub> ≤ 15pg/ml ve ciddi endometrioziste E<sub>2</sub> ≤ 21pg/ml olmalıdır. Orta dereceli endometriozis olgularında ise bu değer E<sub>2</sub> ≤ 40pg/ml olarak kabul edilmiştir. Parsiyel iyileşme demek için yaygın endometrioziste E<sub>2</sub> ≤ 40 pg/ml, ciddi endometrioziste E<sub>2</sub> ≤ 50 pg/ml ve orta dereceli endometrioziste E<sub>2</sub> ≤ 65pg/ml olarak kabul edilmiştir. İyileşme olmadığını göstermek için yaygın endometriozis olgularında E<sub>2</sub> > 40 pg/ml ve ciddi endometriozis olgularında ise E<sub>2</sub> > 50 pg/ml olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 24-3:** Danazol tedavisinden sonra serum E<sub>2</sub> düzeyleri ve endometriozis iyileşmesi arasındaki ilişki

Tedavi öncesi AFS sınıflaması	Hasta sayısı	Gözlenen iyileşme	Serum E <sub>2</sub>		Kruskal-Wallis istatistiği	P değeri	Spearman korelasyonu	P değeri
			Ortalama pg/ml	Sınır değerler (range)				
Orta	3	Partial	56.7	53-63	5.40	0.0201	-0.822	< 0.005
	6	Complete	20.1	4-40				
Şiddetli	7	None	72.8	56-101	18.70	0.001	-0.944	< 0.001
	8	Partial	40.2	27-49				
	7	Complete	13.7	5-21				
Yaygın	5	None	85.2	41-201	8.59	0.0136	-0.927	< 0.001
	2	Partial	29.5	25-34				
	4	Complete	8.8	2-14				
Tümü	42				32.81	0.0001	-0.894	< 0.001

Dickey ve ark, 1984'den uyarlanmıştır<sup>2</sup>

### E<sub>2</sub> supresyonunun kilo ile ilişkisi

70-90 gün boyunca 12 saat arayla 400 mg danazol tedavisi verilen hastalarda tedavi öncesi vücut ağırlığı E<sub>2</sub> düzeylerini ciddi şekilde etkilemektedir(Tablo24-4). Hastaların %23.1'inde E<sub>2</sub><20pg/ml olarak ölçülmüştür. E<sub>2</sub><20 pg/ml olan hiçbir olguda tedavi öncesi vücut ağırlığı 150 pound (68kg) un üzerinde bulunmamıştır. Bu kilodaki kadınların yalnızca %16'sında E<sub>2</sub><50pg/ml olarak ölçülmüştür. Tüm hastaların %7.7'sinde ve 68 kg üzeri hastaların %16.7'sinde E<sub>2</sub>>100pg/ml bulunmuştur. Ortalama başlangıç kilosu 131 pound (60kg)olarak hesaplanmıştır. Tedavi sırasında alınan ortalama ağırlık 2.2 pound (1kg)'dur. Tedavi esnasındaki RIAE<sub>2</sub> düzeyleri ve hasta yaşı ile midluteal fazdaki E<sub>2</sub>ve P düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

**Tablo 24-4:** Danazol tedavisi sırasında başlangıç kilosu ve serum E2 değerleri arasındaki ilişki

Kilo lbs/kg	Hasta sayısı	Ortalama E <sub>2</sub> <sup>a</sup> pg/mL	E <sub>2</sub> ile tedavi edilen hastaların %si				
			<5	5-20	21-50	51-100	>100
100/45'den daha az	6	24.8 ± 8.2	33.3	16.7	33.3	16.7	0
101-150/46-48	86	48.8 ± 4.7	3.5	19.7	36.0	33.7	7.0
150/68'den daha fazla	12	77.2 ± 11.0	0	0	16.7	66.7	16.7
Toplam	104	48.0 ± 4.1	4.8	18.3	31.7	37.5	7.7

<sup>a</sup>:Mean+SEM,Dickey ve ark, 1984'den uyarlanmıştır<sup>2</sup>

### E<sub>2</sub> düzeyleri ile yan etkilerin ilişkisi

12 saat arayla günde 400mg danazol tedavisi alan hastalarda görülen yan etkiler ile serum E<sub>2</sub> düzeyleri arasında tutarsızlık gösterilmiştir(Tablo24-5). Özellikle ateş basması ve amenore şikayetlerinin olması, hastalarda düşük E<sub>2</sub> düzeylerinin varlığını düşündürmüştür. Ateş basması olan vakaların yalnızca %33'ünde ve amenore olan vakalarınsa %23'ünde E<sub>2</sub> düzeyleri<20pg/ml olarak ölçülmüştür. Günde iki kez 400 mg danazol alan ancak E<sub>2</sub>>100mg/ml olan vakaların %8'inde ateş basması ve %15'inde ise amenore izlenmiştir. Amenoresi olan ve kilo artışı 5 poundun(2.2kg) üstünde olan olgularda E<sub>2</sub> rölatif olarak ortalamanın üstünde ölçülmüştür. Lekelenme, ödem, aşırısebum, kas krampları ya da sinirlilik şikayeti olan vakaların hiçbirinde E<sub>2</sub> >100pg/ml olarak ölçülmemiştir. Bu da bize danazolün daha düşük dozlarda yan etkileri azaltarak halen etkin olabileceğini göstermektedir.

**Tablo 24-5:** Danazol tedavisi sırasında E2 düzeyleri ile yan etkilerin ilişkisi

Semptom %E2 sayısı	Hasta yüzdesi < 20 pg/ml	Semptom E <sub>2</sub> pg/ml <sup>a</sup> > 100 pg/ml	Serum		
Tüm hastalar 7.7	104	100	48.0 ± 4.1	23.1	
Amenore 14.9	47	45.2	57.1 ± 7.4	23.4	
Lekelenme 3.3	30	28.8	44.4 ± 6.8	30.0	
Kanama	27	26.0	47.6 ± 4.5	11.1	0
Ödem 16	15.4	40.8 ± 5.7	12.5	0	
≥5 ibs(2.2kg) kilo alımı 26.7	15	14.4	63.7 ± 13.8	20.0	
Ateş basması 8.3	12	11.5	49.9 ± 10.5	33.3	
Sebum / kıllanma	12	11.5	42.7 ± 7.1	25.0	0
Kas krampları	10	9.6	49.5 ± 5.7	10.0	0
Sinirlilik	6	5.8	39.5 ± 6.3	16.7	0
Bulantı4	3.8	46.8 ± 10.4	0	0	
Pelvik ağrı 3	2.9	48.0 ± 12.9	0	0	

a:Ortalama+SEM

Dickey ve ark 1984'den uyarlanmıştır

### Danazol verilış sıklığını arttırmanın tedaviye etkisi

Danazolün yarılanma ömrünün kısa oluşu ve 8 saat sonrasında serum değerlerinin ölçülemeyecek düzeylerde olması, maksimum E<sub>2</sub> supresyonunun sağlanması için danazolün günde 2 defadan daha sık uygulanması gerekliliğini düşündürmüştür. 4 hafta boyunca 12 saat arayla 400 mg danazol verilen olgularda bu durum konfirme edilmiştir. Hastalar grup 1, grup 2 ve grup 3 olarak ayrılmıştır. Grup 1 deki hastalar danazolü 12 saatte bir 400mg olarak almaya devam etmiştir. Grup 2 deki hastalarda ise 8 saatte bir 200 mg danazol verilmiştir. Grup 3 teki hastalarda da danazol dozu 6 saatte bir 200 mg verilmek üzere ayarlanmıştır(Tablo24-6). 4

haftanın sonunda E<sub>2</sub> düzeyleri tekrar ölçülmüştür. 12 saat arayla 400 mg danazol verilen olgularda, E<sub>2</sub> düzeylerinde değişiklik olmamıştır. 12 saat arayla 400 mg danazol verilen olgulara kıyasla 8 saatte bir 200 mg danazol verilen grupta da doz %25 az olarak verilmesine rağmen E<sub>2</sub> düzeylerinde değişiklik olmamıştır. Danazol dozu 6 saatte bir 200 mg olarak verilen olgularda ise 12 saat arayla 400 mg danazol verilen olgulara kıyasla E<sub>2</sub> düzeylerinde %40 azalma izlenmiştir.

**Tablo 24-6** Danazolün değişen doz ve verilış sıklığının serum E<sub>2</sub>düzeylei üstüne etkisi

Doz ve Veriliş sıklığı(ilk doz ve ikinci doz)	Hasta sayısı	Signifikans %		
		Serum E <sub>2</sub> pg/ml	E <sub>2</sub> değişimi	% E <sub>2</sub> <20 pg/ml
400mg/12st 400mg/12st	18	50.3 ± 5.3	NS <sup>b</sup>	6.2
		50.3 ± 4.9	0	6.2
400mg/12 st 200mg/8st	18	25.0 ± 3.1	NS <sup>b</sup>	33.3
		24.4 ± 4.1	-2	50
400mg/12st 200mg/6st	28	61.1 ± 6.0	0.001	7.1
		36.6 ± 6.0	-40	32.1

a: Ortalama+SEM,b: signifikan değil, Dickey ve ark 1984'den uyarlanmıştır.

#### **Androjenik yan etkileri azaltmak için Danazol ile birlikte eş zamanlı Dekametazon ve Spironolakton verilmesinin etkisi**

Androjenler için olan SHBG bağlanma yerleri danazol tarafından bloke edildiğinde ya da SHBG düzeylerinin azalmasına bağlı serbest ve bağlanmamış endojen androjen seviyelerinin artması sonucunda danazolün androjenik yan etkileri ortaya çıkmaktadır. Ovarian steridogenezin suprese olması sonucunda dolaşımda primer olarak görülen androjenler adrenal kaynaklı dehidroandrosteron (DHEA) ve dehidroandrosteronsülfat (DHEAS) tır. DHEA'nın bir kısmı overler tarafından üretilmektedir. Adrenal DHEA ve DHEAS üretimi prednizonun 5mg/gün ya da deksametazonun 0.5mg/gün gibi çok düşük dozlarda kullanılması ile bile suprese edilebilmektedir. Dihidrotosteron ve diğer androjenlere bağlı gelişen cilt ve saç derisi sebümü ve hirsutizm cilt reseptörü seviyesinde spironolakton tarafından bloke edilmektedir. Tablo 24-7 de danazol, deksametazon ve spironolaktonun eş zamanlı kullanımının etkisi gösterilmiştir. Danazol ile tek başına yetersiz suprese edilen hastalarda eş zamanlı deksametazon verilmesi östradiol seviyelerini % 61 azaltmıştır. Dekametazon danazolün cilt üzerindeki androjenik etkilerini hastaların %35 inde azaltırken, hastaların %75 inde sıvı tutulumunu, ödem ve kas ağrılarını arttırmıştır.12 saatte bir verilen eş zamanlı spironolakton hastaların %75 inde sebümü ve kıllanma üzerinde belirgin etkili olmuştur. Hastaların %67 sinde ise androjenik etkilerin komplet remisyonunu sağlarken; serum östradiol düzeylerini %49 arttırmıştır.

**Tablo 24-7** Eşzamanlı deksametazon ya da spironolakton kullanımının östradiol düzeyleri üzerine etkisi

İlaç	Hasta sayısı	Serum E <sub>2</sub> pg/ml	Signifikans %E <sub>2</sub> değişimi	%E <sub>2</sub> <20 pg/ml
I(A)Danazol (B)Danazol plus Dekametazon	20	65.7 ± 9.0	0.001	15.7
		25.8 ± 3.6	-61	42.0
II(A)Danazol (B)Danazol plus Spironolakton	20	28.7 ± 4.2	0.01	50.0
		42.7 ± 6.2	+49	25.0

a: Ortalama+SEM,b: Dickey ve ark 1984'den uyarlanmıştır.

## Danazol Kullanımı ile Endometriozisin Klinik Yönetimi

### Endikasyon

Çocuk isteği olan ve ağrı şikayeti ile başvurup klinikte kendini adenomyozis ile belli eden endometriozis olgularında medikal tedavi endikasyonu vardır. Medikal tedavinin diğer bir endikasyonu ise cerrahi tedavi sonrası geri dönen ağrılardır. Ağrıyı azaltmak amacıyla verilen 6 aylık danazol ya da GnRH analogu tedavisi sonrasında yaklaşık 18 ay boyunca ağrı semptomunun olmaması östradiol düzeylerinin yeterince suprese edildiğinin göstergesidir. Medikal tedavi sonucu ağrı semptomunun tekrar ortaya çıkması için geçen süre endometriotik implantlar için uygulanan laparoskopik lazer ya da elektokoterin etkisine benzerdir. Eğer bir aylık tedavi sonrasında ağrı rahatlamazsa cerrahiden bahsetmek gerekir. Gerek bu konudaki otörlerin gerekse 40 yılı aşkın süredir jinekolojik pratiği olanların tecrübesine göre, ağrının cerrahi tedavisi uterosakral ligamentlerin kesilmesi, uterosakral ligamentlerin uterus arka alt segmente tutturulması, uterosakral ligamentlerin absorbe olmayan sütürlerle plikasyonunun yapılıp uterusun cul de sac dışına taşınması ve eğer cerrah tecrübeli ise presakral nörektomiye içermektedir. Ağrıyı azaltma konusunda danazolün GnRH analoguna üstünlüğü hipoöstrojenik yan etkilerinin daha az olması nedeniyle. Danazol daha az kemik kaybı yapmakta ve östrojen supresyon etkisi daha hızlı ortaya çıkmaktadır. GnRH analoglarının erken flare-up etkisi nedeniyle endometriotik odaklara regresyon etkisi ve estradiol düzeylerini suprese etmesi 10-21 günü bulmaktadır. Danazolde ise bu etki hemen ortaya çıkmaktadır. Ağrıyı azaltma konusunda danazolün dezavantajları ise ilacın günde 3-4 kez alınması gerekliliği, 3 aylık süre zarfında ortalama 1 kilo alımına neden olması ve hafif androjenik etkiler yapmasıdır.

Laparoskopide ya da histerosalpingografide endometriozise eşlik eden kornual-tubal obstrüksiyon izlenirse, olası tanı adenomyozistir. Tanıda geçirilmiş klamidya enfeksiyonu için IgG ölçümü yapılmalı ve tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde pelvik tüberküloz tanısı ekarte edilmelidir. Endometriozis ve infertilite ile giden proksimal tubal obstrüksiyonda ilk basamak tedavi 3 aylık danazol ya da GnRH kullanımı sonrasında histerosalpingografi ile tüplerin tekrar değerlendirilmesidir. E<sub>2</sub> düzeylerinin 20-30pg/ml altına dek suprese edilmesi durumunda adenomyozise bağlı tüp obstrüksiyonlarının neredeyse tamamı açılmaktadır. Kısa süreli medikal tedavinin önerildiği ikinci bir durum ise cerrahi öncesi uygulamalardır. Okuyucuya şunu tekrar hatırlatmak gerekir ki; ameliyat sonrası medikal tedavi, hamilelik isteyen olgularda gebelik oranlarını azaltmaktadır. Postoperatif tedavinin tek önerildiği durum ameliyat öncesi bilinmeyen tubal obstrüksiyonun ameliyat esnasında saptanmasıdır. İnfertil olgularda danazol kullanımının avantajı ovulasyonun tedavi kesildikten sonra daha hızlı geri dönmesidir. Bu süre danazol için 4-5 hafta; depoGnRH analogları içinse 8-14 haftadır. Preoperatif medikal tedavi olarak GnRH analogu yerine danazolün kesinlikle ilk tercih olarak önerildiği durum endometrioma varlığıdır. Çünkü GnRH kullanımında östradiol düzeylerindeki artış endometriomanın rüptüre olmasına neden olabilir.

### Danazol başlanması ve monitorizasyonu

Danazol tedavisine menstruasyonla birlikte başlanmalıdır. Tedaviye 5. günden önce başlanmasının nedeni hormonal kontrasepsiyonda olduğu gibi over supresyonunun etkin yapılabilmesini sağlamaktır. Gebe kalması mümkün olan vakalarda overs upresyonu tam manasıyla sağlanana dek hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemlerinden biri kullanılmalıdır. E<sub>2</sub> düzeyinin 50 pg/ml'nin altına düşmesi yeterli ovulasyon supresyonu olduğunun göstergesidir. Amenore ovulasyon supresyonunu garanti etmez. Danazolün 75-90 günlük kullanımı sonrası amenoreik olan olguların %15 inde E<sub>2</sub> düzeyleri 100pg/ml ve üzerinde bulunmuş olup gebe kalabilirler. Yazarın tanıdığı şimdi emekli olan bir doktorun laparoskopisi ile endometriozis tanısı koyduğu genç vakalarından bazılarında günde iki kez 400 mg danazol kullanımı sonrasında kilo alımı görülmüş ve tedavi esnasında birkaç hastada gebelik oluşmuştur.

Yazar 150 pound (68kg)'dan zayıf olan hafif ve orta dereceli endometriozis olgularında danazol dozunu günde 3 kez 200mg olarak başlatmaktadır. Bu kilodaki şiddetli veya yaygın

endometriozis olgularında ve 150 pound üzeri tüm endometriozis olgularında evre ne olursa olsun başlangıç dozu günde 4 kez 200mg dir. Başlangıçta ve ilk dozdan üç hafta sonra E<sub>2</sub> düzeyleri ölçülüp gerekirse doz ayarlaması yapılmaktadır. Yazarın tedavi edici doz için E<sub>2</sub> eşik değeri ciddi ve yaygın endometriozis olgularında 20pg/ml orta dereceli olgularda ise 40 pg/ml'nin altıdır. Yazar genellikle hafif ve minimal endometriozis vakalarında medikal tedavi yerine laparoskopiyi tercih etmektedir. Tek istisna ise doz verilip ardından beklenen E<sub>2</sub> düzeyi <20pg/ml olan kornual tubal obstrüksiyon vakalarıdır. Yeterli E<sub>2</sub> supresyonunu sağlamak için dozu arttırmak gerektiğinde ilk adım 8 saatte bir 400 mg'a çıkmak ardından gerekli olursa dozu 6 saatte bir 400 mg'a yükseltmektir. Benim tercihim, dozu böyle yükseltmeden evvel adrenal supresyonu sağlamak için yatmadan önce 0.5mg/gün deksametazon başlamaktır. E<sub>2</sub> düzeylerinden sorumlu adrenal androjenlerin baskılanması için minimum 4 gün gereklidir. Bu nedenle bir hafta sonra ölçülecek E<sub>2</sub> düzeylerine göre deksametazona devam edilip edilmeyeceğine karar verilir. Eğer artmış sebum üretimi ve kılınma söz konusu olursa danazol dozu azaltılabilir. Bunun için endometriozis remisyonu yapacak E<sub>2</sub> düzeylerinin altına inilmiş olması gerekir. Alternatif olarak spironolakton günde 100mg iki kez verilebilir. Ancak spironolakton kullanımı nedeniyle E<sub>2</sub> düzeylerinin yeterince suprese olduğundan emin olmak için tekrar ölçüm yapılmalıdır.

Endometriozisin tedavisinde danazol ya da GnRH analoglarından hangisini kullanırsak kullanalım serum E<sub>2</sub> düzeylerinin bilinmesi çok önemlidir. Ben, başlangıçta ve tedaviden 3-4 hafta sonra mutlaka E<sub>2</sub> düzeylerini ölçerek supresyonun yeterliliğini kontrol etmekteyim. Hastada hiperandrojenizm ya da hipoöstrojenizm bulguları varsa E<sub>2</sub> düzeyleri ölçülerek yeterli ya da beklenenden fazla supresyon sağlandıysa danazol verilme sıklığı azaltılabilir. Total günlük danazol dozu azaltıldığında günde 4 kez 200 mg yerine günde 3 kez; ya da 3 kez yerine 2 kez verilebilir. 100 mg'lık danazol hapları da mevcut olup bunlar günde 2-4 kez önerilebilir. Tedavinin etkin olması için danazol günde iki defadan az verilmemelidir. Diğer hormon ölçümlerine nazaran, E<sub>2</sub> ölçümleri, tekniğe bağlı olarak farklı sonuçlar verebilir. Tablo 24-3' ten tablo24-7' ye dek E<sub>2</sub>düzeyleri "coated tube radioimmunoassay (RIA) (DPC Cost-A-Count: DiagnosticProducts, Los Angeles., CA)" yöntemi ile ölçülmüştür. RIA ile karşılaştırıldığında, "mono klonalantikör (Tosoh: AIA-600, San Francisco,CA)" ile ölçülen E<sub>2</sub> düzeyleri ortalama %52 daha yüksektir. "Chemiluminescence (ASC: 180 plus; Chiron/Bayer, Norwood MA)" tekniği ile ölçülen E<sub>2</sub> düzeyleri ise ortalama %18 daha yüksek bulunmuştur. Klinisyenler kendi laboratuvarlarının ya da referans aldıkları laboratuvarların kabul ettikleri menapozal E<sub>2</sub> düzeylerini bilmek zorundadır. Günümüzde halen kullanılan birkaç eski ölçüm tekniği, E<sub>2</sub> düzeyleri< 50 pg/ml olduğunda doğru ölçüm yapamamaktadır.



## Kaynaklar

1. Kistner RW. Management of endometriosis in the infertile patient. *Fertil Steril* 1975; 26:1151-66.
2. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN. Serum estradiol and danazol: 1, Endometriosis response, side effects, administration interval, concurrent spironolactone and dexamethasone. *Fertil Steril* 1984; 42:709-16.
3. Dickey RP. *Managing Danazol Patients*. Creative Infomatics, Durant OK USA, 1985.
4. Davidson C, Banks W, Fritz A. The absorption, distribution, and metabolic fate of danazol in rats, monkeys and human volunteers. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1976; 221:294-310.
5. Dmowski WP, Headley S, Radwanska E. Effects of danazol on pulsatile gonadotropin patterns and on serum estradiol levels in normally cycling women. *Fertil Steril* 1983; 39:49-55.
6. Barbieri RL, Canick JA, Makris A, Todd RB, Davies IJ, Ryan KJ. Danazol inhibits steroidogenesis. *Fertil Steril* 1977; 28:809-13.
7. Barbieri R, Lee H, Ryan KJ. Danazol binding to androgen, glucocorticoid, progesterone, and estrogen receptors: correlation with biologic activity. *Fertil Steril* 1979; 91:182-6.
8. Wynn V. Metabolic effects of danazol. *J Int Med Res* 1977; 5 (Suppl 3): 25-35.
9. Quagliarello J, Alba-Greco M. Danazol and urogenital sinus formation in pregnancy. *Fertil Steril* 1985; 43:939-42.
10. Lloyd-Jones JO. Danazol plasma concentrations in man. *J Int Med Res* 1977; 5 (Suppl 3):18-24.
11. Andrews MC, Wentz AC. The effects of danazol on gonadotropins and steroid blood levels in normal and anovulatory women. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 817-28.
12. Luciano AA, Hauser KS, Chapler FK, Sherman BM. Danazol: endocrine consequences in healthy women. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141:723-7.
13. Hirschowitz JS, Soler NJ, Wortsman J. Sex steroid levels during treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1979; 54:448-50.
14. Rannevik G. Hormonal, metabolic and clinical effects of danazol in the treatment of endometriosis. *Postgrad Med J* 1979; 55 (Suppl 5):14-20.
15. Ronnberg L, Ylostalo P, Jarvinen PA. Effects of danazol in the treatment of severe endometriosis. *Postgrad Med J* 1979; 55(Suppl 5):21-26.
16. Wood GP, Wu CH, Flickinger GL, Mikhail G. Hormonal changes associated with danazol therapy. *Obstet Gynecol* 1975; 45:302-04.
17. Floyd WS. Danazol: endocrine and endometrial effects. *Int J Fertil* 1980; 25:75-80.
18. Dmowski WP. Endocrine properties and clinical application of danazol. *Fertil Steril* 1979; 31:237-51.
19. American Fertility Society: Classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1979; 32:633-34.
20. Dickey RP, Dickey RP. *Managing Contraceptive Pill Patients*. Creative Infomatics, Durant OK USA, 2007

# Bölüm 25

## Endometriozis Tedavisinde Luteinizan Hormon-Salgılatıcı Hormon (LHRH) Agonistleri ve Antagonistleri

Çeviri: İknur Çitil, Engin Oral

### ÖZET

LHRH agonistleri, hipofiz bezini duyarsızlaştırarak ve LHRH reseptörlerinin baskılanması aracılığıyla geri-dönümlü hipoöstrojenik ortam yaratırlar. Endometriozis implantlarının östrojene duyarlı olmaları nedeniyle, LHRH agonistleri endometriozisin tıbbi tedavisinde sıklıkla kullanılırlar. LHRH agonistlerinin benzer etkinliğe sahip çeşitli uygulama yolları ve depo formları bulunmaktadır. Cerrahi öncesinde ameliyatı kolaylaştırmak amacıyla, ameliyat sonrasında nüksleri önlemek ve hastaliksız dönemi uzatmak amacıyla ek tedavi olarak ve IVF planlanan hastalarda gebelik olasılığını arttırmak için kullanılırlar. Yan etkileri hipoöstrojenizme bağlı sıcak basmaları, vajinal kuruluk, libido kaybı, uyku bozuklukları ve kemik yoğunluğunda azalma olarak özetlenebilir ve bu istenmeyen etkiler nedeniyle tedavi süresi 6 ay ile sınırlanır.

LHRH antagonistleri hipofizdeki LHRH reseptörlerini kompetitif olarak bloke eder. Bu nedenle, LHRH antagonistlerinin dozlarının ayarlanmasıyla östrojen düzeylerinin istenilen seviyeye düşmesini sağlayan parsiyel farmakolojik hipofizektomi mümkündür. Endometriozis implantlarının göreceli olarak yüksek östrojen düzeylerine ihtiyaç duyması, buna karşılık, daha düşük plazma düzeylerinin kemik kaybını önleme açısından yeterli olması nedeniyle LHRH antagonistleriyle yerine koyma tedavisine gerek olmaksızın uzun süreli tedavi mümkündür. Şimdiye kadar iki çalışmada 8 haftalık tedavinin endometriozisle ilişkili semptomları, hipoöstrojenik yan etkiler olmaksızın ortadan kaldırdığı ve bir çalışmada da semptomatik iyileşmenin tedavi sonrasında 16 hafta devam ettiği gösterilmiştir.

### GİRİŞ

Otuz yıldan daha önce ilk defa bizim laboratuvarımızda hipotalamik luteinizan hormon-salgılatıcı hormonun (LHRH) izolasyonu yapıldı; yapısı ve sentezi aydınlatıldı.<sup>1-5</sup> Sonraki çalışmalarda da, hipotalamik LHRH'nın yapısının insanlar dahil olmak üzere tüm memeli türlerinde aynı olduğu gösterildi.

LHRH, gonad fonksiyonlarının düzenlenmesinde beyin ile hipofiz arasındaki birincil bağlantıdır ve omurgalıların üremesinde anahtar rol oynamaktadır. Çalışmalarımızda hem doğal LHRH'nın hem de sentetik dekapeptidin, foliküler stimulan hormonu (FSH) ve luteinizan hormonu (LH) salgılatıcı aktivitesi olduğunu gösterdik.<sup>4</sup> Buna dayanarak, birimiz (A.V.S.), tek bir hipotalamik hormonun, gonadotrop hormon salgılatıcı hormon (GnRH) olarak da bilinen LHRH'nın, hipofizden her iki gonadotropinin de sekresyonunu kontrol ettiğini öne sürdü. Günümüzde bu hipotez doğrulanmıştır ve pek çok deneysel ve klinik kanıtla desteklenmektedir.<sup>5-11</sup> GnRH, GHRH (growth hormone releasing hormone-büyüme hormonu salgılatıcı hormon) ile kolayca karıştırılabileceğinden orijinal isim olan LHRH'yı tercih etmekteyiz.<sup>8</sup> LHRH ve analoglarının endokrin etkileri hipofizdeki gonadotrop hücrelerde bulunan yüksek afiniteli membran reseptörleri aracılığıyla ortaya çıkmaktadır.<sup>11</sup>

Son zamanlarda bu dekapeptidin başka bir izoformu olan ve insan beyninde, bazı periferik organlarda ve meme karsinomu gibi bazı tümörlerde bulunan LHRH-II

keşfedilmiştir.<sup>12,13</sup> LHRH tip II reseptörleri bazı memelilerde bulunmakla birlikte, insanlarda fonksiyonel LHRH-II reseptörlerinin varlığı tartışmalıdır.<sup>13-15</sup>

### LHRH analogları: Agonistler ve Antagonistler

Son 30 yıl içinde 3000'den fazla LHRH analogu sentezlenmiştir.<sup>8-10</sup> Triptorelin, löprolid, goserelin ve buserelin gibi LHRH'dan 50-100 kat daha etkili olan ve depo preparat şeklinde piyasada bulunan agonist analoglar, endometriozis gibi seks hormonlarına bağlı hastalıkların tedavisinde kullanılan belli başlı tedavi araçlarından biridir.<sup>8,9,16</sup> Setrorelis, ganirelis ve degarelis gibi güçlü antagonist analoglar da sentezlenmiştir.<sup>17,18</sup>

LHRH agonist analoglarının uygulanmasıyla akut dönemde FSH, LH ve sonuç olarak östradiol belirgin olarak yükselir ve bu durum agonistlerin alevlendirme ('flare-up') etkisi olarak adlandırılır. Ancak, hipofizin agonistlerle sürekli uyarılması hipofizer-gonadal aksın süpresyonuna yol açar. Bu etki reseptörlerin 'down-regülasyonuna' ve LHRH'ya karşı duyarısızlaşmasına bağlıdır ve dolaşımdaki LH ve seks steroidlerinin azalması ile sonuçlanır.<sup>9,16,19</sup> LHRH agonistlerinin sürekli uygulanması sonucunda LHRH reseptörlerinin down-regülasyonu, endometriozis gibi seks steroidlerine duyarlı hastalıkların hormonal tedavisinin temelini oluşturur.<sup>9,16,19</sup> LHRH antagonistlerinin intrinsek aktivitesi yoktur ve LHRH ile aynı bağlanma bölgeleri için yarışır.<sup>8,9,16</sup> LHRH reseptörlerinin yarışmalı inhibisyonuyla gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin salınması hemen baskılanır.<sup>9,16</sup> LHRH antagonistleri reseptörler için LHRH ile yarıştıklarından, gonadotropinlerin ve sonuç olarak seks steroidlerinin süpresyonu doza bağlıdır. Bu nedenle, doz ayarlaması yapılarak seks steroidleri istenilen düzeye indirilebilir.

### Endometriozis Tedavisinde LHRH Agonistleri

Endometriozis premenopozal dönemdeki kadınların yaklaşık %10'unu etkileyen yaygın bir jinekolojik hastalıktır.<sup>20</sup> İnfertilite hastaları gibi seçilmiş hasta gruplarında ise insidans %30-60'tır.<sup>21</sup> Pelvis, over ve rektouterin kavitede aberran endometrial doku bulunması nedeniyle ortaya çıkan semptomlar arasında pelvik ağrı, dismenore ve infertilite yer almaktadır.<sup>20</sup> Endometriozis tanısı, ciddi dismenore ve Douglas boşluğunda nodülerite olması halinde hastanın öyküsü ve pelvik muayene ile oldukça net olarak konabilmesine karşın, kesin tanı yöntemi cerrahidir ve aynı seansta endometriotik dokuların ablasyonu ile tedavisi de sağlanmış olur. Ancak, başarılı bir operasyonun ertesinde nüks oranı 12 ay içinde %50 kadar yüksek olabilmektedir.<sup>20,23</sup> Diğer çalışmalar ise ağrı şikayetlerinin laparoskopik cerrahi sonrasında 3 yıl içinde hastaların %7-30'unda nüks ettiğini göstermektedir, ki buna göre cerrahi girişimden sonraki beşinci yılda hastaların %40-50'sinde nüks olacağı tahmin edilmektedir.<sup>24</sup> Bu bulgular, rekürrens oranlarını azaltmak ve ek cerrahi girişimleri önlemek açısından medikal tedavinin önemini vurgulamaktadır.

### İlaç Tedavisinin Dozu ve Zamanlaması

Endometriozis tedavisinde kullanılan LHRH agonistinin dozu kullanılan bileşiğe ve verilmiş yoluna göre farklılık gösterir. Kullanım kolaylığı açısından depo preparatlar tercih edilmelidir (**Tablo 25-1**). Farklı bileşiklerle, uygun dozların uygulanması halinde, etkinlik açısından fark bulunmamıştır.<sup>25</sup>

**Tablo 25-1:** LHRH agonistleri ve antagonistleri

Analog tipi	ilaç	doz
Agonist	Goserelin	3.6 mg/ay; 10.8 mg/3 ay
Agonist	Triptorelin	3.75 mg/ay
Agonist	Löprolid	3.57 mg/ay
Agonist	Buserelin	6.6 mg/2 ay; 9.45 mg/3 ay
Antagonist	Setrorelis	0.25 mg/gün; 3 mg
Antagonist	Setrorelis-pamoat	52 mg
Antagonist	Ganirelis	0.25 mg/gün

LHRH agonistleri depo preparatlar olarak mevcuttur ve hipofizer baskılamayı sağlamak amacıyla 1-3 ay arayla uygulanmaları gerekir. LHRH antagonistleri ise günlük enjeksiyonlar halinde uygulanır. Setrorelaksin birkaç gün hipofizer baskılama sağlayan 3 mg'lık preparatı vardır.

Tedavi başlangıcında, LHRH agonistlerinin gonadotropin ve östradiol düzeylerini geçici olarak arttırmaları nedeniyle endometriozise bağlı semptomlar kötüleşebilir. Bu istenmeyen etki üç şekilde önlenir. Birincisi, tedaviye foliküler faz yerine midluteal fazda başlamaktır.<sup>26,27</sup> Böylece, siklusun bu dönemindeki yüksek progesteron düzeyleri nedeniyle gonadotropinlerin ve dolayısıyla östradiolün artışı önlenir. Bu yaklaşımın bir olumsuz tarafı, tedavi başlangıç zamanının beklenmeyen bir gebelikle çakışma olasılığıdır. İkinci yöntem, LHRH agonist tedavisine başlamadan önce birkaç hafta süreyle progesteron ya da oral kontraseptif kullanılmasıdır.<sup>27</sup> Üçüncüsü ise, agonist tedavisinin ilk haftasında tedaviye bir LHRH antagonistinin eklenmesidir.

### Endometriozisle İlişkili Semptomların Tedavisi

LHRH analogları günümüzde endometriozis tedavisinde en yaygın olarak kullanılan medikal tedavi seçeneklerinden biridir.<sup>24</sup> LHRH agonistlerinin kronik kullanımının medikal menopoza yol açması ve endometrial implantların da östrojene duyarlı olmaları nedeniyle endometriozis tedavisinde başarıyla kullanılabilirler. Endometriozis tedavisinde kullanılan LHRH analogları arasında nafarelin, buserelin, histrelin, goserelin, triptorelin ve löprolid yer almaktadır ve tümü neredeyse eşit etkinliğe sahiptir.<sup>25,28</sup> Son çalışmalar LHRH analoglarının endometriozis lezyonlarına direkt olarak da etki ettiğini düşündürmektedir; ki bu etkilere aşağıda değinilecektir. Hastaların çoğu tedaviye başladıktan sonraki bir ay içinde semptomatik olarak rahatlar. Endometriozisli hastaların tedavisi abdominal ağrının geçmesini ve endometrial implantların azalmasını sağlar. Depo-löprolid ile plaseboyu karşılaştıran bir çalışmada, LHRH agonistinin tedaviye başladıktan 3 ay sonra etki ettiği gösterilmiştir.<sup>29</sup> Plasebo ile karşılaştırıldığında agonist kullanan grupta dismenore, pelvik ağrı ve pelvik hassasiyet anlamlı derecede azalmıştır. Dismenore olan hastaların %33'ünde ve disparonisi olan hastaların %75'inde tedaviden sonraki 12 ayda iyilik hali korunmuş, nonsiklik ağrısı olan hastaların %37'sinde de tedavi sonrası birinci yılda rahatlama devam etmiştir. Karşılaştırmalı ve bir bölümü plasebo kontrollü olan birçok çalışmada, LHRH agonistlerinin danazol, progestinler ve oral kontraseptifler gibi diğer medikal tedavi seçenekleriyle benzer terapötik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (**Tablo 25-2**).<sup>29-39</sup> Özel bir derleme grubu mevcut karşılaştırmalı çalışmaların meta-analizini yapmıştır.<sup>40</sup> Bu meta-analiz için 26 çalışma kriterlere uygun bulunmuştur. Bunlardan 15'i LHRH analoglarını danazol ile karşılaştırmış, 5'i LHRH agonistleriyle birlikte 'add-back' terapi uygulanan ve uygulanmayan iki grubu, 3'ü farklı agonist dozlarını, 1'i LHRH analoglarıyla gestrinonu ve 1'i de oral kontraseptifleri karşılaştırmıştır. Ağrı şikayetlerinde rahatlama ve endometriozis depozitlerinde azalma açısından değişik tedavi şekilleri arasında fark bulunmamıştır. Ancak, yan etki profili her tedavi rejiminde farklıdır. LHRH agonistleriyle tedavide en sık rastlanan olumsuz etkiler sıcak basmaları, uyku bozuklukları, vajinal kuruluk ve libido azalması gibi hipoöstrojenizmle ilişkili semptomlardır.<sup>40</sup> Eklem ağrısı, baş ağrısı ve duyu durum değişiklikleri gibi diğer nonspesifik yan etkiler de görülebilir. LHRH analoglarının majör istenmeyen etkisi tedaviden 3-6 ay sonra hipoöstrojenemiye bağlı olarak ortaya çıkan kemik yoğunluğunda azalmadır ve bu durum tedavi süresini kısıtlamaktadır. LHRH agonist tedavisi sonrası nüks oranı cerrahi tedaviyle benzer olmasına ve endometriozis tanısının hasta öyküsünün ve pelvik muayenesinin tipik olması halinde klinik olarak %90'ın üzerinde pozitif prediktif değer ile konabilmesine karşın, LHRH agonistleri sıklıkla cerrahi girişim öncesinde endometriotik lezyonların büyüklüğünü ve aktivitesini azaltmak amacıyla, sonrasında nüksü önlemek ve geciktirmek amacıyla ve IVF/ET öncesinde gebelik oranlarını arttırmak için kullanılırlar.<sup>21</sup> Ameliyat sonrası nüks oranının yüksek olması nedeniyle, uzun-sürelili medikal tedavi seçenekleri gerekmektedir.

**Tablo 25-2:** Endometriozis tedavisinde LHRH agonistlerinin etkinliğini karşılaştıran prospektif kontrollü çalışmalar

<b>Yazar</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Bileşikler</b>	<b>Çalışma Dizaynı</b>	<b>Süre</b>	<b>Sonuç</b>
Henzl ve ark. 1988 <sup>30</sup>	213	Nafarelinvsdanazol vs	Randomize, plasebo kontrollü, çift kör	6 ay	Tüm tedavi gruplarında iyileşme
Fedele ve ark. 1989 <sup>32</sup>	62	Buserelinvsdanazol	Randomize, plasebo kontrollü	6 ay	İki grupta da ağrıda belirgin azalma
Kennedy ve ark. 1990 <sup>32</sup>	85	Nafarelinvsdanazol	Randomize, çift kör	6 ay	İki grupta da ağrı skorlarında iyileşme
Shaw 1990 <sup>33</sup>	73	Nafarelinvsdanazol	Randomize, plasebo kontrollü	6 ay	İki grupta da ağrı skorlarında iyileşme
Rollandve van der Heijden 1990 <sup>34</sup>	170	Nafarelinvsdanazol	Randomize, çift kör, çift plasebo	6 ay	Ağrı skorları: İki grup arasında fark yok
Dlugi ve ark. 1990 <sup>29</sup>	63	Depo löprolidvsplasebo	Randomize, plasebo kontrollü, çift kör	6 ay	Tedavi grubunda iyileşme
Nafarelin European Endometriosis Trial Group 1992 <sup>35</sup>	263	Nafarelinvsdanazol	Randomize, çift kör, çift plasebo	6 ay	İki grup arasında anlamlı fark yok
Wheeler ve ark. 1992 <sup>36</sup>	253	Depo löprolidvsdanazol	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü	6 ay	Fark yok, iki grupta da iyileşme
Fedele ve ark. 1993 <sup>37</sup>	35	Buserelinvs izlem	Randomize	6 ay	
Rock ve ark. 1993 <sup>38</sup>	315	Zoladexvsdanazol	Randomize, açık	6 ay	Benzer etkinlik
Bergquist 1998 <sup>39</sup>	49	Triptorelinvsplasebo	Plasebo kontrollü, çift kör	6 ay	Agonist 2-3 aylık tedavi sonrası etkili

### **Ek Cerrahi Tedavi**

Cerrahi girişim öncesinde yapılan LHRH agonist tedavisinin, kronik enflamasyonu ve endometriotik lezyonları azaltarak sonuçları olumlu yönde etkileyeceği öne sürülmüştür. Böylece, cerrahi girişimin daha kolay, tam ve daha az tahrip edici olacağı ön görülmektedir. Öte yandan, diğerleri, lezyonların küçülmesi nedeniyle daha az görünür hale geleceklerini, dolayısıyla gözden kaçabileceklerini ve rezidü hastalık kalabileceğini savunmaktadır. Şimdiye kadar LHRH agonistleriyle preoperatif tedaviyi değerlendiren sadece bir randomize çalışma yapılmıştır.<sup>41</sup> Bu çalışmada, ileri evre endometriozisi olan hastaların bir kısmı ameliyat öncesinde 3 ay LHRH agonist tedavisi almış, diğerlerine ise sadece cerrahi tedavi

uygulanmıştır. Cerrahi girişimin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte teknik açıdan daha kolay olduğu saptanmış, ancak semptomatik iyileşme açısından değerlendirme yapılmamıştır.

Postoperatif dönemde LHRH agonistleriyle tedavi, cerrahinin sıklıkla inkomplet olduğu düşünülerek rezidüel hastalığı azaltmak amacıyla önerilmekte ve ameliyatın ardından yapılan medikal tedavinin terapötik yararının olması beklenmektedir. Cerrahi girişim sonrasında LHRH agonist kullanımını değerlendiren 3 randomize, kontrollü çalışmada, 3 aylık tedavinin ağrı kontrolünü artırma açısından etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>42</sup> Ancak, 6 aylık postoperatif tedavinin ağrı skorlarını anlamlı derecede iyileştirdiği ve semptomların nüksünü anlamlı olarak geciktirdiği saptanmıştır.<sup>23,43</sup>

### 'Add-back' Tedavi

LHRH agonistleriyle birlikte 'add-back' tedavi kavramı, semptomatik endometriozis için uzun süreli bir medikal tedavi seçeneği oluşturmak için ortaya konmuştur. Bu konsept, Barbieri'nin endometriotik dokunun stimüle olmadığı ve aynı zamanda sıcak basmaları ve özellikle kemik kaybının kontrol altında tutulabildiği spesifik bir östrojen düzeyinin varlığına dayanan 'eşik östrojen seviyesi teorisi'yle gündeme gelmiştir. Bunun için, tek başına östrojen, tek başına progestin, östrojen artı progestin ve progestin artı bifosfonat olmak üzere, çeşitli steroidal ve non-steroidal ajanlar araştırılmıştır. Bu tedavi rejimlerinin her birinin LHRH agonist tedavisinin olumsuz etkilerini anlamlı derecede azalttığı ya da engellediği gösterilmiştir (**Tablo 25-3**).<sup>44-52</sup> Ancak bu tedavi rejimlerinin bazıları terapötik etkinin azalmasıyla sonuçlanmıştır. Tek başına östrojen, özellikle yüksek dozlarda (günde 1.25 mg konjuge östrojen) kullanıldığında endometriozisle ilişkili semptomların nüksünü tetiklemiştir; bu nedenle 'add-back' tedavi amacıyla kullanılmamalıdır.<sup>48</sup> Diğer tedavi rejimleri ağrı semptomlarını azaltmada eşit etkinlik göstermiştir. Tüm tedavi seçeneklerinin 12 aya kadar kemik yoğunluğunu koruma açısından yeterli güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum takviyesi kemik koruma programının önemli bir parçası olmalıdır. Klinik çalışmalarda değerlendirilen 'add-back' tedavi rejimlerinin süresi 12 ay ile sınırlı olduğundan, uzun süreli tedavi uygulanması halinde kemik yoğunluğu ölçümleri senede bir tekrarlanmalıdır.

**Tablo 25-3:** Endometriozis tedavisinde LHRH agonistleri ve 'add-back' tedavi: Karşılaştırmalı çalışmalar

Yazar	Hasta sayısı	Çalışma Dizayını	Agonist	'Add-back'	Süre	Sonuç
Surrey ve Judd 1992 <sup>44</sup>	20	Prospektif, randomize, maskelenmiş	Löprolid	Noretindron 5 mg/10 mg	24 hafta	Noretindron grubunda daha az kemik mineral yoğunluğu (KMY) değişikliği ve menopozal semptomlar, ağrı etkinliği benzer
Surrey ve ark. 1995 <sup>45</sup>	37	Prospektif, randomize, açık	Löprolid	Noretindron 2.5 ya da 10 mg Etidronat 14 gün/ay vs tedavisiz	48 hafta	Ağrı etkinliği benzer, tedavi grubunda KMY korundu
Mukherjee ve ark. 1996 <sup>46</sup>	26	Prospektif, randomize, kör	Löprolid	Etidronat 400 mg/14 gün 2 ayda bir	6 ay	Sadece tedavi grubunda KMY korundu
Moghissi ve ark. 1998 <sup>47</sup>	306	Prospektif, plasebo kontrollü, agonist için açık, HRT için kör	Goserelin	KEE 0.3 ya da 0.625 mg MPA 5 mg	24 hafta	Benzer ağrı etkinliği, HRT gruplarında daha az kemik kaybı ve menopozal semptomlar
Hornstein ve ark. 1998 <sup>48</sup>	201	Prospektif, randomize, çift kör	Löprolid	Noretindron 5 mg + Plasebo ya da KEE 0.625 ya da 1.25 mg	1 yıl	1.25 mg KEE grubunda ağrı nüksü, tüm 'add-back' gruplarında KMY korundu
Franke ve ark. 2000 <sup>49</sup>	41	Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü	Goserelin	Plasebo ya da östradiol 2 mg/noretisteron asetat 1 mg	24 hafta	Benzer etkinlik, 'add-back' grubunda KMY ve menopoz semptomlarında azalma
Pierce ve ark. 2000 <sup>50</sup>	45	Prospektif, randomize, uzun dönem takip	Goserelin	Plasebo ya da östradiol 2 mg/noretisteron asetat 1 mg	2 yıl aktif tedavi, 6 yıl takip	Benzer etkinlik, iki grupta da KMY daha az ve 5 yılda tam düzelme yok
Surrey ve Hornstein 2002 <sup>51</sup>	123	Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü	Löprolid	Plasebo ya da noretindron 5 mg + KEE 0.625 ya da 1.25 mg	12 ay tedavi, 2 yıl takip	Benzer etkinlik, 'add-back' gruplarında KMY korundu
Fernandez ve ark. 2004 <sup>52</sup>	78	Randomize, çift kör, plasebo kontrollü	Löprolid	Promegeston 0.5 mg + plasebo ya da östradiol 2 mg + promegeston 0.5 mg	1 yıl	Benzer etkinlik, 'add-back' gruplarında KMY korundu

## Endometriomalar

LHRH agonistleri endometriozisle ilişkili semptomları etkin olarak kontrol altına almakla birlikte, endometriomaların rezolüsyonunu sağlayamamışlardır. Olguların yaklaşık %50'sinde küçük endometriomaların hacimlerinin %50'nin üzerinde azaldığı gözlemlenmiş; bunun yanı sıra Batioğlu ve ark. LHRH agonistleriyle 3 santimden büyük endometriomaların sadece %18'inin rezolüsyonunun sağlanabildiğini göstermişlerdir.<sup>53</sup> Ayrıca, endometriomaların LHRH agonistleriyle preoperatif tedavisine ilişkin henüz kanıt yoktur.<sup>54</sup>

## İnfertilite

Endometriozisin herhangi bir evresinde over fonksiyonlarının hormonal baskılanmasının fertilitiyi arttırmada etkili olmadığı gösterilmiştir ve IVF ile kombine edilmediği sürece bu endikasyonla kullanılmamalıdır.<sup>55</sup>

Randomize olmayan 22 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, IVF yapılan endometriozisli hastaların gebelik oranlarının tubal faktör nedeniyle IVF yapılan hastalarından düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>56</sup> Bu durumun büyük olasılıkla endometriozisin oosit kalitesine henüz tam olarak aydınlatılmamış olan etkisinden kaynakladığı düşünülmektedir. Çalışmaların çoğunda, endometriozisi olan infertil hastalarda, foliküler çevredeki değişiklikler nedeniyle ortaya çıkan düşük oosit kalitesinin, fertilizasyon ve implantasyon oranlarının, dolayısıyla gebelik oranlarının düşmesinde majör rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>57-61</sup> Bu bulgular, donör oositleriyle yapılan siklularda gebelik oranlarının kontrol grubu ve endometriozisli alıcılar arasında benzer olmasıyla teyit edilmiştir. Ancak, donör oositlerinin endometriozisli hastalardan alınması halinde implantasyon ve gebelik oranları düşük bulunmuştur.<sup>62-64</sup>

Sonuç itibariyle, IVF yapılan endometriozisli hastalarda ART öncesi uzun dönem LHRH agonist kullanımının gebelik ve implantasyon oranlarını artırıp arttırmayacağı araştırılmıştır. Şimdiye kadar endometriozisi olan infertil hastalarda uzun süreli LHRH agonist kullanımının etkilerini değerlendiren birkaç çalışma yapılmıştır.<sup>65,66-71</sup> Salam ve arkadaşları<sup>72</sup> prospektif randomize üç çalışmanın sonuçlarını bir meta-analizde toparlamışlardır. Bu üç çalışmanın sonuçları birleştirildiğinde, klinik gebelik oranları LHRH agonist kullanan grupta 53/88, kullanmayan grupta ise 25/77 olarak bulunmuştur. Gebelik oranları LHRH agonist kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir (OR:4.28; 95% CI 2.00-9.15). Bu meta-analizde, endometriozisli hastalarda, ART öncesinde 3-6 ay süreyle LHRH agonist kullanımının klinik gebelik oranlarını en az 4 kat arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca, uzun süreli LHRH agonist tedavisi sonrasında stimülasyon için kullanılan gonadotropin dozu değişmemesine karşın elde edilen oosit sayısının daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>71</sup> Sonuç olarak, endometriozisli hastalarda IVF öncesinde 3-6 ay süreyle LHRH agonist kullanımını destekleyen sağlam kanıtlar mevcuttur.

## Endometriotik Dokuya Direkt Etkiler

LHRH agonistlerinin overdeki steroidogeneze ve endokrin etkilerine bağlı olarak endometriozis implantlarının büyümesine direkt etkilerinin olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Son yapılan in vitro çalışmalarda, LHRH agonistlerinin tedavi edilmemiş endometriozisi olan hastaların ektopik endometrium örneklerinde apoptozisi indüklediği ve interlökin 1 beta ve vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF) gibi promotöjen sitokinleri azalttığı gösterilmiştir.<sup>73,74</sup> Diğer veriler VEGF'nin endometriozisin devamlılığında yer aldığını, IL-1 aracılı immünolojik mekanizmaların büyüme faktörü olarak rol oynayabileceğini ve aynı zamanda ektopik endometriyumda apoptozisi engelleyebileceğini düşündürmektedir.<sup>74,75</sup> Ayrıca, ektopik endometrial hücrelerde LHRH reseptörleri saptanmıştır.<sup>76</sup> Buna göre, LHRH endometriotik doku için bir büyüme faktörü olabilir -ki bu fenomen diğer tümörler için tanımlanmıştır<sup>77</sup> - ve in vitro LHRH agonist uygulanmasıyla hücre büyümesi inhibe edilebilir.<sup>77</sup> Iwabe ve ark. LHRH agonistlerinin endometrioması olan hastalarda serum interlökin-6 konsantrasyonlarını düşürebildiğini göstermişlerdir.<sup>78</sup> Ek olarak, LHRH agonist tedavisiyle endometriomalarda beta-östrojen reseptöründen ziyade, alfa-östrojen



reseptör miktarının azaldığı gösterilmiştir.<sup>79</sup> Sonuç olarak, LHRH agonistleri endokrin gonadal aksı etkileyerek hipoöstrojenik ortam oluşturmanın yanısıra direkt olarak endometriotik dokuda büyümeyi inhibe edici etki göstermektedir.

### **Endometriozis Tedavisinde LHRH Antagonistleri**

Endometriozis için, cerrahi tedavi sonrasında nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle uzun süreli medikal tedavi arzu edilmektedir. Yukarıda bahsedildiği gibi, endometriotik lezyonların büyümeleri için göreceli yüksek östrojen düzeylerine (>40 pg/ml) ihtiyacı olduğu öne sürülmüştür.<sup>9,66</sup>

LHRH antagonistleri doza bağlı reseptör blokajı yaparak etki ederler. Bu nedenle, östradiol düzeylerinin belirli bir seviyede baskılanması mümkün olabilir ve böylece hormon replasman tedavisine ihtiyaç kalmayabilir. LHRH antagonistlerinin infertilite tedavisinde kullanılan mevcut formları günlük ya da üç günde bir uygulama gerektirir. Şimdiye kadar, endometriozis tedavisinde LHRH antagonist kullanımını değerlendiren sadece iki çalışma yayınlanmıştır. Küpker ve ark. endometriozise bağlı ağrı şikayeti olan 15 hastaya 8 hafta boyunca haftada bir 3 mg setoreliks vermişlerdir. Serum östradiol düzeyleri tedavi süresince 50 pg/ml civarında seyretmiş ve östrojen yoksunluk semptomları gözlenmemiştir.<sup>80</sup> Tedavi süresince tüm hastalar semptomsuz kalmışlardır.<sup>80</sup> Ardından yapılan laparoskopide vakaların %60'ında endometriozisimplantlarında anlamlı regresyon görülmüştür. Bu verilere dayanılarak, orta-ağır derecede şikayetleri olan ve endometriozis tanısı laparoskopiyile kanıtlanmış olan 60 hastada, setoreliks ile doz bulma çalışması yapılmıştır.<sup>81</sup> Bu hastalara 8 hafta süreyle haftada bir ya da iki haftada bir 5 ve 10 mg setoreliks verilmiştir. Tüm hastalarda tedavinin dördüncü haftası itibariyle endometriozisle ilişkili semptomlarda hızlı bir azalma görülmüş ve bu etki ağrı ve dismenore skorlarıyla değerlendirildiğinde 16 hafta sürmüştür. Çalışmada ilaç iyi tolere edilmiş ve hipoöstrojenik semptomlar gözlenmemiştir. LHRH antagonistleriyle uzun süreli ve aralıklı tedavi, başlangıçta 'flare-up' etkisinin olmaması nedeniyle, endometriozis tedavisi için yeni bir seçenek olabilir. Antagonist östrojen düzeylerini kastrasyon seviyesine kadar baskılamayacak dozlarda verilebilir ve tekrar semptomlar ortaya çıktığında yeni bir tedavi siklusuna başlanabilir. LHRH antagonistlerinin depo preparatlarının ya da oral kullanıma uygun peptid olmayan formlarının geliştirilmesi bu tedavi şekli açısından avantaj sağlayabilir.

Yapılan son bir çalışmada, LHRH antagonistlerinin terapötik etkinliğine endometriotik doku üzerindeki direkt proapoptotik etkilerinin de katkıda bulunabileceği gösterilmiştir çünkü hem LHRH agonisti olan löprolid hem de antagonist olan antide endometriozisli hastalardan elde edilen endometrial epitelyal hücre kültürlerinde apoptozisi indüklemiştir. Aynı zamanda pro-apoptotik proteinler olan Bax ve FasL ekspresyonunda artış, anti-apoptotik protein Bcl-2'de ise azalma gözlenmiştir.<sup>82</sup>

### **Endometriozis Tedavisinde üyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon (GHRH) Antagonistleri**

Son zamanlarda yapılan bir yayın büyüme hormonu ve splicevariant (SV-1) reseptörünün endometriozis ya da endometriozis gelişiminde rol oynayabileceğini göstermiştir. Sonuç olarak, GHRH antagonist analoglarının tek başına ya da LHRH analoglarıyla birlikte endometriozis tedavisinde yer alması mümkündür.<sup>83</sup>

### **Sonuç**

LHRH agonistleriyle tedavi kanıtlanmış endometriozisi olan kadınların %80-90'ında ağrı kontrolü sağlamaktadır. Ancak, tedavi bitiminde semptomlar tekrar ortaya çıkmaktadır. Cerrahi girişim sonrasında adjuvan tedavi olarak 6 ay süreyle LHRH agonist kullanımının ağrısız süreyi uzattığı gösterilmiştir. Tedaviye 'add-back' tedavi eklenmesi LHRH agonistlerinin etkisini azaltmamanın yanında kemik kaybını önlemekte ve hipoöstrojenizm semptomlarını hafifletmektedir. Bu nedenle, 'add-back' tedaviyle birlikte LHRH agonistleri endometriozisle ilişkili ağrının giderilmesinde birinci seçenek tedavi olmalıdır. Endometriozisli hastalarda IVF planlanması halinde, stimülasyon öncesinde 3-6 ay süreyle LHRH agonisti verilmelidir çünkü bu tedavi şekliyle gebelik oranları anlamlı olarak daha yüksektir.

LHRH antagonistları, etkilerinin hemen başlaması ve 'flare-up' etkilerinin olmaması nedeniyle endometriozis tedavisinde üzerinde daha fazla düşünmeye değerdir. Daha da önemlisi, uygun antagonist dozlarıyla östrojen düzeyleri titre edilebilir ve 'add-back' tedavi olmaksızın uzun süreli tedavi mümkün olabilir.

## Kaynaklar

1. Matsuo H, Baba Y, Nair RM, Arimura A, Schally AV. Structure of the porcine LH- and FSH-releasing hormone. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 43:1334-39.
2. Matsuo H, Arimura A, Nair RM, Schally AV. Synthesis of the porcine LH- and FSH-releasing hormone by the solid-phase method. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 45:822-27.
3. Schally AV, Arimura A, Baba Y, Nair RM, Matsuo H, Redding TW, Debeljuk L. Isolation and properties of the FSH and LH-releasing hormone. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 43:393-99.
4. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ, Matsuo H, Baba Y, Redding TW, Nair RM, Debeljuk L, White WF. Gonadotropin-releasing hormone: one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle-stimulating hormones. *Science* 1971; 173:1036-38.
5. Schally AV, Kastin AJ, Arimura A. Hypothalamic follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH)-regulating hormone: structure, physiology, and clinical studies. *Fertil Steril* 1971; 22:703-21.
6. Schally AV. Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland. *Science* 1978; 202:18-28.
7. Reissmann T, Diedrich K, Comaru-Schally AM, Schally AV. Introduction of LHRH-antagonists into the treatment of gynaecological disorders. *Hum Reprod* 1994; 9:769.
8. Schally AV. LH-RH analogues: I. Their impact on reproductive medicine. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13:401-09.
9. Reissmann T, Schally AV, Bouchard P, Riethmiiller H, Engel J. The LHRH antagonist cetrorelix: a review. *Hum Reprod Update* 2000; 6:322-31.
10. Kastin AJ, Schally AV, Gual C, Midgley AR, Jr., Bowers CY, Gomez-Perez F. Administration of LH-releasing hormone to selected subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 108:177-82.
11. Clayton RN, Catt KJ. Gonadotropin-releasing hormone receptors: characterization, physiological regulation, and relationship to reproductive function. *Endocr Rev* 1981; 2:186-209.
12. White RB, Eisen JA, Kasten TL, Fernald RD. Second gene for gonadotropin-releasing hormone in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:305-09.
13. Millar R. GnRH II and type II GnRH receptors. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14:35-43.
14. Enamoto M ED, Kawashima S, Park MK. Human type II receptor: mediates effects of GnRH on cell proliferation. *Zoological Science* 2004; 21:763-70.
15. Maudsley S, Davidson L, Pawson AJ, Chan R, de Maturana RL, Millar RP. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonists promote proapoptotic signaling in peripheral reproductive tumor cells by activating a G $\alpha$  coupling state of the type I GnRH receptor. *Cancer Res* 2004; 64: 7533-44.
16. Schally AV, Comaru-Schally AM, Nagy A, Kovacs M, Szepeshazi K, Plonowski A, Varga JL, Halmos G. Hypothalamic hormones and cancer. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22:248-91.
17. Bradbeer JN, Lindsay PC, Reeve J. Fluctuation of mineral apposition rate at individual bone-remodeling sites in human iliac cancellous bone: independent correlations with osteoid width and osteoblastic alkaline phosphatase activity. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1679-86.
18. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167:1670-74.
19. Emons G, Schally AV. The use of luteinizing hormone releasing hormone agonists and antagonists in gynaecological cancers. *Hum Reprod* 1994; 9:1364-79.
20. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12:179-89.
21. Tavmergen E, Ulukus M, Goker EN. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogues before IVF in women with endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007; 19:284-88.
22. Cheewadhanaraks S, Peeyanjarassri K, Dhanaworavibul K, Liabsuetrakul T. Positive predictive value of clinical diagnosis of endometriosis. *J Med Assoc Thai* 2004; 87: 740-44.
23. Hornstein MD, Hemmings R, Yuzpe AA, Heinrichs WL. Use of nafarelin versus placebo after reductive laparoscopic surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68: 860-64.
24. Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:229-39.
25. Filicori M. Gonadotrophin-releasing hormone agonists. A guide to use and selection. *Drugs* 1994; 48:41-58.
26. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril* 1988; 50:400-02.
27. Olive DL. Optimizing gonadotropin-releasing hormone agonist therapy in women with endometriosis. *Treat Endocrinol* 2004; 3:83-89.
28. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001; 61:1735-50.
29. Dlugi AM, Miller JD, Knittle J. Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril* 1990; 54:419-27.
30. Henzl MR, Corson SL, Moghissi K, Buttram VC, Bergqvist C, Jacobson J. Administration of nasal nafarelin as compared with oral danazol for endometriosis. A multicenter double-blind comparative clinical trial. *N Engl J Med* 1988; 318:485-89.

31. Fedele L, Bianchi S, Arcaini L, Vercellini P, Candiani GB. Buserelin versus danazol in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:871-76.
32. Kennedy SH, Williams IA, Brodribb J, Barlow DH, Shaw RW. A comparison of nafarelin acetate and danazol in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1990; 53:998-1003.
33. Shaw RW. Nafarelin in the treatment of pelvic pain caused by endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:574-76.
34. Rolland R, van der Heijden PF. Nafarelin versus danazol in the treatment of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:586-88.
35. Nafarelin for endometriosis: a large-scale, danazol-controlled trial of efficacy and safety, with 1-year follow-up. The Nafarelin European Endometriosis Trial Group (NEET). *Fertil Steril* 1992; 57:514-22.
36. Wheeler JM, Knittle JD, Miller JD. Depot leuprolide versus danazol in treatment of women with symptomatic endometriosis. I. Efficacy results. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1367-71.
37. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Franchi D. Buserelin acetate in the treatment of pelvic pain associated with minimal and mild endometriosis: a controlled study. *Fertil Steril* 1993; 59:516-21.
38. Rock JA, Truglia JA, Caplan RJ. Zoladex (goserelin acetate implant) in the treatment of endometriosis: a randomized comparison with danazol. The Zoladex Endometriosis Study Group. *Obstet Gynecol* 1993; 82:198-205.
39. Bergqvist A, Bergh T, Hogstrom L, Mattsson S, Nordenskjold F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:702-08.
40. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000346.
41. Audebert A, Descamps P, Marret H, Ory-Lavallee L, Bailleul F, Hamamah S. Pre- or post-operative medical treatment with nafarelin in stage III-IV endometriosis: a French multicenter study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79:145-48.
42. Parazzini F, Fedele L, Busacca M, Falsetti L, Pellegrini S, Venturini PL, Stella M. Postsurgical medical treatment of advanced endometriosis: results of a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1205-07.
43. Vercellini P, Crosignani PG, Fadini R, Radici E, Belloni C, Sismondi P. A gonadotrophin-releasing hormone agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:672-77.
44. Surrey ES, Judd HL. Reduction of vasomotor symptoms and bone mineral density loss with combined norethindrone and long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist therapy of symptomatic endometriosis: a prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:558-63.
45. Surrey ES, Voigt B, Fourmet N, Judd HL. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of symptomatic endometriosis: the role of cyclic sodium etidronate and low-dose norethindrone "add-back" therapy. *Fertil Steril* 1995; 63:747-55.
46. Mukherjee T, Barad D, Turk R, Freeman R. A randomized, placebo-controlled study on the effect of cyclic intermittent etidronate therapy on the bone mineral density changes associated with six months of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:105-109.
47. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:1056-62.
48. Hornstein MD, Surrey ES, Weisberg GW, Casino LA. Leuprolide acetate depot and hormonal add-back in endometriosis: a 12-month study. *Lupron Add-Back Study Group. Obstet Gynecol* 1998; 91:16-24.
49. Franke HR, van de Weijer PH, Pennings TM, van der Mooren MJ. Gonadotropin-releasing hormone agonist plus "add-back" hormone replacement therapy for treatment of endometriosis: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Fertil Steril* 2000; 74:534-39.
50. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000; 74:964-68.
51. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99:709-19.
52. Fernandez H, Lucas C, Hedon B, Meyer JL, Mayenga JM, Roux C. One year comparison between two add-back therapies in patients treated with a GnRH agonist for symptomatic endometriosis: a randomized double-blind trial. *Hum Reprod* 2004; 19:1465-71.
53. Batioglu S, Celikkanat H, Ugur M, Mollamahmutoglu L, Yesilyurt H, Kundakci M. The use of GnRH agonists in the treatment of endometriomas with or without drainage. *J Pak Med Assoc* 1996; 46:30-32.
54. Muzii L, Marana R, Caruana P, Mancuso S. The impact of preoperative gonadotropin-releasing hormone agonist treatment on laparoscopic excision of ovarian endometriotic cysts. *Fertil Steril* 1996; 65:1235-37.
55. Olive DL, Pritts EA. Treatment of endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345:266-75.
56. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002; 77:1148-55.
57. Akande AV, Asselin J, Keay SD, Cahill DJ, Muttukrishna S, Groome NP, Wardle PG. Inhibin A, inhibin B and activin A in follicular fluid of infertile women with tubal damage, unexplained infertility and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43:61-69.
58. Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simon C. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertil Steril* 1998; 70: 425-31.
59. Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA, Talbot WM, Mears J, Wardle PG, Hull MG. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:426-29.
60. Carlberg M, Nejaty J, Froya B, Guan Y, Soder O, Bergqvist A. Elevated expression of tumour necrosis factor alpha in cultured granulosa cells from women with endometriosis. *Hum Reprod* 2000; 15:1250-55.

61. Morita Y, Kojima T, Takeda S, Kinoshita K, Sakamoto S, Baba K, Itoyama S. Effects of buserelin presurgical treatment on vascularity in the sub-serosal interstitial tissue of the uterus and operative blood loss at hysterectomy in women with uterine leiomyoma and adenomyosis. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1991; 43:197-204.
62. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod* 1994; 9:725-29.
63. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14:152-56.
64. Pellicer A, Navarro J, Bosch E, Garrido N, Garcia-Velasco JA, Remohi J, Simon C. Endometrial quality in infertile women with endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 943:122-30.
65. Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:812-17.
66. Nakamura K, Oosawa M, Kondou I, Inagaki S, Shibata H, Narita O, Suganuma N, Tomoda Y. Menotropin stimulation after prolonged gonadotropin releasing hormone agonist pretreatment for *in vitro* fertilization in patients with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9:113-17.
67. Dicker D, Goldman GA, Ashkenazi J, Feldberg D, Voliovitz I, Goldman JA. The value of pre-treatment with gonadotrophin releasing hormone (GnRH) analogue in IVF-ET therapy of severe endometriosis. *Hum Reprod* 1990; 5:418-20.
68. Dicker D, Goldman JA, Levy T, Feldberg D, Ashkenazi J. The impact of long-term gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on preclinical abortions in patients with severe endometriosis undergoing *in vitro* fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57:597-600.
69. Parmar H, Nicoll J, Stockdale A, Cassoni A, Phillips RH, Lightman SL, Schally AV. Advanced ovarian carcinoma: response to the agonist D-Trp-6-LHRH. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1341-42.
70. Ruiz-Velasco V, Allende S. Goserelin followed by assisted reproduction: results in infertile women with endometriosis. *Int J Fertil Womens Med* 1998; 43:18-23.
71. Surrey ES, Silverberg KM, Surrey MW, Schoolcraft WB. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of *in vitro* fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 78:699-704.
72. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before *in vitro* fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004635.
73. Meresman GF, Bilotas M, Buquet RA, Baranao RI, Sueldo C, Tesone M. Gonadotropin-releasing hormone agonist induces apoptosis and reduces cell proliferation in eutopic endometrial cultures from women with endometriosis. *Fertil Steril* 80 Suppl 2003; 2:702-07.
74. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C, Baranao RI. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2003; 18:1767-71.
75. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13:1686-90.
76. Borroni R, Di Blasio AM, Gaffuri B, Santorsola R, Busacca M, Viganò P, Vignali M. Expression of GnRH receptor gene in human ectopic endometrial cells and inhibition of their proliferation by leuprolide acetate. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 159:37-43.
77. Engel JB, Schally AV. Drug Insight: clinical use of agonists and antagonists of luteinizing-hormone-releasing hormone. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:157-67.
78. Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y, Iba Y, Horie S, Mitsunari M, Terakawa N. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriomas. *Fertil Steril* 2003; 80:300-304.
79. Matsuzaki S, Uehara S, Murakami T, Fujiwara J, Funato T, Okamura K. Quantitative analysis of estrogen receptor alpha and beta messenger ribonucleic acid levels in normal endometrium and ovarian endometriotic cysts using a real-time reverse transcription-polymerase chain reaction assay. *Fertil Steril* 2000; 74:753-59.
80. Kupker W, Felberbaum RE, Krapp M, Schill T, Malik E, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in the treatment of endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2002; 5:12-16.
81. Donnez JP, O. Barukov A. Dose-finding study of the LHRH antagonist cetrorelix, given over a period of 8 weeks, in the treatment of endometriosis. *Evidence Based Obstet Gynecol* 2004; 6.
82. Bilotas M, Baranao RI, Buquet R, Sueldo C, Tesone M, Meresman G. Effect of GnRH analogues on apoptosis and expression of Bcl-2, Bax, Fas and FasL proteins in endometrial epithelial cell cultures from patients with endometriosis and controls. *Hum Reprod* 2007; 22: 644-53.
83. Fu L, Osuga Y, Yano T, Takemura Y, Morimoto C, Hirota Y, Schally AV, Taketani Y. Expression and possible implication of growth hormone-releasing hormone receptor splice variant 1 in endometriosis. *Fertil Steril* 2009.

# Bölüm 26

## Endometriozis Hastalarında Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon

Çeviri: İlknur Çitil, Engin Oral

### GİRİŞ

Endometriozis ve infertilite arasındaki ilişkiye yönelik detaylı tartışma bu bölümün amacı dışındadır ve kitabın başka bölümlerinde geniş bir şekilde tartışılacaktır. Ancak peritoneal çevrede etkili olan değişik mekanizmalar, bozulmuş pelvik anatomi, değişmiş immun fonksiyon, baskılanmış endometrial reseptivite, bozulmuş follikülogenez, artmış oksidatif stres gibi faktörlerden olası nedenler olarak şüphelenilmektedir.(1-3) Tüm bu faktörlerin, tubanın yumurtayı almasında, ovulasyonda, oosit kalitesinde, fertilizasyonda ve implantasyonda olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir.

Bu bölümde endometriozisten etkilenmiş hastalarda kontrollü overyan hiperstimülasyon (KOH) tedavilerinin zamanlanmış cinsellik, intrauterin inseminasyon ve in vitro fertilizasyondaki göreceli sonuçları tartışılacaktır. ( tablo 26-1)

**Tablo 26-1:** Kontrollü Ovaryan Hiperstimülasyon ve Endometriozis İlişkili İnfertilite:

Tedavi Seçenekleri
1. Bekle-gör yaklaşımı
2. Klomifen Sitrat ± IUI
3. Aromataz inhibitörleri ±Gonadotropinler ±IUI
4. Gonadotropinler ±IUI
5. KOH öncesi cerrahi müdahale
6. ART
7. Medikal supresyon ve sonrasında ART

İnfertiliteye sebep olabilecek azalmış over rezervi, tubal oklüzyon, sperm fonksiyon anormallikleri gibi diğer nedenlerin detaylıca değerlendirilmesi tamamlanmadan bir tedavi planı formüle edilmemelidir. Tedavi seçeneklerine başvurmadan önce, hastanın tedavisiz gebe kalma olasılığını da değerlendirmek gerekir. Bu tabii ki, direkt olarak hastalığın neden olduğu mekanik bozulmanın derecesi ile ilişkilidir. Beklendiği üzere anatomik hasarın olduğu ileri evre hastalıkta, gebelik olasılığı en optimal koşullarda dahi sınırlıdır.( 4) Sonuçlar hastalığın daha az ciddi olduğu olgularda yüreklendiricidir. Berube ve arkadaşları çok merkezli prospektif bir kohort çalışmada, bekle-gör yaklaşımıyla yönetilen 168 endometriozis vakasını değerlendirdiler.(5) Tanısal laporoskopi işleminden sonra 36. haftaya ulaşan kümülatif gebelik olasılığı endometriozisli infertil kadınlarda %18,2 iken, endometrioz olmayan infertil olgularda %23.7 idi ( RR 0.77;%95 CI:0.52-1.15). Hammond ve arkadaşlarının donör IUI işlemi yapılan 226 kadını araştıran çalışmalarında, endometriozisli kadınlarda infertilitesi olmayan kadınlara kıyasla

anlamli düşük aylık fekundite oranı gözlemlendi ( 0.04 vs 0.2;  $p<0.05$ ) (6) Bryd ve arkadaşları, uyarılmamış sikluslarda IUI yapılan kadınlardaki gebelik oranı ile servikal veya erkek faktörü nedeni ile IUI yapılan olgulardaki gebelik oranı arasında fark olmadığını bildirdiler.(7) Akande ve arkadaşları 192 çifti laporoskopi sonrasında 3 yıl takip ettiler; hafif endometriozis olgularında, açıklanamayan infertilite hastalarına kıyasla belirgin düşük gebelik oranı gözlemlenildi ( %35 vs %55;  $p<0.05$ ). (8) Laporoskopi ile tanısı konmuş benzer ciddiyette endometriozisi olan kadınları araştıran başka bir araştırmada, bekle-gör yaklaşımıyla yönetilen 43 kadında 24 ayın sonunda kümülatif gebelik oranı %20.9 ve 20. haftadan sonra gebeliğin devam etme olasılığı %16.2 idi. ( 9) Dolayısıyla, genç, anatomik distorsiyonu olmayan ve diğer tüm değerlendirilmesi normal olan özel bir hasta alt grubunda bekle-gör yaklaşımı kesinlikle düşünülebilir.

#### **KOH: Klomifen ve Aromataz İnhibitörleri**

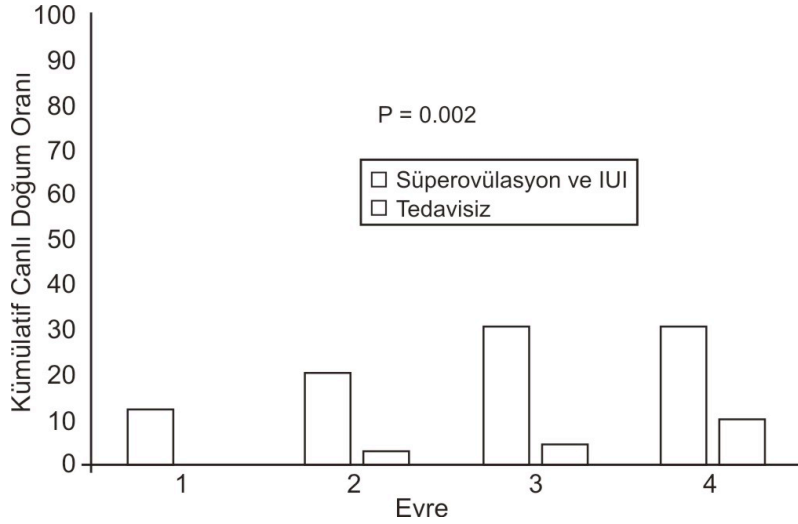
Klomifen sitrat, açıklanamayan infertilite olgularında IUI ile veya IUI olmaksızın başarı ile kullanılmaktadır. (10-14) Özellikle cerrahi tedavi yapılmamış endometriozis hastalarında klomifen kullanımını araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Simpson ve arkadaşları klomifen kullanan ve cinsel ilişki yaşayan bir grup endometriozis hastasının sonuçlarını incelediler ve tedavi edilmemiş kontrol grubuna kıyasla artmış gebelik olasılığı olduğunu bildirdiler (OR 2.9; 95% CI:1.2-7). (15) Dickey ve arkadaşlarının 849 hastada uygulanan 1974 klomifen sitrat +IUI siklusunu inceleyen prospektif çalışmasında, kontrol grubu ile kıyaslandığında tubal adezyon olsun veya olmasın endometriozis varlığının, gebelik olasılığını anlamlı ölçüde azalttığı gösterildi (sırası ile  $p=0.013$  ve  $p<0.0005$ ). (11) Takip eden ve örneklem büyüklüğünün 3381 CC+IUI siklusuna çıkarıldığı bir çalışmada, araştırmacılar 4 siklus sonrasında kümülatif gebelik oranının %34 olduğunu, ovulatuvar disfonksiyon grubunda ise %46 olduğunu bildirdiler. (13)

Aromataz inhibitörlerinin klomifen sitrata alternatif olabileceği öne sürüldü. Bu ajanlar klomifende bildirildiği üzere endometrium üzerinde herhangi bir olumsuz etki göstermeden foliküler gelişimini uyarmaktadır. Bedaiwy ve arkadaşları, sadece FSH ile IUI yapılan veya aromataz inhibitörü olan letrozol ile beraber IUI yapılan 872 siklusa oluşan büyük bir retrospektif seride, endometriozis hastalarına ait 31 siklusun sonuçlarını incelediler (16). Aromataz inhibitörlerinin kullanımı ile benzer gebelik oranlarının daha düşük maliyet ile elde edildiğini gözlemlenildi. Bu ajanların, bu indikasyon için kullanımı konusunda A.B.D Gıda ve İlaç İdaresi'nin (Food and Drug Administration - FDA) onayı olmadığı unutulmamalıdır.

#### **KOH: Gonadotropinler**

Farklı gonadotropin preparatları açıklanamayan infertilite vakalarında IUI sikluslarında gebelik elde etmek için başarı ile kullanıldı. (17) İki prospektif randomize çalışmada, spesifik olarak minimal veya hafif endometriozisi olan hastalarda infertilite tedavisinde gonadotropin kullanımı araştırıldı. Fedele ve arkadaşları hafif ve orta dereceli endometriozis olan 49 kadını, yeterli hipofiz gonadotropin down-regülasyonunu sağlamak için GnRH analog uygulamasının ardından 3 siklus hMG ile süperovulasyon siklusu ve 6 siklus bekle-gör yaklaşımı olacak şekilde randomize etti. (18) Gonadotropinler ile tedavi edilen grupta aylık fekundite oranı anlamlı derecede yükseldi. (0.15% vs 0.045 %,  $p<0.05$ )

Tummon ve arkadaşları 311 siklusun yapıldığı 103 çiftten oluşan benzer bir hasta grubunu değerlendirdiler ve hastaları 4 siklus üriner FSH ile süperovulasyon + IUI ve bekle-gör yaklaşımı olacak şekilde randomize ettiler.(19) Canlı doğum oranı, süperovulasyon sonrasında anlamlı daha yüksekti.( %11 vs %7 veya 5.6; %95 CI:1.8-17.4) ( figür 26-1) Diğer araştırmacılar gonadotropin/IUI sikluslarında, endometriozis varlığının, açıklanamayan infertilite, ovulatuvar bozukluklar ve servikal faktöre bağlı infertilite vakaları ile karşılaştırdıklarında, konsepsiyon olasılığını etkilemediğini gösterdiler. (20) İlginç şekilde, Cahill ve arkadaşları endometriozisli kadınlarda granuloza hücrelerinin, tubal hasar olan olgulardaki kadınlara kıyasla eksojen LH'a daha az duyarlı olduğunu bildirdiler. (21)



**Şekil 26-1:** Ganadotropinler ile KOH ve IUI yapılmış ve bekle-gör yaklaşımı uygulanan endometriozis hastalarında kümülatif canlı doğum oranı. (Tuman et al, ref 19.)

Bazı retrospektif çalışmalarda bu yaklaşım detaylıca değerlendirildi. Chaffkin ve arkadaşları farklı nedenlerle infertilitesi olan hMG ile tedavi edilmiş ( IUI'lı veya IUI'sız) hastalarda aylık fekundite oranının kıyaslamalı analizini yaptılar. (22) Aylık fekundite oranı, IUI yapılan endometriozis hastalarında %12.85, IUI yapılmayan endometriozis hastalarında %6.6 idi ve bu sonuç KOH yapılan olgularda IUI'n olumlu etkilerini düşündürmekteydi. Isaksson ve arkadaşları endometriozis hastalarında gonadotropinler ile gebelik oranının %18,7 olduğunu ve bu oranın açıklanamayan infertilite hastalarındaki % 27.7 ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlılık olmadığını bildirdiler. (23) Başka bir araştırmacı grup hMG ile stimüle edilen ve IUI yapılan endometriozis hastalarında aylık fekundite oranının 0.17 iken açıklanamayan infertilite olgularında bu değer 0.19 olduğunu gösterdiler. (24)

Öte yandan diğer araştırmacılar 3 siklus klomifen sitrat veya gonadotropinler ile KOH + IUI yapılan hafif endometriozisli olgularda, gebelik ve aylık fekundite oranı (0.13) anlamında, stimüle edilmeden sadece IUI yapılan ovulatuvar grup (0.14) arasında farklılık olmadığını gösterdiler.(25) Bu çalışmanın sonucu IUI'n ilaç uygulanmasının etkisi dikkate alınmadığında da tek başına faydalı olabileceğini ima etmektedir.

Gonadotropinlerin etkisini IUI varlığında veya IUI olmaksızın araştıran büyük bir meta analizde, Hughes 22 çalışmadan gelen 5214 siklusda infertilitesi olan tüm hastalarda IUI ile gebelik için olasılık oranının 2.37 ( %95 CI:1.43-3.9) olduğunu bildirdiler. (26) Fakat bu yaklaşım endometriozisli hastalarda faydalı değildi. (OR:0.45,%95 CI:0.27-0.76)

Endometriozis hastalarının KOH-IUI sonuçlarını IVF sonuçları ile kıyaslayabilmek için, Dmowski ve arkadaşları 648 KOH-IUI siklusunu, 139 IVF siklusunu ve 68 başarısız KOH-IUI sonrası IVF yapılmış siklusu değerlendirdiler. (27) Yaşam tablosu hesaplamalarında ilk siklusda IVF yapıldığı zaman elde edilen fekundite oranı, 6 siklus KOH-IUI sonrası kümülatif fekundite oranından anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu. Yazarlar daha önceki KOH-IUI siklusunun başarısızlığının, bu hasta grubunda IVF sonuçlarını etkilemediğine dikkat çekmektedir. Sonuç olarak her ne kadar gonadotropin tedavisi bu hasta grubunda mantıklı bir ikinci basamak tedavi seçeneği olsa da, bu yaklaşım IVF'den daha az başarılı, klomifen sitrata kıyasla çok daha pahalı, ve çoğul gebelikler içinde anlamlı ölçüde risk sunmaktadır.

#### **KOH: Asiste Reprodüktif Teknikler (ART)**

ART'nin, daha spesifik olarak IVF'in, endometriozis üzerine detaylı analizi bu kitap içerisinde başka bir yerde anlatılacaktır. Bu bölümde spesifik olarak bu hasta popülasyonunda ART hazırlığında over stimülasyonu konusu irdelenecektir.

Endometriozis hastalarının IVF için hazırlanmasında KOH yanıtını araştıran çalışmalardaki problemlerden biri, doz rejimlerini belirlemeden önce potansiyel yanıtı yansıtabilecek over rezervi ile ilgili kontroldeki boşluktan kaynaklanmaktadır. Günümüz pratiğinde over rezervi değerlendirilmesi, erken foliküler faz FSH ve östradiol düzeylerinin ölçülmesi, antral folikül sayısı, serum antimüllerian hormon ve inhibin düzeylerinin ölçülmesi ve daha önceki tedavilere yanıtı dikkate alınarak yapılmaktadır. Bu bilgi hem prognoza, hem de uygun KOH protokolüne karar verirken kritik önem taşımaktadır.

22 yayınlanmış çalışmayı içine alan bir meta analizde Barnhart ve arkadaşları, endometriozis hastalarında, tubal faktör kontroller ile kıyaslandığında elde edilen ortalama oosit sayısının anlamlı düşük olduğunu gösterdiler (düzeltilmiş OR: 0.92; %95 CI:0.85-0.99). (28) Her ne kadar bu bilgi endometriozis hastalarında azalmış over yanıtı olduğunu ima etse de, bu çalışma over rezervi veya doz rejimlerini kontrol etmemektedir. Öte yandan Geber ve arkadaşlarının 140 endometriozis hastasında stimülasyonda GnRH analogu kullanarak uyguladığı 182 IVF siklusunda, sonuçlar erkek faktörü, tubal faktör ve açıklanamayan kısırılık olmak üzere 3 ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. (29) Gruplar arasında gonadotropin dozu, uygulanan gün sayısı, pik östradiol düzeyleri ve elde edilen oosit sayıları arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu bulgular diğer araştırmacılar tarafından da doğrulandı. (30,31)

Endometriozisin evresinin, IVF de gonadotropin stimülasyonuna over yanıtı üzerine etkileri de araştırıldı. Daha önceden bahsedilen metaanalizde, elde edilen ortalama oosit sayısı ve stimülasyon sırasında ulaşılan pik serum östradiol düzeyleri, evre 1-2 hastalık ile kıyaslandığında evre 3-4 hastalık grubunda belirgin azdı. (28) Son zamanlarda yapılan bir çalışmada bu bulgu teyit edilmektedir. (32) Ancak diğer çalışmalarda ileri evre hastalığı olan hastaların KOH yanıtı, diğer nedenlerle infertilitesi olan kontroller ve hastalığın daha hafif evrelerinde olan hastaların KOH yanıtı ile kıyaslandığında farklılık olmadığı gözlemlendi. (29,30) Azem ve arkadaşlarının çalışmasında pik serum östradiol düzeyleri ve elde edilen oosit sayıları benzer olsa da, ileri evre endometriozisli hastalarda, yaşları karşılaştırılmış hafif evre endometriozisli kadınlar ile karşılaştırıldığında daha yüksek gonadotropin dozları gerekmektedir. (34)

Overdeki endometriotik kistlerin ( endometrioma), IVF öncesi KOH üzerine etkileri de araştırıldı. Al-Azemi ve arkadaşları endometrioması olan hastalarda yüksek dozlarda gonadotropin kullanımını gerektiren azalmış over yanıtı olduğunu gösterdiler. (34) Ancak bu çalışmada, kümülatif gebelik oranları ve canlı doğum oranları etkilenmemektedir. Yanushpolsky ve arkadaşları endometriozis hastalarında daha yüksek oranda gebelik kayıp oranı ve transvaginal ultrason eşliğinde elde edilen daha az oosit sayısı bildirdiler. (35) Diğer çalışmalarda sebat eden endometriomaların KOH veya IVF'in hiçbir parametresi üzerine olumsuz etkisi olmadığını bildirdiler. (30) İlginç bir çalışma, endometriozisli overin KOH yanıtını, etkilenmemiş kontralateral over ile kıyasladı ve etkilenmiş overdeki 15mm'den büyük dominant folikül sayısının anlamlı ölçüde az olduğu sonucu ortaya çıktı. (36) Bu etkinin büyük endometrioması veya multipl endometrioması olan vakalarda daha fazla belirgin olduğu gözlemlendi. Ne yazık ki, bu araştırmacıların hiçbiri endometrioma boyutu ile sonuç arasındaki ilişkiyi araştırmadı. Benzer şekilde izole endometriomanın siklus üzerine tek başına etkisini tanımlamak güç olmaktadır çünkü, bu lezyonların varlığında anlamlı ölçüde karışıklığa neden olan değişken olarak kabul edebileceğimiz farklı ölçüde peritoneal tutulum mevcuttur.

### **Adjuvan tedavi KOH sonuçlarını iyileştirir mi?**

IUI veya zamanlanmış cinsel ilişki planlanmayan endometriozis hastalarında endometriozise yönelik medikal veya cerrahi tedavinin KOH sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediği tartışılmalı bir konudur.

Önce cerrahi ablasyon yapılması veya endometriozis odaklarının eksize edilmesinin etkileri çok farklı şekilde tasarlanmış çalışmalarda araştırılmıştır ve bu kitapta başka bölümlerde tartışılacaktır. Deaton ve arkadaşları prospektif randomize çapraz karşılaştırmalı bir çalışma tasarladılar; vakalarının %48'ini açıklanamayan infertilite çiftleri, %52'sini endometriozis hastaları (27 vakanın 24'ünde hafif/orta derecede endometriozis mevcut) oluşturdu. Vakaları klomifen +IUI ve tedavisiz gözlem şeklinde randomize ettiler. (37) Yaşam tablosu analizine göre, aylık fekundite oranı tedavi edilen grupta tedavi edilmeyen gruba göre anlamlı yüksek bulundu (



0.095 vs 0.033;p<0.05). Diğer retrospektif serilerde de bu bulgu teyid edilmiştir ve evre 1-2 endometriozis nedeni ile opere edilmiş kadınlarda, gonadotropin veya klomifen ve IUI şeklinde yapılan KOH sonuçları, açıklanamayan infertilite hastalarındaki sonuçlara benzerlik gösterdiği gözlenmiştir. (38) Siklus başına gebelik oranı evre 1 endometriozis için %21, evre 2 endometriozis için %18,9, açıklanamayan infertilite için %20,5 idi.

Bu konuyu araştırmak üzere Karabacak ve arkadaşları endometriozis odaklarının laporoskopik koterize edildiği, adezyolizis yapıldığı veya uygun endikasyonlarda endometriomaların çıkarıldığı vakaları ortalama 11 ay takip ettiler. (39) Yazarlar sonuçları bekle-gör yaklaşımı yapılan olgular ile ovulasyon indüksiyonu yapılanlarla karşılaştırarak değerlendirdiler; ovulasyon indüksiyonunun şayet infertilite süresi 5 yıldan daha az ise ve gonadotropinler ile yapılıyorsa, bekle-gör yaklaşıma göre daha iyi olduğu sonucunu gösterdiler. Ancak bu çalışmalarda cerrahi müdahale yapılmamış ve KOH+IUI programına girmiş endometriozis hastaları incelenmediği için cerrahi müdahalenin herhangi bir potansiyel faydası olup olmadığını bu çalışmalardan değerlendirmek güçtür.

IVF öncesi endometriomaların cerrahi rezeksiyonunun etkileri de incelendi. Canis ve arkadaşları IVF siklusu öncesi 3 cm'den büyük endometrioması olan ve laporoskopik rezeksiyon yapılan 41 vakanın (30 vakada unilateral, 11 vakada bilateral) sonuçlarını, 139 endometrioması olmayan endometriozis hastası ve 59 tubal faktör infertilitesi olan kontroller ile karşılaştıran çalışmalarının sonuçlarını açıkladılar (40).Geniş over cerrahisine rağmen elde edilen oosit sayısı ve embriyo sayısı anlamında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada, IVF öncesi ovaryan endometrioma kist duvarının vaporize edildiği 85 vakanın (187 siklus) sonuçları, 289 tubal faktör infertilitesi (633 siklus) ile karşılaştırıldı. (41) Stimülasyona yanıt ve klinik gebelik oranları gruplar arasında benzerlik göstermekteydi. Bu bulgular başka araştırmacılar tarafından da gösterildi. (42,43)

Öte yandan bir çok araştırmada nihayi siklus sonuçları dikkate alınmaksızın IVF öncesi laporoskopik endometrioma rezeksiyonu yapılan olgularda daha yüksek gonadotropin dozlarına ihtiyaç duyulduğu, daha düşük pik östradiol düzeylerine ulaşıldığı ve daha az sayıda matür oosit elde edildiği gösterilmiştir.(44-49) Garcia Velasco ve arkadaşlarının yaptığı vaka-kontrol çalışmada, endometrioması olan 189 kadının 56'sı direk IVF siklusuna alındı, 133 vakaya ise önce cerrahi rezeksiyon yapıldı; gruplar arasında genel olarak sonuçların benzer olduğu ve IVF öncesi cerrahi uygulanan grupta pik östradiol düzeylerinin daha düşük olduğu ve gonadotropin ihtiyacının daha yüksek olduğu gözlemlendi. (50) Gruplar arasında endometrioma boyutlarının benzer olup olmadığı net değildi. Buna karşın bu çalışmada, her ne kadar endometriomanın cerrahi rezeksiyonu IVF sonuçlarını olumsuz etkilemese de, faydalı gibi de gözükmediği düşünülmektedir.

Büyük lezyonların rezeksiyonu mutlaka altta yatan normal over dokusundaki foliküllere ulaşımı kolaylaştıracak ve endometriomanın OPU sırasında potansiyel rüptüre edilme riskini ortadan kaldıracaktır. Ancak overin kan akımını bozmamaya ve sağlıklı over dokusuna zarar vermeyecek çok dikkatli, özenli cerrahi şarttır.

Ovaryan endometrioma mevcut değilken, endometriozisin cerrahi yönetiminin IVF siklus sonuçlarını etkileyip etkilemediği sorusu 2 retrospektif seride araştırıldı. Surrey ve arkadaşları OPU öncesi 6 ay içinde endometriozis cerrahisi geçiren grupta KOH ve IVF sonrası devam eden gebelik oranının %63,6 olduğunu, bu sürenin 6 ay- 5yıl arasında olduğu grupta ise gebelik oranının %60,53 olduğunu ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını gösterdiler. (51) Bedaiwy ve arkadaşları lojistik regresyon analizi sonrasında endometriozis cerrahisinin zamanlaması ve IVF siklus sonuçları arasında ilişki olmadığını gösterdiler. (52) Öyle görünüyor ki, böyle bir cerrahinin spontan konsepsiyonu iyileştirme üzerine olan etkisi, üremeye yardımcı tekniklerin implantasyon ve gebelik üzerine olan daha büyük etkilerinden dolayı maskelenmektedir.

Semptomatik endometriozis olgularında, progestinler, danazol ve GnRH analoglar ile hormonal supresyonun etkinliği çok netlik kazanmıştır. Ancak bu ajanların fertilitiyi artırma yönündeki etkileri gösterilememiştir. Hughes ve arkadaşları, danazol, gestrinon veya medroksiprogesteron asetat ile ovulasyon supresyonunun yapıldığı 9 çalışmadan gelen sonuçlarla, tedavi verilmeyen veya plasebo verilen grubu karşılaştırdı ve hiçbirinin gebelik oranlarını iyileştirme anlamında olumlu etkilerinin olmadığını gösterdiler (OR 0.85;%95 CI:0.95-1.22) (53) Aynı çalışmada, GnRH agonist, gestrinon veya oral kontraseptifleri danazol ile

kıyaslayan altı randomize çalışma incelendi ve farklılık gösteremediler (OR 1.07;%95 CI:0.71-1.61) Son zamanlarda bu grup geniş bir metaanaliz yaptılar ve ovulasyon supresyonu sonrası gebelik oranları ve tedavi verilmeyen veya plasebo verilen grupta gebelik oranları için olasılık oranı 0.74 olarak hesapladılar ( %95 CI:0.48-1.15) (54) Bu araştırmacılar endometriozis ilişkili infertilitede medikal supresyon tedavisinin yeri olmadığı görüşündeler.

Sadece bir çalışmanın sonucu bu sonuçlar ile çelişmektedir. Rickes ve arkadaşları evre 2-4 endometriozisi olan ve cerrahi geçiren 63 vakayı, 6 ay GnRH analoglar ile baskılamayı takiben 3 siklus gonadotropin + IUI veya cerrahi sonrası hemen gonadotropin+IUI şeklinde randomize ettiler. (55) Her ne kadar her iki grup ortalama aynı sayıda tedavi siklusu geçirse de, GnRH agonistler ile tedavi edilen grupta gebelik oranları anlamlı yüksek bulundu ( %89 vs %61; p<0.03).

Bu bulgular için birkaç olası açıklama mevcut. Bu ilaçların altta yatan hastalık üzerine kanıtlanmış olumlu etkileri olduğu halde, konsepsiyon üzerine olumlu etkileri olmadığı gerçeğine dayanarak hafif/orta dereceli endometriyozisin fertilité üzerine etkisi olmadığı öne sürülebilir. İkinci bir açıklama ise, endometriozise eşlik eden ve infertiliteye neden olan mekanizma pelvik ağrıya neden olan mekanizmadan farklı ve bu ilaçlardan etkilenmemektedir. Bu açıklamaların hiçbiri veriler ile desteklenmemektedir. Birkaç araştırmacı, danazol ve GnRH agonistlerin, peritoneal sitokin seviyelerine, naturel killer hücre aktivitesine, metalloproteinaz-1 doku inhibitör konsantrasyonlarına, nitrik oksit sentaz ekspresyonu ve endometrial hücre apoptozisi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir. (56-60)

Üçüncü -belki de en akla yakın- açıklama, hastanın normal ovuluar mekanizması tekrar fonksiyon kazanmadan – bu süreç tedavi tamamlandıktan sonra aylar alabilir-, hasta asemptomatik olsa bile, ilk başta ilaçların baskılandığı hastalık, fertilité üzerine olumsuz etkilerini tekrar göstermeye başlamaktadır. Şayet hasta, hastalık maksimum baskılandığı dönemde konsepsiyon denerse gebelik oranları artacaktır. IVF den hemen önce uzun etkili GnRH agonistlerin başarısı bu hipotezi desteklemektedir.

Çok merkezli prospektif randomize bir çalışmada Surrey ve arkadaşları cerrahi ile endometriozisi ispat edilmiş bir hasta grubunda, IVF'den hemen önce 3 ay GnRH agonist kullanımının etkilerini araştırdılar. (61) 25 hastadan oluşan bu grup, oosit aspirasyonu öncesinde uzun süreli GnRH agonist verilmeden standart KOH tedavisi uygulanan endometriozisi olan 26 kontrol vakası ile kıyaslandığında, daha yüksek implantasyon oranı ve istatistiksel anlamlı daha yüksek devam eden gebelik oranı gözlemlendi. ( tablo 26-2) Gonadotropin dozunda, tedavi süresinde ve elde edilen oosit sayılarında gruplar arasında farklılık gözlenmedi.

Bu bulgular son zamanlarda yapılan bir meta analizde diğer araştırmacılar tarafından desteklenmiş ve IVF öncesi uzun etkili GnRH kullanan kadınlarda canlı doğum oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. (OR 9.19,%95 CI 1.08-78.22) (62)Bu çalışma, direkt olarak KOH yanıtını sorgulamamaktadır. Her ne kadar çalışmalar, bu tedavinin faydalı olacağını ima etse de, bu yaklaşım IVF öncesi tüm endometriozis hastalarına mı uygulanmalı yoksa özel bir alt grubuna mı verilmeli konusuna karar verilememiştir.

**Tablo 26.2** IVF öncesi 3 ay GnRH agonist alan endometriozis hastalarında (grup I) KOH ve IVF siklus sonuçlarının kontrol grubu (grup II) ile karşılaştırılması. Surrey ve arkadaşları (61)

Grup	Hasta sayısı	Uzun etkili GnRH agonist	Gn dozu (75 IU) (ort±SEM)	KOH üresi (gün) (ort±SEM)	Devam eden gebelik oranı	İmplantasyon oranı
I	25	Evet	42.4±3.21	10.12±0.43	%80	%42.68
II	26	Hayır	43.2±2.5	10.08±0.21	%53.85	%30.38

## Özet

İnfertilite ve endometriozisi olan hastaların tedavisine başlamadan önce diğer nedenleri veya katkıda bulunan faktörleri dışlayabilmek için detaylı bir değerlendirme yapılması çok önemlidir. Tabii ki fertil popülasyona kıyasla daha düşük olmakla beraber, tubaları açık infertil endometriyozis hastalarının kendiliğinden gebe kalabileceği gözden kaçmamalıdır. Cerrahi ablasyon veya rezeksiyon, pelvik anatomisinin normale dönmesini sağlayabilirse faydalı olabilir. Cerrahi rekonstrüksiyon sonrası veya hastalığın daha hafif evrelerinde olan hastalarda kontrollü overyan hiperstimülasyon teknikleri ve intrauterin inseminasyon faydalı olabilir. Klomifen sitrat genellikle ilk basamak tedavi olarak kabul edilir; şayet başarısız olursa sonrasında gonadotropinler düşünülebilir. KOH sırasında, özellikle hasta IVF'e hazırlanırken yüksek östrojen düzeylerine maruz kalınmasının endometriozis üzerine olumsuz etkileri olup olmadığı detaylı şekilde araştırılmadı. Bu konuda yapılan bir retrospektif kohort çalışmada, bu hasta grubunda kısa süreli maruz kalınan çok yüksek östrojen düzeylerinin kümülatif endometriozis nüks oranlarını etkilemediği gösterilmiştir. (63) Bu ajanlarla olabilecek çoğul gebelikler yönünden hastaların yakından monitorize edilmesi önemlidir.

IVF, bu hastalığa eşlik eden düşman peritoneal çevreyi ve bozulmuş anatomik yapıyı etkin bir şekilde devre dışı bırakmayı temsil etmektedir. İleri evre endometriozisi olan hastalar ve overyan endometrioma nedeni ile opere olmuş hastalar çok iyi yanıt vermeyebilir. Her ne kadar tek başına medikal supresyon yapmanın fertilitiyi iyileştirmede neredeyse hiçbir olumlu etkisi olmasa da, IVF siklusuna başlamadan hemen önce GnRH agonistlerinin kullanımının anlamlı yararı olmaktadır. Sadece özel bir alt grubun mu, yoksa tüm endometriozis hastalarının mı bundan fayda göreceği bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili olarak endometrial implantasyon belirteçlerinin kullanılması faydalı olabilir.

Endometriozis hastalarında infertile sorununun üstesinden gelebilmek için en iyi yaklaşımı ve dozu seçmek için tedavi kişiselleştirilmeli, hastalığın evresi, over rezervi, fertilitiyi etkileyen diğer faktörler değerlendirilmeli ve tüm bunların yanı sıra hasta ile riskler ve başarı şansı detaylıca tartışılmalıdır.

## Kaynaklar

1. Gupta S, Goldberg J, Aziz N, Goldberg E, Krajacir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008;90:247-57.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004;81:1441-46.
3. Ryan I, Taylor R. Endometriosis and infertility: new concepts. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:365-71.
4. Olive D, Stohs G, Metzger D, et al. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis associated infertility. *Fertil Steril* 1985;44:35-40.
5. Bérubé S, Marcoux S, Langevin M, Maheux R, Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;69:1034-41.
6. Hammon M, Jordan S, Sloan C. Factors affecting pregnancy rates in a donor insemination program using frozen semen. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:480-85.
7. Byrd W, Ackerman G, Carr B, Edman C, Guzick D, McConnell J. Treatment of refractory infertility by transcervical intrauterine insemination of washed spermatozoa. *Fertil Steril* 1987;48:921-27.
8. Akande U, Hunt L, Cahill D, Jenkins J. Differences in time to natural conception between women with unexplained infertility and infertile women with minor endometriosis. *Hum Reprod* 2004;19:96-103.
9. Milingos S, Mavromatis C, Elsheikh A, Kallipolitis G, Coutradis D, Diakomanolis E, Michalas S. Fecundity of infertile women with minimal or mild endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 267:37-46.
10. Costello M. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 2004;44:93-102.
11. Dickey R, Olar T, Taylor S, Curole D, Rye P. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in clomiphene citrate-induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1992;57:613-19.
12. Guzick D, Sullivan M, Adamson G, Cedars M, Falk R, Peterson E, et al. Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 1998;70:207-13.
13. Dickey R, Taylor S, Lu P, Sartor B, Rye P, Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2002;78:1088-93.

14. Hammond M, Halme J, Talbert L. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction ovulation. *Obstet Gynecol* 1983;62:196-202.
15. Simpson C, Taylor P, Collins J. A comparison of ovulation suppression and ovulation stimulation in the treatment of endometriosis-associated infertility. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;59:1239-44.
16. Bedaiwy M, Forman R, Mousa N, Al Inany H, Casper R. Cost-effectiveness of aromatase inhibitor cotreatment for controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2006;21: 2838-44.
17. Guzik D, Carson S, Coutifaris C, Overstreet J, Factor-Litvak P, Steinkampf M, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999;340:177-83.
18. Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F. Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril* 1992;58:28-31.
19. Tummou I, Asher L, Martin J, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
20. Göker E, Özçakir H, Terek M, Levi R, Adakan S, Tavmergen E. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for infertility associated with endometriosis: a retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:21-24.
21. Cahill D, Harlow C, Wardle P. Pre-ovulatory granulosa cells of infertile women with endometriosis are less sensitive to luteinizing hormone. *Am J Reprod Immunol* 2003;49:66-69.
22. Chaffkin L, Nulsen J, Luciano A, Metzger D. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991;55:252-57.
23. Isaksson R, Tiitinen A. Superovulation combined with insemination or timed intercourse in the treatment of couples with unexplained infertility and minimal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;76:550-54.
24. Dodson W, Whitesides D, Hughes C, Easley H III, Haney A. Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987;48:441-45.
25. Serta R, Rufo S, Seibel M. Minimal endometriosis and intrauterine insemination: does controlled ovarian hyperstimulation improve pregnancy rates? *Obstet Gynecol* 1992;80:37-40.
26. Hughes E. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1865-72.
27. Dmowski W, Pry M, Ding J, Rana N. Cycle-specific and cumulative fecundity in patients with endometriosis who are undergoing controlled ovarian hyperstimulation-intrauterine insemination or in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78:750-56.
28. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;77:1148-55.
29. Geber S, Paraschos T, Atkinson G, Margara R, Winston R. Results of IVF in patients with endometriosis: the severity of the disease does not affect outcome, or the incidence of miscarriage. *Hum Reprod* 1995;10:1507-11.
30. Olivennes F, Feldberg D, Liu H, Cohen J, Moy F, Rosenwaks Z. Endometriosis: a stage by stage analysis in the role of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995;64:392-98.
31. Omland A, Abyholm T, Fedorcsak P, Ertzeid G, Oldereid N, Bjercke S, Tanbo T. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2005;20:722-27.
32. Kuivasaari P, Hippelainen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Hum Reprod* 2005;20:3130-35.
33. Azem F, Lessing J, Geva E, Shahar A, Lerner-Geva L, Yovel I, et al. Patients with stages III and IV endometriosis have a poorer outcome in in vitro fertilization-embryo transfer than patients with tubal infertility. *Fertil Steril* 1999;72:1107-09.
34. Al-Azemi M, Lopez Bernal A, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2000;15:72-75.
35. Yahushpolski E, Best C, Jackson K, Clarke R, Barbieri R, Hornstein M. Effects of endometriomas on oocyte quality and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective case-controlled study. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:193-97.
36. Somigliana E, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Calanna G, Ragni G. The presence of ovarian endometriomas is associated with a reduced responsiveness to gonadotropins. *Fertil Steril* 2006;86:192-96.
37. Deaton J, Gibson M, Blackmer K, Nakajima S, Badger G, Brumsted J. A randomized controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083-88.
38. Werbronck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No differences in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006;86:566-71.
39. Karabacak O, Kambic R, Gursoy R, Ozeren S. Does ovulation induction affect the pregnancy rate after laparoscopic treatment of endometriosis? *Int J Fertil Women's Med* 1999;44:38-42.
40. Canis M, Pouly J, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat M. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod* 2001;12:2583-86.
41. Donnez J, Wyns C, Nisolle M. Does ovarian surgery for endometriomas impair the ovarian response to gonadotropin? *Fertil Steril* 2001;76:662-65.
42. Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad M, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. *Fertil Steril* 2007;88:507-09.

43. Marconi G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002;78:876-78.
44. Cirpan T, Akercan F, Tavmergen Goker E, Ozyurek E, Levi R, Tavmergen E. Laparoscopic resection or sonography-guided vaginal aspiration of endometriomas prior to ICSI-ET does not worsen treatment outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:215-18.
45. Loo T, Lin M, Chen S, Chung M, Tang H, Lin L, Tsai Y. Endometrioma undergoing laparoscopic ovarian cystectomy: its influence on the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET). *J Assist Reprod Genet* 2005;22:329-33.
46. Suzuki T, Izumi S, Matsubayashi H, Awaji H, Yoshikata K, Mukimo T. Impact of ovarian endometrioma on oocytes and pregnancy outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:908-13.
47. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani P. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003;18:2450-53.
48. Ho H, Lee R, Hwu Y, Lin M, Su S, Tsai Y. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002;19:507-11.
49. Duru N, Dede M, Acikel C, Keskin U, Fidan U, Baser I. Outcome of in vitro fertilization and ovarian response after endometrioma stripping at laparoscopy and laparotomy. *J Reprod Med* 2007;52:805-09.
50. Garcia-Velasco J, Mahutt N, Corona J, Zuniga V, Giles J, Arici A, Pellicer A. Removal of endometriomas before in vitro fertilization does not improve fertility outcomes: a matched case-control study. *Fertil Steril* 2004;81:1194-97.
51. Surrey E, Schoolcraft W. Does surgical management of endometriosis within 6 months of an in vitro fertilization-embryo transfer cycle improve outcome? *J Assist Reprod Genet* 2003;20:365-70.
52. Bedaiwy M, Falcone T, Katz E, Goldberg J, Assad R, Thornton J. Association between time from endometriosis surgery and outcome of in vitro fertilization cycles. *J Reprod Med* 2008;53:161-65.
53. Hughes E, Fedorkow D, Collins J. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 1993;59:963-70.
54. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vanderkerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 2003 Issue 3, Oxford update software.
55. Rickes D, Nickel J, Kropf S, Kleinstein J. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:757-62.
56. Sharpe-Timms K, Keisler L, McIntush E, Keisler D. Tissue inhibitors of metalloproteinase-I concentrations are attenuated in peritoneal fluid and sera of women with endometriosis and restored in sera by gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 1998; 69:1128-34.
57. Imai A, Takagi A, Tamay T. Gonadotropin-releasing hormone analog repairs reduced endometrial cell apoptosis in endometrial in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1142-46.
58. Garzetti G, Ciavattini A, Provinciali M, Muzzioli M, di Stefano G, Fabris N. Natural cytotoxicity and GnRH agonist administration in advanced endometriosis: positive modulation on natural killer cell activity. *Obstet Gynecol* 1996;88:234-40.
59. Taketani Y, Kuo T, Mizuno M. Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:265-70.
60. Wang J, Zhou F, Dong M, Wu R, Qian Y. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduced expression of nitric oxide synthase in the endometrium of women with endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;80:1037-44.
61. Surrey E, Silverberg K, Surrey M, Schoolcraft W. The effect of prolonged GnRH agonist therapy on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome in endometriosis patients: a multicenter randomized trial. *Fertil Steril* 2002;78:699-704.
62. Sallam H, Garcia-Velasco J, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *The Cochrane Database of Systemic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No: CD004635. pub 2.
63. D'Hooghe T, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S. Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2006;86:283-90.

## **KISIM 7**

# **YENİ MEDİKAL TEDAVİLER**

# Bölüm 27

## Endometrioziste Progesteron Reseptör Modülatörleri: Yeni Bir Tedavi Seçeneği

Çeviri: Berna Haliloğlu

### GİRİŞ

Endometriozis, uterin kavite dışında fonksiyonel endometrium varlığı olarak tanımlanır. Klinik başvuru değişkendir. Hiçbir şikayeti olmayan kadınlar veya dismenore, disparoni, siklik olmayan pelvik ağrı ve subfertilitesi olan kadınlar şeklinde klinik başvuru olabilir. Dismenoreli olan kadınlarda endometriozis sıklığı %40-60 iken, subfertilitesi olan kadınlarda %20-30'dur<sup>1</sup>. Bu hastalık 5 milyon Amerikan kadını etkilemektedir<sup>2</sup>. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda prevalansın %10 olduğu göz önüne alındığında, Amerika'da 2002 yılında endometriozis tedavisinin maliyetinin 22 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir<sup>2,3</sup>.

Endometriozisin etiyolojisi tam olarak belli değildir. Endometriozis gelişimi için en çok kabul gören teori, menstruel endometrium parçalarının fallop tüplerinden peritona geri kaçtığı retrograd menstruasyondur. Bu ilk kez Sampson tarafından 80 yıldan daha önce ortaya atılmıştır<sup>2</sup>. Retrograd menstruasyon normal kadınların %90'ından fazlasında olmasına rağmen bu kadınların hepsi endometriozis geliştirmez<sup>2</sup>. Bu nedenle, bu teori hastalığın tek açıklaması olmamaktadır ve immünolojik, inflamatuvar, genetik, çevresel faktörler ve anjiogenezde artış gibi diğer mekanizmaların da olduğu varsayılmaktadır<sup>2</sup>.

İyi bilindiği üzere, endometriozis için gelenekselleşmiş tedaviler oral kontraseptifler, danazol (17alfa-etiniltestosteronun bir izoksazol derivesi), gonadotropin releasing hormon agonistleri (GnRHa) ve antagonistleri ile progesteronlardır. Progesteron tedavisi, medroksiprogesteron asetat (MPA), levonorgestrel intrauterin sistem, noretindron asetat ve linesterolü içermektedir. Gestrinon (sentetik bir 19 nortestosteron derivesi) Avrupa'da bulunmakta fakat Amerika'da bulunmamaktadır. Tüm tedaviler değişken oranlarda olmak üzere over aktivitesi ve menstruasyonu baskılamakta ve endometriotik odakların atrofisine yol açmaktadır<sup>2</sup>.

Tüm medikal tedaviler tedavi sırasında ağrıyı geçirmekte etkili olduklarından, yan etki profili ve maliyet tedavi seçeneğini belirlemede önemli olmaktadır<sup>1</sup>. Oral kontraseptifler tromboembolik hastalık hikayesi olanlar ve 35 yaş üzerinde sigara içenlerde kontrendikedir. Danazolün yan etkileri cilt değişiklikleri, kilo alımı ve androjenik belirtiler olup, hepatik, renal ve kardiyak problemleri olanlarda kontrendikedir. GnRH analogları ise, gonadotropinler, östradiol ve progesteronu baskılayarak anovulasyona neden olurlar ve sıcak basmalarından kemik kaybına kadar değişen klimakterik belirtilere yol açarlar<sup>1</sup>. GnRH antagonistleri belirgin gonadotropin ve östradiol baskılanmasına yol açtıklarından, dozunun dikkatli bir şekilde ayarlanması gerekmektedir<sup>4</sup>. Progestin tedavisine ise irregüler menstruel kanamalar, kilo alımı, ruh hali dalgalanmaları, azalmış libido, bulantı, meme hassasiyeti, sıvı retansiyonu ve HDL'de azalma eşlik eder. Gestrinon ile de hem androjenik hem de antiöstrojenik yan etkiler bildirilmiştir.

Endometriozis tedavisinde kesinleşmiş medikal metotların yan etkileri nedeniyle, yeni yaklaşımlar değerlendirilmeye başlanmıştır. Bunlar, aromataz ve anjiogenez inhibitörleri, matriks metalloproteinaz modülatörleri, östrojen reseptör- $\beta$  agonistleri ve progesteron reseptör

modülatörleri (PRMs) dir. Bu bölüm, endometriozis tedavisinde PRM'lerin rolüne odaklanacaktır.

## PROGESTERON RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ KULLANIMININ TEMELİ

Mifepriston (RU 486), tanımlanan ilk progesteron antagonistidir<sup>5</sup>. Daha sonra bununla ilişkili pek çok bileşik sentezlenmiştir. Yapısal farklılıklar ve progesteron reseptörüne (PR) bağlanma özelliklerinin değişkenliğinden dolayı, bu progesteron reseptör ligandları progesteron agonistleri, progesteron antagonistleri (PAs) veya mikst agonist-antagonistler olarak görev yapabilirler. Mikst agonist-antagonistler Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri (SPRMs) olarak bilinir ve SERMs için kullanılan terminolojiyle uyumlu bir terimdir<sup>6</sup>. Bu yazıda, PRM terimi, hem PAs hem de SPRMs anlamında kullanılmaktadır.

### PR reseptörü

Bu reseptör, alternatif promotor kullanan tek bir gen tarafından ekprese edilen 2 ayrı şekilde bulunmaktadır: PR-A ve PR-B (Tekrar gözden geçirmek için bkz (6)). PR-B'nin PR-A'da olmayan 164 aminoasitlik N-terminal fragmanı içermesi dışında, PR-A ve PR-B izoformlarının yapısal konfigürasyonları benzerdir. Her iki PR formu da benzer steroid hormon ve DNA bağlanma aktivitesine sahiptir, ancak hedef gen promotorunun içeriği ve bulunduğu hücre tipine bağlı olarak farklı fonksiyonlara sahiptirler. Genel olarak, PR-B, PR-A'dan daha güçlü bir uyarıcıdır. Belirli koşullar altında, PR-A bir transkripsiyon faktörü olarak inaktiftir fakat östrojen reseptörünü içeren diğer steroid reseptörleri üzerine ligand-bağımlı transdominant baskılayıcı olarak fonksiyon görebilir.

Endometriotik implantlardaki östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) içeriği heterojendir ve ötopik endometriumda olduğunun aksine endojen hormonlara cevap olarak oluşacak değişiklikler önceden tahmin edilemez<sup>8</sup>. Endometriotik implantlarda PR-B değil, sadece PR-A ekprese edilir<sup>9</sup>. Endometriotik implantların epitelial hücrelerinde PR-A'nın değil, PR-B'nin promotor bölgesinde hipermetilasyon meydana gelir<sup>10</sup>. Promotorun hipermetilasyonu, transkripsiyonel suskunluğa neden olur<sup>11</sup>. Bu da endometriotik implantlardaki PR-B down-regülasyonunun mekanizmasını açıklar.

### Östrojen ve Progesteron Bağımlılığı

Endometriozis östrojen-bağımlı bir durumdur ve PRMs ile yapılan tedavinin yararlı olması, muhtemelen bu ajanların primat endometriumunda ve rodent meme tümörlerinde iyi tarif edilmiş antiproliferatif etkileriyle ilgilidir<sup>12</sup>. Sondaki modelde, progesteron oldukça güçlü proliferatif etkilidir. PRMs, mifepriston ve CDB-4124'ün antiproliferatif aktiviteleri birbirinden farklıdır. CDB-4124, bir proliferasyon belirteci olan Ki-67 için pozitif olan tümör hücre sayısında belirgin azalma yaparken, mifepristonun böyle bir aktivitesi yoktur<sup>12</sup>.

PAs ve SPRMs, ER, PR ve androjen reseptörlerinde (AR) artış ile beraberdir<sup>13</sup>. Androjenler, östrojenle indüklenen endometrial proliferasyonu baskırlar. Böylece PRMs tedavisini takiben oluşan AR artışı, bu beklenmeyen antiproliferatif etkilere neden olur. Androjenlerin bu antiproliferatif etkide oynadıkları rolün bir diğer kanıtı, saf bir antiandrojen olan flutamidin endometriumda PRMs ZK137316 ve ZK230211'in antiproliferatif etkilerini bloke ettiğinin gözlenmesidir<sup>13</sup>. Bu durum her ne kadar PR-A izoformunun progesterinler ve PAs tarafından indüklenen östrojen reseptör gen transkripsiyonunu inhibe etmesi ile ilgili olabilirse de, AR üzerine olan etkinin, antiproliferatif etkiyi açıklayan mekanizma olması muhtemeldir<sup>7</sup>.

Endometriotik implantlardaki aromataz ekspresyonu ötopik endometriumla karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır ve bu da, östradiolde artışa yol açar<sup>2</sup>. Mifepriston endometrial stromal hücrelerdeki medroksiprogesteron-asetatla indüklenen aromataz aktivitesini engeller<sup>14</sup>.

17-  $\beta$  hidroksisteroid dehidrogenaz (17 $\beta$ -HSD) tip 2 enzimi, E<sub>2</sub>'nin biyolojik olarak inaktif olan E<sub>1</sub>'e dönüşümünü katalize eder. Progesteron ötopik endometriumda siklusun sekretuar fazında bu enzimi çok güçlü bir şekilde uyarır ancak endometrioziste bu enzimi indükleyemez<sup>2</sup> ve bu da progesteron direncinin varlığını gösterir. Bu durum muhtemelen stimüle



edici PR-B'de down-regülasyon ve baskılayıcı PR-A'da aşırı ekspresyonun sonucu olarak meydana gelir<sup>9</sup>.

### **Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri (MMPs)**

Endometrioziste pek çok MMPs düzensizliği mevcuttur ve bu da bu hastalığın tedavisinde MMP aktivitesinin inhibisyonunun kullanılabilmesine işaret etmektedir. MMP3 ve MMP7'nin hücre spesifik mRNA ekspresyonu, normal kadınlarda hiç yokken, endometriozisli kadınların ötopik endometriumunda sekretuar fazda artmaktadır<sup>2</sup>. Endometrioziste 17 $\beta$ -HSD tip 2 yokluğu ile birlikte düşünüldüğünde, MMP3 ve MMP7 artışı progesteron direncinin varlığının bir diğer kanıtıdır.

### **Apoptozis**

Endometrial dokunun spontan apoptozis olasılığı, endometriozisli kadınlarda sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür<sup>2</sup>. Apoptozis yollarında biri de *bcl-2/bax* protein ailesini içerir<sup>15</sup>. Endometriozisli kadınların proliferatif ötopik endometriumlarında, kontrollerle karşılaştırıldığında artmış *bcl-2* proteininin ekspresyonu artmıştır<sup>15</sup>. Bu da pro/anti-apoptotik yolak dengesinin, endometriotik hücrelerin yaşamasını kolaylaştırarak bu hücreler üzerine koruyucu etkisi olacak şekilde olmasını sağlar. Diğer çalışmacılar ise, endometrioziste *bcl-2* ekspresyonu ve apoptozis arasında korelasyon olduğunu kabul etmemişlerdir<sup>16</sup>.

Mifepristonun, kültürdeki Ishikawa endometrial adenokarsinoma hücrelerinde<sup>17</sup> ve EM42 endometrial cell-line'da (sürekli büyüyerek kendini çoğaltan hücreler)<sup>18</sup> *bax*'in aşırı ekspresyonuna ve *bcl-2*'nin down-regülasyonuna yol açarak apoptozisi kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Sonraki modelde, mifepriston *bcl-2* ve *bax* promoterlerinde tanımlanmış bir nükleer transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa-B'nin (NF-kappa B) hücresel bağlanma aktivitesini uyarmıştır. Böylece mifepriston tarafından uyarılan endometrial hücre apoptozisi ve hücre büyümesinin inhibisyonu, NF-kappa B bağlanmasının uyarılmasıyla birlikte apoptozis regüle eden genlerin (*bcl-2* ve *bax*) modülasyonunu içermektedir<sup>18</sup>.

Meme kanserinin fare DMBA modelinde, hem CDB-4124 hem de mifepriston apoptozisi indüklemiştir<sup>12</sup>. Cynomolgous maymunlarında yapılan henüz yayınlanmamış bir çalışma, CDB-4124 ve mifepristonun pro-apoptotik olduğunu göstermiştir. Caspase 3, apoptozisin erken başlangıcı ile ilgili olup, CDB-4124 ile hem endometrium hem de stromada artarken, mifepriston ile sadece epitelde artmaktadır (Wiehle, kişisel iletişim).

### **Anjiogenezis**

Anjiogenezis endometriozis patogeneğinde mevcuttur<sup>2</sup> ve bunun inhibisyonu hastalığın tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Östradiol, vasküler endotelial büyüme faktöründe (VEGF) doğrudan artış yaptığından anjiogenezin güçlü bir uyarıcısıdır<sup>19</sup>. VEGF, endometriozisli kadınların periton sıvısında yükselmiştir ve endometriotik lezyonlardan eksprese edilir<sup>2</sup>. VEGF, bu hastalıkta anjiogenezin esas uyarıcılarından biridir ve PRMs insan ve cynomolgous maymunlarının endometrial doku örneklerinde VEGF baskılamıştır<sup>20,21</sup>.

## **OLGU ÇALIŞMALARI**

### **Hayvan Çalışmaları**

PAs cerrahi olarak indüklenmiş endometriozisli hayvan modellerinde endometriotik lezyonları azaltmıştır. Farelerde PAs (onapriston ve ZK 136799) endometriotik lezyonlarda azalma sağlamıştır ve ötopik endometriumda değil ama ektopik endometriumda antiproliferatif etki yapmışlardır<sup>22</sup>. Maymunlarda mifepriston, endometriotik lezyonları azaltmada GnRH analogları kadar etkin bulunmuştur<sup>23</sup>. Makak endometriozis modelinde (macaque endometriosis model; PA, ZK 223211) endometriotik implantların boyutunda azalma gözlenmiştir<sup>24</sup>.

## Kadınlardaki Çalışmalar

Toplam 22 kadını içeren 3 küçük klinik çalışma bildirilmiştir ve bu çalışmalarda 3 ayrı mifepriston doz şeması kullanmışlardır (5mg/gün veya 50 mg/gün, 6 ay veya 100 mg/gün, 3 ay)<sup>25-27</sup>. Her 3 dozda da semptomlarda iyileşme olmuştur. En yüksek mifepriston dozuyla, daha düşük 2 dozda belirgin olmayan antiglukokortikoid bir etki gösterilmiştir. 50 mg'lık doz ile 6 ay sonunda, gözle görülebilir endometrioziste %55 oranında gerileme olmuştur ve tüm kadınlar amenoreik olmuşlardır. En düşük doz ile 6 ay tedavi sonunda, 7 kadından 5'inde cerrahi evrede değişme olmamıştır ve 5'inde irregüler kanama şikayeti olmuştur<sup>25-27</sup>. Bu nedenle en uygun doz 50 mg/gün olarak gözükmetedir.

Laparoskopik olarak endometriozisi kanıtlanmış 130 kadında asoprisnil ile çok-merkezli, plasebo kontrollü, çift kör bir paralel grup çalışması yapılmıştır. Bugüne kadar bu çalışma sadece abstrakt olarak bildirilmiştir<sup>28</sup>. 12 hafta boyunca günlük 5,10 ve 25 mg asoprisnil dozları uygulanmıştır. Her 3 doz da non-menstruel ağrı ve dismenoreyi plaseboyla karşılaştırıldığında belirgin olarak azaltmaktadır aynı zamanda doz bağımlı olarak indüklenen amenore de azalmaktadır<sup>28</sup>.

## ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİNDE CDB-4124

Bir PRM olan CDB-4124 (Proellex® veya Progenta olarak da bilinir), 19-norprogesteronun 21-substitüsyonlu bir analogudur. Yapısı, 17 $\alpha$ -asetoksi-11 $\beta$ -(N,N-dimetilaminofenil)-21-metoksi-19-norpregna-1,9-dien-3,20-dion'dur. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) reseptör bağlanmasını araştırmış ve *in vivo* biyoassaylarda CDB-4124'ün tavşan uterusunda progesteron antagonisti olarak mifepristondan daha etkili olduğunu göstermiştir<sup>29</sup>. CDB-4124'ün androjenik aktivitesi yoktur ve insan PR'nün A ve B izoformlarına bağlanır. Ve *in vivo* çalışmalar glukokortikoid reseptörlerine mifepristondan daha az affinitesi olduğunu göstermişlerdir<sup>30</sup>. Repros Therapeutics Inc. tarafından geliştirilmektedir. Üç aydan fazla uygulanan CDB-4124, uterin fibroidler üzerine etkilidir<sup>31</sup>. Bunun üzerine CDB-4124'ün endometriozis tedavisindeki etkinliği ve güvenilirliğinin belirlenmesine karar verilmiştir.

## Çalışma tasarımı

Bu çalışma randomize, çift kör, çoklu-doz çalışması olup CDB-4124'ün etkisini open-label (hem hastanın hem doktorun hastaya hangi tedavinin uygulandığını bilmesi) löprolid asetat depo süspansiyonu ile karşılaştırarak değerlendirmiştir ve Bulgaristan'da 3 çalışma merkezinde yapılmıştır. Kadınlara çalışmaya dahil edilmeden önce 4-6 hafta kadar tarama ve değerlendirme yapılmıştır. İl vizite (gün 0), uygun olan kadınlar 1:1:1:1 oranında 4 tedavi grubundan birine randomize edilmiştir: CDB-4124 (12.5 mg, 25 mg ve 50 mg) veya löprolid asetat. CDB-4124, 6 ay boyunca günde 1 kez oral olarak verilmiştir ve löprolid asetat ise aylık 3.75 mg intramüsküler olarak uygulanmıştır. Toplam 6 enjeksiyon yapılmıştır. Kadınlar her ay görülmüştür ve tedavi süresi 6 aydır. Tedavinin kesilmesini takiben, kadınlar 7 ve 9. aylarda çağırılmıştır.

## Çalışma yapılan kadınlar

18-45 yaş arasında, semptomatik endometriozisi olan ve düzenli adet gören premenopozal kadınlar çalışmaya alındı. Tüm kadınların hikayesinde ve laparoskopisinde endometriozis gösterilmiş olup çocuk doğurma potansiyelleri mevcuttu. Ayrıca hepsi etkin non-hormonal çift bariyer kontraseptif kullanmaya istekli olup tüm tedavi ve takip vizitleri için ulaşılabilir durumda idiler.

Postmenopozal kadınlar, gebeler, laktasyon dönemindekiler, çalışma başlangıcından önceki 60 gün içerisinde oral kontraseptif veya diğer hormonal tedavileri kullananlar, şu anda veya geçmişte ciddi medikal hastalığı olanlar, alkol veya uyuşturucu kullananlar, HIV, hepatit B veya C ile infekte olanlar ve vücut-kitle indeksi 18 altında veya 37 üzerinde olanlar çalışmadan çıkarıldı.

## Sonuçlar

### Demografik Özellikler

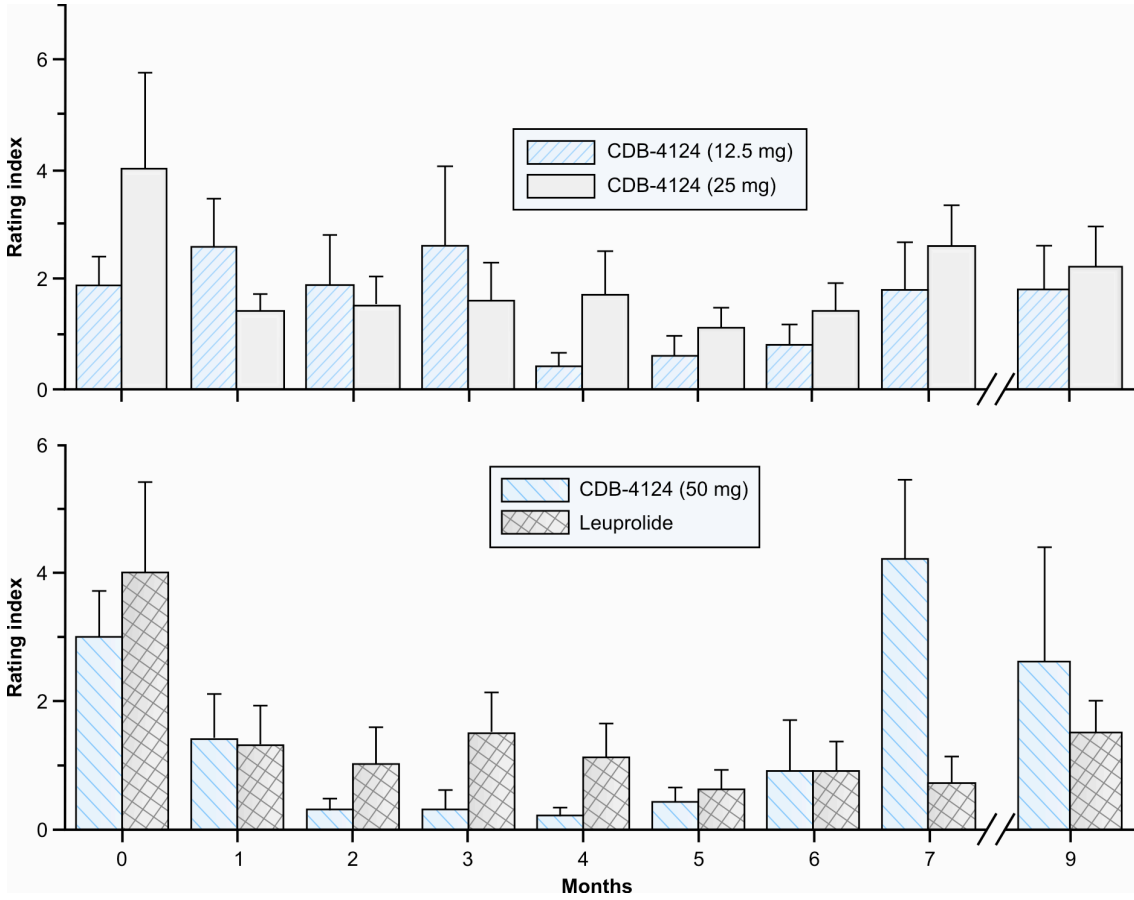
Toplamda 39 kadın çalışmaya dahil edildi ve çalışmanın ilaç gruplarına randomize edildi. Ayrıntılar **Tablo 27-1**'de gösterilmektedir. Tedaviye uyum, çalışma boyunca gereken dozların %90 alınması olarak tanımlandı. Bu kritere göre, sadece 2 kadın çalışma ilacı için uyumsuz olarak düşünüldü. Bu kadınlardan biri CDB-4124 (25 mg) ve diğeri de CDB-4124 (50 mg) grubunda idi.

**Tablo 27-1:** Çalışmaya katılan kadınların sayısı

Proellex dozu	Çalışmaya katılanlar	Çalışmayı tamamlayanlar
12.5 mg	9	7
25 mg	10	8
50 mg	10	8
Löprolid depo	10	6

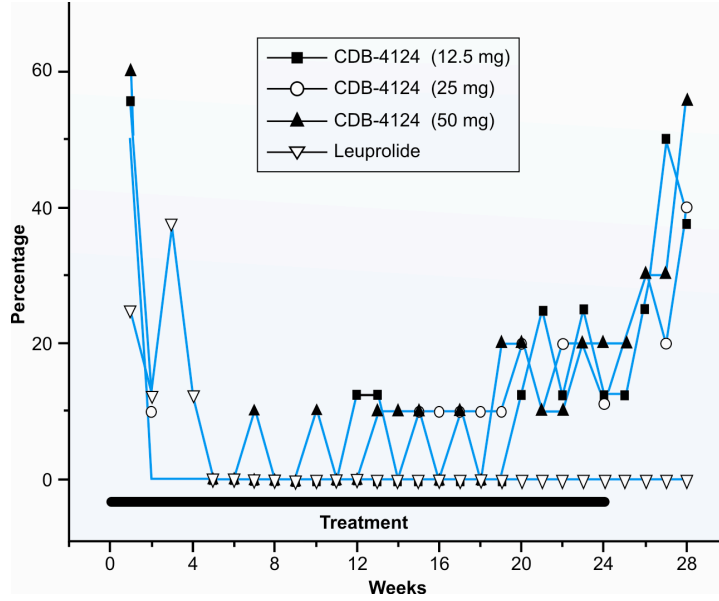
Çalışmanın 4 doz grubundaki median yaş aralığı, 32-36 idi. Çalışmadaki tüm kadınlar beyaz ırktan idi. Tedavi grupları arasında yaş, kilo, boy ve vücut-kitle indeksi ve vital bulgular (ortalama kan basıncı, solunum hızı ve ateş) açısından fark yoktu.

**Ağrı üzerine etki:** Ağrı, ağrının değerlendirilmesinde oldukça kabul gören bir yöntem olan McGill Ağrı Anketi Kısa Form'u kullanılarak değerlendirildi<sup>32</sup>. Her vizitte her kadın tarafından anket dolduruldu. En yüksek doz olan 50 mg CDB-4124, daha az ağrılı gün sayısı, daha az ciddi ağrı ve eşlik eden üzüntü ile beraberdi ve daha düşük dozlardaki CDB-4124'ten daha etkili gözükmekteydi. Ayrıca en az löprolid asetat kadar etkin idi. Dört tedavi grubundaki sensorial ağrı değerlendirme indeksini gösteren örnek **Şekil 27-1**'de gösterilmiştir. En iyi cevap 50 mg CDB-4124 ile alındı ve bir ay içinde ağrı değerlendirme indeksindeki azalma belirgin idi. Ağrı değerlendirme indeksindeki azalma löprolid asetat ile de saptandı ancak, 50 mg CDB-4124 ile daha fazla azalma mevcuttu. Sensorial ağrı değerlendirme indeksindeki iyileşme, diğer 2 düşük doz CDB-4124 ile daha az anlamlı olup daha geç ortaya çıktı.



**Şekil 27-1:** McGill ağrı anketindeki sensorial ağrı değerlendirme indeksi. CDB-4124'e (12.5 ve 25 mg) verilen cevap üstteki panelde, CDB-4124 (50 mg) ve löprolid asetat verilen cevap alttaki paneldedir. Değerler ortalama±SEM olarak gösterilmiştir.

**Kanama:** Ciddi menstruel kanama endometriozisin ana belirtisi değildir. Orta-ciddi menstruel kanama, CDB-4124 grubundaki kadınların %50-60'ında ve löprolid asetat grubunun %25'inde başlangıçta mevcut idi. Her 3 dozdaki CDB-4124 grubunda da tedavi başlanmasının üzerinden çok geçmeden kanamada hızlı bir azalma meydana geldi. Bu durum löprolid asetat grubunda biraz gecikmeyle oldu ancak 6 hafta sonra, bu gruptaki kadınlarda hiç kanama olmadığı bildirildi (**Şekil 27-2**). Her 3 CDB-4124 grubunda da tedavi başlangıcından 4.5 ay sonra bir miktar kanama oldu ancak tedavi kesildikten sadece 2-8 hafta sonra düzenli menstruel kanama meydana geldi. Löprolid asetat grubunda tedavinin kesilmesini takiben kanamada 10 hafta kadar gecikme görüldü.



**Şekil 27-2:** Dört gruptaki orta ve şiddetli kanaması olan kadınların yüzdesi. Ayrıntılar için metne bakınız.

CDB-4124 grubundaki 4 kadında çalışma sırasında şiddetli kanamalar oluştu ve dilatasyon ve küretaj (D&C) yapıldı. Bu kadınlardan ikisinde 6 aylık tedavi bittikten 3-4 hafta sonra kanama başladı. Diğer ikisinde ise, tedaviden 5 ay sonra başladı (**Tablo 27-2**). Bir kadında daha tedaviden 4.5 ay sonra orta şiddette kanama oldu ancak D&C gerekmedi.

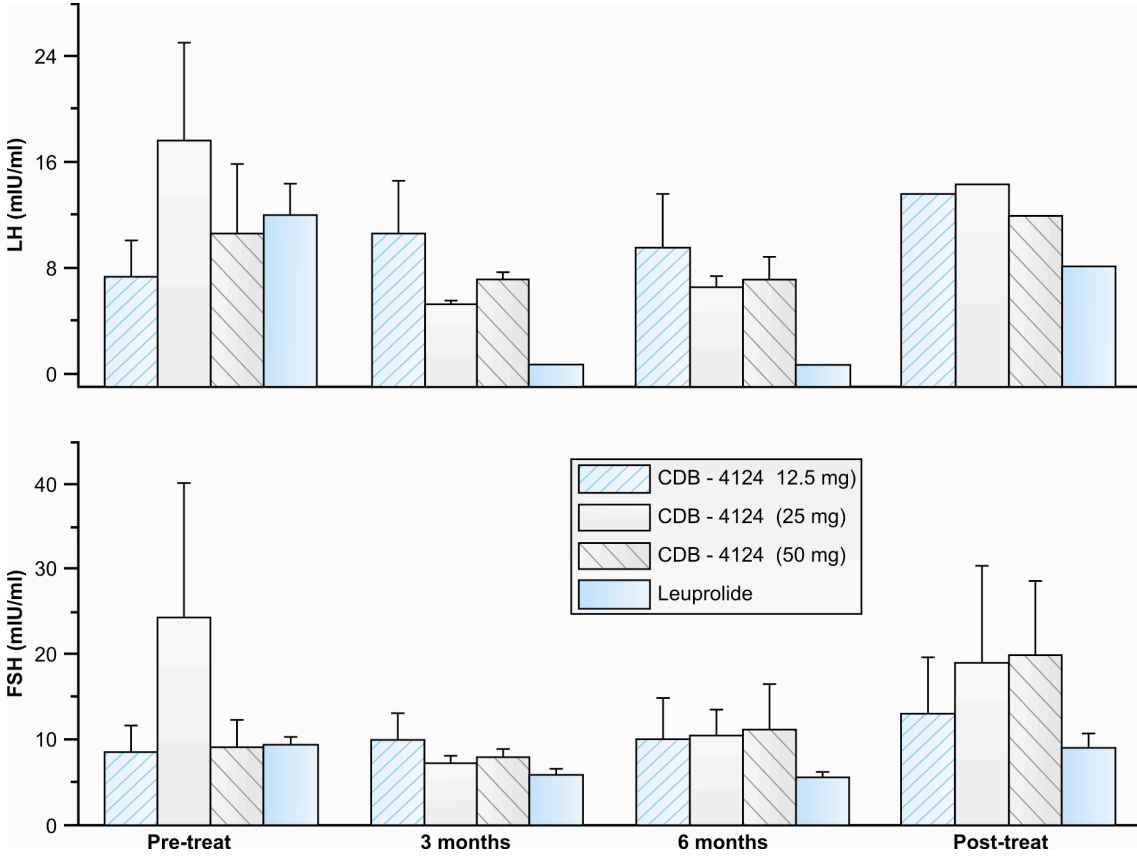
**Tablo 27-2:** Endometrial kalınlık ve aşırı kanama arasındaki ilişki

Hasta no	CDB-4124 dozu	Endometrial kalınlık (mm)	Kanama
02-201	12.5	25 (6)*	6 aylık tedaviyi tamamladı. Tedavi bitiminden 3 hafta sonra aşırı kanama başladı**
03-216	50	21 (6)	6 aylık tedaviyi tamamladı. Tedavi bitiminden 1 ay sonra aşırı kanama başladı**
02-202	25	62 (5)	Tedavinin 5. ayında aşırı kanama başladı**
03-209	50	22 (5)	Tedavinin 5. ayında aşırı kanama başladı**
03-219	50	19 (4.5)	Tedavi başladıktan 4.5 ay sonra orta derecede kanama başladı

\*: Parantez içindeki sayılar, tedavi başlangıcından sonra endometrial kalınlığının hangi ayda saptandığını göstermektedir

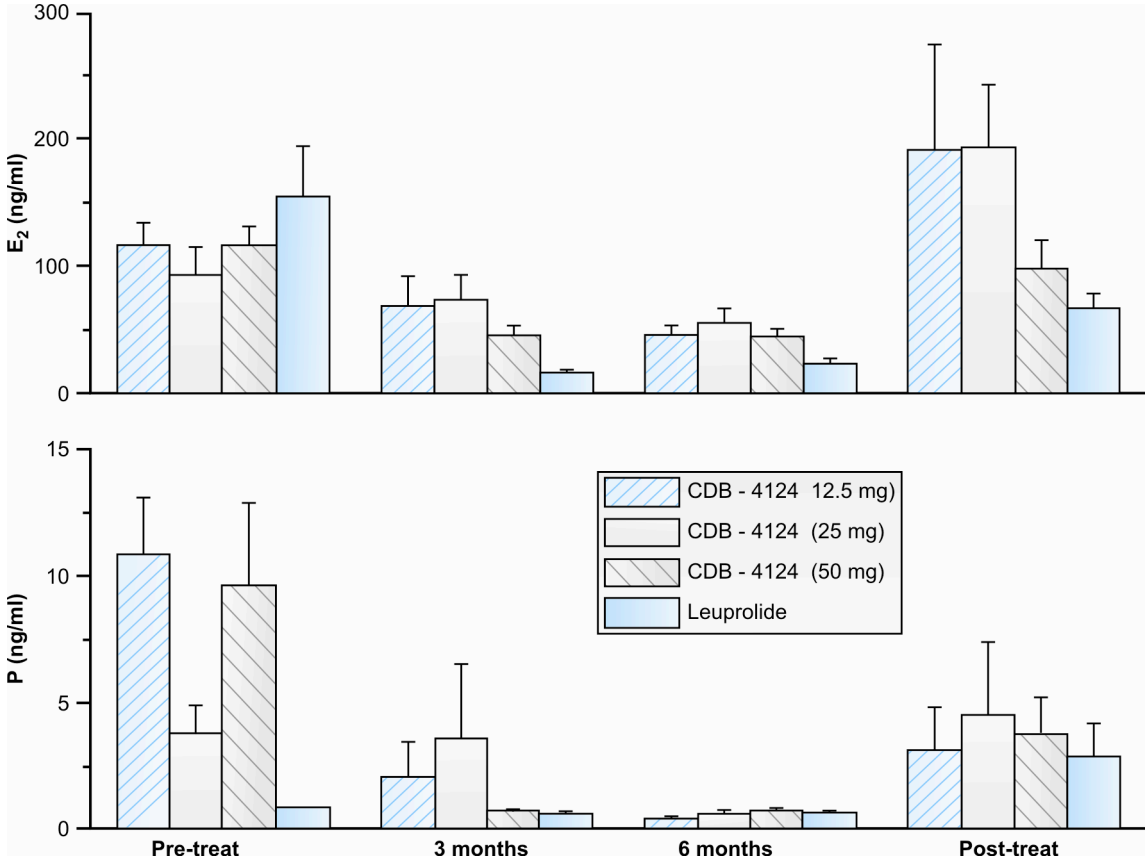
\*\* : D&C yapılan hastalar

**LH, FSH, östradiol ve progesteron cevapları:** Tedavi öncesinde bazal LH, FSH, östradiol ve progesteron seviyelerinde geniş bir dağılım mevcut idi. Löprolid asetat tedavisi boyunca LH'da tam baskılanma belirgin idi. FSH üzerine anlamlı bir etki saptanmadı. CDB-4124 ile ne FSH ne de LH'da belirgin bir değişiklik olmadı (**Şekil 27-3**).



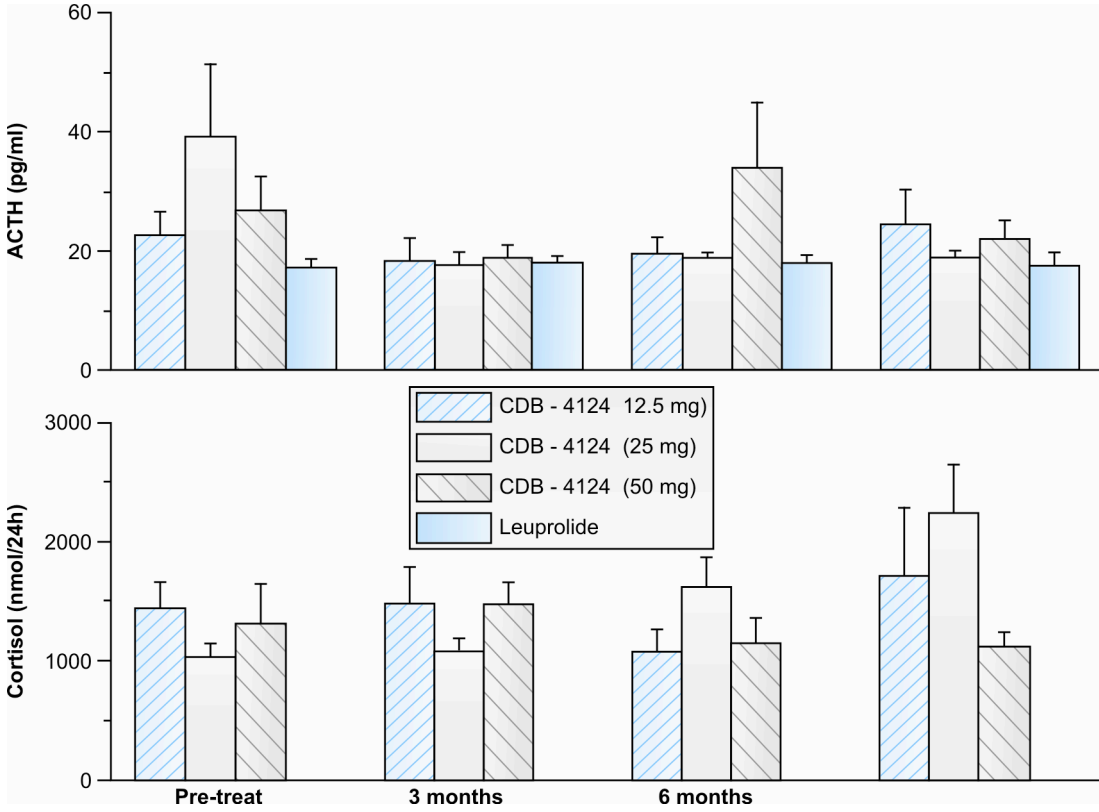
**Şekil 27-3:** Tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarındaki ve tedavi sonrası dört gruptaki ortalama ( $\pm$ SEM) serum LH (üstteki panelde) ve serum FSH (alttaki panelde) cevapları.

Beklendiği üzere, löprolid asetat tedavisi boyunca östradiol ve progesteronda tam baskılanma oluştu (Şekil 27-4). Her 3 dozdaki CDB-4124 grubunda da, östradiol seviyeleri tedavi sırasında azaldı fakat ortalama değerler 50 pg/ml'nin üzerinde kaldı. En yüksek doz olan 50 mg CDB-4124 ile saptanmayan ancak 3. ayda diğer 2 düşük dozdaki CDB-4124 ile saptanan baskılanmamış progesteron seviyeleriyle gösterildiği üzere, luteal aktivitenin kanıtları halen mevcut idi. 6. ayda, progesteron seviyeleri her 3 doz CDB-4124 ile de baskılandı. Tedavinin kesilmesini takiben, 4 grupta da LH, FSH, östradiol ve progesteron seviyeleri yükseldi.



Şekil 27-4: Tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarındaki ve tedavi sonrası dört gruptaki ortalama (±SEM) serum östradiol (üstteki panelde) ve serum progesteron (alttaki panelde) cevapları.

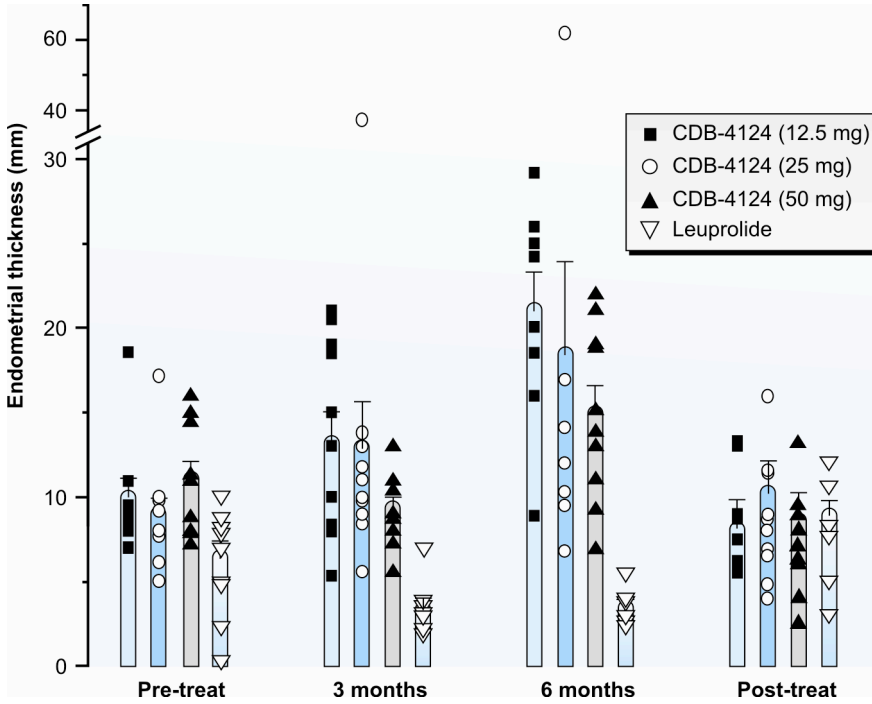
**ACTH-kortizol aksı:** Üriner kortizol ölçümleri üriner kreatinin için standardize hale getirilmese de, üriner kortizol seviyelerinde herhangi bir artış görülmedi. Bazal değerler ile 6 aylık tedavi süresindeki değerler karşılaştırıldığında (**Şekil 27-5**), serum ACTH seviyelerinde değişim görülmedi. En yüksek dozdaki CDB-4124 grubunda 6. ayda meydana gelen ortalama ACTH artışı, sadece tek bir vakadaki 394.8 nmol/24 saatlik üriner kortizol (normal sınır 100-1400) ve serum ACTH'da 127 pg/ml'lik bariz artışa (normal sınır 8-66) bağlı idi.



**Şekil 27-5:** Tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarındaki ve tedavi sonrası dört gruptaki ortalama ( $\pm$ SEM) serum ACTH (üstteki panelde) ve üriner kortizol (alttaki panelde) cevapları. Löprolid asetat tedavisindeki üriner kortizol seviyeleri belirlenmemiştir.



**Endometrial kalınlık:** Ortalama bazal endometrial kalınlık 12.5, 25, 50 mg CDB-4124 ve löprolid asetat tedavi grupları için, sırasıyla 10.0, 8.9, 11.1 ve 6.4 mm idi. 3. ve 6. ayın sonunda, ölçümler 4 grup için sırasıyla 13.2, 12.9, 9.3, 3.5 mm ve 21.0, 18.4, 15.0 ve 3.5 mm idi. Takipten sonraki 3 ayda, CDB-4124 ile tedavi olan tüm kadınlarda endometrial kalınlık 10 mm'den daha az idi (**Şekil 27-6**). Tüm grup içinde, 7 kadının tedavinin herhangi bir dönemindeki endometrial kalınlık ölçümü 20 mm'den fazla bulundu. Bunlardan ikisinin (biri 12.5 mg, diğeri 25 mg dozunda) endometrial kalınlıkları tedavinin 3. ayında 20 mm üzerinde idi. 6. ayda 12.5 mg CDB-4124 alan 8 kadından 4'ünde, 25 mg CDB-4124 alan 7 kadından 1'inde ve 50 mg CDB-4124 alan 9 kadından 2'sinde endometrial kalınlık 20 mm'nin üzerinde idi.



**Şekil 27-6:** Tedavi öncesi, tedavinin 3. ve 6. aylarındaki ve tedavi sonrası dört gruptaki ortalama ( $\pm$ SEM) ve bireysel endometrial kalınlıklar.

Aşırı kanama nedeniyle D&C yapılan 4 kadında endometrial kalınlık 20 mm'den fazla idi. Bir kadında tedavi başlangıcından 4.5 ay sonra orta derecede kanama gelişti ve endometrial kalınlık 19 mm ölçüldü (**Tablo 27-2**). Endometrial kalınlığı 20 mm üzerinde olan kalan 3 kadında ise önemli bir kanama tespit edilmedi.

**Kemik mineral yoğunluğu (BMD):** Lumbar vertebra (L2-L4) ve femur boynu BMD değerleri, 4 grupta da tedavi başlangıcında ve 6.ayda dual-enerji X-ray absorpsiyometri ile ölçüldü. Kadınların tedavi başlangıcındaki kendi değerleri ile karşılaştırıldığında, 3 CDB-4124 grubunda BMD değerlerinde farklılık saptanmadı. Ancak löprolid asetat grubunda beklendiği üzere L2-L4 BMD değerlerinde anlamlı düşme izlendi ( $p < 0.03$ ). Femur boynu BMD değerlerinde ise farklılık saptanmadı.

**Yan etkiler:** Tüm tedavi gruplarındaki yan etkiler hafif-orta derecede idi. Löprolid asetat grubundaki 1 kadında meme kanseri gelişti. CDB-4124 ile klinik olarak ilişkilendirilebilecek kan biyokimyası, hematoloji, vital bulgular ve EKG interval değişiklikleri gözlenmedi ve ilaç iyi tolere edildi.

## TARTIŞMA

Bu küçük kavram ispatına dayanan çalışma, semptomatik endometriozisli premenopozal kadınlarda 6 aylık bir sürede CDB-4124 (12.5,25 ve 50 mg) etkinliğini ve güvenilirliğini open-label (hem hastanın hem doktorun hastaya hangi tedavinin uygulandığını bilmesi) löprolid asetat ile karşılaştırarak değerlendirmiştir. CDB-4124 dozları daha önce uterin fibroidlerde yapılan çalışmalara istinaden belirlenmiştir<sup>31</sup>. Uzun etkili GnRHa olan löprolid asetat, plaseboya kıyasla aktif bir karşılaştırılacak ajan olduğundan seçilmiştir, çünkü endometriozis tedavisinde kesinleşmiş ve iyi bilinen bir medikal tedavidir.

Etkinlikteki en önemli hedef olan ağrı, tüm tedavi gruplarında azalmıştır. Çalışmanın örneklem büyüklüğü fazla olmadığından her 3 CDB-4124 dozu arasında farklılık saptanmamıştır. Bununla birlikte, kullanılan en yüksek doz ile (50 mg) ağrıdaki azalma, diğer 2 düşük dozdan daha erken olarak meydana gelmiş ve ağrının azalma miktarı bu dozda en yüksek oranda tespit edilmiştir. Bu doz ile ağrılı gün sayısı ve üzüntü daha azdır ve daha düşük dozlar olan 12.5 ve 25 mg CDB-4124'e göre bu doz daha etkin gözükmektedir. Ayrıca bu doz, en az löprolid asetat kadar etkindir.

Tedavi öncesi bakılan LH, FSH, östradiol ve progesteron seviyelerindeki değişkenlik, muhtemelen kan örneklerinin gelişigüzel alınmasına ve siklusun belirli bir döneminde alınmamasına bağlı gözükmektedir. LH baskılanması, GnRH agonistlerinin beklenen bir etkisidir. CDB-4124 ile serum östradiol seviyeleri düşmüş ancak siklusun erken foliküler fazındaki değerlere benzer şekilde 50 pg/ml'nin üzerinde kalmıştır. Benzer sonuçlar daha önce mifepriston ile de gözlenmiştir<sup>33</sup>. Tersine, löprolid asetat ile östradiolde belirgin olarak baskılanma olmuştur. Bu 6 aylık çalışmada, löprolid asetat ile kemik mineral yoğunluğu azalırken CDB-4124 ile değişiklik olmamıştır. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma gibi belirgin östrojen eksikliğinin getirdiği sonuçlar, GnRH agonistleri ile görülmüş fakat CDB-4124 ile görülmemiştir.

Üriner kortizol ölçümleri üriner kreatinin için standardize edilmemiş olsa da, üriner kortizol seviyelerinde herhangi bir artış olmamıştır ve bu da glukokortikoid reseptör blokajı olmadığını göstermektedir. Çalışmada yüksek ACTH değerlerine sahip tek hastanın üriner kortizol seviyeleri normal aralığın alt seviyesinde idi. Bu durum, üriner kortizol seviyelerinin yüksek olmasının beklendiği glukokortikoid antagonizması ile uyumlu değildir. Bu gözlemlerin aksine, günlük 100 mg mifepriston uygulaması glukokortikoid reseptör blokajına yol açar<sup>25</sup>.

Seri ultrasonografi ölçümleri ilaca maruz kalınan süre arttıkça, endometriumun da kalınlaştığını göstermektedir. Bu durum, diğer PRMs ile de görülmektedir<sup>6</sup>. Tedaviye başlanan ilk 4 ayda, yüksek dozdaki CDB-4124 ile aşırı endometrium kalınlaşmasının daha az görüleceği izlenimi oluşmuştur. Ancak bunun doğrulanması için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Bu gözlem, yüksek dozda (50 mg) CDB-4124 ile 4 aylık bir sürede yapılacak tedavi düşüncesinin oluşmasına neden olmuştur.

CDB-4124'ün tüm dozlarında menstruel kanamadaki azalma, löprolid asetatın daha kısa sürede meydana gelmiştir. Sürekli yapılan tedaviden 4.5 ay sonra CDB-4124 ile tekrar kanama başlamıştır. Toplam 5 kadında orta-şiddetli kanama oluşmuştur. Bunlardan birinde tedavi başlangıcından 4.5 ay sonra, ikisinde 5. ayda, diğer ikisinde ise 6 aylık tedavi bitiminden 3 ve 4 hafta sonra kanama meydana gelmiştir. Bu kadınların 4'üne D&C gerekmiştir. Bu tip kanama sadece endometrium kalınlığının 19 mm'den daha fazla olduğu kadınlarda gerçekleşmiştir. Ancak endometriumu 20 mm'den daha kalın olan 3 kadında kayda değer bir kanama olmamıştır. Bu gözlem de, 4 aylık bir tedavi sonrasında menstruel kanama oluşana kadar ilaç alınmayacak bir periyodun olduğu siklik tedavi rejimini düşündürmüştür. Daha sonra 4 aylık siklik rejim tekrar başlayabilir ve gerektiği ölçüde tekrarlanabilir. Bu tip bir tedavi rejimi, hem kırılma kanamalarının oluşma ihtimalini azaltarak güvenirliliği yükseltecek hem de endometrial kalınlığın düzenli ultrasonografilerle izlenmesi gerekliliğini ortadan kaldıracaktır. Diğer PRMs ve CDB-4124'ün uzun dönem sürekli kullanımı endometrial kalınlaşma ve

kanamaya yol açacaktır ve aralıklı tedavi uygulamasıyla tedavinin etkinliği azaltılmadan bu gereksiz riskten kaçınılabılır.

Sonuç olarak, 6 ay boyunca 12.5,25 ve 50 mg CDB-4124 ile tedavi edilen semptomatik endometriozisli premenopozlu kadınlarda etkinlik gösterilmiştir. Bu küçük çaplı çalışmada en iyi cevap, en yüksek doz (50 mg) ile meydana gelmiştir. Bu küçük kavram ispatı ve güvenilirlik çalışması, hem genel olarak PRMs etkilerinin daha fazla anlaşılması için hem de CDB-4124'ün, endometrium ve kanama tipleri üzerine olan etkisi gibi, özellikle endometriozis tedavisindeki etkilerinin anlaşılması için çok önemlidir. Şu an itibariyle, uzun dönem tedavi için en uygun olanı bu aralıklı rejim gibi gözükmektedir. Endometriozis tedavisinde daha fazla PRMs geliştirilmesi, PR-A veya B alt ünitelerine selektif bileşiklerin ortaya çıkmasına bağlı gözükmektedir.

**“ Teşekkürler ”**

Yazarlar, Dr Regine Sitruk Ware'e faydalı yorumları için teşekkür etmektedirler.

## Kaynaklar

1. Farquhar C. Endometriosis. *British Medical Journal* 2007;334(7587):249-53.
2. Arici A. Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21(2).
3. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13(4):395-404.
4. Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH-antagonists in reproductive medicine. *Arch Gynecol Obstet* 2005;273(2):71-8.
5. Philibert D. RU38486: An original multifaceted antihormone in vivo. In: Agarwal M (Ed): *Adrenal Steroid Antagonism*. Berlin, Germany: Walter de Gruyter and Co.; 1984:77-101.
6. Spitz IM. Progesterone receptor antagonists. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(10):882-90.
7. McDonnell DP, Goldman ME. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel progesterone receptor A form-mediated mechanism. *J Biol Chem* 1994;269(16):11945-9.
8. Fujishita A, Nakane PK, Koji T, et al. Expression of estrogen and progesterone receptors in endometrium and peritoneal endometriosis: an immunohistochemical and in situ hybridization study. *Fertil Steril* 1997;67(5):856-64.
9. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(8): 2897-2902.
10. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics* 2006;1(2):106-11.
11. Bird AP. The relationship of DNA methylation to cancer. *Cancer Surv* 1996;28:87-101.
12. Wiehle RD, Christov K, Mehta R. Anti-progestins suppress the growth of established tumors induced by 7,12-dimethylbenz(a) anthracene: comparison between RU486 and a new 21-substituted-19-nor-progestin. *Oncol Rep* 2007;18(1):167-74.
13. Slayden OD, Brenner RM. Flutamide counteracts the antiproliferative effects of antiprogestins in the primate endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):946-9.
14. Tseng L, Mazella J, Sun B. Modulation of aromatase activity in human endometrial stromal cells by steroids, tamoxifen and RU 486. *Endocrinology* 1986;118(4):1312-8.
15. Garcia-Velasco JA, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med* 2003;21(2):165-72.
16. Watanabe H, Kanzaki H, Narukawa S, et al. Bcl-2 and Fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(2):360-8.
17. Li A, Felix JC, Minoo P, Amezcua CA, Jain JK. Effect of mifepristone on proliferation and apoptosis of Ishikawa endometrial adenocarcinoma cells. *Fertil Steril* 2005;84(1):202-11.
18. Han S, Sidell N. RU486-induced growth inhibition of human endometrial cells involves the nuclear factor-kappa B signaling pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):713-9.
19. Hyder SM, Nawaz Z, Chiappetta C, Stancel GM. Identification of functional estrogen response elements in the gene coding for the potent angiogenic factor vascular endothelial growth factor. *Cancer Res* 2000;60(12):3183-90.
20. Classen-Linke I, Alfer J, Krusche CA, Chwalisz K, Rath W, Beier HM. Progestins, progesterone receptor modulators, and progesterone antagonists change VEGF release of endometrial cells in culture. *Steroids* 2000;65(10-11): 763-71.
21. Greb RR, Heikinheimo O, Williams RF, Hodgen GD, Goodman AL. Vascular endothelial growth factor in primate endometrium is regulated by oestrogen-receptor and progesterone-receptor ligands in vivo. *Hum Reprod* 1997;12(6):1280-92.
22. Stoeckemann K, Hegele-Hartung C, Chwalisz K. Effects of the progesterone antagonists onapristone (ZK 98 299) and ZK 136 799 on surgically induced endometriosis in intact rats. *Hum Reprod* 1995;10(12):3264-71.
23. Grow DR, Williams RF, Hsiu JG, Hodgen GD. Antiprogestin and/or gonadotropin-releasing hormone agonist for endometriosis treatment and bone maintenance: a 1-year primate study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1933-9.
24. Nayak NR, Slayden OD, Mah K, Chwalisz K, Brenner RM. Antiprogestin-releasing intrauterine devices: a novel approach to endometrial contraception. *Contraception* 2007;75(6 Suppl):S104-11.
25. Kettel LM, Murphy AA, Mortola JF, Liu JH, Ulmann A, Yen SS. Endocrine responses to long-term administration of the antiprogestone RU486 in patients with pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 1991;56(3):402-7.
26. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486) [see comments]. *Fertil Steril* 1996;65(1):23-8.
27. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SS. Preliminary report on the treatment of endometriosis with low-dose mifepristone (RU 486). *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178(6): 1151-6.
28. Chwalisz K, Mattia-Goldberg K, Lee M, Elger W, Edmonds A. Treatment of endometriosis with the novel selective progesterone receptor modulator (SPRM) asoprisnil. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 2):S83.
29. Kim HK, Blye RP, Rao PN, Cessac JW, Acosta CK. 21-substituted progesterone derivatives as new antiprogestational agents. US Patent No 6,861,415 B2, March 1, 2005.
30. Attardi BJ, Burgenson J, Hild SA, Reel JR. In vitro antiprogestational/antiglucocorticoid activity and progestin and glucocorticoid receptor binding of the putative metabolites and synthetic derivatives of CDB-2914, CDB-4124, and mifepristone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;88(3):277-88.
31. Wiehle RD, Goldberg J, Brodniewicz T, Jarus-Dziedzic K, Jabiry-Zieniewicz Z. Effects of a new progesterone receptor modulator, CDB-4124, on fibroid size and uterine bleeding. *US Obstetrics and Gynaecology* 2008;3(1):17-20.
32. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30(2):191-7.
33. Yen SSC. Use of antiprogestins in the management of endometriosis and leiomyoma. MS Donaldson, L Dorflinger, SS Brown and LZ Benet (Eds): *In Clinical Applications of Mifepristone (RU496) and other Antiprogestins* 1993; National Academy Press, Washington DC:189-209.

# Bölüm 28

## Endometriozisde Özgün Potansiyel Tıbbi Tedavi Olarak Statinler

Çeviri: Mustafa Küçük, İlknur Çitil

### GİRİŞ

#### Sorunun Kapsamı

Endometriozis günümüzde hala tam anlaşılammış ve kadınların yaklaşık %6-10'unu etkileyen en yaygın görülen jinekolojik hastalıklardan biridir. (1,2) Bu durum genellikle periton boşluğunda bulunan ektopik endometrial doku varlığı olarak tanımlanır. Endometriozisin en sık görülen bulguları dismenore, intermenstruel pelvik ağrı, disparoni, infertilite ve/veya pelvik kitledir. Daha az sıklıkla da olsa, bağırsak ve mesane fonksiyonu da etkilenebilir. Endometrial implantlar ve klinik sunum arasındaki ilişki genellikle kötüdür. Gelişmiş endometriozis varlığında, pelvik anatomik yapışıklıklar, inflamatuvar sertleşme ve fibrozis tarafından ağır şekilde bozulmuştur. Ancak, minimal veya hafif endometriozis bile infertilite ve/veya ciddi ağrı ile ilişkili olabilir.

Endometriozis patogeneğinde çeşitli teoriler geliştirilmiştir. Baskın kavramlar: retrograd menstruasyona bağlı endometriumun implantasyonu ve çöломik metaplazidir. Varsayılan predispozan faktörler arasında immün disfonksiyon, genetik yatkınlık ve çevresel kirleticiler bulunmaktadır. (3)

Endometriozisin mevcut tedavilerinin ciddi yan etkileri mevcut, dolayısıyla uzun vadeli kullanımı da sorunludur. GnRH analogları geniş bir yelpazede menapoza benzer semptomlar ile ilişkili hipoöstrojenik bir durumu uyarır ve bunların uzun süreli kullanımları osteoporoz gibi ciddi sağlık sorunları ile ilişkili olabilir. Danazol kullanımı derin hiperandrojenik belirtilere neden olur ve genellikle kötü tolere edilir. Progestagenler genellikle kilo alma, depressif ruh hali ve kırılma kanamasına neden olur. Yukardaki tedaviler genellikle etkilidir, ancak bu ilaçların kesilmesi durumunda endometriozis belirtileri tekrar sıkça görülmeye başlar.

Endometriozisin ideal tedavisi, hastalığın gerilemesini uzun dönem kanıtlanmış güvenlikle ve minimal yan etki veya yan etkisiz şekilde sağlayacak tedavi olmalıdır. Bu bölümde, geniş şekilde endometriozis patofizyolojisi de incelenerek, potansiyel olarak efektif ve ümit veren bir tedavi yaklaşımı olan statinler incelenecektir.

#### Hipotez

Statinler ektopik endometrial dokuların büyüme ve yayılmasında etkili olabilirken aynı zamanda endometriozis ile ilişkili inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde etkili olabilir.

Endometriotik implantların oluşumu, ektopik yerleşim ve endometrial stroma ve bezlerin proliferasyonunu gerektirir. Endometriozisin belirgin özellikleri inflamatuvar reaksiyon, artmış oksidatif stres ve implantları çevreleyen yoğun anjiogenezi içerir. (4)

Statinlerin endometriozisin tedavisi için gelecek vaad ettiğinin görülmesinin gerekçesi bazı görüşler üzerine kuruludur. Birincisi, statinler, 3-hidroksi 3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz'ın yarışmacı inhibitörü ve mevalonat yolunun da hız sınırlayıcı bir adımıdır. HMG-CoA redüktaz inhibisyonu mevalonat yolağının ürünlerini, özellikle izoprenilleri tüketir. (5) İzoprenillerin tükenmesi, Ras ve Rho gibi küçük GTPase'ların aktivitesini azaltır, bunun sonucunda önemli

büyüme regülasyon yollarının sinyali azalır. (6) İkinci olarak, HMG-CoA redüktaz inhibisyonu, tip IGF-1 reseptörünün olgunlaşması için gerekli olan bir başka alt ürünü; dolikolü azaltabilir ve dolayısıyla endometrial stromal hücrelerin üzerindeki IGF-I mitojenik etkisini azaltabilir. Üçüncü olarak, statinler endometriotik implantların gelişimi için gerekli olan anjiyogenezisi engelleyebilir. Buna ek olarak, statinler endometriozis ile ilişkili inflamatuvar reaksiyonu azaltabilecek anti-inflamatuvar ve immun-modülatör özelliklere sahiptirler.

Statinlerin etki mekanizmaları ile ilgili bir başka yön ise antioksidan özellikleridir. Endometrial stroma proliferasyonu orta derecede oksidatif stres ile uyarılır, ama birçok antioksidan tarafından ise engellenebilir. (7) Statinler, NADPH oksidaz tarafından reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi için gerekli olan küçük bir GTPaz olan Rac aktivitesini azaltarak oksidatif stresi düşürebilir. (8) Buna ek olarak, statinler intrinsek antioksidan eyleme sahiptir. (9)

Statinlerin endometriozis tedavisinde kullanılabileceği varsayımı, vasküler düz kas gibi çeşitli dokularda da mevolanat yolu ürünlerinin küçük GPTaz'ların izoprenilasyonunu kolaylaştırdığını göstermesi ile desteklenmiştir; böylece mevolanat yolunun statinler tarafından inhibisyonu, büyümeyi azaltıp ve antioksidan etkileri gösterirken, büyümeye neden olan sinyal transdüksiyon yollarını aktive eder. (5,10) (Şekil 28-1)



**ŞEKİL 28-1:** Endometriozis tedavisinde statinlerin önerilen rolü.

## Endometriozis: İlgili Patofizyoloji

### Endometrial Stromanın Büyümesi ve Yayılma

Endometriozis invaziv tabiatı ve aşırı doku büyümesi ile karakterizedir. Aşırı proliferasyon, çok çeşitli sitokinler ve büyüme faktörleri tarafından uyarılmaktadır.

Monosit kemotaktik protein 1'in (MCP-1) endometrial hücre gelişimini hem doğrudan ve hem de makrofajları uyararak, değişik büyüme faktörleri (örneğin VEGF, TGF- $\beta$ , EGF) ve sitokinleri (örneğin IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, RANTES, TNF- $\alpha$ ) salgılatması sayesinde sağladığı gösterilmiştir. (11) Endometriozis gelişimine potansiyel bir başka katılımcı da insülin benzeri büyüme faktörü tip I' dir (IGF-I). Hem endometrial stroma ve hem de glandlar tip I ve tip II IGF reseptörleri ekspres eder (12) ve bu reseptörlerin ekspresyonu östrojenler tarafından uyarılmaktadır. IGF-I ve IGF-II kültürdeki endometrial stromal hücreler için mitojenik faktörlerdir ve IGF-I reseptörü bloke eden antikorlar endometrial stromal hücre çoğalmasının kısmi engellenmesine yol açar. (13)

Endometriotik implantların oluşumu, endometrial stroma ve bezlerin tutunması ve proliferasyonunu gerektirir. Tutunma, hücre dışı matriksin lokal yıkımına neden olan böylelikle hastalığın invazyonu ve yerleşmesini sağlayan adezyon moleküllerinin ve matriks metalloproteinazların (MMPs) aşırı ekspresyonu ile gelişmektedir. (14) Endometriozisli kadınların endometriyumunda bazı MMPler uygunsuz şekilde eksprese edilir ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin (IL-1) tarafından ekspresyonları artar. Otoantikorların endometriozisde ki

rolleri hala iyi anlaşılammakla birlikte, MMP-7 dışında diğer MMPLer tarafından eksprese edilen hemopeksin domaininin, endometriozisli kadınlarda T-benzeri antikolar tarafından tanınıp, bağlandığı ve böylelikle ektopik lezyonlarda MMP'ların ve MMP doku inhibitörlerinin disregülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. (15) Yukarıda belirtilen tüm mekanizmalar hastalıklı kadınların endometriumunda MMPLerin progesterona karşı duyarlılığının azalmasıyla birlikte geriye kaçan endometriumun invaziv potansiyeline yol açar. (14) Ayrıca birkaç MMP'in bilhassa MMP-3 ve MMP-7' nin endometriotik lezyonlardaki sürekli ekspresyonu endometriozis gelişiminde rol oynayabilir. (16)

### **Endometriozis ve Anjiogenez**

Anjiogenez, endometriozis patogenezinin önemli bir bileşenidir. Anjiogenez ile kan akımının oluşması, peritoneal kavitede endometrial parçaların implantasyonu sonrası hastalığın gelişiminde ikinci temel adım gibi görünmektedir. Çeşitli çalışmalarda endometriozisin vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) gibi anjiogenez indükleyicileri ile artan bir düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir.

VEGF endotelial hücre proliferasyonu, göç, farklılaşma ve kılcıl damar oluşumunu destekler ve hastalığın ilerlemesinde önemli bir rol oynayabilir. (17) TGF- $\beta$  esas olarak trombositler, aktif lenfositler ve makrofajlar tarafından üretilirken, aktive olan peritoneal makrofajlar, endometrium ve endometriotik implantlar VEGF salgılama kapasitesine sahiptirler. (15)

### **Endometriozis: İnflamasyon ve Oksidatif Stres**

Endometriozisin kesin nedeni hala bilinmemekle birlikte, patogeneizde, aktif makrofajların konsantrasyonunda artış ve interlökin-8 (IL-8), tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), monosit kemoatraktant protein-1 (MCP-1), transforme edici büyüme faktörü  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve birkaç proinflamatuvar kemoatraktant sitokinleri (e.g. IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, INF- $\gamma$ , MCSF, RANTES) içeren sitokinlerin konsantrasyonlarında değişikliğin rolü olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. (15, 18)

Sistemik inflamasyon, endometriozisin önemli bir unsuru olan oksidatif stress ile indüklenebilir. (4) Yukarıda bahsedilen kemokinler tarafından uyarılan ve aktif hale geçirilen lökositler oksidatif stresin önemli bir kaynağıdır. Ayrıca endometriozisde antioksidan kapasitenin azaldığı gösterilmiştir. Muhtemelen oksidasyon reaksiyonları sırasındaki tükenmeye bağlı olarak, intraperitoneal E vitamin düzeyleri azalmıştır. (19) Bu gözlemler, endometriozisli kadınların endometrial dokularında ve endometrial implantlarında reaktif oksijen türlerinin üretim ve metabolizmasında çeşitli enzimlerin yüksek düzeyde olduğunu gösteren Ota ve arkadaşlarının bulguları ile de uyum içindedir. (20-23) Ayrıca Foyouzi ve arkadaşları, endometrial stromal proliferasyonun orta derecede oksidatif stress ile uyarıldığını ve antioksidanlar ile engellenebildiğini gösterdiler. (7)

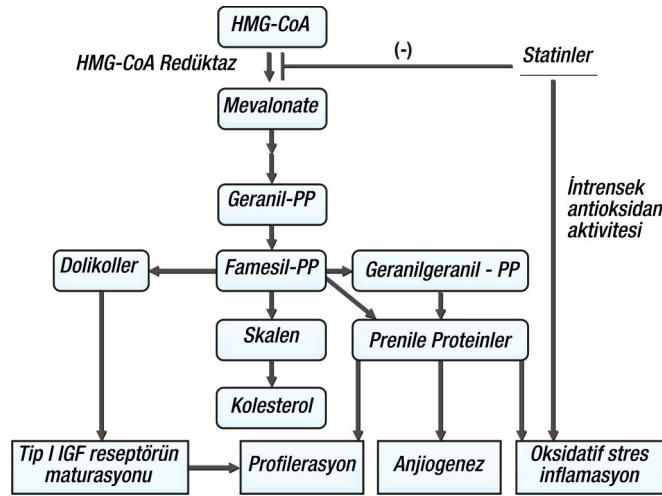
Başka önemli bir husus; endometriozisin, artmış antinükleer antikor (ANA) üretiminin eşlik ettiği B-hücre aktivasyonunun yanı sıra ve ektopik endometrial hücrelerin temizlenmesinde bozulma, suprese olmuş doğal öldürücü hücre ( natural killer cells- NK cells) sitotoksitesisi ve bozulmuş immun tanıma ile olan ilişkisidir. (15,24,25)

## Statinler: Pleiotropik Eylemler

### Genel Bakış

Statinlerin dokular ve organizma üzerinde geniş etkileri vardır. Statınlerin birçok etkisi yukarıda özetlenen endometriozise özgü durumların çoğunu hedef almaktadır. Bu bölümde statınlerin, aşırı doku büyümesi, anjiogenez, oksidatif stres ve inflamasyonu azaltıcı kavramı destekleyen kanıtları sunulacaktır.

Statinlerin en büyük etki şekli mevalonat yolunu düzenleyen anahtar enzim olan HMG-CoA redüktazın kompetitif inhibisyonu ile ilişkilidir. Mevalonat yolu asetil-koenzim A (asetil-CoA) dan başlayan reaksiyonları içerir ve kolesterol, isoprenile proteinler, koenzim Q, ve dolikol dahil olmak üzere biyolojik olarak önemli maddeler için zemin hazırlayan farnesil pirofosfat (FPP) oluşumuna yol açar. (26) Farnesil-pirofosfat (FPP) ve geranilgeranil-pirofosfat (GGPP) gibi proteinlerin izoprenilasyonuna giden yolun en önemli bileşen olduğu görülmektedir. (Şekil 28-2)



**ŞEKİL 28-2:** Mevalonat yolu ve statinlerin etki yeri. (HMG-CoA, 3-hidroksi-3-metil-glutaril- koenzim A; PP, pirofosfat; IGF, insulin benzeri büyüme faktörü)

İzoprenilasyon, proteinlerin karboksil ucuna FPP (farnesilasyon) veya GGPP (geranilgeranilasyon) bağlanma işlemidir. (27) Bu posttranslasyonel modifikasyon, hücre membranına tutunma ve trimerik G protein ve protein kinazın alt birimleri olan Ras ve Ras-benzeri GTP bağlayıcı proteinler (küçük GTPaz'lar) gibi bazı protein ailelerinin işlevinde önemlidir. (27) Bu proteinlerin işlevleri hücre membranının sitoplazmik yüzeyi ile ilişkilidir: Ras'ın farnesilasyonu ve Rho, Rac ve Cdc42' in geranilgeranilasyonu. Bu küçük GTPazlar, proliferasyon, apoptoz ve hücrelerin fonksiyonunu düzenlediğinden, isoprenilasyona yapılan her türlü müdahalenin derin etkileri olabilir. Statınler, GGPP ve FPP tükenmesi yolu ile hem geranilgeranilasyon ve hem de farnesilasyonu bozabilir.



## **Mezenkimal Dokuların Büyümesi Üzerine Etkileri**

Yukarıda da belirtildiği gibi, mevalonat yolu, doku büyümesi regülasyonu ile ilgili bazı anahtar rol alan sinyal transdüksiyon basamaklarını, birkaç küçük GTPaz'ın izoprenilasyon modülasyonu ile etkilemektedir. Proliferasyonu düzenleyen en önemli yollar, oksidatif stresi de içeren diğer uyarıların yanı sıra, muhtemelen IGF-1 gibi büyüme faktörleri tarafından uyarılan mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yollarını içermektedir. Doku büyüme düzenlenmesinin bir başka yönü apoptoz modülasyonudur; bu süreç büyük ölçüde fosfatidilinositol 3'-kinaz/protein kinaz B (PI3 kinaz/PKB) yolu tarafından kontrol edilir. Yukarıdaki yolların aktivasyonu için gerekli anahtar adımlar, bazı küçük GTPaz'ların izoprenilasyonunu içerir. Yukarıdaki kavramlar ile tutarlı olarak, statinler tarafından HMG-CoA redüktazın inhibisyonu, damar düz kas hücreleri, hepatositler, mezenşial hücreler, over teka-interstisyel hücreleri ve bazı kanser hücreleri de dahil olmak üzere birkaç hücre tipinin gelişimini engeller. (5,28-31) Bu dokularda proleferasyonun statinlerce indüklenen inhibisyonu, skalenden ziyade mevalonik asid ve FPP'nin eklenmesi ile iptal olmaktadır ve bu da izoprenilasyonun bu konudaki önemli rolünü vurgulamaktadır.

Ancak, yukarıdaki mekanizmalar her durumda var olan mekanizmalar değildir ve hücre tipine bağlı gibi durmaktadır. Böylece, örneğin endotelial progenitor hücrelerde, proliferasyonda statine bağlı artış gözlenmektedir. (32) Proliferasyon ve apoptozu düzenleyen yollar arasındaki etkileşmelerin karmaşıklığı, statinlere olan değişken yanıtın nedenini vurgulamaktadır. Statinlere verilen cevapların değişkenliği bireysel küçük GTPaz'ların farklı etkileri ile ilgili olabilir. (33)

### ***Statinler ve Endometrium: Endometrial Stromal Büyümenin İnhibisyonu***

Endometriozis, MAPK ve/veya PI3K/PKB yollarının, endometriotik implantların aşırı büyümesine neden olan anormal aktivasyonu ile ilişkili olabilir. Statinlerin endometrial stromal hücre proliferasyonu üzerine olan engelleyici etkisi in vitro çalışmalarla doğrulanmıştır. Piotrowski ve arkadaşları, statinlerin endometrial stromal hücrelerin çoğalmasında güçlü bir konsantrasyon-bağımlı inhibisyona neden olduğunu göstermişlerdir; bu inhibisyon kolesterolün kaynağı ne olursa olsun gözlemlenmiştir. Statinlerin etkisi, en azından kısmen de olsa mevalonat üretiminin azalmasına bağlıydı ve muhtemelen de Ras izoprenilasyonunun azalması nedeniyle MAPK yolağının azalmış aktivitesi ile ilişkiliydi. Ayrıca, statinler apoptozu indüklemektedirler. (35) Bu gözlemler, Esfendiari ve arkadaşlarının (36) in vitro endometriozis modelinde, lovastatinin doku büyümesi üzerine konsantrasyon bağımlı inhibitör etkisini gösteren sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

### **MMP'lerin üzerine Etkileri**

Kardiyovasküler hastalıkların patogenezi ve tedavisinde yapılan çoğu çalışmalar, statinlerin MMP'leri inhibe ettiğini göstermiştir. Böylece, örneğin, statinler MMP salgılanma ve aktivitesini azaltıp, TIMP-1 aktivitesini arttırmaktadır; bu bulgu insanlarda plak stabilize edici etkileri ile tutarlılık göstermektedir. (37) Ayrıca Porter ve arkadaşları, statinlerin MMP leri inhibe ettiğini ve kültüre edilmiş insan safen ven düz kas hücrelerinin matris bariyer üzerinden geçişini engelleyerek ven greft stenozunu engellediğini gösterdiler. (38) Statinler ayrıca HIV virüsü için de yeni bir tedavi stratejisi olarak incelenmektedir. MMP ve MMP doku inhibitörleri (TIMPs) arasındaki dengesizlik ekstraselüler matris remodelingi uyararak HIV ile ilişkili patolojide katkıda bulunabilir; ki bu süreç statinler tarafından inhibe edilmektedir. (39) Statinlerin MMP üzerine etkilerine, muhtemelen protein prenilasyonu aracılık etmektedir. (40)

### ***Statinler ve Endometrium: MMP'lerin İnhibisyonu***

Yukarıda bahsedildiği gibi, endometriozis gelişimi, MMP'leri içeren bir süreci de içeren endometrial dokunun ektopik tutunmasını gerektirmektedir. Statinler çeşitli yollarla bu süreci

etkileyebilirler. İlk olarak, MMP9 üretimi prenilasyon modülasyonu tarafından etkilenebilir. (40) İkinci olarak, statinler, nükleer reseptör transkripsiyon faktörü olan peroksizom-proliferatör-aktive edilmiş reseptör  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )'nın monositler tarafından aktive edilmesi yolu ile MMP9 üretimini azaltabilir. (41)

Son zamanlarda, Bruner-Tran ve arkadaşları, simvastatinin insan endometrial stromasında MMP-3 ekspresyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. (42) Hücreler östradiol varlığında kültür edilmiştir (E; 1 nM). Ayrıca, hücreler, ya medroksiprogesteron asetat (MPA; 50 pM) ile ve/veya simvastatin (1 and 10  $\mu$ M) ile de kültüre edildiler. Bazı kültürler aynı zamanda interlekin-1 $\alpha$ 'ya (IL-1 $\alpha$ ; 200 ng/ml) maruz bırakıldılar. Toplanan örnekler MMP-3 ekspresyonu için Western analizi ile test edildi. Endometrial stromal hücreler, östradiol maruziyetini takiben aşırı miktarda MMP-3 ekspres ederken, MPA ve simvastatin ihtiva eden kültürlerde MMP-3 ekspresyonu minimal düzeylerde oldu. Yalnızca östradiol ile tedavi edilen hücrelerde, IL-1 $\alpha$  belirgin MMP-3 sekresyonuna neden olurken, MPA veya simvastatin bu etkiyi ortadan kaldırmıştır. MPA ve simvastatin içeren kültürler IL-1 $\alpha$  tarafından uyarılan MMP-3'e aşırı dirençli bulunmuştur.

### **Anjiogenez Üzerine Etkileri**

Statinlerin anjiogenez üzerindeki etkileri karmaşıktır. Bu etkiler doku spesifik ve statin dozuna bağlı gibi görünmektedir. Skaletz-Rorowski ve arkadaşları, yüksek dozlarda statinlerin genel olarak anjiyostatik olarak davranıp, protein prenilasyonunu azalttığını, kapiller tüp oluşumunu engellediğini ve VEGF üretimini azalttığını, düşük dozlarda ise artmış nitrik oksid üretimi ve serin/treonin protein kinaz Akt aktivasyonu yoluyla anjiogenetik etkisi olduğunu göstermişlerdir. (43,44) Ayrıca, statinlerin primer invasive tümör veya metastazlarda kan damarı oluşumu üzerine inhibitör veya uyarıcı etkisi statin dozuna aynı zamanda tümör hücre tipine bağlıdır. (44)

Park ve arkadaşları, anjiogenezde protein prenilasyonun rolünü doğruladılar ve statinlerin de VEGF reseptörün VEGF-uyarılmış fosforilasyonunu inhibe ettiğini ve plakta anjiogenez inhibisyonu ile aterosklerozun ilerlemesini durdurduğunu gösterdiler. (45)

### **Statinler ve Endometrium: Anjiogenezin İnhibisyonu**

Bugüne kadar statinlerin, endometrioziste anjiogenez üzerindeki etkileri ile ilgili olarak çok az bilgi vardır. İn vitro endometriozis modelinin kullanıldığı ilk çalışmalar cesaret vericidir ve statinin anjiogenez üzerinde inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. (36) İnsan endometrial biyopsi dokusunun fibrin matriksi içinde üç boyutlu kültürde büyümesi birkaç hafta süre ile gözlemlendi. Lovastatin, hücre büyümesi ve anjiogenez üzerinde konsantrasyona bağlı inhibitör bir etki gösterdi. Yazarlar, azalmış kan damar oluşumunun muhtemel mekanizmasının, statinler tarafından VEGF ekspresyonunun inhibisyonu ile ilişkili olduğunu ileri sürdüler. (36)

### **İnflamasyon ve Oksidatif Stres Üzerine Etkileri**

Statinler, C- reaktif protein düzeylerini düşürerek ve TNF- $\alpha$  ve interlekinler gibi proinflamatuvar ajanları baskılayarak antiinflamatuvar etkilerini gösterirler. (46) İmmunomodulatörlerde olduğu gibi, statinlerin de otoimmün hastalıklarda faydalı bir etkileri olabilir. (47) Protein prenilasyonunun inhibisyonu statinlerin bağışıklık fonksiyonunu değiştirmesi ile önemli bir mekanizma gibi görünmektedir. (40) Aynı zamanda, statinlerin, beta 2 integrin lökosit fonksiyon antijen-1'e (LFA-1) doğrudan bağlanarak azalmış lökosit adezyon ve uyarılması ile sonuçlandığı öne sürülmüştür. (48)

Major histokompatibilite kompleks (MHC) klas II molekülün artmış ekspresyonu çeşitli otoimmün hastalıklarda görülmektedir. Statinlerin, antijen sunan hücrelerin (Antigen Presenting Cells-APC) fonksiyonlarını, MHC klas II transaktivatörünün (CIITA) interferon- $\gamma$  ile (INF- $\gamma$ ) indüklenebilir ekspresyonunu inhibe ederek ve APC'lerin sitokinlerce indüklenebilir matürasyonunu engelleyerek değiştirdiği gösterilmiştir. (49, 50) MHC klas II molekül ekspresyonu aynı zamanda düşük kolesterol düzeyi ve hücre zarı lipidlerin bütünlüğünün değişmesi ile statinler tarafından etkilenebilir, ancak bu kavramın hala doğrulanmaya ihtiyacı vardır. (51, 52)

Küçük GTPaz'ların aktivitesinde statine bağlı azalma, T-hücreleri ve APC'ler arasındaki immunolojik sinapsların oluşumunu değiştirebilir ve T-hücre proliferasyonunu azaltabilir. Dahası, statinler T hücre fenotipi değiştirilmesi yoluyla hastalığın ilerlemesini değiştirebilir. Yapılan çalışmaların sonuçları Th1 den Th2 ye Th1 tip immun cevabın (IL-2, IL-12, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) güçlü bir şekilde zayıflamasına neden olarak T hücre fenotipinde kayma konusunda bir farklılık gösterir ve antiinflamatuvar Th2 tip sitokinlerin salınmasını artırır (IL-4, I-5, IL-10). Ancak en tutarlı bulgu, statinler tarafından Th-1 hücre yanıtının olumlu baskılanmasıdır. (40)

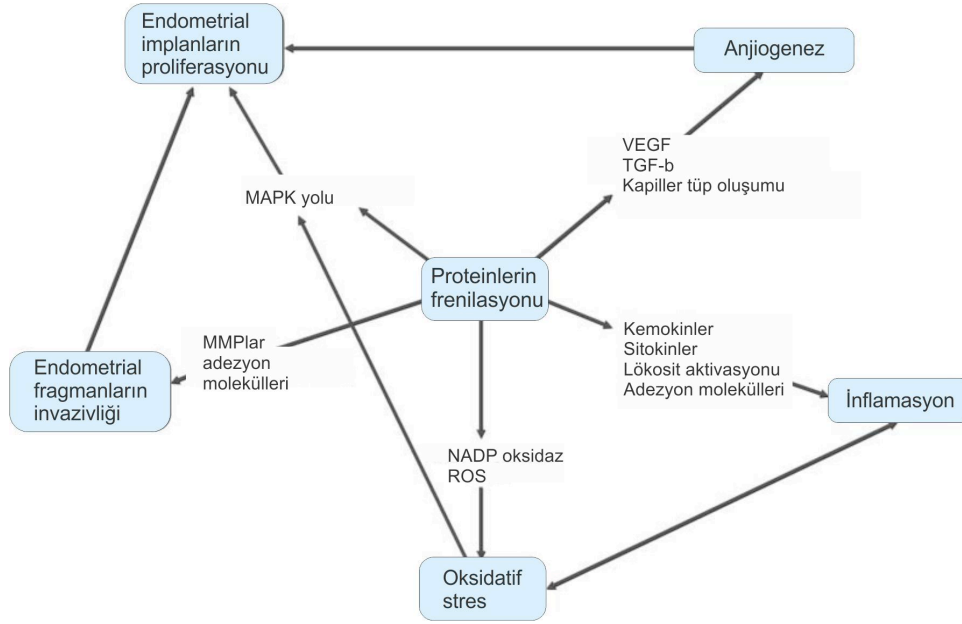
Statinler, lökosit ve endotelial hücre adezyon moleküllerinin (örneğin ICAM, VCAM) ekspresyonunu değiştirerek ve lökosit ekstrasvazasyonu ve hedef doku infiltrasyonunu azaltarak immun yanıtı etkilemektedir. Ayrıca lökosit motilitesi ve migrasyonu da etkilenmektedir. (40)

Statinler oksidatif stres düzeyi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilirler. Bir çok nonfagositik hücre, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) veya epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi hücre dışı uyarılara cevap olarak superoksit anyon ve diğer reaktif oksijen türleri (ROS) üretirler. (53,54) Mevalonat yolağı oksidatif stresi etkin olarak bir kaç yoldan etkileyebilir: i) bir antioksidan olan koenzim Q'nun modülasyonu ve ii) reaktif oksijen türlerinin (ROS) önemli bir kaynağı olan NADPH oksidaz aktivitesinde izoprenilasyona bağlı değişiklikler.

Damar düz kası, kalp kası ve over teka-intersiyel hücrelerinde yapılan çalışma-lar, statinlerin oksidatif stres seviyesini azaltmada ki rolünü izoprenilasyonun engellen-mesi ile ilişkilendirerek doğrulamıştır. (8,55,56) Böylece, Wassman ve arkadaşları, atorvastatinin oksidatif stresi azalttığını gösterdiler; bu etkinin 25-hidroksi kolesterolden ziyade mevalonat eklenmesi ile ortadan kalkacağını, dolayısıyla oksidatif stresin düzenlenmesinde kolesterol sentezinden ziyade izoprenilasyonun önemli olduğunu gösterdiler. (8) Damar düz kasında yapılan diğer deneylerde, geranilgeranilasyonun inhibisyonu, anjiotensin II aracılı oksidatif stresi azaltmıştır. (56) Statinler, ayrıca fosfolipaz D (PLD) ve protein kinaz C- $\alpha$  (PKC- $\alpha$ ) supresyonunu içeren mekanizmalar yoluyla koroner düz kasta oksidatif stresi azaltmaktadır. (57) Genel olarak, mevalonat yolağının inhibisyonunun net etkisinin oksidatif stresin azalttığı gerçeği aşıkardır.

İn vitro, statinlerin intrensek antioksidan aktiviteleri belirgindir: fluvastatin anti-peroksil radikal antioksidan olarak en etkiliyken, simvastatin anti-hidroksil radikal antioksidan olarak en etkili olandı. (9) İn vivo, statinlerin nitrotirozin ve klorotirozinin plazma düzeylerinin azalması da dahil olmak üzere güçlü antioksidan etkiler yarattığı görülmüştür.

Muhtemeldir ki, statinlerin yukarda sayılan etkileri endometriozis ile ilişkili inflamasyon ve oksidatif stresi azaltabilir. Ayrıca, endometriozisin otoimmün yönü dikkate alındığında, statinlerin immünmodülatör özellikleri de yararlı etkiler gösterebilir. (Şekil 28-3)



**ŞEKİL 28-3:** İzoprenilasyonun değiştirilmesi ile ilişkili olarak statinlerin etkileri için ileri sürülen mekanizmalar. (NADPH oksidaz, nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaz; ROS, reaktif oksijen türleri; MAPK, mitojen ile aktive edilmiş protein kinaz; MMPs, matris metaloproteinazlar; VEGF, vasküler endothelial büyüme faktörü; TGF-β, tümör transforme edici büyüme faktör-β)

#### **Statinler: İn Vivo Etkileri ( Kemirgenlerde Endometriozis Modelleri)**

Bildiğimiz kadarıyla, bugüne kadar endometrioziste statinlerin in vivo etkilerine işaret eden sadece 2 çalışma mevcut. İlk çalışma, sıçanlarda deneysel olarak indüklenmiş endometriozis üzerinde atorvastatinin anti-anjiogenik etkilerini araştıran Oktem ve arkadaşları (59) tarafından yayınlandı. Wistar-Albino sıçanların periton boşluklarına endometrial implantlar yerleştirildi ve 3 hafta sonra random şekilde dört gruba ayrıldılar. I. gruptaki hayvanlara oral olarak 0.5mg/kg/gün atorvastatin (düşük doz atorvastatin grubu) verildi, II. grup 2.5 mg/kg/gün oral atorvastatin (yüksek doz atorvastatin grubu) aldı, III. grup tek doz 1 mg/kg s.c. löprolid asetat (GnRH agonist grubu) aldı ve IV. grup ise hiç ilaç almadı (kontrol grubu). Tedaviden 21 gün sonra sıçanlar otonazi edildiler ve implant büyüklüğü, periton sıvısındaki vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve histolojik skor değerlendirildi. İmplantların ortalama boyutları daha küçüktü ve periton sıvısında VEGF seviyeleri, II. ve III. grupta, grup I ve kontrol grubuna kıyasla daha düşüktü ( $P<0.05$ ). İmplantların ortalama alanları grup II de  $41.2\pm 13.9$ 'den  $22.7\pm 13.9$  mm<sup>2</sup>'ye ( $P<0.05$ ), grup III te ise  $41.2\pm 18.1$ 'den

$13.1\pm 13.8$  mm<sup>2</sup>'ye düştü ( $P<0.05$ ). Grup I de ise ortalama alan  $43.0\pm 12.7$ 'den  $50.5\pm 13.9$  mm<sup>2</sup> ye yükselmişti. Yazarlar, yüksek doz atorvastatinin endometriotik implantlarda önemli bir gerilemeye neden olduğu sonucuna vardılar.

İkinci çalışmada ise, simvastatinin etkileri endometriozisli, genetik olarak değiştirilerek bağışıklık sistemi kapatılmış fare modelinde (nude mice) değerlendirildi ve simvastatinin MMP-3 modülasyonunda ki rolü araştırıldı. (42) Proliferatif faz insan endometrial biopsileri alındı ve bunlardan organ kültürleri oluşturuldu. *Nude mice* modelinde, endometriozis oluşturmak için, 24 saat süre ile 1 nM östradiolde (E) bekletilen endometrial dokular ooforektomili farelere intraperitoneal olarak enjekte edildi. Fareler, doku enjeksiyonundan sonra 1.günden başlayarak 10 gün boyunca gavaj yoluyla E (8 µg, silastik kapsül implantları) ile plasebo veya simvastatin (5 ve 25 mg/kg/gün) ile tedavi edildiler. Hayvanlar daha sonra sakrifiye edildiler ve endometrial implantlar değerlendirildi. Simvastatin ile tedavi edilen farelerde, endometrial implantların sayısı ve hacminde doza bağımlı bir inhibisyon gözlemlendi.

Sunulan bulgular cesaret vermekte ve statinlerin endometriozis tedavisinde kullanılabilecek olası yeni bir tedavi olabileceği konusunda ümit vermektedir. Ancak, kemirgenlerdeki endometriozis modelinin, üreme anatomisi ve fizyolojisi açısından önemli farklılıklar nedeniyle insanlar ile çok uzak ilişkili olacağı akıldan çıkarılmamalıdır. Kemirgenler menstruasyon görmez ve spontan endometriozis gelişmez. Dahası, bu modellerde, insanlardaki retrograd menstruasyonda mevcut olan önemli kan komponentleri içermeyen endometrial dokular kullanılmaktadır.

## Genel Bakış

### Özet

Statinlerin mevalonat yolunu inhibe etmesi, endometrial stromal proliferasyonu, anjiogenezi, inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltarak endometriozis üzerinde çeşitli yararlı etkiler gösterebilir. Bu deneysel veriler, statinlerin tek başına veya diğer tedavi seçenekleri ile birlikte klinik sonuçları iyileştirebileceğini ve hastalığın başlaması ve ilerlemesini inhibe edebileceğini düşündürmektedir.

### Gelecekteki Yollar

İn vitro ve kemirgen çalışmalarında statinlerin ilginç ve gelecek vaad eden etkileri gözlenmişken, endometrioziste bir tedavi olarak klinik uygulamada yararlı olacağını belirlemek için daha fazla araştırmaya gerek vardır. Bu tür çalışmalar ilk olarak babun gibi bir primat model üzerinde, takip eden dönemde ise endometriozisi olan kadınlarda klinik çalışmalar şeklinde olmalıdır. Bu çalışmalar sadece statinlerin etkili olup olmadığını belirlemeyecek, aynı zamanda tedavi süresi, minimal etkili doz ve uzun dönem ilaç güvenliğinin belirlenmesini sağlayacak optimal rejimlerin oluşmasını sağlayacaktır.

### Kaynaklar

1. Propst AM, Laufer MR. Endometriosis in adolescents. Incidence, diagnosis and treatment. J Reprod Med 1999;44:751-58
2. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. Hum Reprod. 1991;6:544-49.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004 ;364:1789-99.
4. Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2002;955:183-98; discussion 19-200, 396-406.
5. Danesh FR, Sadeghi MM, Amro N, Philips C, Zeng L, Lin S, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase inhibitors prevent high glucose-induced proliferation of mesangial cells via modulation of Rho GTPase/ p21 signaling pathway: Implications for diabetic nephropathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 ;11;99:8301-05.
6. Mattingly RR, Gibbs RA, Menard RE, Reiners JJ, Jr. Potent suppression of proliferation of a10 vascular smooth muscle cells by combined treatment with lovastatin and 3- allylfarnesol, an inhibitor of protein farnesyltransferase. J Pharmacol Exp Ther. 2002 ;303:74-81.
7. Foyouzi N, Berkkanoglu M, Arici A, Kwintkiewicz J, Izquierdo D, Duleba AJ. Effects of oxidants and antioxidants on proliferation of endometrial stromal cells. Fertil Steril 2004;82 :1019-22.
8. Wassmann S, Laufs U, Muller K, Konkol C, Ahlbory K, Baumer AT, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin *in vitro* and *in vivo*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22:300-05.
9. Franzoni F, Quinones-Galvan A, Regoli F, Ferrannini E, Galetta F. A comparative study of the *in vitro* antioxidant activity of statins. Int J Cardiol 2003 ;90:317-21.
10. Porter KE, Naik J, Turner NA, Dickinson T, Thompson MM, London NJ. Simvastatin inhibits human saphenous vein neointima formation via inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration. J Vasc Surg 2002; 36:150-57.
11. Arici A, Oral E, Attar E, Tazuke SI, Olive DL. Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. Fertil Steril 1997;67:1065-72.
12. Giudice LC, Dsupin BA, Jin IH, Vu TH, Hoffman AR. Differential expression of messenger ribonucleic acids encoding insulin-like growth factors and their receptors in human uterine endometrium and decidua. J Clin Endocrinol Metab 1993 ;76:1115-22.
13. Giudice LC, Dsupin BA, Gargosky SE, Rosenfeld RG, Irwin JC. The insulin-like growth factor system in human peritoneal fluid: its effects on endometrial stromal cells and its potential relevance to endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1994 ;79:1284-93.
14. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. Semin Reprod Med 2003; 21:155-64.

15. Siristatidis C, Nissotakis C, Chrelias C, Iacovidou H, Salamalekis E. Immunological factors and their role in the genesis and development of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2006 ;32:162-70.
16. Bruner-Tran KL, Eisenberg E, Yeaman GR, Anderson TA, McBean J, Osteen KG. Steroid and cytokine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis and the establishment of experimental endometriosis in nude mice. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4782-91.
17. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998;13:1686-90.
18. Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2002 ;955:101-9; discussion 18, 396-406.
19. Murphy AA, Santanam N, Morales AJ, Parthasarathy S. Lysophosphatidyl choline, a chemotactic factor for monocytes/T-lymphocytes is elevated in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ;83:2110-13
20. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1999 ;72:129-34.
21. Ota H, Igarashi S, Kato N, Tanaka T. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2000;74:313-18.
22. Ota H, Igarashi S, Tanaka T. Xanthine oxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2001; 75:785-90.
23. Ota H, Igarashi S, Sato N, Tanaka H, Tanaka T. Involvement of catalase in the endometrium of patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2002; 78:804-09.
24. Chishima F, Hayakawa S, Hirata Y, Nagai N, Kanaeda T, Tsubata K, et al. Peritoneal and peripheral B-1-cell populations in patients with endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res* 2000 ;26:141-49.
25. Gupta S, Goldberg JM, Aziz N, Goldberg E, Krajcir N, Agarwal A. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility. *Fertil Steril* 2008;90:247-57.
26. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425-30.
27. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu Rev Biochem* 1996;65:241-69.
28. Corsini A, Raiteri M, Soma MR, Bernini F, Fumagalli R, Paoletti R. Pathogenesis of atherosclerosis and the role of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Cardiol*. 1995 ;76:21A-28A.
29. Rombouts K, Kisanga E, Hellemans K, Wielant A, Schuppan D, Geerts A. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on proliferation and protein synthesis by rat hepatic stellate cells. *J Hepatol* 2003;38:564-72.
30. Seeger H, Wallwiener D, Mueck AO. Statins can inhibit proliferation of human breast cancer cells in vitro. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:47-48.
31. Izquierdo D, Foyouzi N, Kwintkiewicz J, Duleba AJ. Mevastatin inhibits ovarian theca-interstitial cell proliferation and steroidogenesis. *Fertil Steril* 2004;82:1193-97.
32. Assmus B, Urbich C, Aicher A, Hofmann WK, Haendeler J, Rossig L, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce senescence and increase proliferation of endothelial progenitor cells via regulation of cell cycle regulatory genes. *Circ Res* 2003;92:1049-55.
33. Choi JA, Park MT, Kang CM, Um HD, Bae S, Lee KH, et al. Opposite effects of Ha-Ras and Ki-Ras on radiation-induced apoptosis via differential activation of PI3K/Akt and Rac/p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Oncogene* 2004;23:9-20.
34. Yoshino O, Osuga Y, Hirota Y, Koga K, Hirata T, Harada M, et al. Possible pathophysiological roles of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:306-11.
35. Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska IJ, Seval Y, Cakmak H, Arici A, et al. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol Reprod* 2006;75:107-11.
36. Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, Bielecki R, Gottlieb L, Ryan E, et al. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87:257-62.
37. Sluijter JP, de Kleijn DP, Pasterkamp G. Vascular remodeling and protease inhibition—bench to bedside. *Cardiovasc Res* 2006;69:595-603.
38. Porter KE, Turner NA. Statins for the prevention of vein graft stenosis: a role for inhibition of matrix metalloproteinase-9. *Biochem Soc Trans* 2002;30:120-26.
39. Mastroianni CM, Liuzzi GM. Matrix metalloproteinase dysregulation in HIV infection: implications for therapeutic strategies. *Trends Mol Med* 2007;13:449-59.
40. Greenwood J, Steinman L, Zamvil SS. Statin therapy and autoimmune disease: from protein prenylation to immunomodulation. *Nat Rev Immunol* 2006;6:358-70.
41. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR-gamma and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Inflamm Res* 2002;51:58-62.
42. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin inhibits development of experimental endometriosis; role of inhibition of MMP-3. In: Taylor HS (Editors). SGI 55th Annual Meeting; March 26-29, 2008; San Diego: SAGE Publications; 26-29, 2008. p. 313A.
43. Skaletz-Rorowski A, Walsh K. Statin therapy and angiogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:599-603.
44. Hindler K, Cleeland CS, Rivera E, Collard CD. The role of statins in cancer therapy. *Oncologist* 2006;11:306-15.
45. Park HJ, Zhang Y, Georgescu SP, Johnson KL, Kong D, Galper JB. Human umbilical vein endothelial cells and human dermal microvascular endothelial cells offer new insights into the relationship between lipid metabolism and angiogenesis. *Stem Cell Rev* 2006;2:93-102.
46. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K. Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;294:1043-46.
47. Weber MS, Stuve O, Neuhaus O, Hartung HP, Zamvil SS. Spotlight on statins. *Int MS J* 2007;14:93-97.
48. Weitz-Schmidt G, Welzenbach K, Brinkmann V, Kamata T, Kallen J, Bruns C, et al. Statins selectively inhibit leukocyte function antigen-1 by binding to a novel regulatory integrin site. *Nat Med* 2001;7:687-92.

49. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-402.
50. Yilmaz A, Reiss C, Tantawi O, Weng A, Stumpf C, Raaz D, et al. HMG-CoA reductase inhibitors suppress maturation of human dendritic cells: new implications for athero-sclerosis. *Atherosclerosis* 2004;172:85-93.
51. Kuipers HF, Biesta PJ, Groothuis TA, Neeffjes JJ, Mommaas AM, van den Elsen PJ. Statins affect cell-surface expression of major histocompatibility complex class II molecules by disrupting cholesterol-containing microdomains. *Hum Immunol* 2005;66:653-65.
52. Dunn SE, Youssef S, Goldstein MJ, Prod'homme T, Weber MS, Zamvil SS, et al. Isoprenoids determine Th1/Th2 fate in pathogenic T cells, providing a mechanism of modulation of autoimmunity by atorvastatin. *J Exp Med* 2006;203:401-12.
53. Bae YS, Kang SW, Seo MS, Baines IC, Tekle E, Chock PB, et al. Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen peroxide. Role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997; 272:217-21.
54. Bae YS, Sung JY, Kim OS, Kim YJ, Hur KC, Kazlauskas A, et al. Platelet-derived growth factor-induced H(2)O(2) production requires the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem* 2000;275:10527-31.
55. Maack C, Kartes T, Kilter H, Schafers HJ, Nickenig G, Bohm M, et al. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation* 2003;108:1567-74.
56. Wassmann S, Laufs U, Baumer AT, Muller K, Konkol C, Sauer H, et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II-mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT1 receptor expression and Rac1 GTPase. *Mol Pharmacol* 2001;59: 646-54.
57. Yasunari K, Maeda K, Minami M, Yoshikawa J. HMG-CoA reductase inhibitors prevent migration of human coronary smooth muscle cells through suppression of increase in oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:937-42
58. Shishehbor MH, Brennan ML, Aviles RJ, Fu X, Penn MS, Sprecher DL, et al. Statins promote potent systemic antioxidant effects through specific inflammatory pathways. *Circulation* 2003;108:426-31.
59. Oktem M, Esinler I, Eroglu D, Haberal N, Bayraktar N, Zeyneloglu HB. High-dose atorvastatin causes regression of endometriotic implants: a rat model. *Hum Reprod* 2007; 22:1474-80.

# Bölüm 29

## Endometriozisde Aromataz İnhibitörlerinin Kullanımı

Çeviri: A. Gonca İmir Yenicesu

### GİRİŞ

Bu bölümde “aromataz inhibitörleri” grubunun endometriozis ile ilişkili sağlık problemlerinin mücadelesinde kullanımıyla ilgili teori ve mevcut kanıtlar tartışılmaktadır. Bu bölüm endometriozisli kadınların tedavisi ile uğraşan klinisyenler için hazırlanmıştır. Bu yüzden, vurgu, teoriler ve hipotezler yerine endometriozisin yönetiminde aromataz inhibitörlerinin kullanımına dair pratik yönergelere yoğunlaşan klinik bakış açıları üzerinde olacaktır.

Aromataz enzimi, tek yönlü bir yolakla androjenleri östrojenlere dönüştürerek, östrojen sentezine öncülük eden terminal steroidogenez basamağını katalizler. Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri, aromataz enzimini spesifik olarak inhibe ederek östrojen sentezini durduran ilaçları içermektedir. Aromataz inhibitörleri meme kanserine yakalanan “postmenopozal” kadınlar için onaylanmıştır ki bu kanser östrojen sentezinin baskılanmasından fayda gören östrojen bağımlı bir kanserdir. Endometriozis sıklıkla ağrıdan şikayet eden ve infertilitesi olan “premenopozal” kadınlarda karşılaşılan östrojen bağımlı bir hastalıktır.

Bulun<sup>1-3</sup> ve diğer araştırmacılar<sup>4</sup>ın öncü çalışmaları aromatazın endometriotik dokulardaki ekspresyonunu doğrulamışlar ve endometriozis gelişiminde lokal östrojen sentezinin oynadığı rolün öneminin altını çizmişlerdir. Klasik postmenopozal belirtilerin dışında endometriozis gibi östrojen bağımlı hastalıkların yönetiminde aromataz inhibitörlerinin başarılı bir araç olabileceğini öne sürerek, premenopozal kadınlardaki östrojen seviyesinin baskılanmasında üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinden birinin etkisini daha önce belirtmiş<sup>5-12</sup>.

Bu bölüm iki kısımdan oluşmaktadır: ilk kısımda endometriozisin yönetiminde aromataz inhibitörlerinin potansiyel rolünün arkasında yatan teori tartışılırken, ikinci kısımda klinik uygulamanın başarısı için literatürdeki mevcut kanıtlar tartışılmaktadır. Klinik açıdan endometriozis ile ilişkili iki öncelikli sağlık sorunu olan ağrı ve infertilite, tartışmanın kilit noktalarını oluşturacaktır.

Aşağıdaki soruları cevaplamaya çalışacağız;

- Endometriozisin yönetiminde aromataz inhibitörlerinin kullanımını destekleyecek güvenilir bir hipotez var mı?
- Bu tür yeni bir uygulamayı destekleyecek mevcut klinik kanıt nedir?
- Böyle bir uygulamada kullanılacak çeşitli aromataz inhibitörleri arasında farklılık var mı?
- Aromataz inhibitörleri ile endometriozis yönetiminde en uygun dozaj nedir?



## Endometriozis için Aromataz İnhibitörlerinin Kullanımının Ardındaki Bilimsel Hipotez

### Östrojen Sentezi ve Üretimi

Östrojenler, C-18 steroidleri (18 karbon atomu içerir) olup "aromatik" halkanın varlığıyla karakterizedir. En güçlü östrojen olan östradiol, C-17 pozisyonunda bir "hidroksil" grubu içerirken, daha zayıf bir östrojen olan östron bir "keton" grubu içerir<sup>13,14</sup>. Premenopozal kadınlarda, overler uzak hedef dokularda görev yapan dolaşımdaki bir hormon olarak fonksiyon gösteren östrojen üretiminin, ki çoğunlukla östradioldür, temel kaynağıdır. Öte yandan, postmenopozal kadınlarda yumurtalıklar östrojen üretimini durdurduğunda, östrojen, birçok ekstragonadal bölgede C-19 steroidlerinin (androjenler) aromataz enzimi tarafından katalizlenmesi ile üretilir. Ekstragonadal dokularda üretilen östrojen, lokal olarak parakrin ve hatta intrakrin faktör gibi o bölgelerde etki eder. Bu ekstragonadal bölgeler; adipoz dokudaki mezenkimal hücreler, meme, kemik osteoblast ve kondrositleri, vasküler endotel, aort düz kas hücreleri ve beyindeki birçok bölgedir. Bu nedenle, postmenopozal kadınlarda östrojenin dolaşımdaki seviyesi, östrojen etkisini yansıtmaz; bölgesel olarak dokudaki üretimden de fonksiyon gösterirler. Dolayısıyla, dolaşımdaki östrojen seviyesi postmenopozal kadınlarda östrojen etkisini düzenlemek yerine sadece düzeyini yansıtır.

İlginç bir şekilde, lokal östrojen üretiminin kontrolü aromataz düzeyleri aracılığıyla düzenlenir. Aromatazın, her biri ayrı hormonal faktörler ve ikincil mesajcı sinyal yolları ile düzenlenen farklı doku-spesifik promotörleri vardır<sup>15</sup>. Östrojen üretimi çoğunlukla gonadların endokrin ürünü olarak düşünülür. Halbu ki yukarıda bahsedildiği gibi, aromataz enzimini eksprese eden birçok doku vardır ve bu nedenle bu dokuların dolaşımdaki androjenlerden östrojen sentezleme kapasiteleri mevcuttur. Lokal etkisine ek olarak östrojenin ekstragonadal kaynağı, östrojen havuzunun dolaşımına bazen önemli ölçüde katkıda bulunabilir. Adipoz dokunun östrojen katkısı buna örnek olarak verilebilir. Hem kadın hem erkeklerde, östrojenin androjenlerden ekstraglanduler üretiminin normal fizyolojisi yanında patofizyolojik durumlarda da önemli olduğuna dair kanıtlar artmaktadır<sup>16</sup>.

Adipoz doku ve muhtemelen derideki aromataz ekspresyonu esas olarak östrojenin ekstraglanduler (periferal) oluşumuna yol açar ve vücut kütlesi ve ilerlemiş yaş fonksiyonu olarak artar. Biyolojik olarak aktif östrojen, östradiolün yeterli dolaşım seviyesi, androstenedionun östrona ekstraglanduler aromatazasyonu ile dönüştürülebilir, ki bu daha sonra periferik dokularda östradiola indirgenir. Biyolojik olarak aktif olan bu östradiol, endometriozis, anormal uterin kanaması, endometrium hiperplazisi ve kanseri içine alan çeşitli östrojen bağımlı reproduktif bozuklukları aktive eder<sup>16,17</sup>.

### Aromataz İnhibitörleri

Androjenlerden sentezin ana basamağını katalizleyen aromataz enziminin inhibe edilmesiyle östrojen üretiminin bloke edilmesi, östrojen bağımlı hastalıklar için heyecan verici bir tedavidir. Böyle bir tedavi aminoglutetimid gibi birinci kuşak aromataz inhibitörlerinin geliştirilmesinden beri, yarım asırdan fazladır klinik uygulamada vardır. Ancak, östrojen bağımlı hastalıkların yönetiminde aromataz inhibitörlerinin klinik uygulamaları son zamanlara kadar belirgin bir başarı elde edememiştir. Bu durum aromataz inhibitörlerinin ilk kuşaklarının klinik uygulamalarında karşılaşılan birçok problemlere bağlıdır. Üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin geliştirilmesiyle bu problemlerin büyük bir bölümü başarılı bir şekilde aşılmıştır. **Çizelge 29-1**'de aromataz inhibitörlerinin farklı jenerasyonları özetlenmiştir. **Tablo 29-1**'de ilk kuşak aromataz inhibitörleri ile ilişkili temel problemler özetlenirken, **Tablo 29-2**'de üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin avantajları özetlenmiştir.

**Tablo 29-1: Aromataz inhibitörlerinin farklı jenerasyonları**

Jenerasyon	Nonsteroid Aromataz İnhibitörleri	Steroid Aromataz İnhibitörleri (Bazen aromataz enziminin öldürücü inhibitörü olarak da adlandırılır )
	Aromataz enziminin geçici (geriye dönebilen) inaktivasyonu ile çalışan	Aromataz enziminin kalıcı (geriye dönmeyen) inaktivasyonu ile çalışan
Birinci Jenerasyon	Aminoglutetimid (Cytadren®)	-
İkinci Jenerasyon	Rogletimid Fadrozol	Formestan
Üçüncü Jenerasyon	Letrozol (Femara® 2.5mg/tablet) Anastrozol (Arimidex® 1mg/tablet) Vorozol	Ekzemestan (Aromasin® 25mg/tablet)

### Aromataz İnhibitörlerinin Gelişimi

Aromataz, steroidogenez kaskadının en sonunda östrojen sentezini katalize ederek substrat birikimine yol açmadan bu terminal basamakta seçici inhibisyonuna izin vermiştir. Göğüs kanseri olan postmenopozal kadınlarda östrojen sentezini baskılamak için son on yılda lisans almış üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri gibi çeşitli aromataz inhibitörleri elli yılı aşkın bir süredir geliştirilmektedir. Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri, **Tablo 29-1 ve 29-2**'de açıklandığı gibi ilk kuşak aromataz inhibitörlerindeki klinik başarısızlıktan sonra geliştirilmiştir.

### Üçüncü Kuşak Aromataz İnhibitörleri

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri diğer steroidogenik yollar üzerinde etkisini göstermeksizin östrojen sentezini etkili bir şekilde bloke eder ve "translasyonel onkolojinin zaferi" olarak ilan edilmiştir. Bu grup non-steroidal letrozol (Femara®) ve anastrozol (Arimidex®) ile steroidal eksemestanı (Aromasin®) kapsar. Bu aromataz inhibitörleri şu an klinik kullanımda oral tabletler olarak mevcuttur. Meme kanserine yakalanmış postmenopozal kadınlardaki östrojen baskılanması için onaylanmışlardır.

**Yapı:** Üçüncü jenerasyon non-steroid aromataz inhibitörleri, geriye dönebilen inhibisyonla aromataz enziminin hem grubundaki demire bağlanan nitrojen içerikli triazol türevleridir.

### Kutu 29-1: Erken kuşak aromataz inhibitörleri ile ilişkili problemler

#### Farmakodinamik:

1. Özellikle premenopozal kadınlarda aromataz enzimi inhibisyonunda düşük etki (çok düşük etki)
2. Medikal adrenaletomiye yol açan, diğer steroidogenez enzimlerinin anlamlı inhibisyonu ile aromataz enzimi inhibisyonundaki spesifite eksikliği

#### Farmakokinetik:

1. Tüm çeşitleri oral olarak mevcut değildir (bazılarının parenteral olarak verilmesi gerekir)
2. Oral alımdan sonra değişken biyoyararlanım
3. Metabolik emilime bağlı olarak ilaç alım periyodu ile farklılık gösteren değişken yarı ömür

#### Klinik:

1. Yan etkilere bağlı olarak hastaların üçte birinde tedavinin yarıda kesilmesiyle günlük ilaç alımında kötü tolerabilite
2. Uyuşukluk, deride morbiliform döküntüler, bulantı ve iştahsızlık, baş dönmesi gibi aromataz inhibitörlerine bağlı önemli yan etkiler ile glukokortikoidler gibi replasman tedavisi için kullanılan steroidlere bağlı ikincil yan etkiler
3. Alkol ile etkileşiminden kaynaklı etkilerinde önemli birikim
4. Kumarin ve warfarin gibi diğer ilaçlarla önemli etkileşimler
5. Glukokortikoid ve mineralokortikoid gibi medikal adrenaletomi sebebiyle replasman tedavisine ihtiyaç duyulması.
6. Uzun süreli muhtemel karsinogenezis (en azından hayvanlarda)

### Kutu 29-2: Üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin avantajları

#### Farmakodinamik avantajlar:

1. Aromataz enzimi inhibisyonunda yüksek etki (birinci nesil aminoglutetimidin etkisinden bin kata kadar daha yüksek)
2. Diğer steroidogenez enzimlerinin anlamlı inhibisyonu olmaksızın aromataz enzimi inhibisyonunda yüksek spesifite. Bu yüksek dozlarda bile geçerlidir.
3. Östrojen reseptör azalmasının olmaması

#### Farmakokinetik avantajlar:

1. Oral ilaç alımı (vajinal ve rektal yol gibi diğer ilaç alım şekilleri de mümkündür.)
2. Oral ilaç alımından sonra neredeyse %100 biyoyararlanım
3. Kısa yarı ömre bağlı olarak vücuttan hızlı atılım (Aromasin® için 8 saat, Femara® ve Arimidex® için 45 saat)
4. İlaçlar veya diğer metabolitlerin dokuda birikiminin olmaması
5. Önemli aktif metabolitlerin olmaması

#### Klinik avantajlar:

1. Çok az yan etkiyle bir kaç yıla kadar günlük ilaç alımında iyi tolerabilite (meme kanserine yakalanan postmenopozal kadınlarda)
2. Çok hafif yan etkiler
3. Önemli kontrendikasyonlar olmadığından güvenilir
4. Diğer ilaçlarla önemli etkileşimlerin olmaması
5. Çok geniş güvenlik aralığı (toksik doz önerilen etkili tedavi dozundan binlerce kat yüksektir)
6. Nispeten ucuz

**Etkinlik:** Aromataz inhibisyonu ve östradiol baskılanması iyi bir korelasyon gösterir ve üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri birinci ve ikinci kuşak aromataz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında sürekli belirgin derecede yüksektir (bin kattan daha yüksek)<sup>20</sup>. Hücrelerin kullanılmadığı aromataz sistemi deneylerinde (insan plasental mikrozomları), letrozol aromataz enzimi inhibisyonunda anastrozolla eşit etkiye sahip bulunmuştur. Bununla birlikte, "intakt" kemirgen hücreleri, insan adipoz fibroblastları ve insan kanser hücre dizilerindeki aromataz enzimi inhibisyonunda letrozol anastrozolden 10-30 kat daha etkili bulunmuştur<sup>21</sup>. Diğer aromataz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, letrozol daima daha yüksek bir etki göstermiştir<sup>22,23</sup>.

**Seçicilik:** Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri aromataz enzimi için oldukça seçicidir ve birinci ve ikinci kuşak aromataz inhibitörlerinin aksine glukokortikoid, mineralokortikoid ya da tiroksin sekresyonunu etkilemezler. Sıçanlarda in vivo adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testleri letrozolün aromataz inhibisyonu için gerekenin 1,000 kat daha yüksek dozda bile aldosteron ya da kortikosteron seviyelerine önemli bir etkisi olmadığını göstermiştir<sup>24</sup>. Letrozol ile tedavi edilen hastaların çoğu sentetik ACTH'a normal bir cevap vermiştir<sup>25</sup>.

**Farmakokinetik:** Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri, klinik uygulama için uygun kılan çeşitli farmakokinetik avantajlara sahiptir. Bu, çeşitli vücut dokulara yoğun dağılımdan dolayı oral ilaç alımını takiben neredeyse %100 emilim içermektedir. Terminal yarı ömür, genelde kararlı durumlu iki gün civarındadır ki bir haftadan kısa süreli günlük ilaç alımında ulaşılır. Bu kararlı durum herhangi bir ilaç birikimi olmadan uzun bir dönem devam eder.

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin birinci kuşak aromataz inhibitörü aminoglutetimid farmakokinetik avantajlarından biri de, letrozolde olduğu gibi tamoksifen ile birlikte kullanıldığı durumlar dışında belirgin ilaç etkileşimlerinin olmamasıdır. Tamoksifen ile birlikte kullanıldığında plazma konsantrasyonu %35 ile %40 arasında azalma gösterir<sup>27</sup>. Bununla birlikte, hepatik fonksiyon bozukluğunda terminal yarı ömrü belirgin bir şekilde arttırır.

### **Bireysel Aromataz İnhibitörlerine Cevapta Farklılık Var mı?**

Bu cevaplanması zor önemli bir sorudur, çünkü üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri östrojen seviyesini mevcut hormon tahlillerinde belirleme sınırının altına düşürecek kadar östrojen sentezini güçlü bir şekilde baskılar<sup>28</sup>. Ancak, anastrozol ve letrozol arasındaki çarpaz bir çalışmada, letrozol toplam vücut aromatazasyonu ve plazma östrojeni için potent bir inhibitör olarak bulunmuştur<sup>29</sup>. Son zamanlarda letrozol ile yapılan bir çalışmada daha önce anastrozol ile yapılan bir çalışma ile karşılaştırıldığında, bireyler arasında kayda değer varyasyon olmaksızın aynı grupta doku östrojenlerinde daha etkili bir baskılama kaydedilmiştir<sup>30</sup>. Bununla birlikte, östrojen baskılamasının etkisindeki böylesi bir farkın klinik farklılıklara uygulanır bir biçime dönüştürülmemesi halen tartışmalı bir konudur ve ileride bu alanda yapılacak çalışmaları beklenmektedir.

### **Üçüncü Kuşak Aromataz İnhibitörlerinin Aromataz-dışı İnhibisyon Etkisi**

Östrojen sentezi baskılanması ve aromataz enzimi inhibisyonu dışında aromataz inhibitörlerinin başka etki mekanizmalarının var olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan biri in vitro endometrial eksplant büyümesinin üç boyutlu fibrin matris modelinden gelmektedir. Bu modelde, letrozolün östrojen baskılanması ve aromataz inhibisyonunda beklenildiği gibi anjiyogenezis ve proliferasyonun baskılanmasından daha ziyade normal insan endometriumu üzerinde büyümeyi uyarıcı etkiye sahip olduğu bulunmuştur<sup>31</sup>. Araştırmacılar, üzerindeki etkiye rağmen endometriumda lokal olarak sentezlendiği bilinen insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üzerine olası bir mekanizma öne sürmüşlerdir. IGF-1 izoformlarının üçü de, ötopik endometrium ve endometriomalarda eksprese edilir<sup>32</sup>. Ayrıca, insan endometriumunun IGF-1 için yüksek afiniteli reseptörlere sahip olduğu bilinir<sup>33</sup> ve uterin hücrelerin proliferatif aktivitesi IGF-1 tarafından regüle edilebilir<sup>34</sup>. Letrozolün veya diğer üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin direk endometrial etkileri için ortaya atılan bu teoriler henüz onaylanmamıştır ve yeni çalışmalar gerekmektedir.

### **Aromataz İnhibitörleri Arasındaki Farklar**

#### ***Farklı üçüncü jenerasyon aromataz inhibitörlerinin gücü***

Genelde aromataz inhibitörlerinin in vitro ve in vivo etkileri arasında bir korelasyon vardır. Bununla birlikte, bir aromataz inhibitörünün tesirinin in vivo ölçümleri, terminal yarı ömür ve doku dağılımı gibi ilaç metabolizmasını içine alan diğer önemli faktörlere bağlıdır. Bu durum, in vivo etkiler ve in vitro deneylerde ne görüldüğü arasında belirgin bir farkla sonuçlanabilir<sup>35</sup>.

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri ile karşılaştırıldığında, in vitro deneylerde daha yüksek biyokimyasal bir etki ortaya çıkaran, fakat in vivo deneylerde düşük klinik etkiye dönüştürülen plazma östrojenlerinde net bir şekilde düşük baskı gösteren ikinci kuşak aromataz inhibitörleri bu duruma açık bir örnektir.

Letrozolün hem in vivo hem de in vitro ortamda, anastrozol, ekzemestan, formestan veya aminoglutetimiden daha çok etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, letrozol periferik dokularda hemen hemen eksiksiz bir inhibisyon göstermiştir ve diğer aromataz inhibitörlerinden daha yüksek bir östrojen baskısıyla ilişkilendirilmiştir<sup>37</sup>.

### Üçüncü Kuşak Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin yan etkilerine ait mevcut bilgilerin neredeyse hepsi ileri evre meme kanserli postmenopozal kadınları kapsayan klinik deneylerden gelmektedir. Genel olarak, üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin bir kaç belirgin yan etki ve bu etkilerden dolayı düşük oranda ilaç bırakma ile çok iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Böylesine hassas yaşlı bir popülasyonda eğer durum buysa (ileri evre meme kanserli postmenopozal kadınlar), üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin üreme dönemi boyunca premenopozal kadınlarda kullanımında çok iyi tolerans beklenir.

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin yan etkileri dikkate alındığında iki tip problemi göz önünde bulundurmalıyız:

İlki östrojen etkilerinden ziyade ilaçların kendileriyle ilgili problemler. Yan etkilerden baş ağrısı ve gastrointestinal semptomlar gibi hafif non-spesifik olanlar dışında üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinde bilinen ciddi yan etkiler yoktur. Artralji üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri tedavisinde çok sık görülen bir problemdir ve daha sonra tartışılacaktır. İkincisi ise: östrojen sentezi inhibisyonuna bağlı olarak östrojen yoksunluğuyla ilgili problemlerdir. Bunlar özellikle kemik ve lipid profili üzerindeki östrojen yoksunluğunun uzun süreli etkilerinin yanı sıra sıcak basması ve vajinal kuruluk gibi menopozal semptomları kapsamaktadır<sup>38</sup>.

Aşağıda aromataz inhibitörleri kullanımının bazı belirgin yan etkilerine ait kısa bir tartışma yer almaktadır. Bu yan etkilerin çoğunun meme kanserli postmenopozal kadınlar tarafından yıllar boyunca günlük olarak alınan üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı ile bağlantılı olduğunu burada tekrar vurgulamak gerekir.

**Artralji:** üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri ile bağlantılı bulunan önemli tek yan etkide oldukça yaygın olan ve çoğunlukla tamoksifen kullanımıyla görülen eklem ağrısıdır. Bazı durumlarda, artralji aromataz inhibitör tedavisinin kesilmesine sebep olabilecek derece şiddetlidir. Aromataz inhibitörlerinin kullanımında artralji görülmesi mekanizması belirsizdir. Artralji için non-steroidal anti inflamatuvar ilaçları kapsayan tedavi seçenekleri halen yeterli değildir. Kemik kaybını engellemek için yüksek dozda vitamin D ve yeni hedeflenen tedaviler araştırılmaktadır<sup>39</sup>.

**Kemik üzerindeki etki:** üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin trabeküler kemikçe zengin bölgelerde, kemik turn-overini arttırdığı ve kemik kaybını arttırdığı bulunmuştur. Bu bölgelerde, yılda yaklaşık %1-3 oranındaki kemik kaybı, tamoksifen kullanımı süresince görülen kırık insidansı ile karşılaştırıldığında daha yüksek bir artışa sebep olmuştur. Günlük kullanımda, bu tür olumsuz kemik etkisine genç kadınlarda yılda ortalama %7-8 civarında kemik kaybı ile daha çok rastlanmıştır. Kemik kaybı hızını, osteoporoz ve kırık riskini azaltmak için postmenopozal kadınlarda rastgele yapılan klinik denemeler, aromataz inhibitör tedavisiyle bifosfonatların kemik kaybını belirgin bir şekilde azalttığını ortaya çıkarmıştır. Bu tedavi ile birlikte sağlıklı bir yaşam tarzı ve yeterli alınan kalsiyum ve vitamin D, kemik kaybını engellemek için geçerli alternatif tedavilerdir<sup>40</sup>. Ancak, üreme çağındaki genç kadınlardan fertilitate arzusu olanlarda bifosfonatların kullanımından kaçınılmalıdır. Östrojen uygulaması genç kadınlarda aromataz inhibitörlerinin uzun süreli kullanımı ile ilişkili kemik kaybını önlemek için çok iyi bir seçenektir.

**Kan lipidleri üzerindeki etkiler:** Aromataz inhibitörlerinden kaynaklanan östrojen yoksunluğundan dolayı kan lipidlerindeki olumsuz etki yoluyla artan kardiyovasküler riskler ile ilgili şüpheler bulunmaktadır. Kardiyovasküler olumsuz olayları arttıracak aromataz inhibitörleri ile ilişkili olumsuz lipid değişiklikleri hakkındaki endişeler hala belirsizdir. Serum

lipidleri üzerinde üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin etkileri hakkındaki mevcut veriler, farklı aromataz inhibitörleri tarafından farklı etkiler ortaya çıkardığını bulmuş olan kısa vadeli çalışmalarla sınırlanmıştır. Ekzemestanın serum lipidleri üzerinde az veya muhtemelen önemsiz yararlı bir etkisinin olduğu ileri sürülmüştür. Bu durum onun steroid yapısından kaynaklanabilir, çünkü anastrozol küçük bir yan etki ortaya çıkarırken, letrozolun zararlı bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür. Buna rağmen, veriler sınırlı olup uzun vadeli çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>40</sup>.

### **Endometriotik Dokularda Aromataz Enzimi**

Aromataz enzimi aktivitesi ve ekspresyonunun anlamlı seviyeleri endometriozisin stromal hücre komponentlerinde tespit edilmiştir<sup>1</sup>. Ayrıca, endometriozisi olan kadınların ötopik endometriumunun, aromataz enzimi aktivitesi ve ekspresyonunun düşük fakat anlamlı seviyelerini içerdiği bulunmuştur. Araştırmacılar, retrograd menstruasyonu takiben peritoneal yüzeylerdeki anormal dokuların (ötopik endometriumun hücreleri) implantasyonu, aromataz enziminin ekspresyonu ve aktivitesinin arttırıldığını ileri sürmüşlerdir<sup>1,2</sup>.

Aromataz enzimi ekspresyonunu arttıran dokuya özgü promotorlar vardır. Ekstra-ovarian endometriotik doku ve ovarian endometrioma hücreleri, hemen hemen sadece promotor II'yi kullanır ki bu promotor in vivo aromataz ekspresyonu için prostaglandin E2 (PGE-2) ve siklik adenosin monofosfata (cAMP) duyarlı proksimal bir promotordur<sup>2,3</sup>. Endometriozisli hastaların hem ektopik hem de ötopik endometriumlarındaki aromataz aktivitesine ek olarak StAR'ın anlamlı seviyelerinin varlığını da kapsayan diğer moleküler anormallikler gösterilmiştir. Prostaglandin E2, endometriotik stromal hücrelerde hem StAR hem de aromatazın güçlü bir uyarıcısıdır. Buna ek olarak, bir transkripsiyon faktörü olan steroidogenik faktör 1'de anormal bir şekilde ifade edilir ve endometriotik dokularda steroidogenik promotorlara bağlanır. Steroidogenik faktör 1, multipl steroidogenik genlerin, özellikle StAR ve aromataz, PGE2-cAMP bağımlı koaktivasyonuna aracılık eder.

Araşidonik asidin PGE2'ye dönüşümünü katalizleyen siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi, endometriozisi olan kadınların hem endometriotik doku hem de endometriumunun stromal hücrelerinde belirgin bir şekilde artırılır<sup>41,42</sup>. Östradiol, uterin endotelial hücrelerinde COX-2'nin güçlü bir uyarıcısıdır ki bu da StAR ve aromataz ekspresyonunu artırarak pozitif feedback mekanizmasının kısır döngüsünü ortaya çıkarabilir. Östradiolun artan sentezi, hem StAR hem de aromatazın, sırasıyla ekspresyonunu ve aktivitesini teşvik edecek PGE2 sentezine yol açan COX-2'yi uyarır, böylece östrojenin diğer biçimlerinin oluşumuna yol açar.

### **Premenopozal Kadınlarda Aromataz İnhibitörleri**

Daha önce belirtildiği gibi, endometriozise çoğunlukla üreme dönemi kadınlarında rastlanır. Üreme çağı kadınlarda östrojen üretimini baskılamak için aromataz inhibitörlerinin kullanımının fonksiyonel overlerden dolayı iki belirgin problemi vardır:

**İlki:** Fonksiyonel overlerde (çoğunlukla granüloza hücreleri) aromataz ekspresyonu ve etkisinin postmenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında çok daha yüksek olduğu bilinir.

**İkincisi:** Aromataz inhibisyonu tarafından östrojen yoksunluğuna yanıtta, endojen gonadotropinler artar ve overlerde *de novo* aromataz sentezini uyarır. Bu, östrojen sentezinde aromataz inhibitör etkisinden kurtulmaya neden olacaktır. Ayrıca, folikül kistleri gelişebilir.

Beyin, endometriotik doku veya adipoz dokunun aksine, premenopozal kadınların overlerinde (büyüyen foliküllerin, özellikle graaf folikülü, granüloza hücreleri) çok yüksek seviyelerde aromataz ekspresyonu vardır. Böylece, premenopozal kadınlardaki aromataz inhibitörlerinin beyin, endometriozis ve adipoz dokuları gibi periferel dokulardaki aromataz aktivitesini tamamen inhibe etmesi beklenir. Diğer taraftan, overde sadece kısmi aromataz aktivitesi blokajının olması beklenir<sup>43</sup>. Bundan dolayı, premenopozal kadınlarda, tam bir vücut

aromataz inhibisyonu elde etmek için postmenopozal kadınlarda kullanılan aromataz inhibitörlerinden daha yüksek dozda inhibitör kullanılması gerekmektedir.

Daha önce bahsedildiği gibi, endojen gonadotropinlerdeki, özellikle FSH'daki kompensatuvar artış, premenopozal kadınlarda aromataz inhibitörlerinin östrojen üretimi üzerindeki inhibitör etkisinin üstesinden gelecek olan *de novo* aromataz sentezine neden olur. Onun için, premenopozal kadınlarda, tek başına aromataz inhibitörünün kullanılması östrojen üretimini inhibe etmede etkili olamayabilir ve endojen gonadotropinlerdeki artışı durdurmak için diğer bir ajan gerekir. Eksojen seks steroidlerinin yanı sıra, GnRH analoglarının da (GnRH agonistleri veya antagonistleri) aromataz inhibitör alımı ile birlikte gonadotropinlerdeki endojen artışını engellemede etkili birer ajandırlar.

Meme kanserli premenopozal kadınlarda aromataz inhibitörleri tek başına kullanıldığında, hem östrojen seviyesindeki anlamlı azalmada hem de gonadotropinlerdeki artmada başarısızlık gözlemlenmiştir<sup>44-46</sup>. Formestanın supra-terapötik dozlarının kullanımında bile bu doğrudur<sup>47</sup>. Halbu ki, postmenopozal kadınlardaki gibi başarılı bir şekilde tama yakın baskılanmamasına rağmen, üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri plazma östradiol konsantrasyonunu çok etkili bir şekilde baskılamıştır<sup>48</sup>. Endojen gonadotropinlerdeki artış GnRH agonist ile engellendiğinde aromataz inhibitörlerinin, dolaşımdaki östrojen konsantrasyonunu postmenopozal kadınlarda elde edilen seviyelere baskılamada etkili olduğu görülmüştür<sup>49</sup>.

### **Endometriozis Tedavisinde Aromataz İnhibitörlerinin Başarısı için Kanıt**

Endometriozisin tıbbi tedavisini tartışmak bu bölümün kapsamı içerisinde yer almamaktadır. Bunun yerine, endometriozis ilişkili ağrı ve infertilite tedavisindeki aromataz inhibitörlerinin rolü tartışmanın odak noktası olacaktır.

### **Endometriozisi Olan Postmenopozal Kadınlar için Aromataz İnhibitörleri**

Bildiğimiz kadarıyla, endometriozisin tedavisinde aromataz inhibitörlerinin kullanımı rapor edilen ilk durum bir postmenopozal kadındı. Hasta; şiddetli, tekrar eden endometriozise sahipti ve daha önce çift yönlü ooferektomi ve endometriozis rezeksiyonunu kapsayan üç ameliyat geçirmiştir. Hastanın vajinasında 3 cm'lik bir polipoid tümörü ve şiddetli ağrısı vardı. Total histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapıldıktan sonra bile endometriozise bağlı ağrılar çekmeye devam etmiştir. Açık bir şekilde görülmektedir ki, östrojen üretiminin ana kaynağı olan her iki overin alınması sonrası GnRH agonist kullanımının bir etkisi yoktur. Dört ay süren progesteron tedavisi başarılı olamamıştır. Araştırmacılar, hastanın endometriotik lezyonlarının aktif hale gelmesinin altında yatan sebeplerin periferik ve lokal östrojen üretimi olduğunu düşünmüşlerdir. Aromataz inhibitörü (anastrozol) kullanımı endometriotik lezyonların gerilemesinde ve kadının ağrısını hafifletmede başarılı olmuştur. Anastrozol ile 9 aylık bir tedaviden sonra, endometriotik lezyon, küçük bir yaraya indirilmiştir ve kadının ağrısı kalmamıştır<sup>50</sup>. Fatemi ve ark.'nın sunduğu bir raporda, 55 yaşındaki bir kadın, endometriozisin sebep olduğu subakut bağırsak darlığından kaynaklanan laparotomi geçirmiştir. Cerrahiden sonra, rektovajinal septumda yaklaşık 4-8 cm arasında bir kitle bulunmuştur. Kadın aromataz inhibitörü letrozol ile tedavi edilmiştir. Tedaviden 1 yıl sonra, kadının hiç ağrısı kalmamış ve kitle 1 cm'ye kadar küçülmüştür<sup>51</sup>.

Endometriozisin özellikle üreme dönemindeki kadınlara ait bir hastalık olduğunu ve endometriozisi olan postmenopozal kadınların, endometriozise bağlı ağrısı olan kadınların küçük bir bölümünü oluşturduğunu burada tekrar vurgulamak gerekmektedir.

Postmenopozal endometriozis ile ilgili mevcut literatüre ait son zamanlardaki derlemelerde literatürde 32 vaka raporu bulunmuştur. Postmenopozal endometriozis için en çok rapor edilen bölge yumurtalıklardır. Endometriozisin hem nüksetme hem de *de novo* oluşum riski, özellikle sadece östrojen uygulandığında, hormon replasman terapisi gören kadınlarda artmıştır. Yaklaşık %1 civarında olduğu düşünülen over kanseri riskinin yanı sıra, postmenopozal kadınlarda endometriozis seyrek görülmesine rağmen, araştırmacılar bu olasılığın farkında olmak gerektiğini önermişlerdir. Bundan dolayı, aromataz inhibitörlerini

kapsayan tıbbi tedavinin çok yakın takipli bireysel temele dayanması gerekirken, öncelikli tedavi cerrahi olmalıdır<sup>52</sup>.

## Endometriozisi Olan Premenopozal Kadınlar için Aromataz İnhibitörleri

### Endometrioziste Ağrı

Ne yazık ki, endometriozisli kronik pelvik ağrısı olan birçok kadın, oral kontraseptifler, depo-provera, oral progesteron ve GnRH analogları gibi yalancı gebelik ya da hypoöstrojenik durum yaratmayı hedefleyen mevcut tıbbi tedavilere cevap vermezler<sup>53-55</sup>. Ayrıca, belirgin yan etkiler hastaların danazol gibi potansiyel olarak etkili bir tedaviyi reddetmelerine sebep olabilir, çünkü ilacın androjenik aktivitesi olabilir<sup>56</sup>. Diğer taraftan, endometriozisin konservatif cerrahi sırasında çıkarılması genellikle ağrıyı belirgin bir şekilde azaltır. Buna rağmen, cerrahi tedaviyi takiben rahatlamanın derecesi ve süresi hastalar arasında değişiklik gösterir. Cerrahinin sonucu; cerrahin tecrübesi, tedavi geçmişi ve adjuvan tedavinin kullanılmasını kapsayan birçok faktöre bağlıdır<sup>57-60</sup>. Endometrioziste ağrının rekürrensi ne yazık ki tıbbi ve/veya cerrahi tedavi gören kadınların büyük bir bölümünde görülür. Bu vakaların çoğunda son çare, total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomili kesin tedavidir. Bu kesin tedaviden sonra bile, cerrahi takiben bir yıl içinde kadınların %3-17'sinde pelvik ağrının görüldüğü rapor edilmiştir<sup>61</sup>. Bu nedenlerden dolayı, özellikle mevcut tedavi yöntemlerine cevap vermeyen kadınlar için daha etkili tedaviler için araştırmalar devam etmektedir. Daha önce belirtildiği gibi, aromataz inhibitörlerinin kullanım gerekçesi bilimsel olarak güvenilirdir, çünkü endometriotik implantlardaki lokal östrojen üretiminin baskılanması bu lezyonları etkisiz hale getirebilir. Endometriozisteki lokal östrojen üretimi GnRH analogları gibi mevcut tedaviler tarafından baskılanmazlar<sup>62-64</sup>. **Çizelge 29-2'**de endometrioziste ağrı için aromataz inhibitörlerinin kullanımını rapor eden klinik çalışmalar özetlenmiştir.

Bu çalışmaların neredeyse tümünde, üçüncü kuşağa ait iki aromataz inhibitörünün biri (anastrozol veya letrozol) kullanılmıştır. Özellikle uzun süreli tedavi düşünüldüğünde, kemik kaybı riskini en aza indirmek için aromataz inhibitörleri alırken hastalara yüksek dozda kalsiyum ve vitamin D verilmiştir. Eksojen östrojenin uygulanması görüşü, rahatlamanın derecesini düşürmeden yan etkileri azaltabilen heyecan verici yöntemlerden bir tanesi gibi görünmektedir. Fakat bu görüşü doğrulamak için literatürde yeterli bilgi yoktur. Aromataz inhibitörü kullandığı rapor edilmiş hastaların neredeyse tümü diğer geçerli mevcut tedavi yöntemlerine cevap vermede başarısız olmuş hastalardı. Bu çalışmaların çoğunda, aromataz inhibitör tedavisine verilen cevap, ağrıda belirgin bir gelişme olduğundan dolayı ümit verici olmuştur.

Premenopozal kadınlarda endometriozis tedavisi için kullanılan aromataz inhibitörleriyle rapor edilen olumsuz bir etkide over kistlerinin oluşumudur. İlginç bir şekilde, bu oluşan kistlere rağmen ağrıda belirgin bir hafifleme meydana gelmiştir<sup>65</sup>. Over kistlerinin oluşumu, hipotalamus ve/veya hipofiz üzerindeki östrojen negatif feedback mekanizmasının gerilemesiyle indüklenen endojen gonadotropinlerdeki artışın yetersiz baskılanmasından kaynaklanmış gibi gözükmektedir. Lokal aktivin-inhibin-follistatin sistemini içeren anterior hipofiz hücreleri seviyesindeki östrojen aracılı etkiler ile gerçekleşen diğer ilginç bir mekanizmayı ileri sürüyoruz. Bu sistem, GnRH'tan bağımsız olan anterior hipofiz aracılı FSH üretiminin (LH üretiminin değil) seçici östrojen modülasyonundan sorumludur<sup>66</sup>.

Adezyonlar gibi endometriozis ile bağlantılı diğer problemlerin tedavisinde aromataz inhibitörü kullanımı denenmiş fakat başarı elde edilememiştir. Son zamanlara ait bir vaka raporunda, anastrozol, hidronefroza yol açan üreteral darlığa sebep olan endometriozisin tedavisinde başarısız bulunmuştur. On beş aylık anastrozol tedavisi (1mg/gün), renal fonksiyonları iyileştirememiş ve böbreklerdeki baskıyı hafifletmek için cerrahi müdahale gerekmiştir<sup>67</sup>.



**Tablo 29-2: Premenopozal kadınlarda endometriozis ilişkili ağrının tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörleri hakkında hazırlanan raporların özeti**

Çalışma (yıl)	Çalışma Planı	Kullanılan aromataz inhibitörü	Doz	Tedavi süresi (ay)	Endojen gonadotropinlerdeki artışı baskılamak için adjuvan	Kadın sayısı	Kaynak
2004	Non-randomize	Letrozol	2,5mg/gün	6	Noretindron 2,5mg/gün	10	Ailawadi ve ark. <sup>68</sup>
2004	Vaka sunumu	Letrozol	2,5mg/gün	3	Hasta bilateral ooforektomili	1	Razzi ve Fava <sup>69</sup>
2004	Vaka sunumu	Anastrazol	1mg/gün	6	Prometrium 200mg/gün	2	Shippen ve West <sup>70</sup>
2004	Randomize GnRH agonistine karşı	Anastrazol	1mg/gün	6	GnRH agonisti, goserelin 3,6mg	97	Soysal ve ark. <sup>71</sup>
2005	Planlı	Anastrazol	0,25mg/gün (vajinal)	6	Rapor edilmemiş	10	Hefler ve ark. <sup>72</sup>
2005	Vaka serisi	Anastrazol	1mg/gün	6	Oral kontraseptifler (Etilin östradiol 20 mikrogram ve Levonorgestrel 0,1 mg)	15	Amsterdam ve ark. <sup>73</sup>
2007	Vaka sunumu	Ekzemestan daha sonra Letrozol	Letrozol 2,5mg/gün	3 aydan daha az	Önceden çift yönlü ooforektomisi olan hasta	1	Mousa ve ark. <sup>74</sup>
2007	Vaka serisi	Letrozol	2,5mg/gün	Yaklaşık 3 ay	Desogestrel 0,075 mg	12	Remgida ve ark. <sup>75</sup>
2009	Vaka serisi	- 4 hasta için letrozol - Bir hasta için anastrazol	-Letrozol 2,5mg/gün -Anastrazol 1mg/gün	6	Rapor edilmemiş	4	Verma ve Konje <sup>76</sup>

## Endometriozis İlişkili İnfertilite

Endometriozis ilişkili infertilitenin tedavisi bu bölümün kapsamı dışındadır ve başka yerde tartışılmaktadır. Burada, aromataz inhibitörlerinin, infertil kadınların gebe kalmalarına yardımcı olma üzerindeki belirli rolü üzerinde tartışacağız. Pelvik adezyonların sebep olduğu tubal hareket veya açıklığın kısıtlanması ile birlikte ovulatuar disfonksiyon, oositler ve sperm arasındaki etkileşimle ilgili problemler ve endometrial disfonksiyonu kapsayan endometriozis ilişkili infertilite için farklı teoriler vardır. Aromataz inhibitörlerinin endometriozis ilişkili infertilitede aşağıdaki rollere sahip olduğuna inanılmaktadır:

ometriotik lezyonların baskılanması  
r stimülasyon ajanları

**1. Endometriotik lezyonların baskılanması:** Daha önce tartışıldığı gibi, endometriozis ilişkili ağrının hafifletilmesi ve endometriozisin baskılanmasında aromataz inhibitörlerinin başarısına dair bir kanıt vardır. İnfertilite tedavisinden önce endometriozisin baskılanmasının böyle bir tedavinin sonuçlarını geliştirip geliştirmediği halen tartışmalıdır. Son zamanlara ait bir rapor, "endometrioma" olan kadınlarda olumlu IVF-ET neticesiyle sonuçlanması için bir aromataz inhibitörü ve GnRH agonisti ile oluşturulmuş down-regülasyon tespit etmiştir. Bu çalışmada, 20 kadın, GnRH agonisti (4 haftada bir 3,6 mg üç doz goserelin) ile birlikte günlük 1mg olmak üzere yaklaşık 10 hafta boyunca aromataz inhibitörü anastrozol almıştır. Birleştirilmiş down-regülasyonu boyunca, "endometriomal" hacim ve CA-125 serum seviyesi, sırasıyla, %29 (%3-39) ve %61 (%21-74) oranında azalmıştır. Ovaryen stimülasyon birleştirilmiş down-regülasyonu takiben 70. günde başlamıştır. IVF/ICSI siklusunda, elde edilen oosit sayısı 7,5 (6-10) ve fertilizasyon oranı %78 (%38-100) idi. Dokuz hasta (%45) gebe kalmış, beş hastada (%25) klinik gebelik oluşmuş ve üç hasta (%15) canlı çocuk (ikisi tek, biri ikiz) doğurmuştur<sup>77</sup>. Kabul edilebilir IVF-ET sonuçlarının yanı sıra, CA-125 seviyelerindeki azalma ve endometriomadaki belirgin gerileme ile ilgili olumlu neticeye rağmen, çalışma yetersiz örnek sayısı ve kontrol grubu eksikliği gibi belirgin dezavantajlara sahiptir.

**2. Over stimülasyon ajanları:** Bildiğimiz kadarıyla, özellikle endometriozisi olan kadınlarda, over stimülasyon ajanı olarak aromataz inhibitörlerine ait literatürde herhangi bir çalışma yoktur. Biz, ovarian stimülasyonda bir aromataz inhibitörünün başarısını rapor ettikten sonra<sup>7-12</sup>, birçok araştırmacı gözlemlerimizi onaylamıştır<sup>78-80</sup>. Bu çalışmalarda, endometriozis ilişkili infertilitesi olan kadınlar, diğer infertilite faktörlerine sahip kadınlara dahil edilmiş ve ayrı olarak analiz edilmemişlerdir.

Endometriozis gibi östrojen bağımlı bir hastalıkta yararı olabilecek aromataz inhibitörleri ile ovarian stimülasyonu süresince sağlanmış düşük östrojen seviyeleriyle ilişkili belirgin faydaya ek olarak, diğer ilgi çekici bir mekanizma ileri sürüyoruz. Östrojen reseptör subtipi beta (ER-β) çoğunlukla endometriotik dokularda eksprese edilen bir östrojen reseptörüdür<sup>81</sup>. Düşük östrojen seviyelerinde up-regüle edilen östrojen reseptör subtipi alfanın (ER-α) aksine, ER-β düşük östrojenik ortamlarda down-regüle edilir<sup>82</sup>. Over stimülasyonu süresince aromataz inhibitörü kullanımıyla beklenen düşük östrojen seviyeleri ve lokal hipo-östrojenik ortam, down-regüle edilmiş ER-β aracılığıyla ortaya çıkan etki boyunca endometriozisin baskılanmasına yardımcı olabilir.

En yaygın olarak kullanılan oral ovulasyon ajanı klomifen sitratın ER-β üzerine agonistik bir etkisi vardır. Ayrıca, klomifen sitrat tedavisindeki yüksek östradiol seviyeleri ER-β'yi up-regüle etmelidir. Tarihsel gelişim esnasında, klomifen sitratın keşfi ve klinik uygulamadaki ilk kullanımına dayanan eski literatür, endometriozisi olan kadınlarda klomifen sitrat kullanımını tavsiye etmemiştir. Özellikle, endometriomaların varlığı, klomifen sitratın over stimülasyon ajanı olarak kullanımı için bir kontrendikasyon olarak ileri sürülmüştür<sup>83</sup>. İlginç bir çalışmada<sup>84</sup>, gebelikte sonuçlanmayan ve klomifen sitrat ile birçok kez tedavi edilen kadınların önemli bir bölümünde (yaklaşık üçte ikisi) endometriozis tespit edilmiştir. Çok yakın bir zamanda, klomifen sitrat tedavisi olmadan zamanlanmış cinsel ilişkiyle karşılaştırıldığında, endometriozisi olan kadınlarda gebelik şansını belirgin bir şekilde azaltan klomifen ile bir tedavi raporu sunduk. Cerrahi olarak tanısı konulmuş endometriozisi olan 271 kadından oluşan bir grupta, koruyucu endometriozis ameliyatından sonra, kadınlara kendi istekleri doğrultusunda zamanlanmış cinsel ilişki veya klomifen sitrat ile ovarian stimülasyon şansı verilmiştir. Toplam 78 çift klomifen sitrat

ile ovarian stimülasyon ve zamanlanmış cinsel ilişkiyi seçerken, 193 çift sadece zamanlanmış cinsel ilişkiyi tercih etmiştir. Endometriozis derecesi, yaş ve infertilite süresinin kontrolünden sonra, klomifen sitrat tedavisi, ovarian stimülasyon olmaksızın zamanlanmış cinsel ilişkiyle elde edilen doğal gebelik ile karşılaştırıldığında belirgin bir şekilde düşük klinik gebelik oranı ile ilişkilendirilmiştir<sup>85</sup>. Ayrıca, ovulatuvar infertilitede klomifen over stimülasyonun yararlı rolü (özellikle açıklanamamış infertilitede) çok düşük bulunmuş ve sorgulanmıştır<sup>86</sup>. Bunun basitçe nedeni, son zamanlardaki özellikle infertilite faktörlerinin değerlendirilmesinde kullanılan diagnostik laparoskopinin çok seyrek kullanımına doğru giden eğilimle, açıklanamamış infertilitesi olan birçok kadının teşhis edilmemiş endometriozise sahip olabilmeleridir.

### **GnRH Agonisti ile İlişkili Alevlenmeyi Engellemek için Aromataz İnhibitörleri**

Endometriozisin yönetimi süresince aromataz inhibitörlerinden elde edilen önemli yarar GnRH agonist tedavisi ile ilişkili östrojen alevlenmesini engellemektir. Yukarıda açıklandığı gibi, GnRH agonistiyle indüklenmiş hipoöstrojenizm, endometriozis ilişkili ağrı ve leiomyoma gibi östrojen bağımlı hastalıkların tedavisi için başarılı bir tedavi şeklidir. Bununla birlikte, GnRH agonist tedavisi ile ilişkili bir problem, östradiol seviyesindeki yükseklik ve over tarafından östradiol sekresyonundaki artışı takiben endojen gonadotropinlerindeki ilk alevlenmedir. Bu östrojen alevlenmesi çoğu zaman, istenilen hipoöstrojenik durumu sağlayan tam baskılanmış hipofize erişilmeden önce bir hafta civarında sürer<sup>87</sup>.

GnRH agonisti ile ilişkili östradiol alevlenmesi, düzensiz endometrial kanama, şiddetli pelvik ağrı ya da östrojen bağımlı tümörlerin potansiyel büyümesini bile kapsayan istenmeyen olumsuz etkilerle sonuçlanır. Buna ek olarak, barsak endometriozisindeki ani büyümeye bağlı olarak bağırsak darlığı ve delinmesi gibi ciddi ölümcül komplikasyonlar rapor edilmiştir<sup>88,89</sup>.

Son zamanlardaki bir ön çalışma, GnRH agonisti alındığı gün 2,5 mg/gün dozuyla verilmeye başlanan aromataz inhibitörü letrozolün kullanılmasının ilk östrojen alevlenmesinin hafifletilmesinde başarılı olduğunu bulmuştur. Letrozol, beş gün boyunca verilmiş ve bu çalışmada yer alan 14 hastanın tümü için östradiol seviyelerindeki herhangi bir yükselişi başarılı bir şekilde önlemiştir (GnRH agonisti endometriozisi olan 9 hastaya ve leiomyoması olan 5 hastaya verilmiştir)<sup>90</sup>.

### **Adenomyozis için Aromataz İnhibitörleri**

Adenomyozis veya endometriozis interna (uterin duvar endometriozisi), aşırı adet kanaması ve pelvik ağrıyı da kapsayan önemli bir şekilde kişiyi halsizleştiren semptomlarla sıklıkla ilişkilidir. Bu durumun kesin prevalansı net değildir. Adenomyozisin teşhisi ve yönetimi, klinisyenler için halen önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Esas tedavi çoğunlukla histerektomidir, çünkü fertilitiyi sürdürürken ağrı ve kanamanın önüne geçmek için var olan koruyucu tedaviler oldukça zordur<sup>91</sup>. Son zamanlarda, uterin adenomyoziste belirgin aromataz aktivitesine ait raporlar vardır<sup>92</sup>. Bundan dolayı, bir aromataz inhibitörü aracılığıyla östrojen üretiminin inhibisyonu mantıklı bir yaklaşım olur. Son zamanlara ait bir vaka sunumu fertilitiyi sürdürmek için güçlü bir istek ve şiddetli klinik semptomlara sahip, adenomyozisi olan 34 yaşında bir kadın tanımlamıştır. GnRH agonisti ve danazola yeterli cevabın sağlanamaması sonucunda GnRH agonisti ve bir aromataz inhibitörünü (günlük 1mg anastrozol) bir arada bulunduran (konkomitant) bir tedavi etkili bulunmuştur. Hastanın semptomları dört aylık bir tedaviden sonra neredeyse yok olmuştur ve GnRH agonisti verilmeye devam ettirilip anastrozol kesildikten sonra altı ay boyunca kontrol altında tutulmuştur<sup>93</sup>.

### **Sonuç**

Umarız yukarıdaki derleme aşağıdaki soruları açıklamada başarılı olmuştur:

### **Endometriozisin yönetiminde aromataz inhibitörlerinin başarısını destekleyecek güvenilir bilimsel bir hipotez var mı?**

Endometriozis ilişkili sağlık problemleriyle mücadelede yeni bir araç olarak aromataz inhibitörlerinin kullanılmasını destekleyecek yeterli bilimsel kanıt var gibi gözükmektedir, bu yüzden bu sorunun cevabı "evet"tir. Bunun temeli, endometriotik dokular içindeki belirgin

aromataz ekspresyonu ve baskılanması endometriozis ilişkili infertilite ve ağrı semptomlarının hafifletilmesinde pozitif etkiye sahip olabilecek lokal östrojen sentezine dayanmaktadır.

### **Bu tür yeni bir uygulamayı destekleyecek mevcut klinik kanıt nedir?**

Geniş çaplı, doğru bir şekilde tasarlanmış randomize çalışmaların eksikliğine rağmen, mevcut kanıt, endometriozisin yönetiminde alternatif bir tedavi olarak aromataz inhibitörlerinin kullanışlı olabileceği çıkarımını yapmak için yeterince güçlüdür. Bu durum özellikle aşağıdakileri hesaba kattığımızda geçerlidir:

- Birincisi: üçüncü kuşak aromataz inhibitörlerinin geniş güvenlik aralığı ve yüksek tolerabilitesi
- İkincisi: mevcut tedavi yöntemlerine cevap vermede başarısız olmuş şiddetli endometriozis ilişkili semptomlara sahip kadınların rapor edilmiş vakalarındaki belirgin başarı

### **Böyle bir uygulamada kullanılabilecek çeşitli aromataz inhibitörleri arasında farklılık var mı?**

Aromataz inhibitörleri arasında belirgin bir farkın olup olmadığına dair yeterli kanıt yoktur. Etkisi göz önünde bulundurulduğunda bir aromataz inhibitörünün bir diğeri üzerine bazı üstünlüklerine dair kanıt olmasına rağmen, böyle bir farkın klinik kullanımda belirgin bir farka dönüşebileceğine dair yeterli kanıt yoktur.

### **Aromataz inhibitörleri ile endometriozis yönetimi için en uygun dozaj nedir?**

Şu anda, bu soru ile ilgili net bir cevap yoktur. Premenopozal kadınlarda aromataz inhibitörlerinin kullanımıyla ilişkili endojen gonadotropinlerdeki artışı engellemek için en uygun ve en ucuz yaklaşımın ne olabileceğinin dikkate alınması gereken önemli bir soru olduğuna inanmaktayız. Sıcak basması ve vajinal kuruluk gibi menopozal semptomların yanı sıra kan lipidleri ve kemikteki uzun süreli hipoöstrojenizm ile ilişkili dezavantajların engellenmesi göz önünde bulundurulduğunda, postmenopozal kadınlarda, uygulanan tedavi hormon replasmanı (sadece östrojen ya da progesteron ile birlikte) birlikte bir aromataz inhibitörünün birleştirilmiş dozajının en uygun yöntem olabileceğine inanmaktayız.

### **Kaynaklar**

1. Noble LS, Simpson ER, Johns A, Bulun SE. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:174-79.
2. Noble LS, Takayama K, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR, Bulun SE. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:600-06.
3. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, Bulun SE. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of SF-1 and COUP-TF to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol* 1999;13:239-53.
4. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, Fushiki S, Osawa Y, Honjo H. 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(3):514-19.
7. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase Inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Reprod Technol* 2000;10:244-47.
8. Mitwally MFM, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75: 305-09.
9. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002;774:776-80.
10. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *Hum Reprod* 2003;188:1588-97.
11. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:406-15.
12. Mitwally MFM, Casper RF. Single dose administration of the aromatase inhibitor, letrozole: a simple and convenient effective method of ovulation induction. *Fertil Steril* 2005;83:229-31.
13. Carr BR. Disorders of the ovaries and female reproductive tract. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (Editors): *Williams Textbook of Endocrinology* (9th edn), WB Saunders, Philadelphia 1998;751-817.

14. Barbieri R, Ryan K. The menstrual cycle. In: Ryan K, Berkowitz R, Barbieri R, Dunaif A (Editors): *Kistner's Gynecology and Women's Health* (7th edn), Mosby, St Louis 1999;32-34.
15. Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2003;86(3-5):225-30.
16. Nelson LR, Bulun SE. Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol* 2001;45 (Suppl):S116-S124.
17. Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1999; 33:2933-44.
18. Buzdar A, Howell A. Advances in aromatase inhibition: clinical efficacy and tolerability in the treatment of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2620-35.
19. Lang M, Batzl C, Furet P, Bowman R, Häusler A, Bhatnagar AS. Structure-activity relationships and binding model of novel aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:421-28.
20. Sainsbury R. Aromatase inhibition in the treatment of advanced breast cancer: is there a relationship between potency and clinical efficacy? *British Journal of Cancer* 2004 ;90:1733-39.
21. Bhatnagar AS, Brodie AMH, Long BJ, Evans DB, Miller WR. Intracellular aromatase and its relevance to the pharmacological efficacy of aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:199-202.
22. Bhatnagar AS, Häusler A, Schieweck K, Lang M, Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1021-27.
23. Miller WR. Biology of aromatase inhibitors: pharmacology/endocrinology within the breast. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:187-95.
24. Bhatnagar AS, Häusler A, Schieweck K, Lang M, Bowman R. Highly selective inhibition of estrogen biosynthesis by CGS 20267, a new non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1990;37:1021-27.
25. Demers LM. Effects of fadrozole (CGS 16949A) and letrozole (CGS 20267) on the inhibition of aromatase activity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1994;30:95-102.
26. Lønning P, Pfister C, Martoni A, Zamagni C. Pharmacokinetics of third-generation aromatase inhibitors. *Semin Oncol* 2003;30(Suppl 14):23-32.
27. Dowsett M, Pfister CU, Johnston SRD, Houston SJ, Miles DW, Verbeek JA, Smith IE. Pharmacokinetic interaction between letrozole and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *The Breast* 1997;6:245.
28. Geisler J, Detre S, Berntsen H, Ottestad L, Lindtjørn B, Dowsett M, Lønning PE. Influence of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on intratumoral estrogen levels and proliferation markers in patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:1230-36.
29. Geisler J, Haynes B, Anker G, Dowsett M, Lønning PE. Influence of letrozole (Femara) and anastrozole (Arimidex) on total body aromatization and plasma estrogen levels in postmenopausal breast cancer patients evaluated in a randomized, cross-over-designed study. *J Clin Oncol* 2002;20:751-57.
30. Geisler J, Helle S, Ekse D, Duong N, Evans D, Lønning P. Letrozole (Femara) causes potent suppression of breast cancer tissue estrogen levels in the neoadjuvant setting. *J Clin Oncol* 2006;24 :570s.
31. Khazaei M, Montaseri A, Casper R. Letrozole stimulates the growth of human endometrial explants cultured in three-dimensional fibrin matrix. *Fertil Steril* 2008;8. Epub ahead of print
32. Bajetta E, Ferrari L, Celio L, Mariani L, Miceli R, Di Leo A, et al. The aromatase inhibitor letrozole in advanced breast cancer: effects on serum insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 levels. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1997;63:261-67.
33. Talavera F, Reynolds RK, Roberts JA, Menon MJ. Insulin-like growth factor I receptors in normal and neoplastic human endometrium. *Cancer Res* 1990;50:3019-24.
34. Murphy LJ, Murphy LC, Friesen HG. Estrogen induces insulin-like growth factor-I expression in rat uterus. *Mol Endocrinol* 1987;1:445-50.
35. Geisler J, Lønning PE. Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach. *Clinical Cancer Research* 2005 ;11:2809-21.
36. Tominaga T, Adachi I, Sasaki Y, Tabei T, Ikeda T, Takatsuka Y, Toi M, Suwa T, Ohashi Y. Double-blind randomized trial comparing the non-steroidal aromatase inhibitors letrozole and fadrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Annals of Oncology* 2003;14: 62-70.
37. Ajay S. Bhatnagar. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2007;105 (Suppl 1):2-17.
38. Ponzzone R, Mininanni P, Cassina E, Pastorino F, Sismondi P. Aromatase inhibitors for breast cancer: different structures, same effects? *Endocr Relat Cancer* 2008; 15(1): 27-36.
39. Harold J Burstein. Aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *The Breast* 2007;16(3): 223-34.
40. Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, Powles T, Selby P, Coleman RE. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev*. 2008;34 Suppl 1:S3-18. Epub 2008 Jun 2.
41. Wu M, Wang C, Lin C, Chen L, Chang W, Tsai S. Distinct regulation of cyclooxygenase-2 by interleukin-1(beta) in normal and endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):286-95.
42. Ota H, Igarashi S, Sasaki M, Tanaka T. Distribution of cyclooxygenase-2 in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod* 2001;16: 561-66.
43. Moudgal NR, Shetty G, Selvaraj N, Bhatnagar AS. Use of a specific aromatase inhibitor for determining whether there is a role for oestrogen in follicle/oocyte maturation, ovulation and preimplantation embryo development. *J Reprod Fertil Suppl* 1996;50:69-81.
44. Santen RJ, Samojlik E, Wells SA. Resistance of the ovary to blockade of aromatization with aminoglutethimide. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:473-77.
45. Harris AL, Dowsett M, Jeffcoate SL, McKinna JA, Morgan M, Smith IE. Endocrine and therapeutic effects of aminoglutethimide in premenopausal patients with breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:718-22.
46. Wander HE, Blossey HC, Nagel GA. Aminoglutethimide in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:1371-74.

47. Stein RC, Dowsett M, Hedley A, Davenport J, Gazet JC, Ford HT, et al. Treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women with 4-hydroxyandrostenedione. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990;26:75-78.
48. Wouters W, De Coster R, Krekels M, van Dun J, Beerens D, Haelterman C, et al. R 76713, a new specific non-steroidal aromatase inhibitor. *J Steroid Biochem* 1989;32: 781-88.
49. Stein RC, Dowsett M, Hedley A, Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. The clinical and endocrine effects of 4-hydroxyandrostenedione alone and in combination with goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1990;62:679-83.
50. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril*. 1998;69(4):709-13.
51. Fatemi HM, Al-Turki HA, Papanikolaou EG, Kosmas L, DeSutter P, Devroey P. Successful treatment of an aggressive recurrent postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Reprod Biomed Online* 2005;11(4): 455-57.
52. Oxholm, Dorthe, Knudsen, Ulla Breth, Kryger-Baggesen, Niels and Ravn, Pernille. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2007;86(10): 1158-64.
53. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993;60:75-9.
54. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59:511-15.
55. Vercellini P, Trespidi L, DeGiorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain. Relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996;65:299-304.
56. Kauppila A. Changing concepts of medical treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993;72:324-36.
57. Vercellini P, Fedele L, Bianchi S, Candiani GB. Pelvic denervation for chronic pain associated with endometriosis: fact or fancy? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:745-49.
58. Wilson ML, Farquhar CM, Sinclair OJ, Johnson NP. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001896.
59. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002;78:961-72.
60. Olive DL, Pritts EA. The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann NY Acad Sci* 2002;955:360 - 72.
61. Vercellini P, De Giorgi O, Pisacreta A, Pesole AP, Vicentini S, Crosignani PG. Surgical management of endometriosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:501-23.
62. Shippen ER, West WJ Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004;81:1395-98.
63. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998;69:709-13.
64. Razzi S, Fava A, Sartini A, De Simone S, Cobellis L, Petraglia F. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:182-84.
65. Remorgida V, Abbamonte HL, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril*. 2007 Sep;88(3):724-6. Epub 2007 Feb 28.
66. Mitwally MF, Casper RF, Diamond MP. Oestrogen-selective modulation of FSH and LH secretion by pituitary gland. *Br J Cancer* 2005 ;92(2):416-17.
67. Bohrer J, Chen CC, Falcone T. Persistent bilateral ureteral obstruction secondary to endometriosis despite treatment with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2008;90(5): 2004.e7-9. Epub 2008 Jun 16.
68. Ailawadi R, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004;81:290-96.
69. Razzi S, Fava A. Treatment of severe recurrent endometriosis with an aromatase inhibitor in a young ovariectomised woman. *BJOG* 2004;81:290-96.
70. Shippen ER, West WJ Jr. Successful treatment of severe endometriosis in two premenopausal women with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 2004;81:1395-98.
71. Soysal S, Soysal M, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19:160-67.
72. Hefler L, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2005;84:1033-36.
73. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84:300-304.
74. Mousa NA, Bedaiwy MA, Casper RF. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. *Obstet Gynecol* 2007;109(6):1421-23.
75. Remorgida V, Abbamonte LH, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007;47(3):222-25.
76. Verma A, Konje JC. Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Feb 20. [Epub ahead of print.]
77. Lossl K, Loft A, Freiesleben NL, Bangsbøll S, Andersen CY, Pedersen AT, Hartwell D, Andersen AN. Combined down-regulation by aromatase inhibitor and GnRH-agonist in IVF patients with endometriomas-A pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009 Mar 2. [Epub ahead of print.]
78. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80(6): 1325-29.
79. Cortinez A, De Carvalho I, Vantman D, et al. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril* 2005;83(1):110-15.

80. Fatemi HM, Kolibianakis E, Tournaye H, et al. Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2003;75:543-46.
81. Harris HA. *Mol Endocrinol*. Estrogen receptor-beta: recent lessons from in vivo studies. 2007;21(1):1-13. Epub 2006 Mar 23.
82. Acconcia F, Kumar R. Signaling regulation of genomic and nongenomic functions of estrogen receptors. *Cancer Lett* 2006 8;238(1):1-14 Epub 2005 Aug 3.
83. Gabos P. Clomiphene citrate therapy and associated ovarian endometrial cysts. *Obstet Gynecol* 1979;53(6): 763-65.
84. Capelo FO, Kumar A, Steinkampf MP, Azziz R. Laparoscopic evaluation following failure to achieve pregnancy after ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2003;80(6):1450-53.
85. Mitwally MFM, Albuarki H, Ashraf M, Diamond MP, Abuzeid M. Clomiphene reduces chance of pregnancy in infertile women with endometriosis following laparoscopic surgery. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13(2): Abstract 646: page 277A.
86. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Effectiveness and treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 2006;86(5 Suppl): S111-14.
87. Dupont A, Dupont P, Belanger A, Mailoux J, Cusan L, Labrie F. Hormonal and biochemical changes during treatment of endometriosis with the luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist D-Trp6,des-Gly-NH2(10), LH-RH ethylamide. *Fertil Steril* 1990;54: 227-32.
88. Saito S, Murakami T, Suzuki K, Terada Y, Fukushima K, Moriya T. Intestinal endometriosis complicated by ileal perforation after initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Fertil Steril* 2007;88:969.e7-9.
89. Hall LLH, Malone JM, Ginsburg KA. Flare-up of endometriosis induced by gonadotropin-releasing hormone agonist leading to bowel obstruction. *Fertil Steril* 1995;64:1204-06.
90. Bedaiwy MA, Mousa NA, Casper RF. Aromatase inhibitors prevent the estrogen rise associated with the flare effect of gonadotropins in patients treated with GnRH agonists. *Fertil Steril*. 2009 Apr;91(4 Suppl):1574-77.
91. Fong YF, Singh K. Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception* 1999;60:173-75.
92. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissue but not in normal endometrium. *Biol Reprod* 1997;57:514-19.
93. Fuminori Kimura, Kentaro Takahashi, Koichi Takebayashi, Mutsuko Fujiwara, Nobuyuki Kita, Yoichi Noda, Nobuhiro Harada. Concomitant treatment of severe uterine adenomyosis in a premenopausal woman with an aromatase inhibitor and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fert Sterility* 2007;87(6):1468-69.

# Bölüm 30

## Bitkisel Tedaviler

Çeviri: Önder Çelik, Ercan Yılmaz

### GİRİŞ

Kronik enflamatuar bir hastalık olan endometriozis, reproduktif çağıdaki kadınların %10'unu etkiler (ortalama dünya genelinde 70 milyon) ve infertil kadınlarda prevalansı %20-50 oranlarına kadar yükselir<sup>1</sup>. Endometriozis endometrial hücrelerin uterin kavite dışında yerleşmesi olarak tanımlanır, bu durum retrograd menstruasyon nedeniyle oluşur. İmplantasyon hipotezi en yaygın kabul gören hipotezdir<sup>2</sup>, canlı endometrial hücrelerin intraperitoneal yayılımının düzenli siklusları olan kadınlarda daha yaygın olması ve genital kanal anomalisi olan kadınlarda bu durumun daha sıklıkla görülmesi retrograd menstruasyonu desteklemektedir.

Lokal inflamasyon endometrioziste aktive olur, peritoneal inflamatuvar ve anjiyogenik sitokinlerin seviyelerinde yükselme izlenir. Endometriotik dokularda anti-enflamatuar transkripsiyon faktörlerinin (örneğin progesteron reseptör B (PRB)) down regülasyonu, proinflamatuar transkripsiyon faktörlerinin (NFkB gibi) fazla üretimi, böylelikle proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin artması anahtar rol oynamaktadır. Endometriozis sistemik bir hastalığa benzer. Endometriozis tanısı alan kadınlarda pelvik ağrı, dismenore, depresyon, baş ağrısı, anksiyete, uyku bozukluğu ve bağırsak sorunları gibi lokal ve sistemik belirtiler olabilir.

Endometriozisin işgücü kaybı ve ko-morbidite açısından sosyal etkileri bulunmaktadır. Semptomatik endometriozisli kadınların %20'sinden fazlasında beraberinde migren, endokrin bozukluklar, otoimmün hastalıklar ve kronik yorgunluk sendromu eşlik eder<sup>3</sup>. Başarılı endometriozis tedavisine kadar en çok 20 yıl boyunca semptomları olan kadınlarda endometriozisin derin etkileri bulunmaktadır<sup>4</sup>.

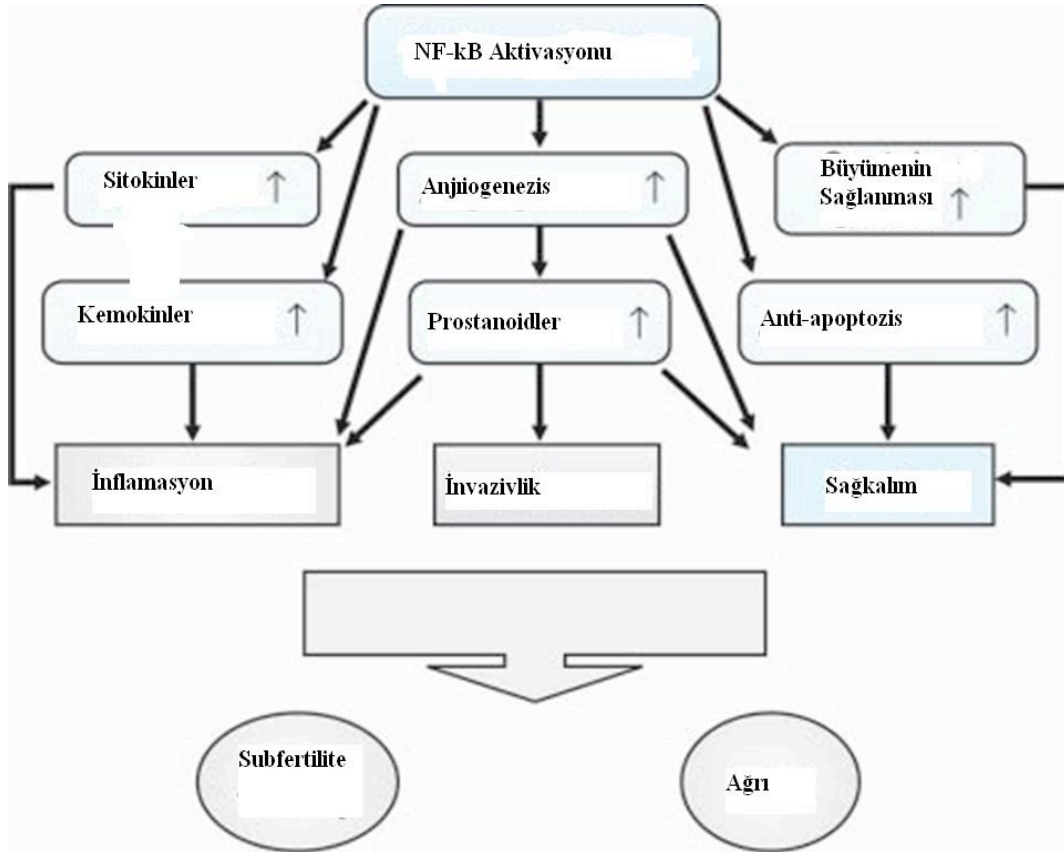
Genel olarak cerrahi-tedavi edilen bir bozukluk olan endometriozis kompleks bir hastalıktır ve çok yönlü tedavi yaklaşımına gereksinim duyulmaktadır. Güncel tedavi stratejileri NSAID ve oral kontraseptiflerin uzun yıllar kullanımını içerir. Neyazık ki, daha etkili tedavi rejimleri olan GnRH agonistleri, medroxyprogesterone asetat (MPA) ve danazolün vazomotor semptomlar, baş ağrısı, uykusuzluk, lipid bozukluğu ve osteoporozis gibi istenmeyen yan etkileri bulunmaktadır. Araştırmalar endometrioziste progesteron duyarsızlığı geliştiğini gösterdiğinden MPA kısmi etkilidir. Bununla birlikte, hormonal ajanların uzun dönem kullanımını sınırlayan yan etkileri bulunmaktadır. Doktorlar, endometriozis tanısı alan adolesan hastaları için osteoporozis riskine karşı genellikle bu ilaçları reçete etmekte isteksiz davranırlar.

Yeni stratejiler arasında olan bitkisel preparatlar, potansiyel olarak güvenilir ve umut vadeden terapötik ajanlardır. Endometriozis gibi inflamatuvar hastalıklarda bitkisel tedavinin klinik kullanımını değerlendiren bilimsel ve klinik çalışmaların artmasından dolayı doğal ürünlerin popülaritesi artmaktadır. Bu özette, çeşitli bitkisellerin etkinliği ve etki mekanizması ile endometriozis tedavisinde heyecan verici potansiyeli sunulmaktadır.

**Nükleer Faktör-Kappa B (NF-kB) Yolağı- Endometriozis Tedavisi için Hedef**



NF-kB, DNA'nın kB bölgesine bağlanan dimer yapıda proteindir<sup>5</sup>. NF-kB yolağı erken ve geç endometrioziste başlangıçta ve ileri dönemde kritik önemi olan, çeşitli proinflatuar, kemokin, anjiogenik, prostanoid ve hücre siklus genlerini içeren çok sayıda hedef geni aktive eder (Şekil 30-1). NF-kB endometrioziste inflamasyon ve anjiogenezi hedef alan mükemmel bir inhibitördür (Şekil 30-1)<sup>6</sup>. NF-kB aktivitesinin fizyolojik inhibisyonu menstrual siklus boyunca endometriumun inflamatuar sürecinin fizyolojik regülasyonu fonksiyonel progesteron reseptörlerinin sitokin ekspresyonu ile ilgilidir. Endometriozisli kadınlarda, NF-kB yolu temel olarak ötopik endometrium, ektopik lezyonlar ve peritoneal makrofajları aktive eder<sup>6-8</sup>.



**Şekil 30-1:** Endometriozis ile ilişkili semptomlarda NF-kB yolağının moleküler ve sellüler aberasyonlarının şematik olarak gösterilmesi.

NF-kB yolağının aktivasyonu ve diğer antiinflamatuvar mekanizmaların bozukluğu inflamatuvar/anjiojenik cevap ile NF-kB tarafından kontrol edilen çeşitli sitokinlerin (tümör nekrozis faktör (TNF-alfa) gibi), kemokinler (aktivasyon regülasyonu, normal T hücre ekspresyonu ve sekresyonu (RANTES)), ve monosit kemoatraktan protein (MCP-1)), ve anjiojenik faktörler (vasküler endothelial growth faktör (VEGF)) seviyelerinde artış görülür. İlginç olarak alfa TNF, NF-kB salınımını indükler, aynı zamanda endometriotik implantların direkt ve indirekt olarak persistansına ve büyümesine neden olur. TNF-alfa yeni damar oluşumunun ve endometrioziste önemli bir yere sahip olan sitokinler (interlökin-6 ve interlökin-8), matriks metalloproteinaz (MMPs), prostanooidler ve alfa-TNF'yi içeren mediatörlerin uyarıcısıdır. RANTES gibi kemokinlerin endometriozis dokusunda üretiminin artması immun hücrelerin reaksiyonunda arttırmaktadır. Artmış anjiogenezin endometriotik lezyonların büyümesinde ve canlılığının devam ettirilmesinde temel rol oynadığı yaygın olarak kabul edilen görüştür. VEGF, endometriozis tanısı alan kadınlarda anjiogenezin neden inflamasyonun indüksiyonunda önemli bir role sahiptir. Artmış anjiogjenik aktivite endometriozisli kadınların endometriotik odaklarında gösterilmiştir.

NF-kB ovaryen steroid hormonlarının direkt ve indirekt etkisi altında ağrı ve infertilite şikayetleri olan endometriozisli hastalarda inflamatuvar/anjiojenik cevaptan sorumludur. Progestagenler, danazol ve GnRH agonistlerini içeren standart hormonal endometriozis tedavileri, östrojen üretimi ve foliküler büyümeyi engelleyerek ve LH ve FSH sekresyonunu inhibe ederek NF-kB yolağını baskılamaktadırlar. Neyazık ki, standart endometriozis tedavisinde kullanılan bu hormonal ilaçların uzun süre kullanımını kısıtlayan beklenmedik yan etkileri bulunmaktadır. Polifenoller (genistein, emodin), terpenler (eugenol, lycopene, glycyrrhizin), alkaloidler(piperine), flavonoidler (flavopiridol), fenolikler (ethyl gallate, gingerol), ve diğerleri (resveratrol, vitamin C, vitamin E) gibi bitkisel ve diet komponentleri NF-kB inhibisyonunda alternatif kaynakları oluşturmaktadır<sup>5</sup>.

#### **Tedavi Stratejileri:**

Farmakoloji uzmanları günümüzde özellikle ileri evre endometriozisi olan genç kadınlarda yüksek etki gücü olan, düşük yan etkisi olan ve en güvenli uzun süreli östrojen reseptör modülatörü (SERM), selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM), aromataz inhibitörleri, tiazolidinedion, siklooksijenaz (COX)-2 selektif antagonistleri, anti-anjiojenik ajanlar, MMP-inhibitörleri, rekombinant human TNF-alfa bağlayıcı proteinler, ve interferon-alfa-2b gibi hormonal olmayan tedavi rejimleri üzerine yoğunlaşmışlardır. Bununla birlikte, endometriozis ile ilişkili semptomları olan hastalarda tedavi etkinliği prelinik çalışmalarla desteklenmektedir.

Deneyisel endokrin tedaviler tahmin edilmeyen yan etkiler sergilemektedir. Şaşırtıcı olarak ablatif endometrial cerrahi sonrası reçete edilen SERM, raloksifen, gibi medikasyonların gerçekten pelvik ağrı rekürrens süresini kısalttığı görülmüştür<sup>9</sup>. SPRM, asoprisnil (J867), primatlarda endometrium üzerinde antiproliferatif etkisinin olduğu ve endometriozisli kadınlarda dismenore ve menstruasyon dışı ağrıyı efektif olarak azalttığı görülmüştür. Bununla birlikte, asoprisnil ötopik endometrium dokusu olan kadınlarda 'fizyolojik olmayan sekretuar etki' olarak bilinen glandların kistik dilatasyonuna neden olmaktadır<sup>10</sup>. Tiazolidinedionlar ve COX-2 inhibitörleri antiinflamatuvar ve antiproliferatif etkilerinden dolayı endometriozis tedavisinde potansiyel olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu tedavilerin bazılarının tahmin edilmeyen kardiovasküler yan etkileri bulunmaktadır.

Genel olarak, endometriozisli kadınlarda semptomlar ortalama 20 yıl süresince görülebilir. Konvensiyonel tedavilerin yan etkileri ve sınırlı etkileri, endometriozis tedavisinde hastaları ve hekimleri alternatif tedavi yöntemleri aramaya itmektedir. Endometriozisli kadınlar arasında alternatif tedavi rejimleri popülerite kazanmaktadır. Endometriozisli bazı hasta populasyonlarında, alternatif tedaviler allopatik tedaviler ile ya da standart farmakolojik tedavi rejimleri ile beraber kullanılmaktadır<sup>11</sup>. Yaygın alternatif tedavi uygulamaları diyet modifikasyonları ve besin desteği ve bitkisel tedavilerdir. Alternatif tedaviler, nutrasötikler ( E ve B1 vitaminlerini ve omega-3 yağ asitleri) ve endometriozisle ilişkili semptomları olan hastalarda antiinflamatuvar etkilerinden faydalanılan herbal ajanlardır. Biz onların etkilerini araştıracağız.

## Bitkisel Tedaviler

### Endometriozis Tedavisinde Bitkisel Tedavilerin Klinik Kullanımı

Son yıllarda, Batı ülkelerinde endometriozis gibi inflamatuvar hastalıklarda bitkisel tedaviler popülerite kazanmaktadır. Tarihsel olarak, çoğu Asya ülkesinde (Hindistan, Japonya, Çin, Kore gibi) çoğu hastalık bitkisel ürünlerle tedavi edilmiştir. Endometriozis ile ilişkili infertilite ve ağrı tedavisinde bitkisel ürünlerinin kullanımının faydalarını gösteren çeşitli bilgiler bulunmaktadır<sup>12</sup>. Bitkisel formüllerin uygulandığı 12 klinik çalışma bitkisel ilaçların 4-11 farklı medikal madde içerdiğini gösterir (Tablo 30-1)<sup>12</sup>. Bitkisel kombinasyon örnekleri yada endometriozis ile ilişkili semptomların tedavisinde reçete edilen bitkisel Dan'e recipe, Keishibukuryo-gan (KBG), Neiyi recipe, Neiyixiao recipe, Shaofu Zhuyu Tang, Shixiao Guijie Tang, ve Yiweining içermektedir. 12 bitkisel ürün etkili olması ve tahmin edilemeyen hormonal yan etkilerinin olmaması nedeniyle popüler bir şekilde kullanılmaktadır. Son yıllardaki meta analizler primer dismenore tedavisinde bitkisel ürünlerin kullanımının umut vaat ettiğini göstermektedir<sup>13</sup>.

Yang ve arkadaşları postoperatif endometriozis rekürrensinde Yiweining (Chinese angelica, corydalis, curcuma, persica, red peony, safflower, salvia root içerir)'in progesteron, gestrinon kadar etkili ve güvenilir olduğunu gösterdi<sup>12</sup>.

Çin tıp sektöründe endometriozis ile ilişkili semptomlarda genellikle infertilite ve menstruel semptomlarda bitkisel ürünler yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>14</sup>. Sonuç olarak, endometriozis ve infertilite tedavisinde çeşitli bitkisel ürünler kullanılmaktadır. İnfertilite tedavisinde bupleurum, Chinese angelica, cnidium meyvesi, gentiana, litchi seed, cinnamon, poria ve beyaz peony kullanılmaktadır (Tablo30-1). Bununla birlikte, endometriozis ile ilgili infertilite tedavisinde geyik boynuzu ve deniz atı gibi ekzotik ürünlerde kullanılmaktadır.

Ne yazık ki, Batı ülkelerinde endometriozis tedavisinde bitkisel tedavi yöntemlerinin kanıta dayalı sınırlı çalışmaları ve bitkisel tedaviler ile ilgili yayınlanmış klinik çalışmalara nadiren rastlanmaktadır. Bitkisel kombinasyonların klinik etkileri ile ilgili çalışmaların en zor durumu, endometriozis semptomları olan bayanların kliniklerinin bireyselleştirilememesidir.

Buna rağmen NCCAM bitkisel ürünlerle ilgili kanıta dayalı çalışmalar uygulamaktadır. NCCAM enstitüsü 2000 yılında popüler ve etkili bitkisel tedavileri doğrulamıştır. Enfeksiyöz hastalıklar, inflamatuvar bozukluklar ve kanser alanlarında NCCAM çeşitli çalışmaları finanse ederken, endometriozis tedavisinde geleneksel Çin tıbbında yalnızca tek klinik çalışma yapıldı<sup>15</sup>. NCCAM tarafından finanse edilen Oregon Sağlık Bilimleri Üniversitesi ve Oregon Kolejinde yürütülen NCT00034047 protokolü son yıllarda tamamlandı ve endometriozis tedavisinde köşetaşı olması umut edilmektedir.

CAM tedavisinde karmaşık değişiklikler bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu kompleksitenin 3000 yıllık kök salmış ampirik kanıtları bulunmaktadır ve yan etkileri azaltan ve etkinliği arttıran sinerjik yaklaşımlar belirtilmiştir.

**Tablo 30-1:** Endometriozis tedavisinde kullanılan bitkisel ürünler

İngilizce İsim	Yöresel İsmi	Literatür ismi	Bitkisel İsmi	Farmasötik İsmi
Bupleurum	Chai Hu	Kindling of the barbarians	Bupleurum chinense DC	Radix Bupleuri
Chinese angelica	Dang Gui	State of return	Angelica sinensis	Radix Angelica Sinensis
Cattail pollen	Pu Huang	Cattail polen	Typha angustifolia	Pollen Typhae
Cinnamon twigs	Gui zhi	-	Ligusticum chuanxiong	Rhizoma Ligustici
Corydalis	Yan Hu Suo	-	Corydalis turtchaninovii	Rhizoma Corydalis
Curcuma	Yu Jin	Constrained metal	Curcuma aromatica	Radix Curcumae
Cyperus	Xiang Fu	Aromatic appendage	Cyperus rotundus	Rhizoma Cyperi
Dahurian angelica	Bai Zhi	White rootlet	Angelica Dahurica	Radix Angelicae Dahuricae
Frankincense	Ru Xiang	Fragrant breast	Boswellia carterii	Gummi Olibanum
Licorice root	Gan Cao	Sweet herb	Glycyrrhiza uralensis	Radix Glycyrrhizae
Myrrh	Mo Yao	-	Commiphora myrha	Myrrha
Persica	Tao Ren	Persia seed	Prunus persica	Semen Persicae
Poria	Fu Ling	-	Poria cocos	Poria
Red peony root	Chi Shao	Bright red peony	Paeonia veitchii Lynch	Radix Paeoniae Rubrae
Rhubarb	Da Huang	Big yellow	Rheum plamatum L.	Radix et Rhizoma Rhei
Salvia root	Dan Shen	-	Salvia miltiorrhiza	Radix Salvia Miltiorrhizae
Scutellaria	Huang Qin	-	Scutellaria baicalensis	Radix Scutellaria
Sparganium	San Leng	Three edges	Sparganium stoloniferum	Rhizoma Sparganii
Turmeric	Jiang Huang	Ginger yellow	Curcuma longa L.	Rhizoma Curcumae Longae
White peony root	Bai Shao	White peony	Paeonia lactiflora Pall	Radix Paeonia Alba

Kardiovasküler hastalıkları ve kanseri önlemekte kullanılan 'tamamen besinsel' konsepti diyetin etkilerinin dikkatli çalışmalarına bağlıdır. Buna rağmen, araştırmacılar optimal diyet/terapötik rejimleri geliştirme yoluna yönelmişlerdir.

### Endometriozisin Bitkisel Tedavisinde İn vitro ve İn vivo Çalışmalar

Çoğu araştırmacı bitkisel tedavilerin potansiyel etkilerini değerlendirmek için endometriozis modellerini kullandı. Bitkisel karışımların endometriozis tedavisinde potansiyel antiinflamatuar ve antinositif etkilerinden dolayı kullandığı gösterilmiştir. Örneğin, Chinese angelica, corydalis, curcuma, persica, red peony, safflower ve salvia root içeren Yiweining geleneksel bir bitkisel karışımdır. Yiweining serum sitokin seviyelerini (TNF- $\alpha$ , IL-6, ve IL-8 gibi) düşürür<sup>16</sup> ve COX-2 mRNA sentezini kemirgenlerde oluşturulan endometriozis modellerinde inhibe ettiği gösterilmiştir. Bizim in vitro endometriozis modelimizde kullandığımız

bitkisel karışım dokuz farklı bitkisel ürün içermektedir (Chinese angelica, dahurian angelica, cinnamon, corydalis extract, frankincense, licorice, myrrh, salvia, ve white peony)<sup>17</sup>. Biz bitkisel karışımların insan endometriotik hücreler üzerinde anti inflamatuvar etkilerinin olduğunu ve bu etkilerini kemokinlerin üretimini azaltarak gerçekleştirdiğini savunduk. Orijinal olarak jinekolojik sağlık sorunları ile ilişkili durumlarda bitkisel tedaviler tercih edilebilir. Buna ilaveten, ürünler içerisindeki bitkisel bazı antiinflamatuvar özellikler göstermektedir. (Tablo 30-2)<sup>12</sup>.

**Tablo 30-2:** Bitkisel ve anti-inflamatuvar etkileri

Bitkisel	Major Aktif Yapı	Antioksidan	COX-2 ↓	Sitokinler ↓	NF-kB ↓
Bupleurum	Triterpenoids			+	+
Chinese angelica	Ferulic acid	+		+	
Cattail pollen	Palmitic acid			+	
Cinnamon twigs	Cinnamonaldehyde		+	+	+
Cnidium	Alkaloids				
Corydalis	Tetrahydropalmitine			+	
Curcuma	Curcumin	+	+	+	+
Cyperus	Cyperene	+			
Dahurian angelica	Coumarins		+	+	+
Frankincense	Boswellic acids			+	+
Licorice root	Triterpenoids		+	+	+
Myrrh	Terpenoids	+		+	
Persica	Essential oils			+	
Poria	Pachymose		+	+	
Red Peony	Paeoniflorin	+			
Rhubarb	Emodin			+	+
Salvia root	Tanshinone	+			+
Scutellaria	Baicalin		+	+	+
Sparganium	Essential oils			+	
Turmeric	Curcumin	+	+	+	+
White peony root	Paeoniflorin		+	+	+

Anti inflamatuvar etkilerine ek olarak, MPA ve danazol ilaçları gibi, bitkisel ürünlerin de in vitro ortamlarda antiproliferatif ve anti apoptotik etkileri bulunmaktadır. Neiyi ya da KBG gibi formülalar endometriozis tedavisinde umut vaat edicidir. Neiyi, persica, rhubarb, succinum gibi anti endometriotik ilaçlar prostaglandin seviyelerini düşürmektedir<sup>18</sup>. Diğer basit bitkisel formülalar, KBG (cinnamon, poria, red peony, persica, ve tree peony içerir) endometriozis modellerinde adenomyozis gelişimini baskılamaktadır<sup>19</sup>. Neiyi ve KBG'nin yararlı etkileri onların COX-2 etkilerini inhibe etmelerine bağlanmaktadır.

### Bitki Kaynaklı İlaçların Klinik Kullanımı

Modern farmasötikal formülasyonlarda kullanılan birçok ilaç doğal ürünlerden geliştirilmiştir. Aspirin (willow bark), penicillin (mantarlar), artemisinin (qinghaosu), mevacor (mantarlar), taxol (pasifik porsuk ağacı) ve byetta (Gila canavarı salyası) gibi ilaçlar bu gruba örnek olabilir. Dünya genelinde 1981 ve 2002 yılları arasında 800'den fazla molekül keşfedildi. Bitkisel kaynaklı ilaçlar hastalıkları tedavi ederken daha az yan etkiye neden olmaktadır. Doğal

ürünlerin çoğunun çok az ya da hiç toksik etkileri bulunmamaktadır. Sonuç olarak, bitkisel kaynaklı ürünler, sentetik ilaçlara göre daha az toksik ve daha fazla kullanışlıdır.

Çeşitli bitkisel ürünler endometriozis tedavisinde kullanılır ve bunlar Tablo 30-1'de özetlenmiştir. Endometriozis tedavisinde kullanılan her bir ürün anti-inflamatuar etki gösteren multipl aktif yapı içermektedir (Tablo 30-2)<sup>12-20</sup>. Chinese angelica, cinnamon, corydalis, curcuma, frankincense, myrrh, persica, prunella vulgaris, ve white peony gibi popüler bitkisel ürünler modern Çin tıbbında endometriozis tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır<sup>12</sup>. Bu bitkisel ürünlerin çoğunun in vitro ve/veya in vivo modellerde antioksidan ve sitokin supressif etkilerinin yanı sıra, anti proliferatif ve ağrı kesici etkileri de bulunmaktadır (Table 30-2). Endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde kullanılan bitkisel ürünlerin NF-kB yolağını suprese ettiği ve bu sayede sitokinlerin ve prostanooidlerin salgılarını bloke ettiği bilinmektedir<sup>12</sup>.

Bitkisel ürünlerin farmasötik etkileri inflammatuar/anjiojenik cevabı etkilemesinden kaynaklanmaktadır. Alkoloidler, terpenler, flavonoidler, polifenoller, fenolikler ve diğerlerinin komponentleri izole edilmiştir. Biz aşağıda onların spesifik aktivitelerini gözden geçireceğiz.

### **Curcuma (Curcumin)**

'Curcuma', Zingiberaceae bitki ailesindedir, Curcuma longa (turmeric) ve Curcuma zeodaria olarak adlandırılan 80 farklı çeşiti bulunmaktadır. Çin ve Hindistanda (Ayurveda) romatoid artrit ve endometriozis gibi inflammatuar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. 'Curcuma', NF-kB yolağını ve NF-kB hedef genlerinin ekspresyonunu baskılar ve belirgin faydalı etkilerini bu şekilde gösterir, düşük toksisite potansiyeli bulunmaktadır<sup>21</sup>. Curcuma'nın ana aktif maddesi curcumindir (diferuloylmethane). İn vitro ve hayvan deneyleri 'curcumin'in önemli antiinflammatuar etkilerinin olduğunu göstermiştir<sup>12</sup>. 'Curcumin'in endometriozise karşı potansiyel etkisi ilk kez 2005 yılında bildirilmiştir. Cao ve ark.'ları in vitro endometriozis modelinde makrofaj inhibitör faktör ün NF-kB ile indüksiyonunun önlenmesi sayesinde 'curcumin'in antiinflammatuar etkisinin olduğunu göstermişlerdir<sup>21</sup>. Güncel çalışmalar 'curcumin'in, sitokinler (TNF-alfa, IL-1, IL-6), transkripsiyon faktörleri (NF-kB, AP-1, Egr-1, beta-catenin, ve PPAR-gamma), enzimler (COX-2, iNOS), büyüme faktör reseptörleri (EGFR and HER2) ve hücre regülatör proteinleri (cyclin D1 ve D1 ve p21) (Tablo 30.2) gibi çeşitli mediatörleri etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, 'curcumin'in antinositif ( ağrıya olan duyarlılığın azalması) etkileride bulunmaktadır<sup>22</sup>. 'Curcumin'in yeni nesil analogları (EF24- tripeptide chloromethyl ketone) kanser ve kronik inflammatuar hastalıklarda da kullanılmaktadır<sup>23,24</sup>. Bu sentetik analoglar, endometriozis ile ilişkili semptomların tedavisinde düşük toksisite potansiyeline sahip olmaları ve sitokin modülatör etkilerinin daha fazla olması ileriki yıllar için umut vaat etmektedir<sup>23</sup>.

### **Dahurian Angelica (Coumarins)**

'Dahurian angelica', coumarin ve furocoumarin derivelere köken almaktadır. Fenolik komponentler ile lipid peroksidasyon ve nötrofil kaynaklı anyon süperoksit üretiminin inhibisyonu gibi etkilerden sorumludur. Furanocoumarin, 'dahurian angelica'nın aktif komponentlerinden biri, siklooksijenaz (COX)-2 ve mikrozomal PGE2 sentezini rat peritoneal makrofajlarında inhibe etmektedir. 'Dahurian angelica', artralji, başağrısı ve sinüzit gibi durumlarda analjezik ve antipiretik etkilerinden dolayı yaygın olarak kullanılmaktadır. 'Dahurian angelica', endometrioziste dismenore ve kronik ağrı semptomlarını hafifletmek için Çin tıbbında anti-endometriotik olarak kullanılır. 'Dahurian angelica' ürünleri LPS-induced TNF-alfa, NO ve PGE2 sentezini, ve MAPKs fosforilasyonunu inhibe etmektedir. 'Dahurian angelica'nın tanımlanan tüm anti-inflamatuar etkileri endometriozisle ilişkili semptomların tedavisinde kullanılır.

### **Chinese Angelica (Ferulic Acid)**

'Dang Gui' ya da 'Angelica sinensis', binlerce yıl boyunca Çin, Japon ve Kore tıbbında geleneksel olarak kullanıldı. En önemli aktif komponenti ferulic asittir. Ferulic asit, domates, mısır, gibi bitki ve meyvelerde yaygın olarak bulunan fitokimyasaldır. Ferulic asitin, anti-inflamatuar, antioksidan ve analjezik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Ferulic asit karragenan (carrageenan; deniz yosunundan üretilen, kıvam arttırıcı, önemli miktarda sellüöz içeren kimyasal katkı maddesi) tarafından indüklenen ödem oluşumunu önemli derecede inhibe eder.

'Dang Gui' estrojen benzeri etki göstermesine rağmen, endometriozis semptomlarının tedavisinde kullanılır. Çin tıbbında perimenopozal ve menopozal semptomların tedavisinde de kullanılmaktadır. 'Dang Gui' gibi estrojenik etkileri olan ilaçların özellikle riskli grupta endometriozis tedavisinde kullanımında azami özen gösterilmelidir. 'Dang Gui' doz bağımlı olarak ve önemli derecede MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunu zayıf bir östrojen agonist olan 17-beta östradiol gibi arttırır.

### **Corydalis (Tetrahydropalamin)**

'Corydalis', endometriozis ve diğer ağrı sendromlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Tetrahydropalamin, Corydalis rhizomenin en önemli aktif maddesidir, bu ürün postsinaptik dopaminerjik reseptörleri bloke ederek etkisini göstermektedir. 'Corydalis', ratlarda hiperalji ve inflamasyonda efektif olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, 'Corydalis rhizome', gösterdiği dopamin reseptör antagonistik etki nedeniyle, sedatif, analjezik, hipnotik ve kas gevşetici etki göstermektedir.

### **Salvia Root (Tanshinone)**

'Salvia root', Çin tıbbında antioksidan ve anti-inflamatuar etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. 'Salvia root', plateletlerdeki süperoksit dismutaz aktivitesini arttırır ve böylece, serbest oksijen radikalleri ve platelet agregasyonunu inhibe eder. Tanshinone IIA, 'salvia rootun' en önemli aktif maddesidir. Tanshinone IIA, Ik-B fosforilasyonunu inhibe etmektedir.

### **Frankincense (Boswellic Acids)**

Frankincense, anti-inflamatuar ve analjezik etkilerinden dolayı endometriozis tedavisinde kullanılan 'boswellic asit' içerir. Hayvanlarda ve in vitro çalışmalarda lökotrien sentezini sağlayan lipooksijenaz (LOX) enzimini inhibe etmektedir. Diğer in vitro ve in vivo çalışmalar 'boswellic asitin' NF-kB ve COX-2 sentezini inhibe ettiğini göstermiştir. Astım, ülseratif kolit gibi diğer inflammatuar hastalıkların tedavisinde de 'boswellic asit'le ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Endometriozis tedavisinde 'boswellic asitin' kullanıma nedeni COX-2, LOX ve NF-kB sentezi inhibe etmelerinden dolayıdır.

### **Cinnamon (Cinnamonaldehyde)**

Çin geleneksel tıp tarihine ek olarak 'cinnamon', endometriozis ve abdominal ağrı gibi kadınların reproduktif bozuklukları yanı sıra peptik ülser, daire ve gribal enfeksiyonlarda da kullanılır. 'Cinnamonaldehyde', COX-2 mediatörü PGE2 sentezini inhibe etmektedir. Selektif COX-2 inhibitörlerinin kronik kullanımının artmış kardiyovasküler riskle ilgili olduğunu son yıllarda destekleyen verilerden beri, 'cinnamonaldehyde' içeren ürünler endometriozis tedavisinde daha güvenli bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

### **Bitkisel Tedavilerin Dezavantajları ve Tehlikeleri**

Bitki kaynaklı ilaçlar onların düşük toksisite ve etkileri nedeniyle uzun dönemde daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bitkisel ürünlerin düşük biyoyararlanımları onların kullanımı sınırlandırmaktadır. Doğal ürünlerin düşük biyoyararlanım nedenleri çeşitlidir: düşük intrinsek aktivite, gastrointestinal sistemden zayıf absorpsiyon, yüksek metabolizma oranları ve hızlı eliminasyon ve klirens. Zayıf absorpsiyonları, hızlı metabolize olması ve çabuk eliminasyonu kullanımı zorlaştırılmaktadır. Bitkisel ürünlerin adjuvan olarak kullanımı, lipozomlar, ya da incelenen nanopartiküller, analoglarının sentezine neden olmuştur. Adjuvanlar doğal ürünlerin metabolik yollarını bloke ederler ve biyoyararlanımlarını %200'e kadar arttırırlar. Lipozomlar, nanopartiküller, miçeller ya da fosfolipid kompleksleri biyoyararlanımı gastrointestinal absorpsiyonu etkileyerek arttırırlar, uzamış sirkülasyonun sağlanması metabolik rezistansı arttırmaktadır. Doğal ürünlerin biyoyararlanımlılığını arttıran diğer efektif yöntemde yapısal modifikasyondur. Yapısal modifikasyonlar yüksek etki gücü ve yararlanıma sahip sentetik bitkisel ürünlerin gelişimine neden olur. 'Curcumin' yapısındaki yapısal modifikasyon

EF24 isminde bir ürünün keşfine neden olmuştur. EF24 yüksek anti-tümör aktivitesine sahiptir ve 'curcumin'den daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir<sup>23</sup>. Doğal ürünlerin yapısal modifikasyonları onların etkinliğini ve güvenilirliğini arttırmaktadır ve yeni jenerasyon ilaç için umut vaat edici olmaktadır.

Doğal ürünler ile ilgili bir diğer sorun FDA onayı olmamasından dolayı üretim ve satış aşamasında standart protokollerin uygulanmamasıdır. Bu yüzden bağımsız laboratuvarlar, bitkilerin ağır metaller, pestisit, ve mikrobiyolojik kontaminasyonunu değerlendirmek için düzenli taramalar yapmaktadır. Bunlara ilaveten, medikal bitkisel ürün üreticileri federal lisans ve kalite kontrol mekanizmaları ile kontrol edilmektedir. Bu derlemede gözden geçirilen bitkisel ürünlerin tamamı hayvan ve insan çalışmalarında değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, güvenlik ve etkinlik genellikle standart kanıta dayalı çalışmalarla sağlanmaktadır.

Ne yazık ki, ilaç-bitki etkileşimi hakkındaki bilgilerimiz yetersizdir ve bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Etkinlik, toksisite, absorpsiyon, distribüsyon, metabolizma ve botanik ürünlerin eliminasyonu hakkındaki bilgiler klinik çalışmalardan önce in vitro (hücre kültürleri) ve in vivo (rodents, subhuman primatlar) modellerde klinik uygulamalardan önce değerlendirilmektedir. İn vitro modeller primer endometriozis stromal hücreleri ve immortal hücre tabakalarını kapsarlar (EM42 ve Ishikawa hücreleri, endometrial hücre modelleri). Bu modeller, endometriozisli kadınlarda artmış inflamatuvar hücre cevabını özetlemektedir. Bunlara ilaveten, in vitro modellerde karşılaştırmalı analizler, GnRH agonistleri, MPA, danazol ve oral kontraseptif tedavileri içeren endometriozis tedavisinde anti inflamatuvar ve antiproliferatif etkileri açıklamaktadır. İn vitro endometriozis modellerinde oral yolla uygulanan bitkisel ürünler gibi ilaçların absorpsiyon ve metabolizma kinetiğinin en önemli sınırlayıcı faktörü, in vivo ilaç etkisinin yeterince incelenmemiş olmasıdır. Ratlarda cerrahi olarak transplante edilen endometriozis dokusu, ektopik endometrial dokular üzerine ilaçların deneysel etkilerini araştıran başka bir çalışma koludur. Rat endometriotik implantları insan endometriozis dokusu ile benzer histolojik özellikler ve protein özelliği göstermektedir. Ek olarak, pahalı ve yoğun iş yükü gerektiren bir uğraş olmasına rağmen, babunlarda cerrahi transplantasyon yapılan endometrial doku, primatlarda deneysel ilaç çalışmalarının modeli olmaktadır. Biz, bitkisel ilaçların klinik çalışma modellerini, prelinik modelleri kullanarak sağlamayı amaçladık.

## **Tartışma**

Biz, endometriozis tedavisinde beklenmeyen yan etkiler, kötü etkinlik ve yüksek maliyet konularına ışık tutmaya çalıştık. Genellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda izlenen bir hastalık olmasından dolayı, tedavi yöntemleri oldukça iyi tolere edilir. Bitkisel karışımlar ya da sentetik analogları, güncel hormonal endometriozis tedavisine göre daha az yan etkiye sahiptir ve daha güvenilir ilaçlardır. Etkifit doğal tedavi rejimleri, NF-kB yolağını etkileyerek birçok hücre sinyal mekanizmasını değiştirmektedir. Bunu yaparken estrojen düzeylerini baskılamaz ve böylece hipöstrojenik yan etkiden korunulmuş olur. Ek olarak, sinerjistik etki gösteren bitkisel kombinasyonlar minimal toksisite ile birlikte potansiyel etkinliği de arttırabilir. Bitkisel ürünlerin anti proliferatif ve antiinflamatuvar etkileri açıklığa kavuşturulmuştur, Biz endometriozis tedavisinde yeni tedavi modalitelerinin güncel tedavi yöntemlerine etkisinin olduğuna inanmaktayız. Gelecekte, endometriozis ve endometriozis ile ilişkili semptomları olan kadınlarda fitoterapinin daha yaygın ve güncel olarak kullanılacağına inanmaktayız.



## Kaynaklar

1. Guo SW, Wang Y. The prevalence of endometriosis in women with chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62 :121-30.
2. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14:442-69.
3. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17:2715-24.
4. Sinaii N, Cleary SD, Younes N, Ballweg ML, Stratton P. Treatment utilization for endometriosis symptoms: a cross-sectional survey study of lifetime experience. *Fertil Steril* 2007;87:1277-86.
5. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1397-1421.
6. Wieser F, Vigne JL, Ryan I, Hornung D, Djalali S, Taylor RN. Sulindac Suppresses Nuclear Factor-(kappa)B Activation and RANTES Gene and Protein Expression in Endometrial Stromal Cells from Women with Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6441-47.
7. Lousse JC, Van Langendonck A, Gonzalez-Ramos R, Defrere S, Renkin E, Donnez J. Increased activation of nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) in isolated peritoneal macrophages of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2007;90:217-20.
8. Gonzalez-Ramos R, Donnez J, Defrere S, Leclercq I, Squifflet J, Lousse JC, et al. Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2007;13 :503-09.
9. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008 ;111 :88-96.
10. Mutter GL, Bergeron C, Deligdisch L, Ferenczy A, Glant M, Merino M, et al. The spectrum of endometrial pathology induced by progesterone receptor modulators. *Mod Pathol.* 2008 ;21 :591-8.
11. Cox H, Henderson L, Wood R, Cagliarini G. Learning to take charge: women's experiences of living with endometriosis. *Complement Ther Nurs Midwifery* 2003;9:62-68.
12. Wieser F, Cohen M, Gaedert A, Yu J, Burks-Wicks C, Berga SL, et al. Evolution of medical treatment for endometriosis: back to the roots? *Hum Reprod Update* 2007;13:487-99.
13. Zhu X, Proctor M, Bensoussan A, Wu E, Smith CA. Chinese herbal medicine for primary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2):CD005288.
14. Yang DX, Ma WG, Qu F, Ma BZ. Comparative study on the efficacy of Yiweining and Gestrinone for postoperative treatment of stage III endometriosis. *Chin J Integr Med.* 2006;12 :218-20.
15. Stokstad E. Alternative medicine. Stephen Straus's impossible job. *Science.* 2000 ;288 :1568-70.
16. Qu F, Zhou J, Ma B. The effect of Chinese herbs on the cytokines of rats with endometriosis. *J Altern Complement Med* 2005 ;11 :627-30.
17. Wieser F, Burks-Wicks C, Vigne JL, Cohen M, Gaedert A, Taylor RN (Editors). An herbal remedy inhibits the expression of the chemokine regulated upon activation, normal T cell expressed, and secreted in endometriotic cells. *World Conference of Endometriosis 2005; Maastricht, Netherlands.*
18. Wang D, Wang Z, Yu C. Endometriosis treated by the method of resolving blood stasis to eliminate obstruction in the lower-jiao. *J Tradit Chin Med* 1998;18:7-11.
19. Mori T, Sakamoto S, Singtripop T, Park MK, Kato T, Kawashima S, et al. Suppression of spontaneous development of uterine adenomyosis by a Chinese herbal medicine, keishi-bukuryo-gan, in mice. *Planta Med* 1993; 59:308-11.
20. Chen J, Chen T. *Chinese Medical Herbology and Pharmacology.* City of Industry, CA, USA: Art of Medicine Press; 2004.
21. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 2007;4:807-18.
22. Cao WG, Morin M, Metz C, Maheux R, Akoum A. Stimulation of macrophage migration inhibitory factor expression in endometrial stromal cells by interleukin 1, beta involving the nuclear transcription factor NF-kappaB. *Biol Reprod* 2005;73:565-70.
23. Adams BK, Ferstl EM, Davis MC, Herold M, Kurtkaya S, Camalier RF, et al. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and antiangiogenesis agents. *Bioorg Med Chem* 2004;12: 3871-83.
24. Sun A, Shoji M, Lu YJ, Liotta DC, Snyder JP. Synthesis of EF24-tripeptide chloromethyl ketone: a novel curcumin-related anticancer drug delivery system. *J Med Chem* 2006;49:3153-58.

# Bölüm 31

## Endometriozisde Antianjiogenik Ajanlar

**Çeviri: Yasemin Taşçı, Berfu Demir**

### GİRİŞ

Glandlar ve stromadan oluşan fonksiyonel endometriumun uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanan endometriozis reproduktif yaş grubundaki kadınların yaklaşık %10-15'inde ve infertilite kliniğine başvuran kadınların %30'undan fazlasında rastlanan, abdominal ağrı, dismenore ve disparoniye neden olan benign bir hastalıktır<sup>1</sup>.

Endometriozisin nasıl oluştuğunu açıklayan bir dizi teoriden en çok kabul göreni Sampson'un 1927 yılında ortaya koyduğu implantasyon teorisi<sup>2</sup>. Sampson'a göre, menstruasyon sırasında endometrial doku retrograd olarak Fallop tüplerinden peritoneal kaviteye doğru yer değiştirmekte ve ektopik odaklarda yerleşip proliferasyon olmaktadır. Bununla birlikte, endometriozis konjenital yatkınlık gösterebilen bir hastalıktır ve polijenik/multifaktöriyel bir etiolojinin varlığı da ileri sürülmektedir. Bu hastalarda ötopik endometriumun ektopik lokalizasyonlarda nasıl yerleşebildiği hala bilinmemektedir. Bunlara ek olarak endometriozisin oluşması, gelişmesi ve devam etmesinde etkili etiopatogenik, genetik, çevresel, hormonal, immünolojik, oksidatif stres ve büyüme faktörleri gibi çok sayıda faktör bulunmaktadır.

Endometriozisin progresyonu ve semptomların düzeltilmesinde yeni tedavilerin geliştirilmesiyle ilgili konularda araştırmaların devam etmesi kesinlikle gereklidir. Bu gerekliliğin belli başlı nedenleri günümüzde endometriozisli hastalarda tamamen etkili cerrahi ya da medikal bir tedavi bulunmaması, mevcut uzun süreli tedavilerde kabul edilemeyen yan etkiler gelişmesi, endometriozisin sosyal ve epidemiyolojik etkileri ve etkilenen kişilerin yaşadığı rahatsızlık olarak sayılabilir. Endometriotik lezyonların cerrahi olarak çıkarılması ağrı semptomunu azaltsa da<sup>3</sup>, hastalık cerrahi eksizyon sonrasında nüks edebilmektedir ve ikinci bir tedavi yaklaşımı sıklıkla gerekli olmaktadır. Sonuçta endometriozisi olan bazı hastalar cerrahiden kaçınmak ya da cerrahiye geciktirmek için medikal tedavi yöntemlerini araştırmaktadırlar.

Endometrium ektopik olarak yerleşebilme ve implante olabilme özelliklerine sahip bir dokudur<sup>4</sup>. Ektopik olarak yerleştiği yerde yaşamına devam etmesi için yeterli kanlanmanın olması gereklidir<sup>5</sup>. Ayrıca, endometrium anjiogenez potansiyeline sahip bir dokudur ve endometriotik lezyonlar kan akımının zengin olduğu alanlara yayılma eğilimindedir<sup>6</sup>. Sonuç olarak uygunsuz endometrial anjiogenez endometriozisde hastalığın patogenezinin anlaşılmasında olduğu kadar yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde de yararlanılabilecek bir mekanizmadır.

Endometriotik lezyon oluşumunu göstermek için ex vivo ve in vitro deneysel hayvan modelleri geliştirilmiştir<sup>7</sup>. Bu modellerde endometriotik lezyonların damarlanması analiz edilmiş ve yeterli damarlanmanın ektopik yerleşimli endometrial dokunun büyümesi ve yaşamını sürdürülebilmesi için kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir<sup>8,9</sup>. Hayvanlarda çeşitli endometriozis modellerinde<sup>10-16</sup>, ve tavuklarda koryoallantoik membranda oluşturulan model üzerinde<sup>17</sup> anjiogenik kaskatın blokajının, endometriozise benzer lezyonların gelişimini engellediği gösterilmiştir. Bu hayvan modelleri anjiogenez ve ektopik endometrial dokunun revaskülarizasyonunu tetikleyen faktörler hakkında çok önemli bilgiler sağlamıştır. Endometrial dokunun gelişmesi için gerekli olan süregen anjiogenik uyarı ve vasküler remodeling impulsları, insan endometriumunun doğal yapısal özellikleri ve kronik inflamuar çevre ile gerçekleştirilir<sup>8,9</sup>. Endometriozisli hastaların periton sıvılarında proanjiogenik (damarlanmayı uyaran) ve

antianjiyojenik (damarlanmayı inhibe eden) büyüme faktörleri arasında dengesizlik olduğu gösterilmiştir<sup>7, 18</sup>. Bu kapsamda, inflamatuvar hücreler bahsedilen proanjiyojenik çevreyi oluşturmaktadır<sup>19, 20</sup>. Yapılan son çalışmalarda dendritik hücrelerin de deneysel endometriozis lezyonlarında anjiogenezi artırdığı gösterilmiştir<sup>21</sup>.

### **Anjiogenez**

Anjiogenez mevcut damarlardan yeni kan damarlarının üretilmesi demektir. Hacmi 1 mm<sup>3</sup>'den büyük olan herhangi bir hücre grubu kendisi için gerekli oksijen ve besin maddelerini sadece difüzyonla alamamaktadır; metabolik aktivitesine bağlı olarak fonksiyonel kan damarlarıyla da beslenmesi gerekli olabilmektedir. Anjiogenezle ilgili en az 4 farklı mekanizmadan bahsedilebilir: sprouting (filizlenme), intussusepsiyon (damarların kendi içinde bölünerek yeni damarları oluşturması), uzama/genişleme ve dolaşımdaki endotelial hücrelerin damara katılması<sup>22-25</sup>. Anjiogenezle oluşan yeni kan damarlarının olgunlaşması için damarların stabilizasyonunda temel olan perisitlerin ve düz kas hücrelerinin olaya katılımı gereklidir. Anjiogenezin tetiklenmesi için, bazal membranın bütünlüğünün bozulması, endotelial hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu ve lümen oluşumunu içine alan vasküler endotel hücre aktivasyonu, anjiyojenik stimülasyonla indüklenmektedir (Şekil 31-1).

### **Endometriozis ve Anjiyojenik Faktörler**

Endometriozisi olan kadınlardaki endometriumun peritoneal kavitede proliferasyon, implantasyon ve büyüme kapasitesi artmıştır. İnsan endometriumunda kan damarları her menstrüel siklusta östrojen ve progesteron hormonlarının kontrolü altında gelişir ve geriler; bu olay endometriotik lezyonlardaki anjiyojenik mekanizmaların işleyişi ile benzerlik göstermektedir. Son kanıtlar endometrial anjiogenezin, kompleks bir düzenlenmeye sahip olduğunu ve östrojenin farklı durumlarda endometrial damarlanmayı hem uyarabileceğini, hem de inhibe edebileceğini göstermektedir<sup>26</sup>. Menstrüel doku abdominal kaviteye doğru yer değiştirdiğinde peritoneal sıvıdaki çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler (esas olarak polimorfonükleer lökositlerden (PMNs) ve aktive makrofajlardan salgılanır) aracılığı ile bir inflamatuvar cevap uyarılmaktadır<sup>27-30</sup>. Oluşan inflamatuvar cevabın amacı ektopik hücre ve dokuları peritoneal kaviteden uzaklaştırmaktır. Peritoneal kavitede ektopik hücrelerin varlığı oksidatif stresi, kemoatraktanları, inflamatuvar sitokinleri ve vazoaaktif maddeleri artırmaktadır. Tüm bu maddeler uterin kaviteden peritoneal kaviteye yer değiştiren endometrial dokunun ektopik olarak yerleşmesini ve yapışmasını kolaylaştırmaktadır.

Endometriozisli kadınların endometriumunda anjiogenez esnasında endotelial hücreler proliferasyon, migrasyona uğrarlar ve matriks External Sellüler Matrikse (ECM) yerleşerek matriksin tekrar şekillenmesini ve yeni lümen oluşumunu uyarırlar<sup>31, 32</sup>.

Endometrial anjiogenez özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ailesinin etkin olduğu birçok faktör tarafından düzenlenir<sup>33</sup>. İnsanlarda VEGF geni 6.kromozomun kısa kolunda(6p12) yerleşmiştir ve 8 eksondan oluşur<sup>34</sup>. 1-5. Eksonlar ve 8. ekson daima VEGF mRNA'da bulunurken 6 ve 7 numaralı eksonların ekspresyonu alternatif splicing (alternatif kırılma) ile düzenlenmektedir. Bu durum çok sayıda VEGF izoformlarının oluşumuna yol açar. İnsanlarda VEGF121, VEGF145, VEGF165, VEGF189 ve VEGF206 izoformları tarafından kodlanan 5 ayrı VEGF mRNA saptanmıştır<sup>35</sup>. VEGF121 ve VEGF165 izoformları anjiogenezdeki ana izoformlardır<sup>36</sup>. Bugüne kadar sinyal aktarımında esansiyel rolü olan intrinsek tirozin kinaz aktivitesine sahip 5 adet endotelial hücre-spesifik tirozin kinaz reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörler Flt-1(VEGFR-1), KDR/Flk-1(VEGFR-2), Tie ve Tek/Tie-2 şeklindedir. KDR/Flk-1(VEGFR-2) reseptörü anjiogenez ve vaskülogenezin düzenlenmesinde ana rolü üstlenmektedir<sup>39, 40</sup>.

VEGF mezotelial hücreler, menstrüel sıvıda aktive olmuş makrofaj ve T hücreleri ve ayrıca menstruasyon süresince hipoksik endometrial hücreler tarafından çok miktarda üretilir<sup>44</sup>. VEGF, peritonda yer alan kan damarlarında damarsal değişiklikleri uyarak permabilite artışına neden olabilmektedir. Tümör hücrelerinin ve tümör hücrelerini içeren asit sıvısının peritoneal kaviteye enjekte edildiği bir çalışmada, enjeksiyon vaskülarize bağ dokularda permeabilite artışına yol açmakta ve peritonea fibrinojen ekstrasvazyonunu indüklemektedir<sup>45</sup>. Fibrin depositleri peritoneal dokularda lökositlerin, sellüler debrisin ve endometrial hücrelerin birikimini artırır. CAM modelinde anjiogenezin peritoneal sıvıda yer alan suda eriyebilen komponentler tarafından uyarılabildiği gösterilmiştir<sup>4</sup>.

Birçok çalışmada peritoneal sıvıda yer alan faktörlerin sistemik dolaşıma katılabileceği ve eğer yeterli miktara ulaşırsa, endometriotik lezyonlar üzerinde bu yolla da etki

gösterebileceği belirtilmektedir. Dunselman ve ark. tarafından 1988 yılında yapılan bir çalışmada, moleküler ağırlığı <40 kDa olan proteinlerin peritoneal sıvı ile kan dolaşımı arasında serbestçe hareket edebildiği gösterilmiştir<sup>46</sup>. Bir başka çalışmada IL-4'ün intraperitoneal enjeksiyonunun temel fibroblast büyüme faktörü (basic fibroblast growth factor-bFGF) ile uyarılan korneal neovaskülarizasyonu inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>47</sup>. Ogawa ve ark. tarafından 2000 yılında yapılan bir çalışmada tümör hücreleri enjekte edilen farelere daha sonra makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktöre (MIF) karşı geliştirilen antikorlar intraperitoneal olarak enjekte edildiğinde tümör büyümesinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir<sup>48</sup>. Bruner ve ark. tarafından 1997 yılında yapılan bir çalışmada deneysel bir hayvan modelinde matris metalloproteinaz doku inhibitörünün (TIMP-1) intraperitoneal enjeksiyonunun lezyon oluşumunu azaltabileceği belirtilmiştir<sup>47</sup>.

Endometriozisli hastalarda VEGF dışında, hastalığın evresine göre salgılanma paterni değişen ve peritoneal sıvıda seviyesi artabilen proanjiojenik özelliğe sahip birçok faktör gösterilmiştir. Bu faktörler interlökin (IL-8)<sup>49-52</sup>, hepatosit büyüme faktörü (hepatocyte growth factor-HGF)<sup>53-54</sup>, tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- $\alpha$ )<sup>4, 5</sup>, eritropoetin<sup>55</sup>, nötrofil aktive eden faktör<sup>56</sup>, makrofaj migrasyonunu inhibe eden faktör<sup>57</sup>, IL-15<sup>58</sup> ve anjiogenindir<sup>59</sup>.

Endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğu bilinmektedir ve var olan kanıtlar östrojenin anjiogenezi ve damar gelişimini direkt olarak etkileyebileceği yönündedir. Endometriotik lezyonlarda aktif östradiolü daha az aktif bir metabolit olan östrona dönüştüren 17 $\beta$ -hidroksi steroid dehidrogenaz-2 enziminin ekspresyonu yolu ile gerçekleşen lokal östrojen üretimindeki artış baskılanmıştır<sup>60</sup>; ayrıca endometriotik lezyonlarda östrojen biyosentezinin hız kısıtlayıcı enzimi olan aromataz enziminin yüksek oranda eksprese olduğu gösterilmiştir<sup>61</sup>.

Yapılan çalışmalarda östrojenlerin TNF- $\alpha$ , TNF ile indüklenen adezyon molekülü E-selektin<sup>62</sup>, VEGF<sup>26</sup> ve nitrik oksit sentetaz<sup>63</sup> gibi çeşitli proanjiojenik faktörlerin artışı netikleyebileceği gösterilmiştir.

Makrofajlar<sup>64</sup>, T lenfositler<sup>65</sup> ve mast hücreleri<sup>66, 67</sup> gibi çeşitli inflamatuvar faktörlerdeki artış endometriozisde hastalığın progresyonundan sorumludur ve bu nedenle de endometriozis kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Endometriozis olgularında granülozit sayısında<sup>65</sup>, fibromusküler farklılaşma<sup>68,69</sup>, aktif ECM sentezi ve remodeling'inde azalma<sup>70, 71</sup> olduğu da gösterilmiştir.

Endometriotik lezyonlarda lokal inflamatuvar çevre ve lokal olarak üretilen östrojen düzeylerindeki yükselmenin<sup>61-74</sup> sonucu olarak siklooksijenaz-2 (COX-2) düzeylerinin arttığı gösterilmiştir<sup>72,73</sup>. COX-2, VEGF üretimini ayarlayarak anjiogenik özellik gösterebilmektedir<sup>75</sup>; ayrıca COX-2'nin VEGF ile uyarılan vasküler permabilite artışını antagonize edebildiği ve integrin  $\alpha\beta 3$ 'ün reseptör sayısını artırabileceği gösterilmiştir<sup>76</sup>.

ECM proteinleri ailesinin bir üyesi olan CCN1(Cyr61, cystein-rich protein 61) geni de hücre adezyonunu, migrasyonu ve neovaskülarizasyonu uyararak anjiogenik fonksiyonu vardır<sup>77</sup> ve endometriozis olgularında bu genin sürekli ekspresyonu lezyonun damarlanması, büyümesi ve devamlılığı açısından önemli olabilir<sup>78</sup>. CCN1'in fonksiyonunu integrin  $\alpha\beta 3$  üzerinden yaptığı gözlenmiştir<sup>79,80</sup>. Endometriozisi olan ve olmayan kadınlarda endometrium ve endometriotik lezyonlar üzerinde gen ekspresyon profillerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, endometriozisi olan kadınlarda ve ektopik endometriumda en fazla upregüle olan genin CCN1 olduğu gösterilmiştir<sup>78</sup>. Gen ekspresyonunun menstrual endometriumda geç proliferasyon fazındaki endometriuma kıyasla daha yoğun olduğu bulunmuştur<sup>81</sup>. CCN1 transkripsiyonla ilgili olarak TGF-b1 ve bFGF tarafından aktive edilir ve o da sırayla hem ECM bütünlüğünü sağlayan moleküllerin hem de diğer anjiogenik moleküllerin üretimini ve/veya aktivitesini düzenler<sup>77</sup>.

Endometrial epiteldeki CCN1 protein ekspresyonu, proliferasyon fazı süresince ve endometriotik lezyonların hem epitelial hem de endotelial hücrelerindeki daha yüksek bulunmuştur<sup>78</sup>. Endometriozisi olmayan kadınlarda endometriumda proliferatif fazda CCN1 gen ekspresyonunun daha fazla olmasından dolayı CCN1'de östrojen-bağımlı bir ekspresyondan şüphelenilmektedir ve östradiol bağımlı meme kanseri hücrelerinde de CCN1 gen ekspresyonu östradiol tarafından indüklenmektedir<sup>82</sup>.

### **Endometriozisde Antianjiogenik Tedavi**

Anti-VEGF ajanlar farklı antiangiogenik tedavi şekilleri ve diğer anjiostatik ilaçlar deneysel kanser ve endometriozis modellerinde test edilmiş ve yeni damar oluşumunu inhibe ettikleri

bulunmuştur. Bu ilaçlar esas olarak sitotoksik bileşiklerdir ve dokulara penetre olmadan endotelial hücreleri hedef almaktadır.

Anjiostatik tedavi anjiyogenik cevabın farklı fazlarını etkileyebilir. Örneğin TNP-470 endotelial hücre proliferasyonunu inhibe eder; vitaxin (humanize anti-avb3-integrin antikor) endotel-spesifik integrin devamlılık (survival) sinyalini bloke eder; batimastat (bir MMP inhibitörü) ekstrasellüler matriksin yıkımını bloke ederken bevacizumab gibi diğerleri (humanize VEGF'yi nötralize eden bir antikor) anjiogenezin aktivatörlerini nötralize eder<sup>83</sup>. Son zamanlarda bir anti-VEGF ajan olan "bevacizumab"ın belli bazı kanserlerin tedavisinde kullanımı onaylanmıştır<sup>84</sup>.

VEGF165 insanlarda ektopik endometriumdan eksprese olmaktadır<sup>85,86</sup>; bunun dışında endometriozisde eksprese olan anjiostatin<sup>10</sup> ve anjiopoetin 1 ve 2<sup>87</sup> gibi başka birçok anjiyogenik faktör bulunmaktadır.

Invivo endometriozis modelinde anjiogenezi hedef alan anti-VEGFR'nin kullanıldığı ilk deneysel çalışma tüysüz fare modeli (Nude Mouse model) kullanılarak 2003'de Hull ve ark. tarafından yapılmıştır<sup>11</sup>. Bu çalışmada VEGF ve anti-VEGF A antikorunu antagonize eden çözünür budanmış reseptör kullanılması endometriotik explantlarda anlamlı azalmaya neden olan vasküler tahribi uyardığı gözlenmiştir. 1 yıl sonra, Nap ve ark.'ı tarafından (2004) endometriozis heterolog hayvan modelinde çeşitli antianjiyogenik ajanların kullanıldığı çalışmada, spesifik bir VEGF-A inhibitörü olan avastin'in ve genel etkili anjiyenez inhibitörlerinin (TNP-470, endostatin ve anginex gibi) endometriotik lezyonların ve kan damarlarının sayısında kontrol grubuna kıyasla belirgin oranda azalma yaptığı bulunmuştur<sup>12</sup>.

Tavuk koryoallantoik membran (CAM) modeli kullanılan bir çalışmada endometriumun ektopik lokalizasyonlarda implantasyonunun, lezyonların yerleşmesi, tutunması ve büyümesini sağlayan güçlü bir anjiyogenik cevabı indüklediği gösterilmiştir<sup>17</sup>. Ayrıca CAM modelinde TNP-470, endostatin, anginex ve anti-human VEGF antikorun antianjiyogenik etkisi test edilmiştir. Bu ajanların uygulanmasının, CAM modeline transplante edilen insan kaynaklı endometrial doku tarafından uyarılan anjiyogenik cevabı belirgin şekilde inhibe ettiği, geniş nekroz alanlarının oluştuğu gözlenmiştir<sup>17</sup>.

Endometriozisin tedavisinde anti-VEGF ajanların kullanımı Rhesus maymunlarında oluşturulan otograft modelde gösterilmiş ve VEGF reseptörlerini bloke eden bir immunopürifiye antikorun (anti Flk1 antikor) verilmesini takiben endometriotik explant formasyonunda belirgin inhibisyon saptanmıştır<sup>88</sup>.

Nap ve ark. tarafından<sup>12,17</sup> kullanılan bir antianjiyogenik ajan olan Endostatinin endometriotik lezyonların büyümesi üzerindeki inhibitör etkisi, takiben homolog fare modelinde değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda endometriotik lezyonun cerrahi transplantasyonundan hemen sonra Endostatin uygulandığında lezyon büyüklüğünde yaklaşık %50 oranında küçülme sağlanmasına rağmen yerleşik lezyonlar üzerinde bu tedavinin etkili olmadığı ortaya konulmuştur<sup>13</sup>. Endostatinin iki sentetik fragmanının kullanıldığı daha yeni çalışmalarda ilacın endometriotik lezyonların büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir<sup>89</sup>.

Ektopik endometrial dokuda anjiogenezin in vivo analizi için hamster tipi kemirgenler üzerinde oluşturulan yeni bir modelde, bir immunsupresan olan ve organ transplantasyonunda transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan bakteriyel makrolid olan rapamisin uygulaması endometriotik lezyonlarda belirgin ölçüde küçülmeyi sağlamıştır<sup>14,90</sup>. İlacın in vitro olarak endotelial hücrelerde filizlenme tipi anjiogenezi azalttığı ve in vivo olarak da endometriotik lezyonlardaki mikrodamar ağında küçülmeye yol açması sebebiyle rapamisin etkisi VEGF aracılığı ile olan anjiogenezin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir.

Nap ve ark. Tarafından (2004) daha önce endometriozis fare modelinde antianjiyogenik etkinliği test edilen TNP-470<sup>12</sup>, daha yeni bir çalışmada kanser modelinde test edilmiştir<sup>91</sup>. Bu çalışmada TNP-470 ile monomethoxy-polyethyleneglycol-polylactic'in konjugasyonunun bağırsaklardan absorbe edildiği ve selektif olarak tümör dokusunda biriktiği gösterilmiştir. Nanopolimerik özellikte ve bağırsaklardan absorbe edilebilen bu asidin, tümörlü farelerde nörolojik eksikliğe neden olmaksızın tümör gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nontoksik antianjiyogenik ajan oral olarak verildiğinde farelerde karaciğer metastazı gelişimini önlemede etkili olduğu, bu nedenle de kanser tedavisinde ya da metastazların önlenmesinde uzun süreli olarak kullanılabilirliği belirtilmiştir<sup>91</sup>.

İnsanlarda bu ajanlar, özellikle bir anti-VEGF antikor olan avastin, onkoloji hastalarında anjiogenezi inhibe etmek amacıyla<sup>92,93</sup> ya da bir başka anti-VEGF antikor olan rapamisin organ

transplantasyonu (özellikle renal transplantasyon) sonrasında allograft rejeksiyonunu engellemede<sup>93-96</sup> ve koroner anjioplastiyi takiben re-stenozu önlemede<sup>97</sup> kullanılmıştır.

Bu ilaçların sistemik kullanımı diğer önemli fizyolojik olayların inhibisyonuna neden olmakta ve ciddi yan etkiler oluşturmaktadır bu nedenle ancak kritik durumlarda transplantasyon ve kanser hastalarında kullanımları kabul edilebilir<sup>98</sup>. Bu ajanların anjiogenezisi azaltma ve deneysel endometriozis lezyonlarını düzeltmede yardımcı olmalarına rağmen, endometriozis tedavisinde klinik kullanımları önerilmemektedir.

### Endometriozis Tedavisinde Dopamin Agonistleri

Hafif-orta şiddetde endometriozisle ilişkili infertilitenin fizyopatolojisi hala bilinmemektedir ve bu durumu açıklayacak çok sayıda teori ortaya atılmıştır. İlginç olarak, endometriozisin şiddeti, spontan veya farklı ajanlarla stimülasyon sonrasında gelişen hiperprolaktinemi ile direkt korelasyon göstermektedir<sup>99,100</sup>. Prolaktin (PRL) gebelik esnasında desidualizasyonda görev alan, meme gelişimini uyarıcı bir anjiogenik başlatıcıdır<sup>01</sup>. Deneysel olarak prolaktinin kas dokusu gibi diğer dokularda da anjiogenezini stimüle etmektedir<sup>102,103</sup>. Prolaktin proanjiogenik özelliğini damar endotelindeki reseptörleri üzerinden göstermektedir<sup>104</sup>.

Prolaktin antagonist-endostatin proapoptotik ve antianjiogenik ajanlardan oluşan bir füzyon proteindir ve meme kanseri tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır<sup>105</sup>. Endostatin, önceki konuda anlatıldığı gibi, Nap'in deneysel endometriozis tüysüz fare modelinde kullanılan başarılı ajanlardan biridir<sup>12</sup>.

Antianjiogenik ajanlar dışında, VEGF sisteminin düzenlenmesinde birçok başka maddenin etkili olduğu gösterilmiştir. Nontoksik düzeylerde uygulandığında bir nörotransmitter olan dopaminin endotelial hücrelerde VEGFR-2'nin endositozunu stimüle edebildiği ve neoanjiogenezde kritik basamak olan VEGF ile VEGFR-2'nin birleşmesini reseptör fosforilasyonunu ve sinyal aktarım kaskadını bozmadan inhibe edebildiği gösterilmiştir<sup>106</sup> (Şekil 31-2). Bromokriptin (Bro) gibi dopamin agonistleri jinekolojide hatta gebelik döneminde benzer uygulamalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Eğer prolaktin ile neoanjiogenez arasındaki ilişki, prolaktin ile endometriozis arasındaki ilişkiyle birlikte değerlendirilirse ve ektopik endometriumdaki VEGF ekspresyonu ve endostatinin etki mekanizması da dikkate alınırsa, dopamin agonistleri endometriozisin tedavisinde başlıca aday olmaktadır.

Yeni bir çalışmada kabergolin'in (Cb2) antianjiogenik etkinliği deneysel olarak oluşturulmuş bir endometriozis modelinde test edilmiştir<sup>16</sup>. Bunun için oosit donörlerinden alınan insan endometrium örneklerinin farelerin peritonuna yerleştirilmesi ile elde edilen bir heterolog hayvan modeli geliştirilmiştir (Şekil 31-3A ve B). İnsanlardan elde edilen endometrium örnekleri farenin periton duvarına n-butyl-ester cyanoacrylate ile yapıştırılmıştır (Şekil 31-3C). Üç hafta sonra, Cb2 iki hafta süreyle farklı dozlarda verilmiştir. Tedavi sonrasında implantlar alınarak farklı tekniklerle incelenmiştir.

Optik mikroskop kullanılarak yapılan ayrıntılı histolojik analizin sonucunda tedavi verilmeyen farelerdeki endometriotik lezyonların yüksek hücreli stroma içerdiği ve dokunun histolojik olarak tam reorganizasyon halinde olduğu görülmüş yani tipik endometrial lezyonlar izlenmiştir. Glandüler alanla çevrili olan insan endometrial stroması fareye ait kas dokusundan kolaylıkla ayırt edilmiştir (Şekil 31-3D). Tedavi verilen lezyonlarda sellülaritenin ve organizasyonun kayb olduğu gevşek bir stroma yapısının varlığı izlenmiştir. Düşük veya yüksek doz Cb2 tedavisi verilen hayvanlarda tedavi verilmeyenlere kıyasla aktif lezyonların yüzdesinde belirgin azalma olmuştur (Tablo 31-1). Gruplar arasında saptanan gland/stroma oranındaki anlamlı farklılık, farklı dozlarda Cb2 tedavisi verilen farelerde kontrol grubuna kıyasla daha az gland olması ve Cb2 tedavisinin endometrial gland miktarında azalmaya neden olmasıyla açıklanmıştır; bu sonuçlar morfolojik analizle doğrulanmıştır.

Endometriotik hücrelerin proliferasyonu immunohistokimya ve morfolojik teknikleri kullanılarak araştırılmıştır. Proliferatif indeksin düşük ya da yüksek doz Cb2 tedavisi verilen farelerde tedavi verilmeyenlere göre daha düşük olduğu belirtilmiştir (Tablo 31-1).

**Tablo 31-1:** Dopamin agonisti olan kabergolinin farede endometrioziste antianjiogenik etkisinin aktif endometriotik lezyonların oranı, proliferatif indeks, anjiogenez ve VEGF aktivitesine göre gösterilmesi

	% Active lesions	Proliferation index	% New blood vessels	VEGF activity
<b>Control</b>	89.6±5.7	0.12±0.02	75.4±1.6	66.9±1.9
<b>Low Dose</b>	58.6±9.7*	0.02±0.01**	13.5±1.1*	12.5±1.0*
<b>High Dose</b>	60.4±8.4*	0.03±0.01**	10.8±3.2*	8.3±1.6*

Deneye katılan tüm hayvanlarda peritoneal duvardaki makroskopik lezyonlar incelendiğinde en zengin damarlanma ağına sahip endometriotik lezyonların tedavi verilmeyen kontrol grubundaki hayvanlarda olduğu (Şekil 31-4A), Cb2 ile tedavi edilen hayvanlarda ise lezyonların daha beyaz renkte olduğu ve daha az damarlanma gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 31-4B ve C).

Çalışmada Cb2'nin antianjiogenik etkisini test etmek için endotelial hücrelerdeki von Willebrand faktör(vWF) ve vasküler düz kas hücrelerine( $\alpha$ -SMA) karşı geliştirilen antikörlerin kullanıldığı immünfloresan teknik ve konfokal mikroskopik analiz uygulanmıştır. Bu yöntemle farklı gruplarda matür (vWF+/  $\alpha$ -SMA+) ve immatür (vWF+/  $\alpha$ -SMA-) kan damarlarının sayısı araştırılmıştır (Şekil 31-4D ve E). Gruplar arasında yeni oluşan matür kan damarı oranında anlamlı farklılık görülmüştür ve durum Cb2 tedavisinin yeni gelişen kan damarlarının miktarında azalması ile ilişkilendirilmiştir. Anjiogeneze etkili diğer faktörler moleküler düzeyde analiz edildiğinde, Cb2 tedavisinin yeni oluşan kan damarı miktarında azalmaya sebep olduğu açık şekilde gösterilmiştir.

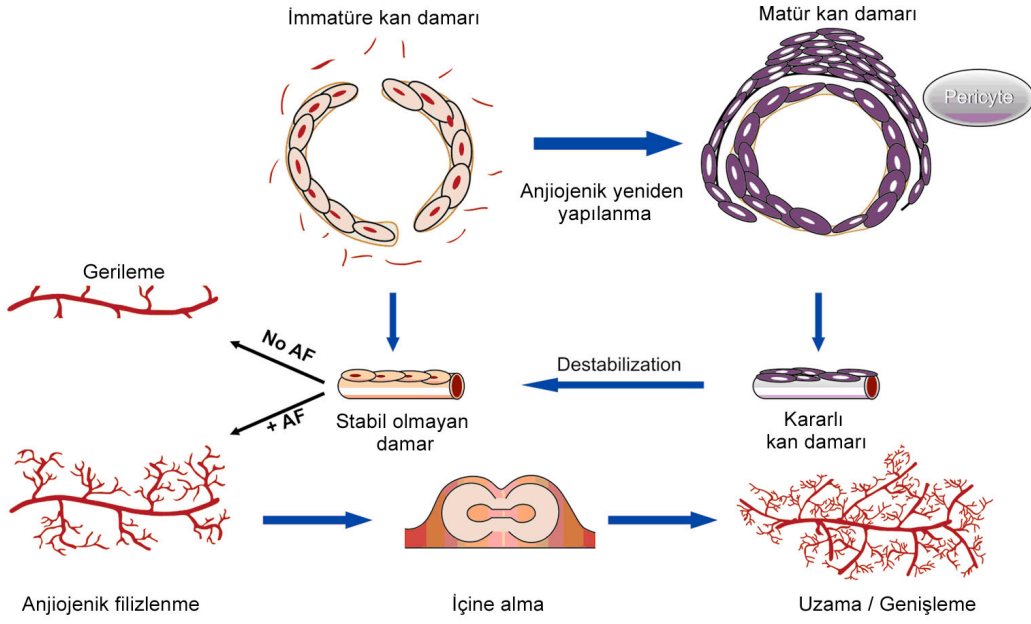
Cb2'nin antianjiogenik etkinliğinin altında yatan moleküler mekanizma deneysel olarak indüklenen lezyonlardaki VEGFR-2 fosforilasyonunun derecesinin araştırılması ile gösterilmiştir. Cb2 tedavisi verilen hayvanlarda VEGFR-2 fosforilasyon düzeyinin belirgin ölçüde düşük bulunması, dopamin agonistlerinin VEGF'nin bağlanmasını ve reseptör fosforilasyonunu engelleyerek VEGF-2'nin endositozunu artırdığını ve bu şekilde anjiogeneze kaskatını bozduğu gösterilerek doğrulanmıştır.

Özet olarak, bu çalışmanın sonuçları deneysel olarak oluşturulan endometriotik lezyonların tedavisinde farklı dozlarda Cb2 tedavisinin aktif lezyonların oranında belirgin azalmaya neden olduğunu göstermektedir. Tedavi verilen gruplarda neoanjiogeneze morfolojik ve moleküler düzeyde etkilenmektedir. Deneysel endometriotik lezyonlar üzerinde Cb2'nin etkisi, VEGF sisteminin blokajı neticesinde yeni damar yapılarının oluşumunun inhibisyonuna bağlanmıştır.

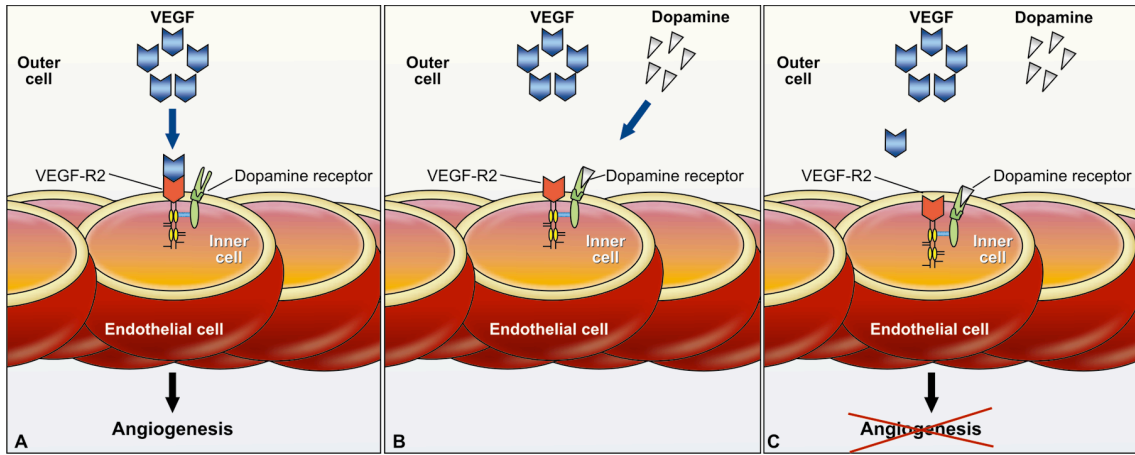
Anjiogeneze inhibitörleri kullanımının bazı dezavantajları olabilir. Kronik uygulama gerektirirler; özellikle erken evre hastalıkta daha etkili olmaları muhtemeldir; cerrahi sonrası rekürrensleri yeni damar oluşumunu önleyerek engelleyebilir. Erken evrede tanı konulmuş endometriotik lezyonlar genellikle yüksek oranda damarlanma kapasitesine sahip yüzeysel lezyonlardır<sup>6,55</sup>.

Antianjiogenik potansiyeli olan kanser ilaçlarının hem hayvan modellerinde hem de insanlarda reproduktif fonksiyon üzerinde zararlı etkileri olduğu bulunmuştur<sup>107,108</sup>. Ancak antianjiogenik ajanlarla ilgili en önemli sorun gebelik halinde teratojenite riskleri ve yan etkileridir. Gebelik esnasında VEGFR-2 aracılı endotelial hücre sinyalleri luteal kan damarlarının fonksiyonunun sürdürülmesinde kritik role sahiptir<sup>108</sup>. TNP-470 tedavisinin embriyonik gelişimi tamamen inhibe ettiği bulunmuştur<sup>107</sup>.

Ayrıca Parkinson hastalığı, hiperprolaktinemi ya da huzursuz bacak sendromu gibi kronik hastalıkların tedavisinde cabergolin ve bir başka dopamin agonisti olan pergolidin kullanımıyla ilgili yapılan yeni bir çalışmada, bu tedavilerin kalp kapak regurjitasyonu insidansında artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>109,110</sup>. Endometriozis söz konusu olduğunda, diğer dopamin agonistlerinin kullanımının benzer yan etkileri göstermeyebileceğinin açıklanması önemlidir.

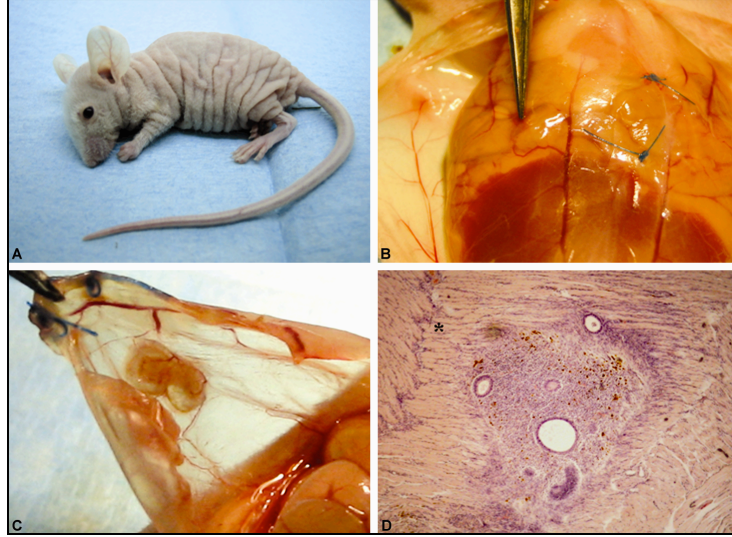


**ŞEKİL 31-1: Anjiyenez.** Kan damarları endotelial hücrelerden oluşmuştur fakat anjiyogenik yeniden yapılanma sürecinde damar duvarında bulunan perisitler ve düz kas hücrelerinin anjiyogeneze katılması, stabilitenin oluşturulmasını, anjiyogenik faktörlere(AF) ve vazoaaktif sinyallere duyarısızlaşmayı sağlayarak matür kan damarlarını oluşturur. Fakat var olan damarlardan yeni damarların oluşumundan önce matür kan damarları destabilize olurlar. AF'nin yokluğu kan damarlarının regrese olmasına neden olur, ama AF varsa anjiyenez aktive olur (filizlenme, invajinasyon, uzama/genişleme ve endotelial hücrelerin damar duvarına yerleşmesi).

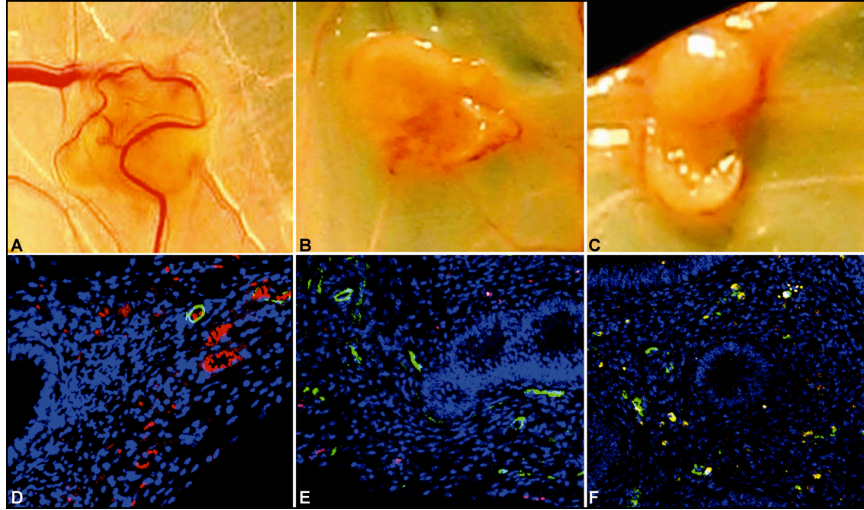


**ŞEKİL 31-2A, 2B, 2C: Dopamin agonistlerinin antianjiyogenik etkisi.** Anjiyenez süresince VEGF epitelial hücre yüzeyindeki VEGFR-2 reseptörüne bağlanarak reseptör fosforilasyonunu uyarır ve anjiyogenik sinyal kaskatını başlatır (A). Bir nörotransmitter olan dopamin toksik olmayan düzeylerde uygulandığında Dp-r2 (B) ile bağlanarak VEGFR-2'nin endotelial hücreye endositozunu uyarır ve VEGF'nin VEGF-2 ile bağlanmasını inhibe eder; bu durum neoanjiyenez için kritik öneme sahiptir. Sonuçta reseptör fosforilasyonu ve sinyal iletimi gerçekleşmez (C).





**ŞEKİL 31-3A, 3B, 3C, 3D. Tüysüz farede deneysel endometriozis modeli.** Deneylerde tüysüz fare kullanıldı (A). İnsan endometrial dokusu 5 hafta sonra fare peritoneal kavitesine yerleştirildikten 5 hafta sonra (implantasyon için 3 hafta + kabergolin tedavisi için 2 hafta)(B, C). Lezyonların mikroskopik görünümü (hematoksilen eozin ile boyama). Glandüler alanları çevreleyen endometrial stroma fareye ait kas dokusundan kolaylıkla ayırt edilebilmektedir(D).



**ŞEKİL 31-4A, 4B, 4C, 4D, 4E, 4F: Deneysel olarak indüklenmiş endometriozisde dopamin agonistlerinin antianjiogenik etkisi.** Tedavi verilmemiş tüysüz faredeki lezyonlarda zengin damarlanma ağı (A), düşük dozda kabergolin tedavisi verilen faredeki lezyonlarla (B) ve yüksek dozda kabergolin tedavisi verilen faredeki lezyonlarla (C) karşılaştırıldığında B ve C'deki lezyonların daha beyaz renkte olduğu ve daha az damar yapısı içerdiği görülmektedir. Kabergolinin antianjiogenik etkisini analiz etmek için lezyonlar konfokal mikroskop ile incelenmiştir (D, E, F). İki renkli boyanan kan damarlarında endotelial hücreler için belirteç olan von Willebrand faktör(vWF, kırmızı renkte) ve matür kan damarları için belirteç olan  $\alpha$  düz kas aktin ( $\alpha$ SMA, yeşil renkte) kullanılarak analiz yapılmıştır. Buna göre endometriotik lezyonlarda hem matür(vWF+/  $\alpha$ -SMA+) hem de yeni oluşmuş damar yapıları (vWF+/  $\alpha$ -SMA-) bulunmaktadır (D). Düşük doz (E) ve yüksek doz (F) kabergolin ile tedavi edilen farelerde kan damarlarının çoğunda vWF ve  $\alpha$ -SMA'nın pozitif olması anjiogenezin inhibe olduğunu göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 955:11-22. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2004.
2. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-69.
3. Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2004; 111:353-56.
4. Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA, Evers JL. Development of endometriosis-like lesions after transplantation of human endometrial fragments onto the chick chorioallantoic membrane. *Hum Reprod* 2001a;16:627-31.
5. Maas, JW, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA, Evers JL. Endometrial angiogenesis throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2001b;16:1557-61.
6. Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59:681-84.
7. Laschke MW, Menger MD. In vitro and in vivo approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. *Hum Reprod Update* 2007;13:331-42.
8. Groothuis PG, Nap AW, Winterhager E, Grümmer R. Vascular development in endometriosis. *Angiogenesis* 2005; 8:147-56.
9. Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res.* 2007; 74:121-30.
10. Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, Ross C, Gauldie J. Therapeutic Effect of Angiostatin Gene Transfer in a Murine Model of Endometriosis. *Am J Pathol* 2002; 909-18.
11. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CLK, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BDM, Fan T-PD, Smith SK. Antiangiogenic Agents are Effective Inhibitors of Endometriosis. *J Clin Endocrin Metab* 2003; 86:2889-99.
12. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GAJ, Bouma-Ter Steege JCA, Thijssen VLJL, Evers JLH, Groothuis PG. Antiangiogenesis Therapy for Endometriosis. *J Clin Endocrin Metab* 2004; 89:1089-95.
13. Becker CM, Sampson DA, Rupnick MD, Rohan RM, Efstathiou JA, Short SA, Taylor GA, Folkman J, D'Amato RJ. Endostatin inhibits the growth of endometriotic lesions but does not affect fertility. *Fertil Steril* 2005; 84:1144-55.
14. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, Holstein JH, Vollmar B, Menger MD. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol* 2006;149:137-44.
15. Laschke MW, Elitzsch A, Vollmar B, Vajkoczy P, Menger MD. Combined inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor, but not inhibition of VEGF alone, effectively suppresses angiogenesis and vessel maturation in endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2006; 21:262-68.
16. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I, Ruiz-Saurý A, García-Velasco JA, Simon C, Pellicer A. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Human Reprod* 2009 (in press).
17. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW, Mayo KH, Evers JL, Groothuis PG. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 2005; 83:793-95.
18. Koninckx PR, Kennedy SH, Barlow DH. Endometriotic disease: the role of peritoneal fluid. *Hum Reprod Update* 1998;4:741-51.
19. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction.* 2002; 123:217-26.
20. Lin YJ, Lai MD, Lei HY, Wing LY. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology.* 2006; 147:1278-86.
21. Fainaru O, Adini A, Benny O, Adini I, Short S, Bazinet L, Nakai K, Pravda E, Hornstein MD, D'Amato RJ, Folkman J. Dendritic cells support angiogenesis and promote lesion growth in a murine model of endometriosis. *FASEB J* 2008; 22:522-29.
22. Folkman J, D'Amore PA. Blood Vessel Formation: What is Its Molecular Basis? *Cell* 1996; 87:1153-55.
23. Risau W. Mechanisms of Angiogenesis. *Nature* 1997; 386:671-74.
24. Asahara T, Masuda H, Takahashi T, Kalka C, Pastore C, Silver M, Kearne M, Magner M, Isner JM. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization. *Circ Res* 1999; 85:221-28.
25. Burri PH, Djonov V. Intussusceptive angiogenesis – the alternative to capillary sprouting. *Mol Aspects Med* 2002; 23:S1-27.
26. Girling JE, Rogers PA. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005; 8:89-99.
27. Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril* 1981; 35:696-98.
28. Haney AF. Endometriosis macrophages, and adhesions. *Prog Clin Biol Res* 1993; 381:19-44.
29. Hill JA, Faris HM, Schiff I, Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50:216-22.
30. Ho HN, Wu MY, Yang YS. Peritoneal cellular immunity and endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1997; 38:400-12.

31. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931-34.
32. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13:1686-90.
33. Gargett C, Weston G, Rogers P. Mechanisms and regulation of endometrial angiogenesis. *Reprod Med Rev* 2002; 10:45-61.
34. Wei MH, Popescu NC, Lerman MI, Merrill MJ, Zimonjic DB. Localization of the human vascular endothelial growth factor gene, VEGF, at chromosome 6p12. *Hum Genet* 1996; 97:794-99.
35. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, Poltorak Z. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *FASEB J* 1999; 13:9-22.
36. Watkins RH, D'Angio CT, Ryan RM, Patel A, Maniscalco WM. Differential expression of VEGF mRNA splice variants in newborn and adult hyperoxic lung injury. *Am J Physiol* 1999; 276:858-67.
37. Mustonen T, Alitalo K. Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis. *J Cell Biol* 1995; 129:895-98.
38. Shibuya M. Role of VEGF-flt receptor system in normal and tumor angiogenesis. *Adv Cancer Res* 1995; 67:281-316.
39. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376:62-66.
40. Verheul HM, Hoekman K, Jorna AS, Smit EF, Pinedo HM. Targeting vascular endothelial growth factor blockade: ascites and pleural effusion formation. *Oncologist* 2000; 5:45-50.
41. Harmey JH, Dimitriadis E, Kay E, Redmond HP, Bouchier-Hayes D. Regulation of macrophage production of vascular endothelial growth factor (VEGF) by hypoxia and transforming growth factor beta-1. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:271-78.
42. Freeman MR, Schneck FX, Gagnon ML, Corless C, Soker S, Niknejad K, Peoples GE, Klagsbrun M. Peripheral blood T lymphocytes and lymphocytes infiltrating human cancers express vascular endothelial growth factor: A potential role for T cells in angiogenesis. *Cancer Res* 1995; 55:4140-45.
43. Selgas R, del Peso G, Bajo MA, Castro MA, Molina S, Cirugeda A, Sanchez-Tomero JA, Castro MJ, Alvarez V, Corbi A, Vara F. Spontaneous VEGF production by cultured peritoneal mesothelial cells from patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20:798-801.
44. Sharkey AM, Day K, McPherson A, Malik S, Licence D, Smith SK, Charnock-Jones DS. Vascular endothelial growth factor expression in human endometrium is regulated by hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:402-09.
45. Nagy JA, Masse EM, Herzberg K, Meyers MS, Yeo KT, Yeo TK, Sioussat TM, Dvorak HF. Pathogenesis of ascites tumor growth: Vascular permeability factor, vascular hyperpermeability, and ascites fluid accumulation. *Cancer Res* 1995; 55:360-68.
46. Dunselman GA, Bouckaert PX, Evers JL. The acute-phase response in endometriosis of women. *J Reprod Fertil* 1988; 83:803-08.
47. Bruner KL, Matrisian LM, Rodgers WH, Gorstein F, Osteen KG. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J Clin Invest* 1997; 99:2851-57.
48. Ogawa H, Nishihira J, Sato Y, Kondo M, Takahashi N, Oshima T, Todo S. An antibody for macrophage migration inhibitory factor suppresses tumour growth and inhibits tumour-associated angiogenesis. *Cytokine* 2000; 12:309-14.
49. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63:929-32.
50. Arici A, Tazuke SI, Attar E, Kliman HJ, Olive DL. Interleukin-8 concentration in peritoneal fluid of patients with endometriosis and modulation of interleukin-8 expression in human mesothelial cells. *Mol Hum Reprod* 1996;2:40-45.
51. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Tanikawa M, Onohara Y, Terakawa N. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in the peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69:924-30.
52. Barcz E, Rózewska ES, Kaminski P, Demkow U, Bobrowska K, Marianowski L. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 79:229-35.
53. Osuga Y, Tsutsumi O, Okagaki R, Takai Y, Fujimoto A, Suenaga A, Maruyama M, Momoeda M, Yano T, Taketani Y. Hepatocyte growth factor concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 1999; 14:1611-13.
54. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Hiraki K, Miura S, Sekine I, Ishimaru T. Peritoneal fluid and serum levels of hepatocyte growth factor may predict the activity of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85: 458-66.
55. Matsuzaki S, Murakami T, Uehara S, Yokomizo R, Noda T, Kimura Y, Okamura K. Erythropoietin concentrations are elevated in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2001; 16:945-48.
56. Szamatowicz J, Laudański P, Tomaszewska I, Szamatowicz M. Chemokine growth-regulated-alpha: a possible role in the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16:137-41.
57. Kats R, Metz CN, Akoum A. Macrophage migration inhibitory factor is markedly expressed in active and early-stage endometriotic lesions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:883-89.
58. Arici A, Matalliotakis I, Goumenou A, Koumantakis G, Vassiliadis S, Selam B, Mahutte NG. Increased levels of interleukin-15 in the peritoneal fluid of women with endometriosis: inverse correlation with stage and depth of invasion. *Hum Reprod* 2003;18:429-32.
59. Suzumori N, Zhao XX, Suzumori K. Elevated angiogenin levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis correlate with the extent of the disorder. *Fertil Steril* 2004; 82:93-96.
60. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2897-2902.

61. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: A key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril* 1999; 72:961-69.
62. Cid MC, Kleinman HK, Grant DS, Schnaper HW, Fauci AS, Hoffman GS. Estradiol enhances leukocyte binding to tumor necrosis factor (TNF)-stimulated endothelial cells via an increase in TNF-induced adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule type 1, and vascular cell adhesion molecule type 1. *J Clin Invest* 1994; 93:17-25.
63. Weiner CP, Lizasoain I, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium-dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:5212-16.
64. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertil Steril* 2004; 81:652-61.
65. Jones RK, Bulmer JN, Searle RF. Phenotypic and functional studies of leukocytes in human endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Update* 1998; 4:702-09.
66. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C; Fukaya T, Yajima A, Bruhat MA. Increased mast cell density in peritoneal endometriosis compared with eutopic endometrium with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1998; 40:291-94.
67. Fujiwara H, Konno R, Netsu, Sugamata M, Shibahara H, Ohwada M, Suzuki M. Localization of mast cells in endometrial cysts. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51: 341-4.
68. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000; 15: 767-71.
69. Itoga T, Matsumoto T, Takeuchi H, Yamasaki S, Sasahara N, Hoshi T, Kinoshita K. Fibrosis and smooth muscle metaplasia in rectovaginal endometriosis. *Pathol Int* 2003; 53:371-75.
70. Spuijbroek MD, Dunselman GA, Menheere PP, Evers JL. Early endometriosis invades the extracellular matrix. *Fertil Steril* 1992; 58:929-33.
71. Matsuzaki S, Canis M, Darcha C; Dechelotte P, Pouly JL, Bruhat MA. Fibrogenesis in peritoneal endometriosis. A semi-quantitative analysis of type-I collagen. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47:197-99.
72. Van Voorhis BJ, Huettner PC, Clark MR, Hill JA. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the female reproductive tract and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:57-62.
73. Chishima F, Hayakawa S, Sugita K, Kinukawa N, Aleemuzzaman S, Nemoto N, Yamamoto T, Honda M. Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48:50-56.
74. Zeitoun K, Takayama K, Michael MD, Bulun SE. Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol* 1999; 13:239-53.
75. Williams CS, Tsujii M, Reese J, Dey SK, DuBois RN. Host cyclooxygenase-2 modulates carcinoma growth. *J Clin Invest* 2000; 105:1589-94.
76. Rugg C, Dormond O, Mariotti A. Endothelial cell integrins and COX-2: Mediators and therapeutic targets of tumor angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1654:51-67.
77. Brigstock DR. Regulation of angiogenesis and endothelial cell function by connective tissue growth factor (CTGF) and cysteine-rich 61 (CYR61). *Angiogenesis* 2002; 5:153-65.
78. Absenger Y, Hess-Stumpff H, Kreft B, Krätzschmar J, Haendler B, Schütze N, Regidor PA, Winterhager E. Cyr61, a deregulated gene in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 2004; 10: 399-407.
79. Leu SJ, Chen N, Chen CC; Todorovic V, Bai T, Juric V, Liu Y, Yan G, Lam SC, Lau LF. Targeted mutagenesis of the angiogenic protein CCN1 (CYR61): Selective inactivation of integrin alpha 6beta 1-heparan sulfate proteoglycan coreceptor-mediated cellular functions. *J Biol Chem* 2004; 279:44177-87.
80. Chen N, Leu SJ, Todorovic, Lam SC, Lau LF. Identification of a novel integrin alpha vbeta 3 binding site in CCN1 (CYR61) critical for pro-angiogenic activities in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 44166-76.
81. Punyadeera C, Dassen H, Klomp J, Dunselman G, Kamps R, Dijcks F, Ederveen A, de Goeij A, Groothuis P. Oestrogen-modulated gene expression in the human endometrium. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62:239-50.
82. Rivera-Gonzalez R, Petersen DN, Tkalecic G, Thompson DD, Brown TA. Estrogen induced genes in the uterus of ovariectomized rats and their regulation by droloxifene and tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 64:13-24.
83. McCarty MF, Liu W, Fan F, Parikh A, Reimuth N, Stoeltzing O, Ellis LM. Promises and pitfalls of anti-angiogenic therapy in clinical trials. *Trends Mol Med* 2003; 9:53-58.
84. Lien S, Lowman HB. Therapeutic anti-VEGF antibodies. *Handb Exp Pharmacol* 2008; 181:131-50.
85. Kressin P, Wolber EM, Wodrich H, et al. Vascular endothelial growth factor mRNA in eutopic and ectopic endometrium. *Fertil Steril* 2001; 76:1220-24.
86. Tan XJ, Lang JH, Liu DY, et al. Expression of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 mRNA in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:148-53.
87. Drenkhahn M, Gescher DM, Wolber EM, et al. Expression of angiopoietin 1 and 2 in ectopic endometrium on the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 2004; 81:869-75.

88. Park A, Chang P, Ferin M, Xiao E, Zeitoun K. Inhibition of endometriosis development in Rhesus monkeys by blocking VEGF receptor: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: S71.
89. Becker CM, Sampson DA, Short SA, Javaherian K, Folkman J, D'Amato RJ. Short synthetic endostatin peptides inhibit endothelial migration in vitro and endometriosis in a mouse model. *Fertil Steril* 2006; 85:71-77.
90. Laschke MW, Elitzsch A, Vollmar B, Menger MD. In vivo analysis of angiogenesis in endometriosis-like lesions by intravital fluorescence microscopy. *Fertil Steril* 2005; 84: 1199-209.
91. Benny O, Fainaru O, Adini A, Cassiola F, Bazinet L, Adini I, Pravda E, Nahmias Y, Koirala S, Corfas G, D'Amato RJ, Folkman J. An orally delivered small-molecule formulation with antiangiogenic and anticancer activity. *Nat Biotechnol.* 2008; 26:799-807.
92. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002; 29:10-14.
93. McAlister VC, Peltekian KM, Malatjalian DA, Colohan S, MacDonald S, Bitter-Suermann H, MacDonald AS. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl* 2001; 7:701-08.
94. Chueh SC, Kahan BD. Clinical application of sirolimus in renal transplantation: an update. *Transpl Int* 2005; 18: 261-77.
95. Lee VW, Chapman JR. Sirolimus: its role in nephrology. *Nephrology (Carlton)* 2005; 10:606-14.
96. Mota A. Sirolimus: a new option in transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:479-87.
97. Kastrati A, Dibra A, Eberle S, Mehilli J, Suarez de Lezo J, Goy JJ, Ulm K, Schömig A. Sirolimus-eluting stents vs paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease: meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 294:819-25.
98. Via LE, Gore-Langton RE, Pluda JM. Current clinical trials administering the antiangiogenesis agent SU5416. *Oncology* 2000; 14:1312-23.
99. Gregoriou G, Bakas P, Vitoratos N, Papadias K, Goumas K, Chryssicopoulos A, Creatsas G. Evaluation of serum prolactin levels in patients with endometriosis and infertility. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48:48-51.
100. Cunha-Filho JS, Gross JL, Lemos NA, Brandelli A, Castillos M, Passos EP. Hyperprolactinemia and luteal insufficiency in infertile patients with mild and minimal endometriosis. *Horm Metab Res.* 2001; 33:216-20.
101. Reese J, Binart N, Brown N, Ma WG, Paria BC, Das SK, Kelly PA, Dey SK. Implantation and decidualization defects in prolactin receptor (PRLR)-deficient mice are mediated by ovarian but not uterine PRLR. *Endocrinology* 2000; 141:1872-81.
102. Ko JY, Ahn YL, Cho BN. Angiogenesis and white blood cell proliferation induced in mice by injection of a prolactin-expressing plasmid into muscle. *Mol Cell* 2003; 15:262-70.
103. Malaguarnera L, Pilastro MR, Quan S, Ghattas MH, Yang L, Mezentsev AV, Kushida T, Abraham NG, Kappas A. Significance of heme oxygenase in prolactin-mediated cell proliferation and angiogenesis in human endothelial cells. *Int J Mol Med* 2002; 10:433-40.
104. Merkle CJ, Schuler LA, Schaeffer RC Jr, Gribbon JM, Montgomery DW. Structural and functional effects of high prolactin levels on injured endothelial cells: evidence for an endothelial prolactin receptor. *Endocrine* 2000;13:37-46.
105. Beck MT, Chen NY, Franek KJ, Chen WY. Prolactin antagonist-endostatin fusion protein as a targeted dual-functional therapeutic agent for breast cancer. *Cancer Res* 2003; 63:3598-604.
106. Basu S, Nagy JA, Vasile E, et al. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2001; 7:569-74.
107. Klauber N, Parangi S, Flynn E, Hamel E, D'Amato RJ. Inhibition of angiogenesis and breast cancer in mice by the microtubule inhibitors 2-methoxyestradiol and taxol. *Cancer Res* 1997; 57:81-86.
108. Pauli SA, Tang H, Wang J, Bohlen P, Posser R, Hartman T, Sauer MV, Kitajewski J, Zimmermann RC. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor 2 pathway is critical for blood vessel survival in corpora lutea of pregnancy in the rodent. *Endocrinology* 2005; 146:1301-11.
109. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356:29-38.
110. Zanettini R, Antonini A, Gatto G, Gentile R, Tesi S, Pezzoli G. Valvular heart disease and the use of dopamine agonists for Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2007; 356:39-46.

# Bölüm 32

## Klasik İlaçların Yeni Kullanım Şekilleri: İntrauterin veya İntravajinal

Çeviri: Yıldız Uyar

### GİRİŞ

#### Hormon uygulamasının yeni yolları

Son yıllarda endometriozis için yeni tedaviler araştırılmaktadır. Son kanıtların ardından postmenopozal hormon replasman tedavisi, kontrasepsiyon ve menorajide danazol ve levonorgestrel gibi progestanların vajinal veya intrauterin yolla uygulandığı hormonal tedavi endometriozisin uzun süreli yönetimiyle ilgili bazı problemleri cevaplamaktadır.

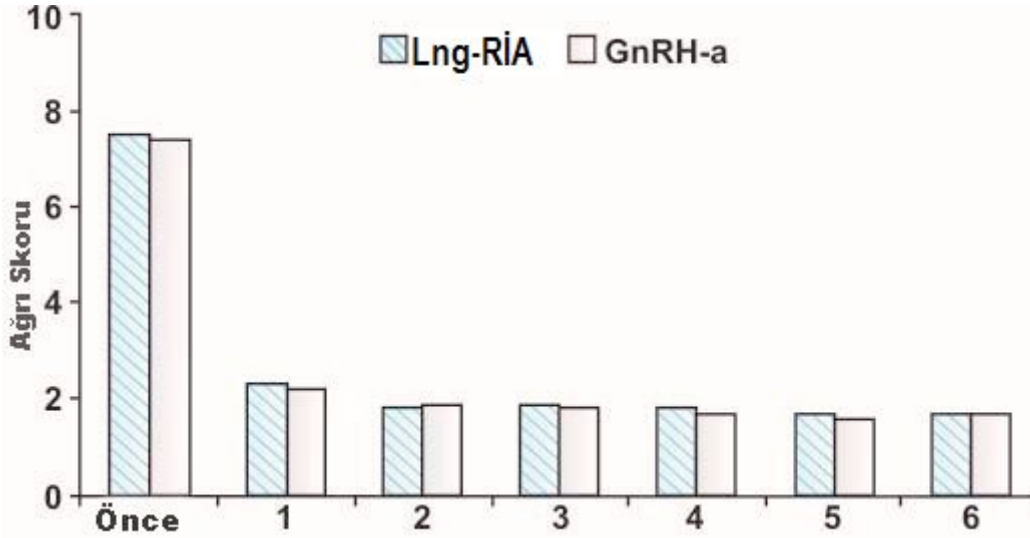
#### Levonorgestrel salgılayan rahim içi araç

19 nortestosteron derivesi levonorgestrel çeşitli jinekolojik patolojiler için kullanılan, endometriumda androjenik ve anti-östrojenik aktivite gösteren (1) potent bir progestindir. Günlük 20 mg levonorgestrel salgılayan rahim içi araç (Lng-RİA) kontrasepsiyon amaçlı ve anormal uterin kanama tedavisi için geliştirilmiş ve kullanılmaktadır. Levonorgestrelin lokal uygulaması genellikle ovulasyonu baskılamamasına karşın endometriumda atrofi ve inaktivasyona yol açan derin bir etkiye sahiptir. Semptomatik endometrioziste günümüz klinik araştırmalarda temel unsuru güvenli ve etkili tedavi oluşturmaktadır, bu amaçla levonorgestrel tedavi edilen bu hastalar için çalışılmıştır.

Levonorgestrelin intrauterin uygulaması pelvik dokulara direk dağılımla plazma seviyelerinden daha fazla bir lokal konsantrasyon oluşturur. Bu durum düşük doz ilaç uygulaması ve karaciğerden ilk geçiş etkisinin olmamasına bağlı sınırlı yan etkilerle üstün bir etkinliğe dönüşebilir. Ancak levonorgestrelin rölatif uterin absorpsiyonuna bağlı olduğu düşünülen progestinlerin tipik yan etkileri bildirilmiştir. Lockhat ve arkadaşları (2) Lng-RİA'nın yerleştirilmesinden aylar sonra levonorgestrel konsantrasyonlarının 300-400 pg/ml düzeyinde olduğunu gözlemlədiler ve salınan progestinin kısmen subendometrial vasküler yatak aracılığıyla absorbe edildiğini düşündüklerini belirttiler. Lng-RİA peritoneal, yüzeysel ovaryan, rektovajinal ve rekürren endometriotik lezyonları olan hastalarda ve postoperatif dönemde kullanıldı.

Lockhat ve arkadaşları klinik olarak şüphe edilen ve laparoskopik olarak kanıtlanmış semptomatik hafif-orta şiddetli endometriozisi olan reproduktif dönemde bir grup kadın üzerinde çalıştı. Bu kadınlara 6 ay süreyle Lng-RİA takıldı. Olguların evrelendirmesinde olduğu kadar menstruel semptomlar ve ağrının sıklığı ve şiddetinde anlamlı iyileşme sağlandı, üstelik %68 olgu 6 aydan sonra da RİA kullanımına devam etmeyi tercih etti (2).

Lng-RİA ile tedavinin devamını isteyen 6 aylık deneme için çalışmaya alınmış kadınların 3 yıllık takip sonuçları semptomlarda düzelme olduğunu gösterdi (3). Ağrı (VAS veya VRS ile ölçülen) veya kan kaybında en büyük değişiklik tedavi öncesi ve 12 aylık değerlendirme arasında saptandı. Çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada 6 aylık periyotta endometriozise bağlı ağrının kontrolünde Lng-RİA ile depo löprolide (3.75 mg/28 gün) uygulamasının etkinliği karşılaştırıldı ve gruplar arası anlamlı farklılık saptanmaksızın çalışma süresi boyunca tedavinin ilk ayından itibaren pelvik ağrıda önemli azalma gösterildi (Figür 32-1) (4).



**Şekil 32-1:** Lng-RiA veya GnRH-analogu ile tedavi edilen endometriozisli kadınlarda pelvik ağrı kontrolü (4, 20).

Lng-RiA hipoöstrojenizme yol açmadığı ve uygulanması için her 5 yılda bir sadece tek bir tıbbi müdahale gerektirdiği için semptomatik endometrioziste bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir. Vercellini ve arkadaşları önceki 12 ayda konservatif endometriozis cerrahisi geçiren gebelik istemi olmayan ve daha ileri bir cerrahi geçirmek istemeyen bir grup kadın üzerinde yaptıkları çalışmada tedaviden 1 yıl sonra iyi bir hasta memnuniyeti ile birlikte dismenore şiddetinde azalma gösterdiler (5). Bir pilot çalışma endometriozis için laparoskopik cerrahi sonrası hemen Lng-RiA yerleştirilen kadınların (%90) takip eden 1 yılda sadece laparoskopik cerrahi ile tedavi edilen kadınlarla (% 55) karşılaştırıldığında dismenore şiddet ve sıklığının azaldığını gösterdi (6). Ayrıca disparoni ve menstruasyon dışı ağrı skoru da Lng-RiA'nın postoperatif kullanımı ile daha büyük oranda azaldı. Lng-RiA yerleştirilen 20 hastanın 8'inde yan etkiler bildirildi (6 hastada şişkinlik, 6 hastada kilo artışı, 3 hastada baş ağrısı, 2 hastada sebore ve akne, 1 hastada memede hassasiyet, 1 hastada libidoda azalma ve 1 hastada pelvik ağrı) fakat bunların tolere edilebilir olduğu kabul edildi. 12. ayda cerrahi ile birlikte Lng-RiA kullanan gruptaki deneklerin %75'i memnundu ya da sadece cerrahi gruptaki %50 ile karşılaştırıldığında çok memnundu.

Endometriozisli kadınlarda Lng-RiA'nın kullanımı diğer konvansiyonel sistemik tedavilere göre bazı avantajlar sağlar (tekrarlayan uygulama ihtiyacının olmaması, etkili kontrasepsiyon, daha az yan etki) ve uzun süreli tedaviler süresince yüksek hasta uyumu gösterir. Başlangıçta pahalı olmakla birlikte kümülatif maliyet diğer tedavilerden daha azdır. Kadınlar tedavinin ilk 3-4 ayı sırasında lekelenme, uzamış veya devamlı kanama, hatta menoraji gibi major menstruel bozukluklar beklenebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. 1 yıllık kullanımdan sonra az sayıda kadın intermenstruel kanama bildirir ve yaklaşık %20-30'u amenoreiktir. Bu endometriozisli hastalarda dismenorenin en sık semptom olması ile uygundur. RiA'nın atılma oranı %5'in üzerinde ve pelvik enfeksiyon riski yaklaşık %1.5 civarındadır (7). Bundan dolayı önerilen hasta grubu pelvik inflamatuvar hastalık öyküsü olmayan doğum yapmış kadınlardır. Nulliparite bir kontrendikasyon değildir fakat daha küçük bir uterusu RiA kullanımı uterin krampların artışına neden olabilir. Endometriozisle ilişkili şiddetli dismenoresi olan hastalarda bu durum endişe verici olabilir. Sonuçta uzun süreli tedavi boyunca endometrioma oluşum riski hakkında sınırlı bilgi mevcuttur. Gerçekte, endometriotik over kisti gelişiminin ovulasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir ve Lng-RiA genellikle ovulasyon inhibisyonu yapmadığı için progestin tedavisinin diğer formları ile karşılaştırıldığında spesifik bir sakıncasını oluşturabilir (8).

Güncel pratikte yanlış olarak rektovajinal endometrioziste medikal tedavilerin etkinliğinin olmadığı kabul edilir. Atopik endometriumdan salgılanan farklı reseptör paternine dayandığı söylenen üzerinde çok da yorum yapılmamış bu düşünce cerrahinin tek mantıklı tedavi seçeneği olduğu şeklindeki bariz sonuca neden olur ve böylece kadınları eğer uygulanan işlemler özellikle bu zor ve teknik olarak dikkat gerektiren sahada spesifik eğitimi olmayan jinekologlar tarafından yapılırsa potansiyel olarak şiddetli morbiditeye maruz bırakır (9). Bu klinik yaklaşım sorgulanmalıdır, çünkü bu hastalarda uzun süreyle kullanılabilen güvenli, tolere edilebilir ve pahalı olmayan ilaçlarla iyi sonuçlar elde edilebilir.

Lng-RİA'nın önceden derin lezyonları çıkarılmaksızın konservatif cerrahi geçiren bir grup semptomatik kadında rektovajinal endometriozis için etkili bir tedavi olduğu sonucuna ulaşıldı (10). 1 yıllık takipte, tedavi süresince vakaların tümünde hafifleyen veya kaybolan derin disparonide azalma ile birlikte tüm olgularda orta veya şiddetli düzeyde var olan dismenore ve menstruasyon dışı pelvik ağrı kayboldu. Transrektal ultrasonografi tedaviden 6 ay sonra rektovajinal lezyonlarda hafif fakat anlamlı bir azalma gösterdi.

Lng-RİA'nın etki mekanizması uterustan direkt difüzyon veya kan dolaşımı yoluyla endometriotik odaklara ulaşabilen levonorgestrelin reseptör aracılı etkisidir (11). Diğer bir etki mekanizması sekonder oligoamenore ve sonuçta ektopik endometrial alanlardan siklik kanamada azalma olabilir. Derin disparoni ve rektal tenezm gibi organik semptomlarda rahatlama muhtemelen intra ve perilezyonal inflamatuvar süreçte ve fibronodüler rektovajinal plakların büyüklüğünde azalmaya bağlıdır.

### **Danazol salgılayan rahim içi araç**

Danazol, endometrial veya endometriotik hücrelerdeki progesteron reseptörlerine etki eden, yüksek serum androjen düzeylerine yol açan ve östrojen reseptörlerinin düzenlenmesini sağlayan oral androjenik ajandır. Bu etkisiyle overin siklik aktivitesini baskılayarak endometriozis ile ilişkili ağrı gelişimine yol açan patogenetik mekanizmaları bozar (12). Bu etki aynı zamanda immun, antianjiyogenik ve anti-inflamatuvar fonksiyonlarla da ilişkili olabilir (12).

Danazol tedavisi 1980'lerde altın standart olarak kabul edilmekte idi. Pek çok çalışma endometriozis ile ilişkili ağrı semptomlarını azaltmada ki etkinliğini gösterdi (12-14). Danazol in vitro endometriotik dokular üzerinde DNA sentezini inhibe ederek ve apoptozu indükleyerek direk olarak etki eder.

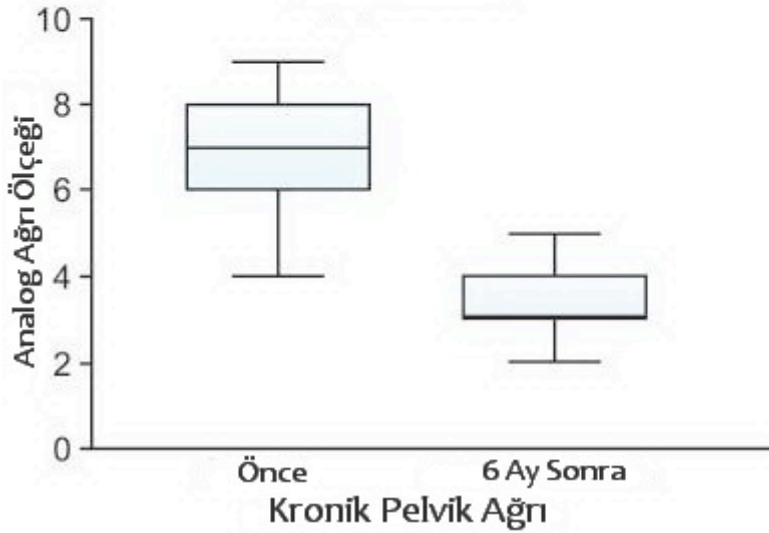
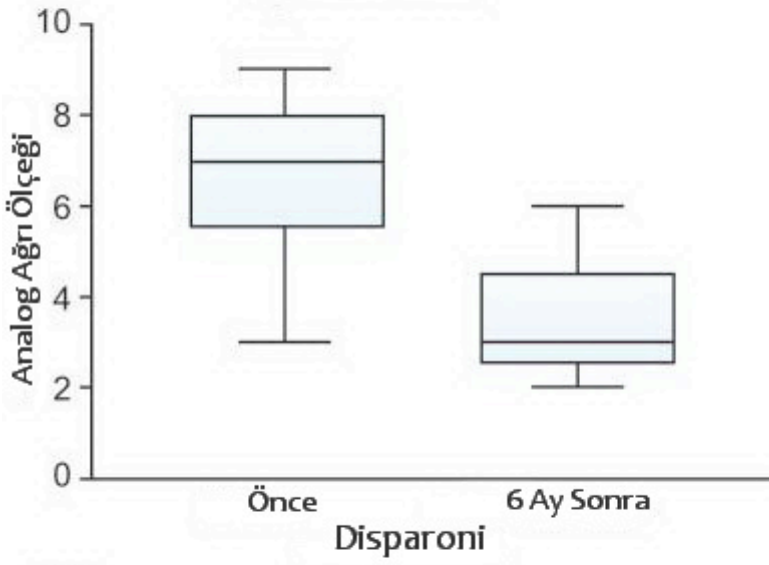
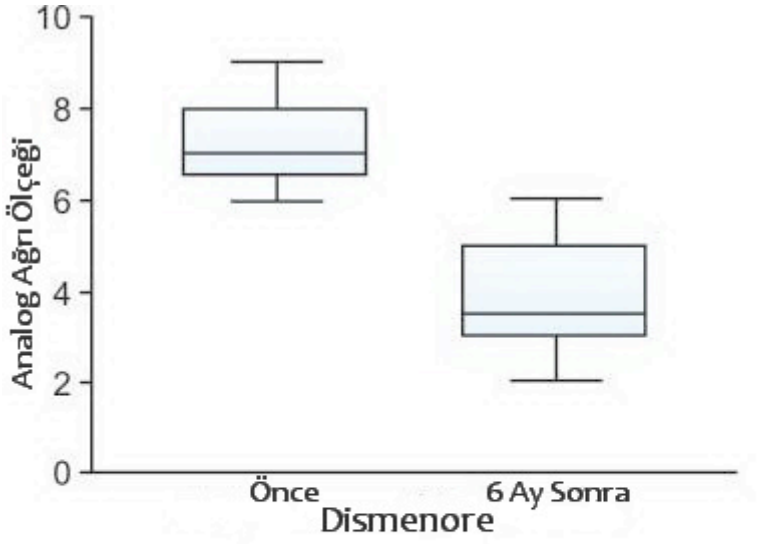
Ancak diğer supresyon tedavilerine benzer şekilde semptomlar tedavinin kesilmesinden sonra tipik olarak geriye döner, üstelik danazol GnRH-analoglarına göre daha ucuz olmakla birlikte kullanımı belirgin androjenik/anabolik etkilerle ilişkilidir. En yaygın yan etkileri kilo alımı, sıvı retansiyonu, memelerde atrofi, akne, yağlı cilt, sıcak basmaları ve hirsutizmdir. Bu yüzden oral yolla verilen danazol sıklıkla endometriozisle ilişkili ağrının medikal tedavisinde kullanılır ancak kullanımı özellikle uzun süreli tedavilerde düşük hasta uyumuna yol açan şiddetli yan etkiler nedeniyle büyük oranda sınırlanır. Danazolun apoptozisi indükleyerek ve DNA sentez inhibisyonu yaparak in vitro endometriotik dokularda direk etki ettiğinin ve absorbe edilebildiğinin gösterilmesi üzerine intrauterin veya vajinal lokal kullanım yolları araştırılmıştır. İlk çalışmalar uterin kaviteye uygulanan danazolun adenomyotik dokuya direk olarak geçişinin sağlandığını, bu nedenle serum ve çevre dokudaki konsantrasyonlarının oral alım sonrasına göre daha düşük düzeylerde olduğunu göstermiştir (15).



Adenomyozisli kadınlarda danazol içeren rahim içi araç kullanımının sadece dismenore ve hipermenorenin remisyonunda değil aletin çıkarılmasından sonra gebelik beklentisinde olan infertil hastalarda da iyi bir etkinliğinin olduğu gösterildi (15).

Prospektif bir çalışma danazolun sürekli (6 ay) rahim içi salınımının over kisti veya açıklanamayan infertilite nedeniyle yapılan laparoskopi sırasında tanı almış orta şiddette veya şiddetli endometriozisli olgularda ki disparoni, kronik pelvik ağrı ve dismenore üzerine etkili olduğunu gösterdi (16).

400 mg danazol içeren (Fuji Latex, Tokyo, Japan) rahim içi araç adet ilk 7 günü içinde lokal anestezi eşliğinde uterin kaviteye yerleştirildi ve herhangi bir ek tedavi uygulanmaksızın 6 ay süreyle yerinde tutuldu. Tedavinin ilk ayından sonra dismenore, disparoni ve pelvik ağrıda istatistiksel anlamlı azalma saptandı, 6 ay boyunca bu etkinlik devam etti (**Figür 32-2**). 2 olguda tedavinin ilk ayında ortaya çıkan tek lokal yan etki lekelenme idi. Bir olguda 2 ay sonra rahim içi araç yer değiştirmesi nedeniyle çıkarıldı ve yenisi takıldı. Bu sonuçlar gösteriyor ki intrauterin danazol kullanımı endometriozisle ilişkili tüm ağrılı semptomların ve adenomyozisle ilgili menorajinin kontrolünde efektif ve konservatif bir tedavi sağlamaktadır. Ancak bazı farmakokimyasal zorluklar araştırmaların devamına engel olmuştur.



**Şekil 32-2:** Kronik ağrılı kadınlarda danazol içeren RİA kullanımı ile tedavi öncesi ve 6 aylık takip sonrası analog ağrı skoru (16).

**Danazolun vajinal kullanımı**

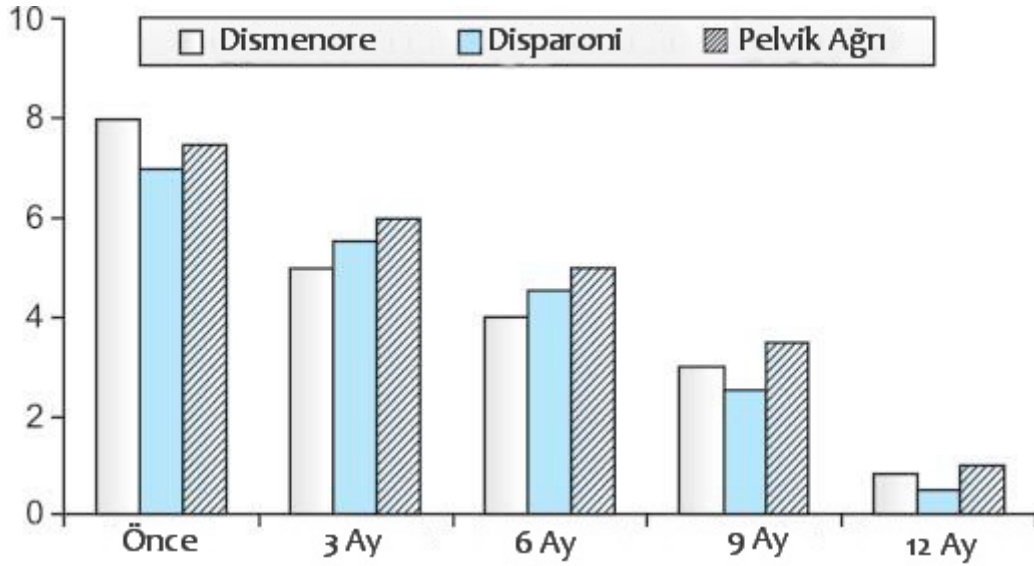
Endometriozisli kadınlarda vajinal danazol kullanımı umut verici sonuçlar göstermektedir. Endometriozis tedavisinde danazol vajinal yolla halka, jel veya kapsül şeklinde uygulanmaktadır.

Vajinal halka şeklinde kullanımında ilaç 1500 mg danazol içermektedir. Bu tedavi derin infiltran endometriozisin tedavisinde etkilidir, 3 ay içinde dismenore ve cul-de-sac daki hassasiyetin, 7.ayda ise endurasyon ve nodüleritenin kaybolduğu gözlenmiştir (17). Vajinal danazol halka tedavisi sırasında endometrial atrofi gözlenmedi ve derin infiltran endometriozisi olan 31 infertil hastanın 17'sinde, ovaryan endometriotik kisti olan 8 infertil kadının 2'sinde gebelik oluştu. Vajinal yolla danazol kullanımında serum danazol konsantrasyonunun neredeyse saptanamayacak kadar düşük düzeyde olması, ovulasyon ve gebelik oluşumunu ve genel yan etkilerin çok nadir gözlenmesini açıklamaktadır. Danazol vajinal mukozadan absorbe edilir ve difüzyon yoluyla derin infiltran endometriotik odaklara ulaşır (17).

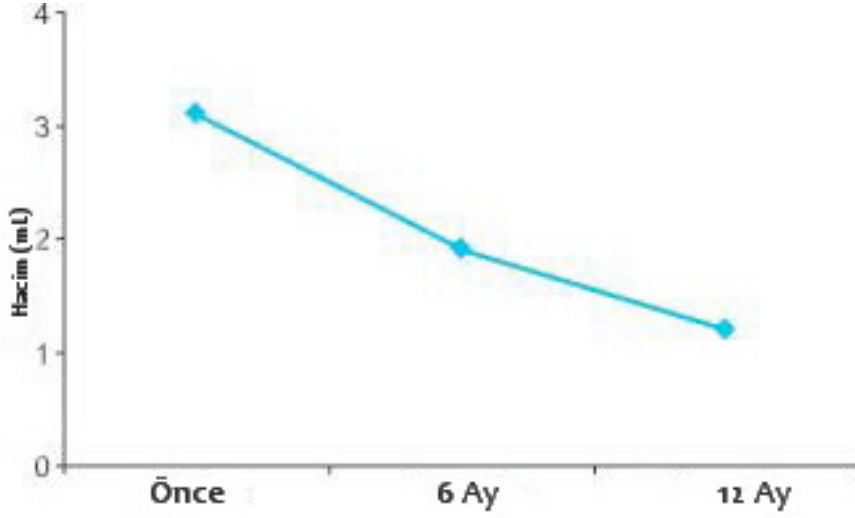
24 kadın üzerinde yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında 4 ay süresince danazol içeren jelin (100 mg/0.2 ml/gün) vajinal uygulaması endometriozise bağlı kronik pelvik ağrı ve dismenoreyi efektif olarak azalttı (18).

Bir başka çalışmada da 12 ay süreyle hastaların kendilerinin uyguladığı vajinal danazol tablet (200 mg/g) kullanımı değerlendirildi (19). Öncesinde bir laparoskopik cerrahi geçirmiş bu hastalar derin infiltran endometriozise bağlı rekürren şiddetli disparoni, dismenore ve kronik pelvik ağrı nedeniyle yönlendirilmişlerdi. Başlangıçta ve her 3 aylık tedavi sonrasında bir vizüel analog ağrı ölçeği kullanılarak değerlendirme yapıldı. Olgulara tedavi öncesi ve tedaviden 6 ve 12 ay sonra transvajinal ve transrektal ultrasonografi yapıldı.

Dismenore, disparoni ve pelvik ağrı 3 ay içinde anlamlı azalırken 12 aylık tedavi süresince devam eden bir etki ile tedaviden 6 ay sonra kayboldu (**Figür 32-3**). Ultrasonografi 6.ayın sonunda rektovajinal septumdaki nodüleritenin azaldığını gösterdi (**Figür 32-4**). Birkaç lokal vajinal yan etkiler dışında medikal tedavi metabolik ve trombofilik parametreleri etkilemedi.



**Şekil 32-3:** 12 aylık vajinal danazol tedavisi sırasında vizüel analog ölçeği ile değerlendirilen ağrı semptomları (19).



**Şekil 32-4:** Vajinal danazol tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında ultrasonografi ile değerlendirilen rektovajinal plakların hacmi (ortalama  $\pm$  SD) ( $p < 0.05$ ) (19).

Vajinal danazol tedavisinin rekürren derin infiltran endometriozisli kadınlarda çeşitli ağır semptomlarının giderilmesinde etkili bir medikal tedavi olduğu ve anlamlı yan etkiler gözlenmediğinden yeni bir cerrahi girişime alternatif olarak önerilebileceği belirtildi.

Vajinal danazol tedavisi oral danazol ve GnRH analog tedavisi ile karşılaştırıldığında avantajları şöyle sıralanabilir;

- i-derin infiltran endometriozisin yol açtığı dismenore ve şiddetli pelvik ağrı vajinal yolla çok daha kısa sürede ortadan kaybolur.
- ii-sistemik yan etkiler görülmez.
- iii-tedavisi sırasında gebelik oluşumu engellenmez.

Uterin adenomyozis ve ovarian endometriotik kistler üzerine vajinal danazol tedavisi henüz araştırma halindedir.

## Sonuç

Sonuç olarak, intrauterin veya vajinal yolla lokal danazol kullanımının adenomyozis ve derin endometriozisin yol açtığı dismenore, kronik pelvik ağrı ve dispareniyi konservatif ve etkili bir tedavisi olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber intrauterin levonorgestrel uygulaması endometriozisin uzun süreli tedavisinde artmış hasta uyumu ve sınırlı yan etkilerle iyi bir etkinlik göstermiştir. Üstelik, buna ek olarak hipoöstrojenizme yol açmaması Lng-RİA'yı gebelik istemeyen endometriozise bağlı kronik pelvik ağrılı kadınlarda tercih edilen bir tedavi haline getirmiştir.

## Kaynaklar

1. Salmi A, Pakarinen P, Peltola AM, et al. The effect of intrauterine levonorgestrel use on the expression of C-Jun, oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 1110-15.
2. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19: 179-84.
3. 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 followup. *Hum Reprod* 2005; 20: 789-93.
4. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993-98.
5. Vercellini P, Aimi G, Panazza S, et al. A levonorgestrel-releasing intrauterine system for the treatment of dysmenorrhoea associated with endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 1999; 72: 505-08.
6. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel-releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305-09.
7. Shulman LP, Nelson AL, Darney PD. Recent developments in hormone delivery system. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 39-48.
8. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E. The role of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of symptomatic endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 359-65.
9. Ford J, English J, Miles WA, et al. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2004; 111: 353-56.
10. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, et al. Use of levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485-88.
11. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001; 16: 2103-08.
12. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, et al. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 179-89.
13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Guidelines n. XX, 2005. The investigation and management of endometriosis.
14. Selak V, Farquhar C, Prentice A, et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD000068.
15. Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, et al. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertil Steril* 2000; 74: 412-13.
16. Cobellis L, Razzi S, Fava A, et al. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 82: 239-40.
17. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, et al. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1952-56.
18. Janicki TI, Dmowsky WP. Intravaginal danazol significantly reduces chronic pelvic pain in women with endometriosis. Supplement to the Journal of the Society for Gynecologic Investigation (SGI) 2004 Annual Meeting, abs n. 266.
19. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 789-94.
20. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine devices and intrauterine systems. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 197-208.

## **KISIM 8**

# **GELECEK**

# Bölüm 33

## Yakın Zamanda Piyasaya Sunulabilecek Yeni İlaçlar

Çeviri: Koray Elter

### GİRİŞ

Önceki bölümlerde, endometriozisin asemptomatik bir tablodan (genellikle sadece infertilite araştırması sırasında saptanır) ciddi ağrıya varan geniş bir semptom spektrumuna sahip, çok sık rastlanan bir hastalık olduğunu belirtmiştik. Endometriozis, endometrium dokusunun periton boşluğunda, ektopik olarak, östrojene duyarlı büyümesi ile karakterizedir. Periton boşluğundaki her organ potansiyel bir hedef olabilmekte ise de, sıklıkla yerleştiği yerler periton yüzeyi ve overlerdir. Bazen, akciğerler veya çok nadiren kollar ve beyin gibi daha uzak dokulara da yerleştiği gösterilmiştir. Fizyopatolojik etkilerinin sonucu, endometriozis, tipik olarak dışı vuran belirti ve bulgulara sahiptir ve bu itibarla sıklıkla, lezyonun yerine ve/veya şiddetine göre değişen ağrı ile karakterize olmakla birlikte aynı zamanda sık rastlanan bir infertilite sebebidir. Yakın zamana kadar, teşhiste faydalı olabilecek güçlü biyolojik belirteçlerin olmayışı, laparoskopiyi doğru teşhis için kullanılabilecek tek araç olarak bırakmış ve bu durum da, tedavide “kara kutu” yaklaşımının yaygınlaşmasını sağlarken yeni tedavi şekillerinin geliştirilmesine engel olmuştur.

Önceki bölümlerde gördüğümüz gibi, halen, bu hastalıkta uygulanabilecek çok çeşitli tedaviler bulunmaktadır ve bunlar temelde 3 başlık altında toplanabilir; cerrahi, ağrı tedavisi ve hormonal tedaviler. Laparoskopi yoluyla uygulanabilecek bir cerrahi yaklaşımın hem tanısal hem de terapötik değeri vardır. Günümüzde endometriozis sık rastlanan bir infertilite sebebidir ve güncel tedavi yaklaşımında cerrahinin hala önemli bir rolü vardır. Gebelik isteği olan kadınlarda, cerrahi, gebeliği engelleyen hormonal tedavilerden bağımsız olduğu için, iyi bir tedavi seçeneğidir. Terapötik cerrahi çoğu zaman kısa vadeli bir çözümdür ve takibinde, bu olguların %36'sında mükerrer cerrahi ihtiyacı doğmaktadır. Bu nedenle cerrahi tedavi sıklıkla endokrin tedaviyle kombine kullanılmaktadır. Son olarak, histerektomilerin önemli bir kısmına endometriozis sebep olmaktadır. Bu tedavi şekli, son derece invaziv ve ağır bir yaklaşımdır ve bu nedenle de, yeni tedavi şekillerini önererek, uzak durmaya çabalamamız gereken bir durumdur.

Son 20 yılda, endometriozisde uygulanan medikal tedavi yöntemlerinde çok az değişiklik olmuştur. Mevcut güncel tedavilerin çoğu, ağrıyı azaltmak gibi, semptomatik rahatlamaya yönelik fayda sağlarken, ilaç sektörü, primer endikasyonu endometriozis olan ilaç geliştirmeyi gözardı etmiştir. Ağrıyı azaltmanın gerçekten de önemli olduğu aşikar olmasına rağmen, fertilitate, o anda hasta için önemli olmasa da, hasarın telafi edilemeyecek noktaya gelmeden önlenmesi de bir öncelik olmalıdır. Buna ek olarak, çoğu tedavi, östrojene bağımlı endometrium gelişimini bloke

ederek hastalığın ilerlemesini engellemeye yöneliktir, ki zaten bu doku östrojene aşırı duyarlıdır. Hastalığın ilerlemesini hedefleyen güncel medikal tedavilerin tümü, etki mekanizması olarak endokrin yollardan istifade etmektedir ve aslında çoğu, onkolojik endikasyonları için kullanıma sunulmuşken endometriozisde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların hormonlarda yaptığı değişiklikler, total yoksunluğa kadar varabilen geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilmekte, ki bu da sevimsiz yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu tip tedavilerin çoğunluğu çocuk isteği ile bağdaşmaz, ve bazen de, kalıcı olmayan erken menopoza sebep olabilir.

Medikal tedaviye günümüzdeki yaklaşımın bir nedeni, uzun zamandır kabul gören, hastalığın retrograd menstruasyon (RM) sonucu geliştiği dogmasıdır. RM'un, yani endometrial dokunun menstruasyon sırasında tubalardan periton boşluğuna geçerek endometriozise sebep olduğu tezi 1927 yılında Sampson tarafından ortaya atılmıştır.<sup>1</sup> Bu fikir kısmen doğrudur da, yıllar boyunca, endometriozisin oluşumunda, mekanik bir etkiden çok anatomik sebeplerin rol oynadığı fikrini oluşturmuştur. Sonuçta, endometriozise eğilimi olan hastaların dokuları arası fark olmadığı da düşünüldüğünden, adetleri kesilmeden tedavi olamayacakları fikri genel kabul görmüştür. Ancak, yakın geçmişte, kadınların %90'ında RM'un olduğu gözlenmiştir.<sup>2</sup> Bu yüksek RM insidansı, hastalıklı olguları normal kadınlardan ayıran özelliğin, endometrial dokunun peritona geçişinin olmadığı fikrini desteklemektedir. Endometriozisin, endometrial doku kaynağı olarak RM pasajına bağımlı olduğu şüphe götürmezken, bu dokunun agresif büyümesi, yaşaması ve semptomatik hale gelmesi için ek bazı faktörler gereklidir. Dolayısıyla, RM insidansı ile endometriozis arasındaki çelişki, büyüme faktörlerindeki artışın veya apoptotik sinyallerde azalmanın bu hastalıkta rol oynadığını göstermektedir. Güncel kanıt endometriozisin fizyopatolojisinde, lökositleri ve özellikle de makrofajları içeren güçlü bir enflamatuvar / bağışıklık unsurunun rol oynadığını göstermektedir. Bu gözlemlere ek olarak, gerek lokal gerekse de dolaşımdaki kemokinlerdeki artış da söz konusudur. Bağışıklık sisteminin, RM'a verdiği cevapta farklılıklar gözükmektedir; endometriozisi olmayan kadınlarda bağışıklık sistemi periton boşluğundaki endometrial dokuyu tamamen yok edebilirken, endometriozisi olan olgularda yoğun bir immun cevap oluşmakta, ancak ektopik endometrial doku yok edilememektedir. Buna ek olarak, bazı araştırmacılar, endometriozisin, anatomik olarak endometriozis ile ilişkisi olmayan, fakat bunun yanında bağışıklık sistemi bozuklukları ile karakterize, bazı hastalıklarla beraberlik gösterdiğini gözlemişlerdir.<sup>3</sup> RM'dan endometriozise ilerlemeyi, ağır hormonal tedavilere gerek duymadan engelleyebilecek muhtemel moleküler hedefler bilinmesine rağmen, doku implantlarının büyüme ve sebat etmesini açıklayacak cevaplar hala tam bilinmemektedir. Endometriozisin tedavisi araştırma-geliştirme açısından ihmal edilmiştir ve endometrial hücrelerin uterus dışında sebat etmesini önleyecek yeni tedavilerin geliştirilmesine net bir ihtiyaç vardır.

## **Günümüzde geliştirilmekte olan tedaviler**

### **İlaç geliştirme**

Bu bölümün esas odak noktası endometriozisdeki yeni hedeflerdir. Ancak, geliştirilmiş olan güncel tedavilerin çoğu, özellikle de GnRH analogları, anti-anjiogenez (VEGF) ve aromataz inhibitörleri, önceki bölümlerde derinlemesine tartışılmıştır. Önceki bölümlerde içerikle örtüşmemesi için, bu bölümde aynı konulardan bahsedilmeyecek, bunun yerine fizyopatolojideki daha erken hedeflerin üzerinde durulacaktır. Buna bir istisna GnRH analogları konusudur, ki bu konuya da, örnek olsun diye değinilecektir.

İlaç geliştirme, hiç de şaşılacak bir şekilde, maliyet ve risk ile yönetilir; buna bağlı olarak, ilaçlarla ilgili çalışmalar, daha önce kullanılmış olan biyokimyasal yolların ve hedeflerin araştırılması üzerine kurulmuştur. GnRH analoglarının durumu, aşağıdaki tartışmadan da anlaşılacağı üzere, bu durum için iyi bir örnek teşkil etmektedir. Yeni hedeflerin ve sonucunda başarılı tedavi projelerinin geliştirilebilmesi, sadece ilacın faydalı olup olmayacağına değil, aynı zamanda, satışının, Ar-Ge ve üretim maliyetlerini karşılayıp karşılamayacağına da bağlıdır. İlaç geliştirmenin ortalama maliyetinin, klinik aşamada başarısız olan çok sayıda proje (projelerin



%20'sinden fazlası) de dahil edildiğinde, bir milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir.<sup>4,5</sup> Endüstrinin, uğraştığı hedefler konusunda muhafazakar olması şaşırtıcı değildir. İlaç denemelerinin çoğu ya faydalı olmadıklarından ya da toksik olduğundan dolayı başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. İlaç geliştirmenin son aşamalarındaki klinik denemeler için yapılan yatırımın çoğu büyük bir risk altındadır. Bu nedendir ki, denenmiş, mevcut metabolik yolların kullanılması ve mevcut ilaçların geliştirilmesi ilk planda denenmektedir.

## **GnRH Analogları**

Endometrial dokunun, östrojenin kontrolü altındaki gelişiminin net olarak bilinmesi, bu steroid etkileşiminin, halen daha, endometriozis tedavisinde esas hedef olmasını sağlamaktadır. Ablasyon, ne şekilde olursa olsun, yan etkilerinden dolayı tatminkar sonuçlar vermemektedir. Ancak, menopoz ve/veya infertilite gibi olumsuz etkilere mal olsa da, semptomlarda ciddi bir azalmanın olduğu da bir gerçektir. Belki de, ablasyon tedavisinde bir ara formül bulunabilir; ilaç profili geliştirilebilir ve bu tedavilerin diğer kontrendikasyonları ortadan kaldırılabilir.

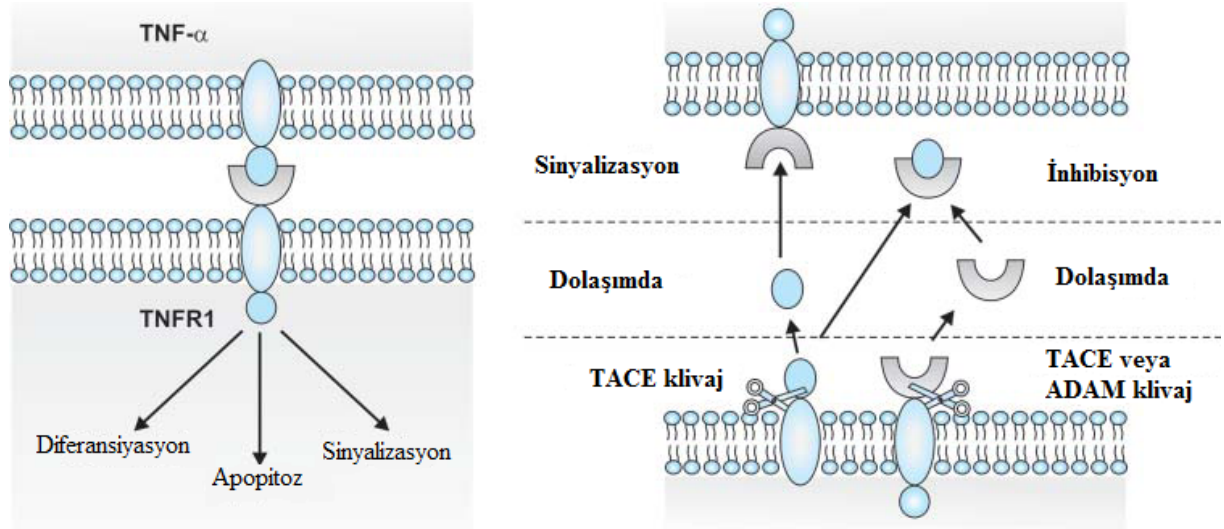
Endokrin tedavi, endometrium gelişimini bloke etmekte, bazen de lezyon büyüklüklerini azaltmada, oldukça etkindir. Ancak, etkileri endometriyal doku ile sınırlı değildir. Bu kitabın başka bir bölümünde tartışılmış olsa da, halen daha ilaç geliştirmede rolü olan GnRH analoglarının kullanımından bahsetmek önemlidir. GnRH analogları, hipofiz üzerine direk etki ederek gonadotropinlerin günlük-ritmik salınımını bloke etmektedir. Sonuç olarak, analoglar erken menopoza benzer bir şekilde, tam bir ablasyona ve neticede de ateş basması, şişkinlik, yağ dağılımının değişmesi ve infertiliteye sebep olmaktadır. Günümüzde endometriozisde ruhsatlı olarak kullanılan peptidler, Goserelin ve Löprolid, GnRH reseptör (GnRHR) agonistlerine örnektir. Agonistlerin, ilk önce hipofiz reseptörlerini desensitize ederek ve daha sonra da, ilacın kullanımına devam edilmesiyle, geri-bildirim olmaması sonucu reseptör sayısını azaltarak ("down-regulasyon") etki gösterdikleri anlaşılmaktadır. Agonistlerin bu amaçla kullanımının olumsuz yanı, başlangıç safhasında oluşan uyarıcı ("flare-up") etki sonucu gonadotropin salınımındaki artış ve buna bağlı olarak büyümede artışın gözlenmesidir. Agonist tedavisinin, GnRHR sayısında azalmaya ("down-regulasyon") ve sonucunda da steroid üretiminde azalmaya sebep olabilmesi için birkaç gün süre geçmelidir. Tedavinin sona ermesiyle de, tedavi ile inhibe edilen biyokimyasal süreçlerin eski haline gelmesi zaman almaktadır. Son yıllarda, setoreliks ve degareliks gibi yeni bazı GnRHR antagonistleri geliştirilmiştir.<sup>6</sup> Antagonistlerin, agonistlere göre avantajı, antagonistlerin tatbikini takiben, gonadotropin salınımında, agonistlerde görülen ilk aşamadaki uyarıcı etki olmadan, hızla gelişen azalmaya, neticesinde de endometrial lezyon büyüklüğünde hızlı bir küçülmeye ve ağrı da hızlı bir azalmaya sebep olmasıdır. Bu tedavi, aynı zamanda, agonistlere göre, reseptörler yok olmadığından dolayı, daha hızlı geriye dönüşüm özelliğine sahiptir. Agonistlerden farklı olarak, GnRH reseptör antagonistleri doz şema ve tedavi protokolleri açısından değişik seçenekler sunabilme imkanına sahiptir. Olumlu tedavi edici etkilerini gösterebilmesi için yüksek dozlarda kullanımı gereken ve reseptör desensitizasyonu yapan bu agonist analoglar ucuz olmasına rağmen esnek kullanım imkanı sunmamaktadır. İlk kullanılan antagonistlerde, yapılarının insana yabancı özelliklerinden dolayı, histamin salınımına bağlı yan etkiler gözlemlendi. Ancak, bu sorunlar son geliştirilen antagonistlerde ortadan kaldırıldı. Hem agonistlerin hem de antagonistlerin ortak bir olumsuz yanı yapılarının peptid olmasından dolayı uygulama şekillerinin parenteral olmasıdır.

## **Lezyonun Yaşamasını ve Büyümesini Sağlayan Faktör Hedefleri**

### ***Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa (TNF- $\alpha$ )***

Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa (TNF- $\alpha$ ) enflamatuar cevabın gelişiminde, hem kanda dolaşan, hem de yüzeysel bir faktör olarak bulunabilen önemli bir anahtar ajandır (Şekil 33-1). İki adet TNF- $\alpha$  reseptörü bulunmaktadır; TNF- $\alpha$  tip I (TNFR1) ve TNF- $\alpha$  tip II (TNFR2), birincisinin intraselüler inaktif bir parçası var iken, ikincisinin fonksiyonunu anlayabilmek zordur. İki reseptör farklı şekillerde ekspresyonda olmakta, ve bu da, duruma bağlı hücre büyümesi, ölümü, migrasyonu

ve diferensiasyonuna sebep olmaktadır.<sup>7</sup> Günümüzde, hastalığın gelişiminde, bağışıklık sisteminin rolüne ilginin artmasıyla, TNF- $\alpha$ , endometriozis tedavisi için önemli, alternatif bir hedef haline gelmiştir. Esas olarak makrofajlar tarafından üretilen TNF- $\alpha$ 'nın yerel ekspresyonu endometriozisde artmıştır ve böylece, hem enflamatuvar cevapta hem de IL-1, IL-6 ve gama interferon gibi sitokinlerin artan ekspresyonlarında rol oynadığı bilinmektedir. TNF- $\alpha$ 'nın, MMP-1 ve MMP-3 ekspresyonlarını arttırarak, endometrial invazyon gelişiminde de rol oynadığı bildirilmiştir. Endometriozisde yüksek düzeylerde bulunan TNF- $\alpha$ 'nın, sperm yaşamı üzerine olumsuz etkileri olduğu da gösterildiğinden, fertiliteye direk etkileri olması muhtemeldir. Bazı çalışmalarda, TNF blokerlerinin etkileri araştırılmıştır, ancak sonuçları karışıktır.<sup>8,9</sup> Değişik blokerlerin denendiği bu çalışmalarda, en ciddi yan etki olarak sepsis ve akciğer enfeksiyonlarının şiddetinde artış saptanmıştır. TNF- $\alpha$ 'yı hedefleyen ve halen araştırılmakta olan ajanlardan birkaçı; Onecept, çözünebilir rekombinant TNFR1 reseptörü; Etancept, TNF- $\alpha$  blokleri; rekombinant TNFRII reseptörü ile insan IgG1'in Fc parçasının kombinasyonu; ve insan IgG1 Fc parçaları ile kombine insanlaştırılmış fare anti-TNF antikoru Infliximab olarak sayılabilir.<sup>10</sup>

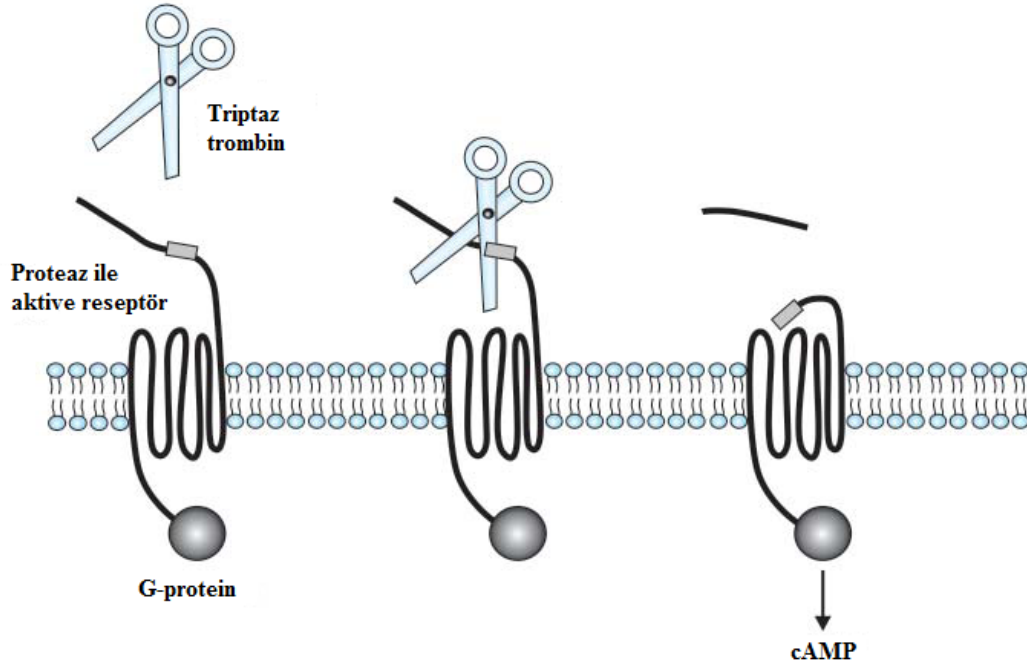


**ŞEKİL 33-1:** TNF- $\alpha$  sinyalizasyonu (A) Yüzeğe bağlı TNF- $\alpha$  ve TNFR ile hücre temas-aracılı sinyalizasyon. (B) TNF- $\alpha$  ekstrasellüler domainin TACE tarafından klivajı ile dolaşımda TNF- $\alpha$  ve periferal aktivite oluşur. TNFR reseptörünün TACE veya bir başka ADAMs ile klivajı da dolaşımdaki TNF- $\alpha$ 'nın çözünür endojen inhibitörüne yol açar.

TNF bloker tedavisinin, erken evrede lezyonların sayı ve büyüklüklerinde bir azalmaya ve hastalık şiddetinin azalmasına sebep olduğu gözükmekte ise de, ileri evre olgularda faydasının olmadığı anlaşılmaktadır. GnRH analoglarında olduğu gibi monoklonal antikorlarda da, bu potansiyel ilaçların popüler olmasını engelleyebilecek, stabilite ve uygulama şekli ile ilgili sorunlar vardır. Bu tedavi şekli ile potansiyel risk faktörleri de çalışmalarda gözlenmiştir. Babun ve maymunlardaki testler, bu tedavinin bağışıklık sistemini baskılayabileceğini ve böylece de pnömoni insidansında artışa sebep olabileceğini göstermiştir. Hayvan çalışmalarından çıkan diğer bir kuvvetli gözlem de TNF blokerlerin şiddetli kalp ve karaciğer etkilerinin olabileceğidir. Hepsi beraber değerlendirildiğinde bu tedavilerin araştırma-geliştirme açısından daha zamana ihtiyacı vardır.

### **Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa Dönüştürücü (“Converting”) Enzim (TACE)**

Endometriozisdeki TNF- $\alpha$  yolunu hedef almanın bir diğer yolu da, aynı zamanda bir şedaz (“sheddase”) ve **A Disintegrin And Metalloproteinase** (ADAM) protein ailesinin bir üyesi olan Tümör Nekrotizan Faktör - Alfa Dönüştürücü (“Converting”) Enzimini (TACE, ADAM-17) inhibe etmek olabilir. TACE, selektif bir şekilde, TNF- $\alpha$ 'yı hücre yüzeyinden ayırarak serbest dolaşan bir forma dönüşmesini sağlar. TACE aynı zamanda TNF- $\alpha$  yüzeysel reseptörleri, TNFR1 ve TNFR2'yi de ayırabilir ve bu ayrılan reseptörler dolaşımdaki TNF- $\alpha$ 'nın endojen inhibitörleri olarak fonksiyon gösterirler (Şekil 33-2). TNF- $\alpha$ 'nın klivajından farklı olarak reseptörlerin klivajı TACE enzimine özel değildir.<sup>7</sup> Endometriozisdeki artmış fonksiyonuna sebep olarak, artmış TACE ekspresyonu gösterilmiştir.<sup>11</sup> Ancak, TACE inhibitörlerinin kullanılabilmesi bu hedef, sınırlı sayıda olguda gözlenmiştir ve ne yazık ki, bu basamağın endometriozis gelişimindeki patolojik rolünü destekleyecek temel kanıt yoktur. Endometriozisde, TACE enzimini hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi için süren bir çalışmanın olmadığını sanmaktayız. TNF biyokimyasal yolunun şartlara göre değişen işleyişinden dolayı, bu tedavi yönteminin yan etkiler açısından, TNF- $\alpha$  blokerlerine göre gelişime daha açık olduğu ve büyüme faktörlerini içeren yolları kesip apoptotik yolları açık tutabileceği gözükmektedir. TACE enziminin hedef olarak kullanılmasında önemli olabilecek diğer bir fonksiyonu da MUC1'in klivajında oynadığı roldür. Yüzeğe bağlı musinler, lubrikasyonda, doku hidrasyonunda, ve en önemlisi de, enzimlere ve mikroplara karşı direnç gelişmesinde önemli rol oynadıkları üreme dokularında, özellikle de uterusda, fazla miktarlarda bulunmaktadır. Geliştirilebilecek herhangi bir TACE inhibitör tedavisinin şu anda araştırılmakta olan diğer TNF- $\alpha$  biyokimyasal yoluna yönelik tedavilere göre kesin bir avantajı bu grupta ileride bir oral tedaviyi geliştirebilecek küçük molekül ilaçların varlığıdır.



**ŞEKİL 33-2:** Trombin veya mast hücre triptaz ile PARs aktive olur. N-terminus domaininin klivajı, self-aktivasyon domaininin ortaya çıkmasına ve bunu takiben de sinyalizasyona neden olur.

## **Telomeraz**

Telomeraz, immunohistokimya ile ekspresyonunun ektopik endometrial dokuda gösterilmesi ile, yakın zamanda endometriozis tedavisi için hedef olarak önerilmiştir. Bu ekspresyonun, endometriozis olgularındaki RM lezyonlarının artmış survilerinden ve proliferasyonundan özellikle sorumlu olduğu öne sürülmüştür.<sup>12</sup> Telomerazın direk inhibisyonunun, toksik etkilerinden dolayı, endometrioziste faydalı olabileceği düşünülmemekteyse de, lezyona yönelik tedavi ile telomeraz ekspresyonunun selektif olarak azaltılması mümkün olabilir.

## **Siklooksijenaz-2 (COX-2)**

Endometriozisin önemli bir özelliği ağrıdır ve bu nedenden nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID) ilk basamak tedaviyi oluştururlar. Endometriozis insidansının %10 gibi bir yüksek oranda olduğu düşünülürse, bu NSAID tedavisinin kendi kendini sınırlamış olması muhtemeldir. Asetilsalisilik asit, endometasin, ibuprofen gibi jenerik, kombine siklooksijenaz (COX) 1 ve 2 inhibitörleri, ağrı kesici ve NSAID fonksiyonlarından dolayı daha önceleri güncel tedavi olarak sunulmuşlardır. Ancak, selektif COX-2 antagonistleri de endometriozis araştırmalarının bir alanını oluşturmaktadır.<sup>10</sup> Günümüzde saptanmış olan iki farklı COX enziminin biyolojik dağılımları farklıdır; COX-1'in yapıcı olduğuna ve prostaglandinlerin bazal düzeylerinden sorumlu olduğuna inanılırken, COX-2'nin indüklenebilir olduğu ve prostaglandinlerin etkilerinin çoğunu düzenlediği bilinmektedir. Prostaglandinlerin lokal etkileri, enflamasyon, trombosit agregasyonu, damarlarda dilatasyon ve konstriksiyon ve hücre proliferasyonudur. Yeni araştırmalarda, lezyonlarda siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun, ve beraberinde periton makrofajlarının arttığı gösterilmiştir. COX-2, prostaglandinlerin, ve özellikle de endometrial dokunun yaşaması için gerekli olan prostaglandin E2'nin (PGE2) oluşumundan sorumludur. COX-2 ekspresyonunun düzenlenmesi östrojen etkisi altındadır. Bu da, endometrioziste, PGE2'nin aromataz ekspresyonunu ve bu vesileyle de östrojen üretimini artırdığı, bir pozitif geribildirim oluşumuna sebep olmaktadır. Bu nedenle ki, bu biyokimyasal yolu bozmak için, COX-2 inhibitörleri olan Nimesulid ve Valdekoksib RO-346 ve aromataz inhibitörü olan Anastrozol gibi birkaç ilaç çalışılmaktadır. Bugüne kadar endometriozis geliştirilen hayvan modellerinde COX-2 inhibitörleri için karmaşık sonuçlar elde edilmiştir.<sup>13,14</sup> Ne yazık ki, COX-2 inhibitörlerinin kronik kullanımı ile ilgili, son çalışmalarda, inme ve kalp krizi prevalanslarını artırabileceği gözlenmiştir. Bu tedaviye yaklaşımda, gözlenen bu yan etkileri tabii ki düşünmemiz gerekirken, bunların, bu endikasyon için düşünülen diğer tedavilerden daha az bir risk olma ihtimalinin de kuvvetli olduğunu düşünmemiz gerekir.

## **Relaksin**

Relaksin peptidinin fonksiyonu ilk defa 1926 yılında Frederick Hisaw tarafından tanımlanmıştır. Birkaç üyeden oluşan bu peptid ailesi ile ilgili gelişmelerin yavaş seyretmesindeki sebep bu peptidleri bağlayan reseptörlerin ortaya çıkarılmasında yaşanmış olan problemlerdir; LGR7 ve LGR8 reseptörleri ile eşleştirilmeleri 2002 yılında gerçekleştirilebilmiştir. Reseptörlerin ortaya çıkarılmasının gecikmesine sebep olan bir problem, peptidin insuline benzer yapısıdır. Sonunda, insülin reseptörü gibi tek birimden oluşarak yayılan bir reseptör yerine, 7 transmembran GPCR (G protein eşli reseptör) yapıda bir reseptör olduğu anlaşılmıştır.

Menstrual siklustaki sekretuar fazda H2 relaksin reseptörü LGR7 ekspresyonu artmaktadır. Relaksin peptidi H2, gebelikte lokal immun cevabın azalmasından ve VEGF reseptörlerinin endometrial ekspresyonunu artırarak plasental implantasyonu kolay kabul eden bir oluşumdan, ve dolayısıyla da, stabilite artışından sorumludur.<sup>15</sup> Birkaç şirket, küçük bir LGR7 agonist molekülü geliştirmeye çalışmışlarsa da, muhtemelen, reseptörlerinin FSH reseptörüne benzerliğinden dolayı halen başarı sağlanamamıştır. Ancak, antagonistlerin geliştirilmesi daha kolaydır ve bu nedenle de gelecekteki hedefin bu olması muhtemeldir.<sup>16</sup>

### **Serotonerjik Modölatörler**

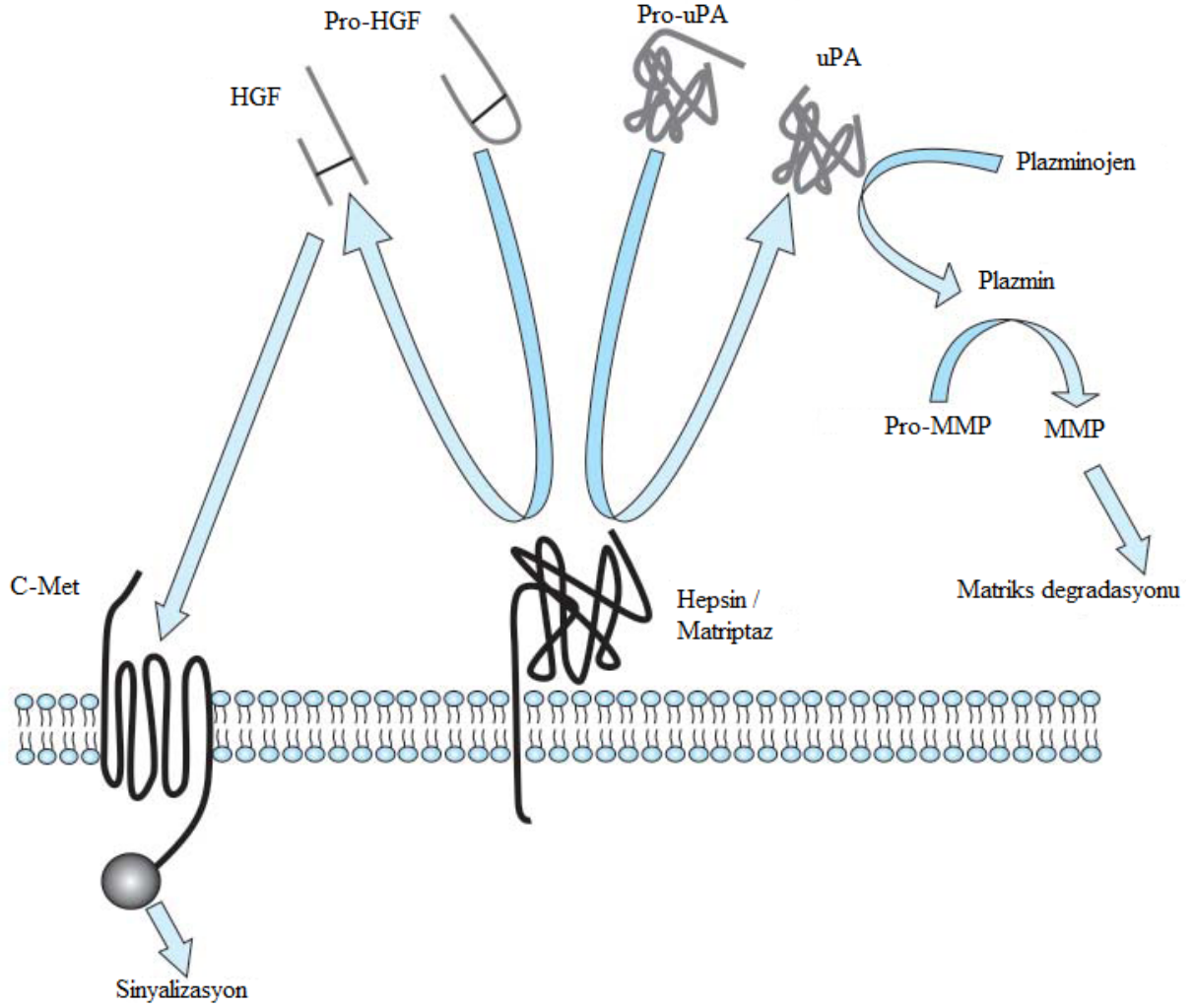
Melatonin, epifizde üretilir ve yağ peroksidasyonunun durdurulmasına ve MMP-9 aktivite ve ekspresyonunun zamana bağımlı bir şekilde azalmasına sebep olur. Daha önce sıçanlarda gösterilen sonuçların benzerleri fare modelinde de elde edilmiş ve melatonin uygulaması ile peritonda endometriozis gelişimine karşı bir direncin geliştiği ve mevcut lezyonların da gerilediği gözlenmiştir.<sup>17</sup> Büyük bir olasılıkla bu etkinin nedeni, FSH'nin günlük ritmik salınımının engellenmesi, ve neticesinde östradiol salınımının azalmasıdır.

### **Peroksizom Proliferatör-aktive Reseptörler (PPAR)**

Periton makrofajlarının, peroksizom proliferatör-aktive reseptörlerini (PPAR), özellikle de PPAR- $\alpha$  ve PPAR- $\gamma$ 'yı, eksprese ettiği gösterilmiştir. Endometrial hücre kültürlerinde, PPAR- $\gamma$ 'ya bağlanan moleküllere cevap olarak IL-6, IL-8 ve koloni stimulan faktör-1 (CSF-1) ekspresyonlarının arttığı gözlenmiştir.<sup>18</sup> PPAR'ine bağlanan Rosiglitazonun, muhtemelen VEGF'yi azaltarak anjiyogenez azalttığı gösterilmiştir. Rosiglitazonun, endometriozis lezyon oluşumunu azalttığı ve oluşmuş lezyonları da küçülttüğü gösterilmiştir.<sup>19</sup> Rosiglitazonun babunlarda menstruasyon siklusunu olumsuz etkilemeden endometriozisi geriletmediği, farelerde de fertilitede bir azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir. Fertiliteye olumsuz etkisinin olmaması bu tedavinin diğer hormonal tedavilere göre önemli bir avantajıdır.

### **Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)**

Metastazlardaki fonksiyonuna bağlı olarak aynı zamanda yayılma ("scatter") faktörü (SF) olarak da bilinen Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), tirozin kinaz (TK) reseptör ailesine ait olan c-Met reseptörüne bağlanır (Şekil 33-3). HGF, mezankimal hücreler tarafından, inaktif uzun bir form olarak üretilir ve bu formun klivajı ile birbirlerine tek disülfid bağı ile bağlı olan alfa ve beta zincirleri oluşur. Organ rejenerasyonundaki fizyolojik fonksiyonuna ek olarak, HGF epitel hücrelerinin çoğuna direkt etki eder. HGF'nin, onun popüler bir onkolojik hedef gelmesine de sebep olan, hücre büyümesi, yaşamı, anjiyogenez, invazyon ve metastaz gibi, birçok hücre fenotipik değişikliği etkilediği bilinmektedir. Endometriozis lezyonlarının yakınındaki stromada artmış bir HGF immün reaktivitesi bulunduğu gösterilmiştir.<sup>20</sup> Endometriozisde, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'ya cevap olarak HGF salınımının da olduğu gösterilmiştir, ve endometriozis olgularından elde edilen makrofajlar, kontrol grubu kadınlarından elde edilenlerle karşılaştırıldığında, östradiol cevap olarak anlamlı olarak daha fazla HGF üretmektedirler. Halen, onkolojik endikasyonlarda bazı ikinci jenerasyon selektif c-Met antagonistlerinin klinik deneyleri sürmektedir. HGF, gelecekte endometriozis için muhtemel bir hedef olsa da, TK reseptör ailesinin büyüklüğü, selektiviteyi önemli bir sorun olarak ortaya çıkarmaktadır.



**ŞEKİL 33-3:** Hepsin veya matriptaz HGF sinyalizasyonunun lokal aktivasyonuna neden olabilir. MMP'leri aktive etmek için hepsin, aynı zamanda uPA ve plazmin yolu üzerinden de etki edebilir, ki bu da, lokal matriks degradasyonu ile sonuçlanır.

### Proteaz Hedefler

#### **Matriks Metalloproteinazlar (MMP)**

Endometriozis, şiddetli invazyon potansiyeli olan bir patolojidir, ve bunu destekleyecek şekilde, artmış lokal MMP, özellikle de MMP-2 (jelatinaz A), MMP-3 (stromlisin) ve MMP-9 (jelatinaz B) ekspresyonu ile beraber seyredir.<sup>21</sup> Son zamanlarda, derin infiltran tip endometriozisi bulunan Çin'in kuzeyinden olan kadınlarda, MMP-2'de, promotir polimorfizmi bulunduğu gösterilmiştir. Yüzeysel endometriozis ile MMP-12 (makrofaj elastaz) ve MMP-13 (interstisyel kolejenaz-3) arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir ( $P = 0.004$ ). MMP-12 ve MMP-13 ile derin endometriozis arasında bir ilişkinin gösterilememiş olması ilginçtir ki bu da, bu polimorfizmlerin nedensel bir etkiden çok, hastalığı sınırlamada rol oynadığını göstermektedir.<sup>22</sup> MMP inhibitörlerinin bu hastalıkta kullanımı ile ilgili sorun, test edildikleri diğer endikasyonlardaki ile aynıdır. MMP'lar, patolojik mekanizmada son basamakta bulunmakla birlikte, zannedildiği derecede substrata özgün değildir. Diğer endikasyonlar için yapılan çalışmalarda, hem modellerde hem de klinikte, diğer MMP ailesi üyelerinin ekspresyon veya aktivitesinin arttığı ve/veya endojen inhibitörlerin azaldığı ve bu şekilde de ilacın etkisinin dengelendiği gözlenmiştir. Geniş spektrumlu inhibitörlerin toksisiteyi bu endikasyonda kullanımı sınırlayabilir. Bu ilaçların,

aynı zamanda, ne enflamasyonu ne de serin proteaz ve büyüme faktörüne bağlı doku morfolojisindeki değişiklikleri azaltabilme etkileri bulunmamaktadır.

### ***Triptaz***

Bir serin proteazı olan triptaz, mast hücrelerinde çok miktarda bulunmaktadır ve bu nedenle de, hücre belirteci olarak kullanılmaktadır. Triptazın, protein aktive reseptör-2 (PAR-2)'nin klivajında rol oynadığı gösterilmiştir. PAR reseptörleri, ligandının bağlanması ile prepeptid bölümünün selektif klivajı sonrasında kendi kendini aktive eden, G protein eşlenmiş bir reseptör (GPCR) ailesidir (Şekil 33-3). Triptazın, PAR-2'ni klivajı sonrasında endometrial stromadan IL-6 ve IL-8 salınımına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>23</sup> Endometriozis bölgelerinde mast hücre sayıları artmakta, ve aktive ve degranüle mast hücre sayıları, derin infiltran lezyonlarda yüksek korelasyon göstermektedirler.<sup>24</sup> Hem PAR-1 hem de PAR-2 reseptörleri, ağrı ve enflamasyondaki fonksiyonlarından dolayı, ki PAR-1'nin klivajı trombin ile gerçekleşebilir, endometriozis tedavisinde gelecekteki muhtemel hedefler olarak gösterilmektedir.<sup>25</sup> GPCR'lar gibi PAR reseptörleri de tedavide iyi birer hedef olabilir.

### ***Hepsin ve Matriptaz***

MMP hedeflerinde araştırılan biyolojik yollardan farklı olarak, bu serin proteazlar, bu hastalığın ilerlemesinde rol oynayan ve daha aşikar olarak terse giden yolların, aktif olarak hedef alınmasında kullanılabilirler. Bu yollara önemli bir örnek, yukarıda da bahsedildiği gibi, HGF'nin lokal aktivasyonunda rol oynayan proteazlardır. HGF, inaktif uzun bir yapısal formda bulunmakta ve matriptaz veya, daha çok yeni olarak bulunan, hepsin ile selektif klivajı sonrasında birbirine disülfid bağı ile bağlı dimerik bir yapıya dönüşmektedir (Şekil 33-3). Literatürdeki bilgiler, endometriozis ile her iki enzim arasında da direkt bir bağ bulunduğunu göstermese de, HGF'nin endometriozisdeki rolü, en az birinin rol oynadığını göstermektedir. Literatür ve basılmamış olan bazı verilerde, histolojik kesitlerde, Hepsinin endometriuma, matriptazın da ağırlıklı olarak uterusu lokalize olduğu görülmektedir. C-Met hedefinin, toksisitesinden dolayı endometriozisde hedef olarak kullanılması zor gözükse de hepsin/matriptaz, aynı biyolojik yolda daha kolay bir hedef olabilir. HGF aktivasyonundaki rolüne ilave olarak, Hepsinin, diğer bir substratının ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) olduğu gözlenmişti ki bu sayede, çok sayıda MMP'nin inhibisyonunu sağlayacak muhtemel ve patolojik bir yolun üyesi olan Hepsinin hedef olabileceği aşikardır. Günümüzde matriptaz inhibitörleri üzerinde çalışan şirketler vardır ve matriptazın, hepsin ile olan yapısal benzerliği düşünüldüğünde, aynı şirketlerin hepsin inhibitörleri ve her ikisini de inhibe eden çiftli inhibitörler üzerinde de çalıştıkları, henüz daha çok erken safhalarda olsalar da, kuvvetle muhtemeldir.

### ***Sonuç***

Literatürde, endometriozis ile ilgili tedavilerin geliştirilmesi ile ilgili, potansiyel ve yeni, çok sayıda hedefin incelendiği açıkça gözükmektedir. Ancak, endometriozisde, hala daha, diğer hastalıklarda kullanılan ilaçlar, "ikinci el" olarak kullanılmaktadır. Sonuç olarak, eldeki tedavilerin çoğu, yan etkileri çok olan ağır tedavilerdir. Ne yazık ki, endometriozisin geniş ve potansiyel bir pazar olduğu bilinse de, günümüzdeki tedavilerin çoğu, mükemmelden uzak olmakla birlikte, kullanılan ve esas jenerik olarak bulunan ilaçlardır. Bu endikasyonda, günümüzde dolaylı tedavilerin varlığına bağlı olarak, karşılanmayı bekleyen tıbbi bir ihtiyacın olduğu açıktır. Araştırılan yeni ilaçlar, üçüncü jenerasyon endokrin ilaçlar olarak, geçmişteki tedavilerden çok daha gelişmiştir ve bu hastalıktan mağdur olanlara yeni seçenekler sunacaktır. Endometriozis tedavisinin, hastalığın invaziv doğasından dolayı, halen daha, kanser ve bazı kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar ile çakıştığı gözükmektedir. Oldukça büyük bir pazarı olan ve karşılanmamış tıbbi bir ihtiyacı karşılayabilecek gerçek ismarlama bir tedavi elde etmek için, küçük çaptaki bir şirket için bile ilgisini çekmeye ihtiyaç bulunmasına rağmen endometriozisde hala bir fırsat vardır. Bunun sonucu olarak, orta ölçekli ilaç şirketlerine bu kadar uygun düşen başka bir endikasyon muhtemelen hiçbir zaman olmamıştır. İlaçların başarısızlığının esas nedeni ya ilaçların işe yaramaması ya da çok toksik olmasıdır. Her yeni ilacın, halka sunulma başarısına ulaşabilmesi için, karşılanmamış tıbbi bir ihtiyacı karşılaması veya mevcut tedavilerin, özellikle de ucuz ve lisanssız jenerik ilaçların kısmen faydalı olduğu durumlarda, ciddi anlamda

geliştirilmesi yoluyla elde edilmesi gerekmektedir. Pazarlanabilirlik ve fonksiyon açısından düşünülmesi gereken bir husus da minimal ilaç ürün profilidir; hastalığın ciddiyeti düşünüldüğünde, nasıl bir protokolle, hangi sürede, hangi dozda ve hangi yoldan uygulanabileceği kabul edilebilir? Gelişmeye yönelik çalışan orta ölçekli farmakolojinin, bu iyi çalışılmamış endikasyonda yeni hedeflere yönelebilmek için araştırmalarda çıkan yeni akademik fikirleri klinikte gözlenen bilgilerle birleştirerek, endometriozisde liderliği ele alması bir fırsattır ve buna ihtiyaç vardır. Bu orta ölçekli yaklaşım seçeneği, gerekli olan yüksek kaliteli ürünün gelişmesini sağlayabilir ve böylece ortaya çıkacak paket büyük ilaç şirketleri için şüphesiz ki çok çekici olacaktır.

## Kaynaklar

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14: 422-69.
2. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151-54.
3. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus* 2007; 16: 736-40.
4. Smith C. Drug target validation: Hitting the target. *Nature* 2003; 422: 341-47.
5. Mark Moran. Cost of Bringing New Drugs To Market Rising Rapidly. *Psychiatric News* 2003; 38: 25.
6. Broqua P, Riviere PJ, Conn PM, et al. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: Degarelix. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 95 - 102.
7. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214:149-60.
8. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, et al. Anti- TNFalpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2008; 23: 2017 - 23.
9. Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A, et al. Effect of recombinant human TNF-binding protein-1 and GnRH antagonist on mRNA expression of inflammatory cytokines and adhesion and growth factors in endometrium and endometriosis tissues in baboons. *Fertil Steril* 2008; 89: 1306-13.
10. Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, et al. Non-Steroidal Targets in the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1006-17.
11. Gottschalk C, Malberg K, Arndt M, et al. Matrix metalloproteinases and TACE play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Adv Exp Med Biol* 2000;477:483-86.
12. Kim CM, Oh YJ, Cho SH, et al. Increased telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 843-49.
13. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition induces regression of autologous endometrial grafts by down-regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and stimulation of caspase-3-dependent apoptosis. *Fertil Steril* 2007; 87: 163 - 71.
14. Hull ML, Prentice A, Wang DY, et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, does not reduce lesion size or number in a nude mouse model of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 350-58.
15. Kaczmarek MM, Blitek A, Kaminska K, et al. Assessment of VEGF-receptor system expression in the porcine endometrial stromal cells in response to insulin-like growth factor-I, relaxin, oxytocin and prostaglandin E2. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 291: 33-41.
16. Gui Y, Zhang J, Yuan L, et al. Regulation of HOXA-10 and its expression in normal and abnormal endometrium. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 866-73.
17. Paul S, Sharma AV, Mahapatra PD, et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res* 2008; 44: 439-49.
18. Wanichkul T, Han S, Huang RP, et al. Cytokine regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human endometrial cells. *Fertil Steril* 2003; 79: 763-69.
19. Hornung D, Waite LL, Ricke EA, et al. Nuclear peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma have opposing effects on monocyte chemotaxis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3108-14.
20. Ishimaru T, Khan KN, Fujishita A, et al. Hepatocyte growth factor may be involved in cellular changes to the peritoneal mesothelium adjacent to pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81: 810-18.
21. Salata IM, Stojanovic N, Cajdler-Łuba A, et al. Gelatinase A (MM-2), gelatinase B (MMP-9) and their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in serum of women with endometriosis: Significant correlation between MMP-2, MMP-9 and their inhibitors without difference in levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in relation to the severity of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 326-30.
22. Borghese B, Chiche JD, Vernerey D, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. *Hum Reprod* 2008; 23: 1207-13.
23. Hirota Y, Osuga Y, Hirata T, et al. Possible involvement of thrombin/protease-activated receptor 1 system in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3673-79.
24. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86: 1336-43.
25. Hirota Y, Osuga Y, Hirata T, et al. Activation of protease-activated receptor 2 stimulates proliferation and interleukin (IL)-6 and IL-8 secretion of endometriotic stromal cells. *Hum Reprod* 2005; 20: 3547-53.



# Bölüm 34 Endometriozisli Kadınlarda Fertilite Prezervasyonu

Çeviri: Özgür Öktem

## GİRİŞ

Endometriozis jinekolojinin en sık karşılaşılan benign hastalıklarından biridir. Reprodüktif dönemde bulunan kadınların %35'inden fazlasında görülen pelvik ağrı (dismenore, dispareni) ve infertilitenin nedenidir. Endometriozisin tam tedavisi henüz mümkün değildir, ancak tedavinin 3 ana hedefi vardır: (1) fertiliteyi korumak ve geliştirmek; (2) ağrıyı azaltmak; ve (3) rekürrensi mümkün olduğunca geciktirmek. Bu bölümün amacı ağır endometriozisli kadınlarda fertilite korunmasını incelemektir.

İnfertilite ile ilgili endometriozisin tedavisinde tek tek ve birlikte medikal ve cerrahi tedavi modülleri araştırılmıştır.<sup>2</sup> Orta ve ağır endometrioziste medikal-cerrahi yaklaşım altın standart olarak yerini korumaktadır.<sup>2,3</sup>

İnfertilite ile birlikte görülen endometrioziste en önemli cerrahi işlem ovarian cerrahidir (hemorajik kistler veya endometriomalar), ama bazı noktalar vardır. Aslında aşırı cerrahi normal over dokusunun zarar görmesine yol açarken yetersiz cerrahi yüksek rekürrens riski ile ilişkilidir. Aşağıda rapor edildiği gibi endometriomaların laparoskopik çıkarılmasından sonra düşük ovarian rezervi gösteren birçok yayın mevcuttur.<sup>4,9</sup> Aslında cerrahi esnasında oldukça sık olarak endometrioma duvarı ile birlikte normal over dokusu da çıkarılmaktadır. Bu nedenle fertilitenin korunması ve geliştirilmesi için over cerrahisinde deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır. Çok yakın zamanda mevcut endometrioma cerrahisinde (kistektomi ve ablatif cerrahi) oluşabilecek risklerden kaçınılarak avantajlar sağlayan bir laparoskopik prosedür yayımlandı.<sup>11</sup> 'Kombine teknik' olarak adlandırılan bu yeni teknik bu bölümde tarif edilecektir.

Dahası, ağır pelvik endometrioziste ve/veya rekürren endometriomalarda, normal rezidüel over dokusu ve/veya over vaskülarizasyonu bozulmuş olabilir. Bu nedenle fertilitenin ağır etkilendiği hastalarda over dokusunun korunması göz önünde bulundurulmalıdır, özellikle yüksek rekürrens riski olan ovarian endometrioziste herhangi bir tedaviden önce, insan over dokusunun otoplastasyonu (taze veya kriyoprezerve olarak) tekniği bu bölümde sunulmuştur. Kriyoprezerve dokudan primordial folliküllerin izolasyonu ile ilgili araştırma da tartışılacaktır.

## **Ekzisyonel ve Ablatif Cerrahinin kombine bir teknik kullanılarak Endometriomaların Laparoskopik Yönetimi/ Tedavisi**

Endometriomaların cerrahi tedavisinde mevcut olaran iki risk vardır: (1) Aşırı cerrahi riski (normal over korteksinin endometrioma ile birlikte çıkarılması ya da zarar görmesi) ; ve (2) yetersiz cerrahi riski ( endometriomanın erken rekürrens riski ile birlikte)

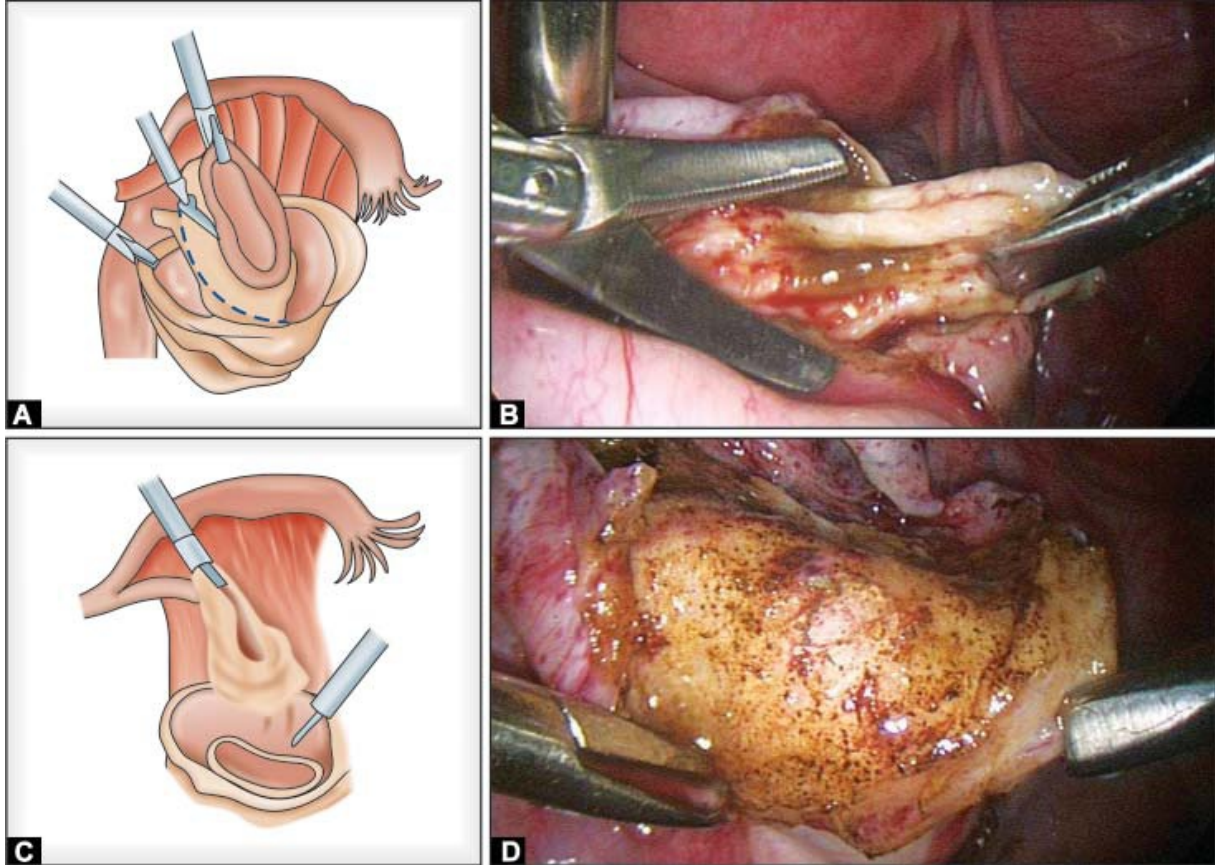
Temel olarak 2 teknik kullanılır, Hem endometrioma duvarının çıkarılmasını içeren kistektomi, hem de endometriomanın açılarak iç kist duvarının laser vaporizasyon ya da bipolar koagulasyon ile ortadan kaldırılmasını içeren ablatif cerrahinin her ikisi de bir takım avantaj ve dezavantajlara sahiptir.

Ablatif cerrahi kist duvarının hipervaskülarizasyonu ve kalınlığı nedeniyle zor olabilir. Son zamanlarda yayınlanan bir Cochrane Review'ı ablatif cerrahi sonrası kistektomiye göre daha fazla rekürrens oranı rapor etmiştir.<sup>12</sup> Diğer yandan literatürdeki son bilgi endometriomaların ekzisyonel cerrahisinin overde travmaya ve foliküllerin kaybına yol açarak over fonksiyonuna zarar verebileceği şeklindedir. Muzii ve arkadaşlarına göre çoğu endometrioma ekzisyonunun çıkarılması esnasında endometriotik kist duvarı ile birlikte saptanabilir miktarda over dokusu da yanılılıkla çıkarılmaktadır.

Olguların %69'un da eksize edilen endometrioma duvarı boyunca yer alan ovarian hilusa yakın over dokusu primordial, primer ve sekonder foliküller içermektedir. Hilustan uzak bölgelerde sıklıkla folikül mevcut değildir.<sup>10</sup>

Bu veriler ışığında, bir yandan ilgili risklerden ( aşırı veya inkomplet cerrahi ) kaçınarak, kistektomi ve ablatif cerrahi tekniklerin kombinasyonu ile yeni bir yaklaşım geliştirmeye karar verdik. Şekil 34-1'de gösterildiği üzere, endometriomanın büyük bir kısmı ilk önce kistektomi tekniği ile eksize edilir. Endometrial kist açılır ve irrigasyon sıvısı ile yıkanır. Kist duvarı ile over dokusu arasındaki klivajın doğru planının saptanmasının ardından iki grasper forseps ile zit bimanuel traksiyon uygulanarak güçlü ama nontravmatik güç ile kistin iç tabakası normal over dokusundan sıyrılır. Over dokusunun daha fonksiyonel olduğu hilusa ulaşıldığı zaman makas kullanılarak parsiyel kistektomi uygulanır (**Şekil 34-1A ve B**). Sıyırma tekniği kistin %80-90'ının ayrılmasını sağlar. Eğer ekzisyon kanamaya yol açarsa ve klivaj hattı net izlenmiyorsa, primordial, primer ve sekonder folikülleri içeren normal over dokusunun kaybedilmesi riski nedeniyle kistektomi işlemi durdurulmalıdır. İlk basamak( parsiyel kistektomi) sonrası, CO<sub>2</sub> laser (Storz, Lumenis, USA) kullanılarak hilusa yakın geri kalan %10-20'lik endometrioma dokusu ortadan kaldırılmalıdır. İşlem esnasında rekürrenslere önlemek için tüm rezidü kist duvarının ortadan kaldırılmasına dikkat edilmelidir (**Şekil 34-1C ve D**). Bu kombine teknik ovaryan endometriozisli 53 hastaya uygulanmıştır.<sup>11</sup> Tümü postoperatif 3 ay boyunca, GnRH agonisti almıştır. Cerrahiden 6 ay sonra menstruasyonun 2-5. günlerinde over volumü ve antral follikül sayımı (**AFS**) için vajinal ultrasound yapılmıştır. Tek taraflı endometrioması olan 20 kadında diğer taraftaki sağlıklı over ile karşılaştırma yapılmıştır. Veriler aynı zamanda erkek faktörü nedeniyle IVF tedavisi alan normal overleri ve düzgün ovuluar siklusu olan benzer yaştaki kadınlarla karşılaştırılmıştır.

Kombine tekniğin uygulanması tüm vakalarda mümkün olmuştur. Kombine teknik uygulaması sonrası kalan over dokusu volumü, kontralateral normal overin volumü ile ve aynı zamanda, endometriozis dışı erkek faktör nedeniyle infertilite tedavisindeki kadınların over volumü ile benzer bulunmuştur. 2- 5 günlerdeki AFS'de tüm subgruplarla benzer sayıları göstermiştir. (**Tablo 34-1 ve 34-2**). Sadece 1 olguda (%2) histopatolojik olarak çıkarılan endometriomada folikül varlığı ortaya konmuştur.



**ŞEKİL 34-1:** Kombine Teknik: şematik ve laparoskopik görüntüler. Önce endometriomaya parsiyel kistektomi uygulanır(A, B) Aşırı cerrahi hasarın önlenmesi için hilusa yakın rezidüel kistin lazer ile yakılması ( C, D)

<b>Tablo 34-1: Over hacmi ve antral follikül sayımı (AFS) kombine teknikle tedavi edilen endometriomalı hastalarda cerrahiden 6 ay sonra ve benzer yaşta olan normal overleri ve düzenli ovulatar siklusları olan erkek faktör nedeniyle IVF tedavisi alan hastalar</b>		
	Over hacmi (cm <sup>3</sup> )	Antral Follikül sayımı (AFs)
<b>Kombine teknik ( n=31)</b>	7.64 ± 2.95	6.1 ± 3.2
<b>Endometriozis olmayan hasta (n=20)</b>	7.99 ± 5.33	6.2 ± 4.8

<b>Tablo 34-2: Over hacmi ve antral follikül sayımı (AFS) kombine teknikle tedavi edilen tek taraflı endometriomalı olgular cerrahiden altı ay sonra ve kontralateral normal overler kontrol grubu olarak.</b>		
	Over hacmi (cm <sup>3</sup> )	Antral Follikül sayımı (AFs)
<b>Kombine teknik ( n=20)</b>	7.45 ± 2.93	5.5 ± 2.4
<b>Kontralateral normal overler (n=20)</b>	7.82 ± 3.91	5.7 ± 1.6

Şimdiki verilerimize göre, bu yeni teknik, rekürrens riskinin azalmasına neden olan kistik duvarın çoğunun eksiz edilmesini sağlayan sıyırma tekniği ile, overin hilus bölgesinin cerrahi hasardan koruyan ablasyon tekniğinin kombinasyonunu sağlayarak en iyi sonuçları göstermiştir.

### **Endometriozisli Hastalarda İnsan Over Dokusunun Ototransplantasyonu**

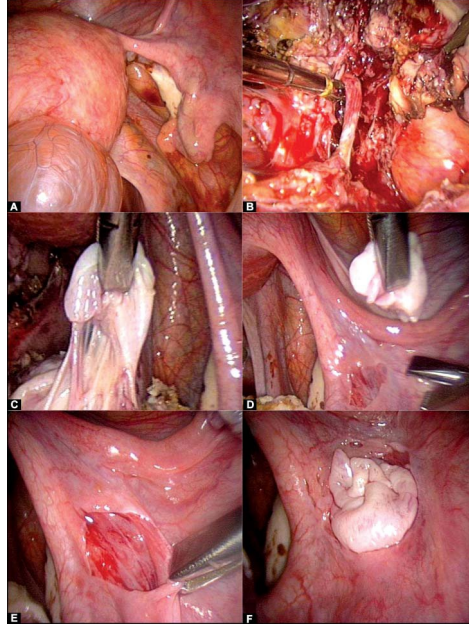
Normal reziduel over dokusu ve/veya over vaskülarizasyonu ağır enometriozisli ve/veya rekürren endometriomalı olgularda olumsuz etkilenebilir. Radikal tedavi (ooferektomi) durumunda aynı zamanda konservatif tedavi sonrası nüks riski varsa over dokusunun ileride ototransplantasyonu ile prezervasyonu ciddi olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Biz insan over dokusunun (taze veya kriyoprezerve olarak) ototransplantasyonu ile ilgili deneyimimizi yayımladık. Kriyoprezerve dokudan primordial folliküllerin izolasyonu ile ilgili mevcut çalışma, gelecekte izole folliküllerin transplantasyonu alternatif bir seçenek olarak ele alındı.

### **Endometriozis Hastalarında Taze Over Korteksinin Ortotopik Transplantasyonu**

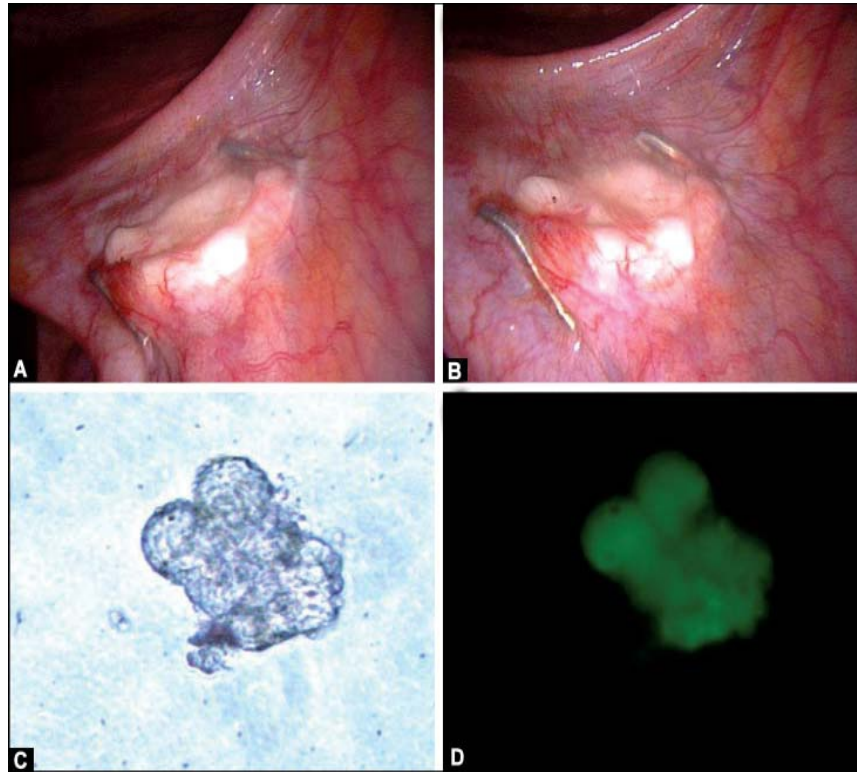
Silber ve arkadaşları<sup>13</sup> monozigot ikizde over korteksinin donasyonu ile başarılı taze ovarian dokunun reimplantasyonunu yayımlamışlardır. 2005 yılında, ovaryan endometriozisli olgularda taze ovarian dokunun transplantasyonu yapılan iki olgudan ilkinin yayınladık<sup>14</sup> 25 ve 27 yaşlarındaki iki hasta tekrarlayan unilaterale büyük sol adneksial endometriomalara sahipti. Her iki hastada da laparoskopik esnasında sol adneksial alan frozen pelvis olarak saptandı. Dikkatli diseksiyon sonrası sol overin vaskülarizasyonunun iyi olmadığı anlaşıldı. Ve sol ooferektomi yapıldı. Ancak overin çıkarılması öncesinde, sağlıklı reziduel over korteksinden iki ile dört şerit şeklinde doku (boyut 3-4 × 12 mm) rezeke edildi. Sağ ovarian hilus altına, overin damarlarına yakın bölgede bir pencere oluşturuldu. Taze over dokusundan alınan doku şeridi bu pencereye yerleştirilerek sabitlendi. (**Şekil 34-2A'dan F'e kadar**). İki hastanın kalan sağlıklı dokuları kriyoprezerve edildi.

İkinci bakış laparoskopide, iki hastanın doku yerleştirilen bölgesinde makroskopik olarak canlı görünen ± 1 cm boyutlarında over dokusu mevcuttu ve biopsiler alındı (**Şekil 34-3A ve B**). Bir hastada bu alanda periton tarafınan örtülü olmayan küçük kistik bir yapı (follikül) görüldü. Reimplante dokudan alınan biopsiler histolojik olarak değerlendirilmiş ve Donnez ve arkadaşlarının tekniğine göre canlı florasan boyanma (calcein-AM ve ethidium homodimer-1) uygulandı.<sup>15</sup> Her iki hastada da primordial folliküller ve aktif anjiogenezis (alınan dokularda sayısız küçük damar varlığı ile) saptandı.

Primordial folliküllerin viabilitesi, vital florasan boyama ile gösterilmiştir. Bir hastada laparoskopik sırasında küçük kistik yapıdan yapılan biyopside granuloza hücreleri saptanmış ama oosit saptanamamıştır. Sonunda bir hastadan yapılan biopside kollagenaz izolasyonu ve vital florasan boyama sonrası altı canlı follikül saptanmıştır. (**Şekil 34-3C ve D**).



**ŞEKİL 34-2A** - F:Taze over korteksinin ortotopik transplantasyonu:Laparoskopi. Laparoskopide pelvisin sol tarafı frozen, sag tarafında yapışıklık yok, A dikkatli diseksiyon sonrası sol overin damarlanması gizlenmiş B overin alınmasından önce, over korteks parçacıkları sağlam over dokusundan alınmış C ve D Over damarlarına yakın over hilusunun altında bir pencere oluşturulmuş E Bir parça taze over korteksi bu pencereye fikse edilmiş F



**ŞEKİL 34-3A** - D: İkinci bakış laparoskopide iki hastanın doku transplantı yapılan bölgesindeki makroskopik olarak canlı görünen over dokusu  $\pm$  1 cm boyutta Yapılan bir biyopsi ( A ve B )Hastalardan birinde yapılan biopsinin bir kısmında kollagenaz izolasyon ve vital florasan boyama sonrası altı canlı folikül saptanmıştır.

Bu çalışma taze over korteksinin ortotopik transplantasyonu sonrası primordial foliküllerin yaşamını ve yeniden damarlanmayı/ neovaskülarizasyonu göstermiştir. Bu nedenle bu teknik ağır ve /veya tekrarlayan ovarian endometriozis olgularında ovarian dokunun korunması için kullanılabilir.

### Kriyoprezerve Over Dokusunun Ortotopik Transplantasyonu

Daha önce belirtildiği gibi fertilité prezervasyonu gelecekte fertilitesi bozulma riski olan hastalarda bir önceliktir. Cerrahi esnasında sağlıklı over dokusunun kriyoprezervasyonu ağır endometrioziste bir seçenek olabilir. Kriyoprezerve over korteksinin ortotopik ototransplantasyonunun etkinliği kanser hastalarında gösterilmiştir. Bu, over fonksiyonunun restorasyonu gebeliği ve canlı doğumu sağlamıştır.<sup>15-20</sup> Kanser hastalarında veya prematür over yetmezliği olgularında (aile hikayesi, tekrarlayan over cerrahisi) fertilitenin korunması için farklı seçenekler mevcuttur. Bunlar, embriyo kriyoprezervasyonu ve over dokusunun kriyoprezervasyonu olup, kemoterapinin zamanlaması, kanser tipi,

yaşı, eş durumu gibi bazı parametrelere göre hangi yöntemin seçileceğine karar verilmektedir.<sup>16</sup> Fertilité prezervasyonu için tek bir metot olup Amerikan Üreme Tıp Topluluğu Etik Kurulu tarafından oluşturulmuştur.<sup>21</sup> Ancak bu da hastanın pubertal dönemde olmasını partnerinin ya da sperm donasyonu olmasını ve ovarian stimülasyon siklusuna girmesini gerektirir.

Bizim departmanımızda over dokusunun kriyoprezervasyonu ağır endometriozisde dahil olmak üzere benign hastalıklarda da önerilmektedir. Over dokusunun kriyoprezervasyonu için endikasyonlar malign ve malign olmayan durumlar için **Tablo 34-3'** te özetlenmiştir. Overin follikül rezervi yaşa bağımlı olduğu için, hastanın yaşı göz önünde bulundurulmalıdır. 38 yaşından sonra ispatlanmış fertilitede düşüş olduğu için bu sınırdan sonra prosedür sınırlandırılmalıdır.

**Tablo 34-3:** Malign ve malign olmayan durumlarda over dokusunun kriyoprezervasyon endikasyonları (Donnez et al, Hum Reprod Update 2006, izin ile).

Malign	Malign Olmayan
<p><b>Ekstrapelvik hastalıklar</b> Kemik Kanseri (osteosarkom – Ewing sarkomu) Meme kanseri Melanoma Neuroblastoma Bağırsak maligniteleri</p> <p><b>Pelvik hastalıklar</b> <i>Nonjinekolojik maligniteler</i> Pelvik sarkom Rhabdomyosarkom Rektosigmoid tümörler Sakral tümörler <i>Jinekolojik Maligniteler</i> Erken servikal karsinom Erken vaginal karsinom Erken vulvar karsinom Seçilmiş over karsinomları (evre IA) Borderline over tümörleri <i>Sistemik Hastalıklar</i> Hodgkin Hastalığı Non-Hodgkin lenfoma Lösemi Medulloblastom</p>	<p><b>Uni/bilateral oofektomi</b> Selim over tümörleri Ağır veya tekrarlayan endometriozis BRCA-1 or BRCA-2 mutasyon taşıyıcıları</p> <p><b>Prematur menopoz riski</b> Turner's sendromu Aile hikayesi Tekrarlayan over cerrahisi Kemoterapi gerektiren selim hastalıklar: otoimmün hastalıklar (sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, Behçet hastalığı ve Wegener Hastalığı)</p> <p><b>Kemik iliği transplantasyonu</b> Benign hematolojik hastalıklar: orak hücreli anemi, talasemi major ve aplastik anemi Otoimmün hastalıklar: İmmunosuppresif terapiye yanıtız</p>

Bu yöntemin amacı prematür over yetmezliği olan ya da ağır ve tekrarlayan endometriozisi olan olgularda over korteksinin, pelvik kavite içine ( ortotopik taraf) ya da ön kol, abdominal duvar gibi heterotopik tarafa reimplante etmektir.

Şimdiye kadar, sadece bir kanser hastasında kriyoprezerve over korteks fragmanlarının ortotopik transplantasyonu gebelik ve canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Ancak diğer stratejiler örneğin izole kriyoprezerve edilmiş primordiyal folliküllerin transplantasyonu aşağıda değinileceği gibi gelecekte alternatif bir seçenek olabilir.<sup>16,22</sup>

### **Over Biopsisi Örnekleri**

Folliküller overin korteksinde yer aldığı için, kriyoprezervasyon için over yüzeyinden doku örnekleri alınabilir Biopsi, laparoskopi veya laparotomi gibi herhangi bir jinekolojik işlem esnasında yapılabilir ve belki bir ya da birkaç kortikal fragmandan oluşabilir. Palmer forsepsi, iliak fossaya yerleştirilmiş 5 mm'lik trokardan girilerek overin tutulması ve yüzeyden parçanın alınması için kullanılabilir. Kortikal biyopsi aynı zamanda laparoskopik makasla da kolayca yapılabilir. Alınan örnek sayısını hastanın overlerinin boyutlarına ve beklenen prematür over yetmezliği riskine bağlıdır. Biopsi örnekleri Glutamax™ (Invitrogen, Paisley, UK) ile takviye edilmiş Leibovitz L-15 medyum ile hemen laboratuara buz üzerinde nakledilmelidir. İskemiye bağlı doku hasarının önlenmesi için doku örnekleri dakikalar içinde transfer edilmelidir.

### **Dondurma ve Çözme (Thawing) Prosedürleri**

Over dokusunun dondurulması Gosden ve arkadaşları tarafından tanımlandığı şekile göre yapılır.<sup>24</sup> Laboratuarda geri kalan stromal doku nazik şekilde uzaklaştırılır. Kortikal örnekler küçük küpler (2x2 mm) veya şeritler (10x3mm) şeklinde kesilir. Overin doku fragmanları kriyoprotektif medyum içine asılır ve sonra içerisinde 4mg/ml insan serum albumini ((Red Cross, Brussels, Belgium) ile supplemente edilmiş L-15 medyum ve 1.5 mol/l

Dimethylsulfoksit (Sigma, St Louis, MO, USA) olan 2 ml kriyogenik tüpler (Simport, Quebec, Canada) içine yerleştirilir. Kriyoküpler, programlanabilen dondurucu (Kryo 10, Series III; Planer, Sunbury-on-Thames, UK) ile soğutulur. Program aşağıdaki şekilde devam ettirilir:

0°C'den -8°C'e -2°C/dakikada soğutma önceden sıvı nitrojen içinde soğutulmuş forseps ile kriyo tüpe dokunma ile manuel ekme; -40°C'e -0.3°C/dakika olacak şekilde soğutma; -150°C'e -30°C/dak olacak şekilde soğutma; saklama için derhal sıvı nitrojene (-196°C) içine transfer

Çözme prosedürü aşağıdaki gibi yapılır: kriyogenik flakonlar oda sıcaklığında 2 dakikada çözülür ( 21°C ve 23°C arasında) ve 37°C'deki su banyosuna 2 dakikalığına daldırılır. Ovarian doku flakondan/ tüpten doku kültür kabına L-15 medyum içerisinde (Becton Dickinson, NY, USA) alınır ve oda sıcaklığında taze medyum ile kriyoprotektanların uzaklaşması için yıkanır.

Çözülmüş over dokusu steril medyum içerisine yerleştirilir ve operasyon alanına hemen transfer edilir.

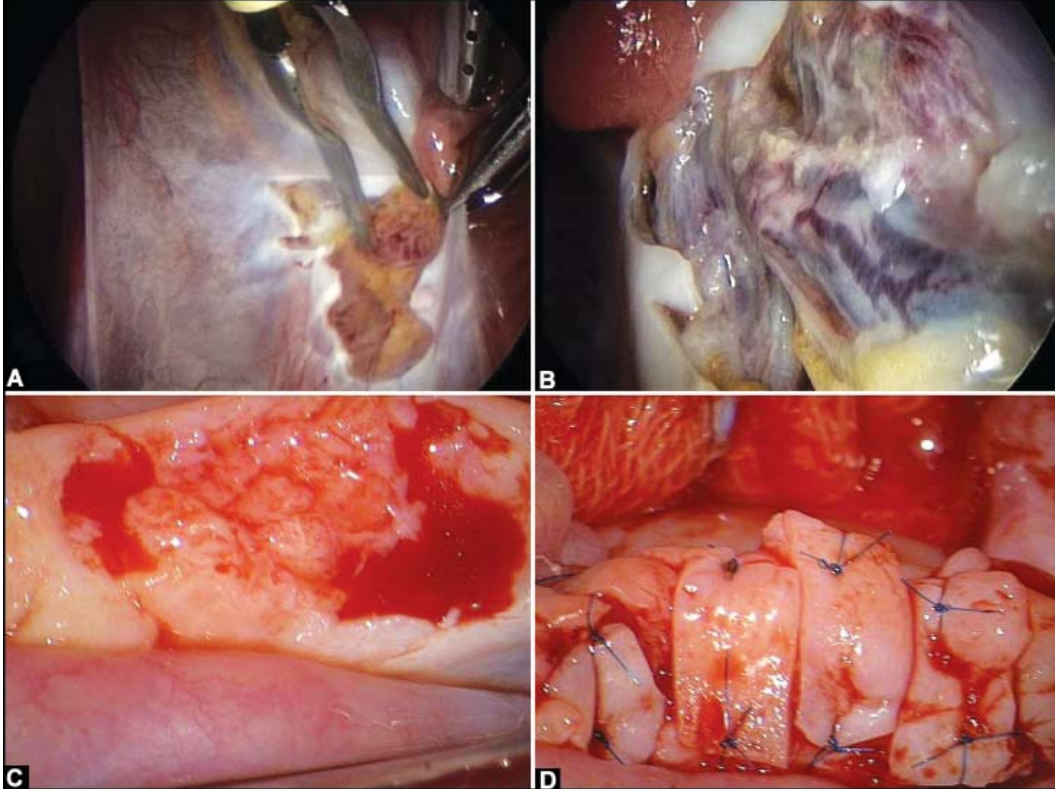
### **Ortotopik Transplantasyon Teknikleri**

Bizim departmanımızda şu ana kadar dokuz olguda, iki over korteksi reimplantasyonu tekniği kullanılarak ortotopik transplantasyon gerçekleştirilmiştir.

Birinci teknik, reimplantasyon öncesi anjiogenezisi ve neovaskülarizasyonu uyarmak için peritoneal pencere oluşturmasını içerir. Bu prosedür, kriyoprezerve over dokusunun ortotopik transplantasyonu sonrası ilk gebelik ve canlı doğum olarak yayımlanan çalışmamızda açık bir şekilde tanımlanmıştır.<sup>15</sup> Biz reimplantasyondan 7 gün önce ilk laparoskopiyi over hilusunun hemen altında geniş bir peritoneal pencere açarak ve ardından kenarlarını koagüle şeklinde ederek gerçekleştirdik (**Şekil 34-4A**). Yedi gün sonra, ikinci laparoskopide dondurulmuş- çözülmüş küçük küp şeklindeki dokular oluşturulan peritoneal pencereden ilerletilerek ovarian damarların ve fimbriyanın yakınına yerleştirildi. Bu alanda aşırı bir neovasküler damarlanma net olarak izlenmekte idi (**Şekil 34-4B**).

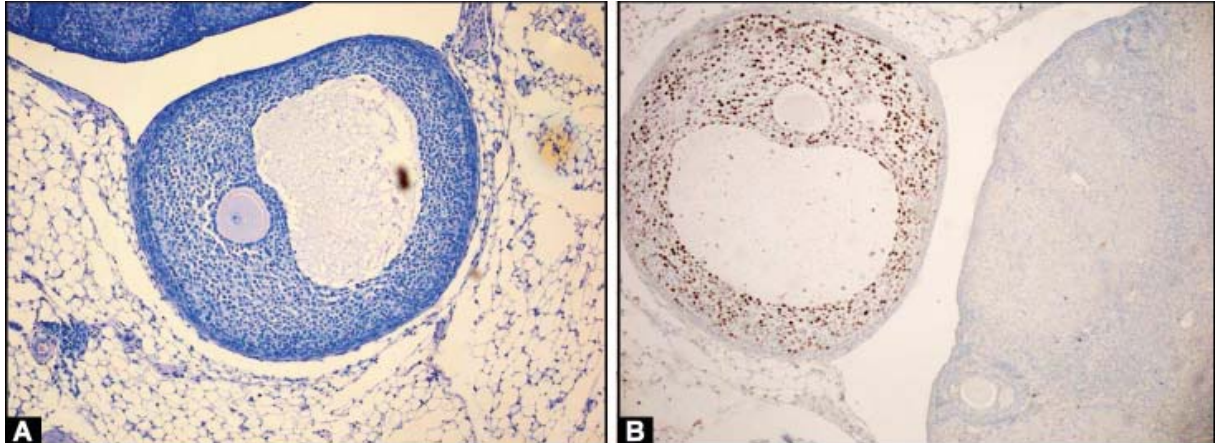
Diğer sekiz olguda ovarian korteksi reimplante etmek için farklı bir teknik kullandık. Laparotomi yada laparoskopi ile over dokusu, geri kalan over dokusunun korteksinin uzaklaştırılması sonrası reimplante edildi. (**Şekil 34-4C**). Bazı olgularda geniş bant şeklindeki dekortike medullaya sütür yardımı ile sabitlendi (**Şekil 34-4D**). Diğer olgularda küçük ovarian fragmanlar dekortike medullaya yerleştirildi ve üzerine absorbe olabilir adezyon bariyeri konularak sabitlenmesi sağlandı.

Bizim çalışmamızda, overin hilusuna açılan peritoneal pencere ve ovarian medullanın her ikisi reimplantasyon için yeterli etkinlik oluşturdu.



**ŞEKİL 34-4A - D:** Dondurulmuş-çözülmüş over kortekslerinin ortotopik reimplantasyon metodları. Bir olguda, alanda anjiogenezisi uyarması amacıyla reimplantasyondan 7 gün önce peritoneal pencere oluşturulması (A). Reimplantasyon gününde, işlem sahasında aşırı neovasküler alan açıkça izlenebiliyor (B). Diğer sekiz olguda, over dokusu, geri kalan over dokusunun üzerine geri kalan over korteksinin çıkarılması sonrası reimplante edildi (C). Çoğu olguda over dokuları geniş bantlar şeklinde dekortike medullaya sütürlle sabitlendi (D).

Diğer sekiz olguda, over dokusu, geri kalan over dokusunun üzerine geri kalan over korteksinin çıkarılması sonrası reimplante edildi (C). Çoğu olguda over dokuları geniş bantlar şeklinde dekortike medullaya sütürlle sabitlendi (D).



**ŞEKİL 34-5A ve B:** İmmun sistemi ağır baskılanmış farede (SCID) izole insan follüküllerinin ksenograftlenmesinin histolojik görünümü.<sup>22</sup> Hematoksilen-eosin-boyama ile 600-µm antral follükül (A). H = insan over grafiti, M = fare overi. Görülebilir nukleolus ile oosit intakt zona pellusida ile çevrili. Antral kavite normal görünümüne çok katlı granuloza hücreleri ve birkaç teka hücresi. Anti-human Ki-67 immün boyama ile bir antral follükül (B). Yoğun kahverengi boyanma granuloza hücrelerinin proliferasyonunu göstermektedir.



Geniş bant (8-10 mm x 5 mm) veya küçük küp şeklinde dokular reimplante edildi. Her iki şekilde overin endokrin fonksiyonu etkin şekilde korunmuştur. Mikrocerrahi açıdan geniş bantların medullaya tutturulması daha kolay olmuştur. Geniş bantların reimplantasyonu daha kolay ve küp şeklindeki dokuların reimplantasyonu kadar etkili olduğu için, over korteksinden kriyoprezervasyon için geniş bantlar şeklinde dokuların alınmasını öneriyoruz.

### **Kriyoprezerve edilmiş Over Dokusundan Primordial Follikül İzolasyonu**

Mikroskopik endometriotik odakların olması durumunda, taze veya kriyoprezerve ovarian dokusunun reimplantasyonu her ne kadar çok az bir risk olsa da, hastalığın tekrarlamasına neden olabilir. Aynı risk, malign hücrelerin dışlanamadığı kanser hastalarında (özellikle meme kanseri ve lösemi) söz konusu olabilir.

Endometriotik hücrelerin nakil riskinin azaltmak için in vitro olarak follikül izolasyonu sonrası follikül maturasyonu yapılabilir.

Primordial basamaktan izole edilen foliküllerin kültüre edilmesi etkileyici bir gelişmedir. Çünkü bunlar total follikül rezervinin >90%'ını temsil etmektedirler ve yüksek kriyotolerans göstermektedirler.<sup>22,25</sup> Ancak kültürlerde izole edilmiş primordial folliküller düzgün büyüme göstermezler.<sup>26</sup> İzole folliküllerin transplante etmek için başka bir yaklaşım gereklidir.<sup>22</sup>

Kapilleri, beyaz kan hücreleri ve siniri bulunmayan, membrana granülozayı saran folliküler bazal lamina, bunları granüloza komponentinden sağladığı için tam izole folliküllerin graflanmasının daha güvenli olduğu düşünülmektedir.<sup>22,26</sup> Dahası, bu yüksek ve bilinen sayıda follikülün girişini, daha hızlı anjiogenez sağlanmasını iskemik ve reperfüzyon hasarının minimize edilmesini mümkün kılar.<sup>27</sup>

Bir fare modelinde, Dolmans ve arkadaşları yakın zamanda izole insan preantral folliküllerinin ksenograftlaması sonrası antral folliküllerin gelişmesini göstermişlerdir.<sup>22</sup>

İnsan over dokusundan enzimatik yolla, kollajenaz yardımı ile izole edilen primordial folliküller SCID fareye ksenograftlanarak 5 ay beklendi. Ardından dokular çıkartılıp follikül morfolojisi histolojik olarak değerlendirildi ve Ki-67 belirteci ile hücre proliferasyonuna bakıldı. 4 Grafttan toplam 84 follikül elde edildi. Bunların 11'i primordial, 38'i primer, 31'i sekonder ve 4 tanesi de antral aşamadaydı. (**Şekil 34-5A**). Ki-67 antral folliküllerin granüloza hücrelerinde daha yoğun boyanma izledi (**Şekil 34-5B**).

### **Sonuç**

İnfertilite ile birlikte görülen endometriomalarda en önemli cerrahi over cerrahisidir.

Çünkü cerrahi efektif (tekrar riskini önlemek için) ve koruyucu (normal over dokusunun hasarını önlemek için) olmak zorundadır. Biz yeni bir cerrahi prosedür olarak nüks sonuçları açısından çoğu kist duvarı çıkarılmasına olanak sağladığı için stripping / sıyırma tekniği ile overin hilus bölgesinde, cerrahi hasardan korumak için ablasyon tekniğinin kombinasyonunu önermekteyiz.

Ağır endometrioziste ve /veya tekrarlayan endometriomalarda normal ovarian doku ve/veya ovarian vaskülarizasyon olumsuz etkilenmiş olabilir. Radikal tedavi (ooferektomi) ya da tekrarlama riskinin olduğu durumlarda over dokusunun prezervasyonu, ototransplantasyon yönünden düşünülmelidir

Taze over dokusunun ortotopik ototransplantasyonu, primordial foliküllerin sağ kalımını ve neovasküler yapının varlığını kanıtladığı için bir seçenektir ve bu bulgu bizim

çalışmalarımızda gösterilmiştir. Dondurulmuş çözülmüş over dokusunun kriyoprezervasyon ve ototransplantasyonu, diğer kayda değer teknik olup kanser hastalarında canlı doğumlarla etkinliği gösterilmiştir.

## Kaynaklar

1. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *FertilSteril* 1997; 68:585-96.
2. Donnez J, Chantraine F, Nisolle M. The efficacy of medical and surgical treatment of endometriosis-associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum Reprod Update* 2002; 8:89-94.
3. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996;11 ;641-46.
4. Nargund G, Cheng W, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during invitro fertilization cycles. *Hum Reprod* 1996; 11:81-83.
5. Loh F, Tan A, Kumar J, Ng S. Ovarian response after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts in 132 monitored cycles. *Fertil Steril* 1999; 72:316-21.
6. Ho H, Lee R, Hwu Y, Lin M, Su J, Tsai Y. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19:507-11.
7. Geber S, Ferreira D, Spyer Prates L, Sales L, Samaio M. Effects of previous ovarian surgery for endometriosis on the outcome of assisted reproduction treatment. *Reprod Biomed Online* 2002; 5:162-66.
8. Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani P. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod* 2003;18:2450-53.
9. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, Szabocs B, De Vivo B, Marconi D et al. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:68-72.
10. Muzii L, Bellati F, Bianchi A, Palaia I, Manci N, Zullo M, et al. Laparoscopic stripping of endometriomas: a randomized trial on different surgical techniques. Part II: pathological results. *Hum Reprod* 2005; 20:1987-92.
11. Donnez J, Lousse JC, Jadoul P, Donnez O, Squifflet J. Laparoscopic management of endometriomas using a combined technique of excisional (cystectomy) and ablative surgery. *Fertil Steril*.
12. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16:CD004992.
13. Silber S, Lenahan K, Levine D, Pineda J, Gorman K, Friez M, Crawford E, Gosden R. Ovarian transplantation between monozygotic twins discordant for premature ovarian failure. *N Engl J Med* 2005; 353:58-63.
14. Donnez J, Squifflet J, Dolmans MM, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A. Orthotopic transplantation of fresh ovarian cortex: a report of two cases. *Fertil Steril* 2005; 84:1018.
15. Donnez J, Dolmans M, Demylle D, Jadoul P, Pirard C, Squifflet J, Martinez-Madrid B, Van Langendonck A. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004; 364:1405-10.
16. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans MM. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006; 12:519-35.
17. Donnez J, Squifflet J, Van Eyck A, Demylle D, Jadoul P, Van Langendonck A. Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience. *Reprod Biomed Online* 2008; 16:694- 704.
18. Meirou D, Levron J, Eldar-Geva T, Hardan I, Fridman E, Zalel Y, Schiff E, Dor J. Pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a patient with ovarian failure after chemotherapy. *N Engl J Med* 2005; 353:318-21.
19. Demeestere I, Simon P, Emiliani S, Delbaere A, Englert Y. Fertility preservation: Successful transplantation of cryopreserved ovarian tissue in a young patient previously treated for Hodgkin's disease. *Oncologist* 2007;12: 1437-42.
20. Andersen C, Rosendahl M, Byskov A, Loft A, Ottosen C, Dueholm M, Schmidt K, Andersen A, Ernst E. Two successful pregnancies following autotransplantation of frozen/thawed ovarian tissue. *Hum Reprod* 2008;23: 2266-72.
21. Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility preservation and reproduction in cancer patients. *Fertil Steril* 2005; 83:1622-28.
22. Dolmans M, Yuan W, Camboni A, Torre A, Van Langendonck A, Martinez-Madrid B, Donnez J. Development of antral follicles after xenografting of isolated small human preantral follicles. *Reprod Biomed Online* 2008; 16:705-11.
23. Gosden R, Baird D, Wade J, Webb R. Restoration of fertility to oophorectomized sheep by ovarian autografts stored at -196 degrees C. *Hum Reprod* 1994; 9:597-603.
24. Smits J, Cortvrindt R. The earliest stages of folliculogenesis in vitro. *Reproduction* 2002; 123:185-202.
25. Hovatta O, Wright C, Krausz T, Hardy K, Winston R. Human primordial, primary and secondary ovarian follicles in long-term culture: effect of partial isolation. *Hum Reprod* 1999; 14:2519-24.
26. Rodgers R, Irving-Rodgers H, Russell D. Extracellular matrix of the developing ovarian follicle. *Reproduction* 2003; 126:415-24.
27. Laschke M, Menger M, Vollmar B. Ovariectomy improves neovascularization and microcirculation of freely transplanted ovarian follicles. *J Endocrinol* 2002; 172:535-44.

# Bölüm 35

## Endometriozis ve Kanser Arasındaki Bağntı

Çeviri: Murat Berkkanoğlu

### GİRİŞ

Endometriozis, kanser ile bazı ortak özellikler taşır. Bunlar içinde en belirgin olanları; orijin aldığı endometrial kaviteden uzaklarda büyüebilmesi, çoğalabilmesi ve yakın dokulara invazyon gösterebilmesidir. Hatta literatürde endometriozisin rejyonel lenf düğümlerine metastaz yaptığına dair makaleler de mevcuttur (1). Onkogenlerin aktivasyonu veya spesifik kromozom bölgelerinde heterozigosenin kaybı ( Loss of heterozygosity – LOH) gibi kanser genetiğinin altında yatan moleküler olaylar endometriozisde bilinen özelliklerdendir (2-4). Bununla birlikte endometriozis klinik davranış şekli ile kesinlikle bir malign hastalık değildir. Diğer önemli bir durum ise endometriozisin bazı kanserlerle olan ilişkisidir. Özellikle endometrioid ve berrak hücreli over kanseri ile ilişkisi vardır (5). Ayrıca hastalığı taşıyanlarda meme kanseri gibi bazı kanser tiplerinin insidansında artış olduğuda bildirilmiştir (6-7). Yeni epidemiyolojik veriler endometriozis ve over kanseri arasında bir ilişki olduğunu belirtmektedir. Bunlara göre genel popülasyona kıyasla endometriozis hastası olanlarda over kanseri gelişme olasılığı biraz yüksek bulunmuştur ve rölatif risk yaklaşık 1,3 ile 1,9 arasında değişmektedir (8,9). Endometriozis, borderline over tümörü ve over kanserini içine alan immunohistokimyasal çalışmalara dayanarak bu üç olay arasında geçişe sebep veren bir moleküler olaylar silsilesi olduğu hipotez edilmektedir (10,11). Daha sonraki zamanlarda endometriozisin bir over kanser öncüsü olabileceği oldukça ileri sürülmüştür (12-14). Bu görüşün karşısındaki en güçlü tartışma ise endometriozisin kadınlarda çok yaygın bir hastalık olarak görünmesine rağmen, over kanserinin o kadar yaygın olmamasıdır. Ayrıca endometriozis ve over kanserinin birlikte görülme sıklığı ise daha da azdır. Bunun dışında, tartışılan diğer bir konu ise ektopik endometriumun ötopik endometrium gibi aynı sıklıkta malign transformasyona uğramasıdır (14). Endometriozis hastalarında görülen daha yüksek kanser riski ise uygun hormonal veya diğer sebeplerden dolayı malign transformasyona girebilecek daha fazla dokunun bulunması ile belki açıklanabilir.

Alternatif ve son zamanlarda oldukça kabul gören “tohum ve toprak” kanser teorisine göre ise, endometriozisi kolaylaştıran çevresel veya genetik durumlar, aynı zamanda kanser gelişmesine de her iki durum arasında direkt bir sebep-sonuç ilişkisi olmadan neden olabilir. Buna karşın, mutant K-ras fare modelinde PTEN-inaktivasyonu gibi bir genetik manüplasyon yapılması ile spontan oluşmuş endometriozis benzeri lezyonların malign transformasyon göstermesi de diğer bir gerçektir (15). Fakat, bu model insan endometriozisini tam yansıtmayabilir ve hatta endometriozisten gerçekten orijin almış bir kaç over kanser vakaları için bile tam yansıma olmayabilir. Gerçekten, K-ras mutasyonları endometrioid veya berrak hücreli over kanserlerini çevreleyen normal veya atipik endometriozisde gösterilememiştir. Bu duruma daha sonra daha fazla değineceğiz. Takip eden bölümler de (epidemiyoloji, histoloji ve moleküler genetik), endometriozisin premalign bir durum olup olmadığını tartışmak için kanser gelişimi ile birlikte olan endometriozisle ilgili kanıtları analize edeceğiz.

## Epidemiyolojik Kanıtlar

İsveç ulusal kayıtlara dayanan iki büyük İsveç popülasyon-dayalı kohort çalışmaları, endometriozis hastalarında kanser gelişmesi açısından artmış risk sorusunu açığa çıkarmıştır (8,16,17). Sözü geçen bu çalışmalar, şu ana kadar yapılmış en büyük epidemiyolojik çalışmalardır. İlk çalışmada, endometriozis için hastaneye yatmış 20686 hasta, hastaneden taburcu edildikten sonraki uzun dönem takiplerinde (ortalama 11,4 yıl) kanser insidansı açısından kontrol edilmiştir. Toplam 738 kanser vakası bildirilmiştir. Özellikle artmış meme kanseri riski (1,3; %95 CI, 1,1-1,4), artmış over kanseri riski (1,9; %95 CI, 1,3-2,8) ve artmış non-Hodgkin lenfoma riski (1,8; %95 CI, 1,2-2,6) bulunmaktadır. Lenfoma riski özellikle 40 yaş üstü hastalarda görülmüştür. İkinci çalışma ise aslında ilk çalışmanın bir uzantısıdır. Bu çalışma 64492 kadını içermektedir. Bu çalışma ise artmış over kanser riskini (1,4; %95 CI, 1,2-1,7) ve sınırdan anlamlı non-Hodgkin lenfoma riskini (1,2; CI, 1,0-1,5) doğrulamaktadır. Buna karşın bu ikinci çalışmada azalmış serviks kanser riski de (0,6; %95 CI, 0,5-0,8) tespit edilmiştir. 15844 bir alt grup kadını içeren takip eden diğer bir çalışma ise cerrahi endikasyonu sadece endometriozis olan kadınlarda meme kanser riski üç kattan daha fazla bulunmuştur. İnfertil kadınlarda yapılan çalışmalarda endometriozis ve over kanseri arasında kuvvetli bir epidemiyolojik bağlantı olabileceği görüşü çıkmıştır (9,18). Bu hastalarda, infertilitenin en büyük sebebi olarak endometriozis gösterilse de, kansere direkt sebebiyet verme açısından bir bağlantı yaratmak zordur. Ness'in çalışmasında (18), infertilitenin bilinen sebebi olarak endometriozis ve sebebi bilinmeyen infertilitede, her iki durumda da artmış over kanser insidansı vardır. Tüm bu çalışmalardaki diğer bir durum ise over kanserine karşı koruyucu olduğu bilinen faktörlerin (ör; oral kontraseptif kullanımı, tubal ligasyon veya daha önce doğum yapmış olmak) veya over kanser gelişimini pozitif katkısı olan faktörlerin (ör; yaş veya aile meme kanser veya over kanseri öyküsü) ayıklanmamış olmasıdır. Bazı çalışmalarda tüm bu faktörlerden arındırılmaya çalışılmış ve endometriozisin over kanser gelişimindeki bağımsız etkisini araştırmışlardır. Modugno ve arkadaşları (19) sadece endometriozis risk faktörü olduğunda over kanser insidansında artış tespit etmişlerdir (1,3; %95 CI; 1,1-1,6). Tüm bu sonuçlara rağmen artmış olan risk genel popülasyona kıyaslandığında iki kattan daha azdır. Bu da, epidemiyolojik açıdan zayıf bir bağlantıyı gösterir. Diğer bir açıdan istatistiksel hatalarlarda ilgili olabilir. Retrospektif kohort ve vaka kontrol çalışma sonuçlarının istatistiksel doğal zayıflığını da düşünürsek, sadece epidemiyolojik verilere dayanarak endometriozis ile kanser arasında direkt bir ilişki olduğunu söylemek zayıf bir ihtimal olacaktır. Bu durum endometriozis ile diğer kanser türleri içinde geçerlidir. İki İsveç çalışmasında bulunan endometriozis ile meme kanseri arasındaki bağlantı, diğer benzer çalışmalarda gösterilememiştir. Bu bağlantı için muhtemel açıklama ise bilindiği kadarı ile hormon bağımlı bir hastalık olan endometriozisin gelişmesi için gerekli olan hormonal çevre belki de kanser gelişmesi için gereken hormonal çevreyle aynıdır. Bu da hormon bağımlı kanserlerden olan meme kanseri gelişimini kolaylaştırmaktadır. İlk olarak, Wyshak ve arkadaşları endometriozis ile melanoma arasında bir ilişkiden bahsetmiştir (20) ve daha sonrada aynı araştırma grubu orjinal verilerin takibindeki çeşitli çalışmalarla aynı bulguyu doğrulamışlardır (21,22). Fakat, bu sonuçlar çok az sayıdaki vakalara dayanmaktadır. Ayrıca aynı soruyu arayan diğer grup araştırmalardaki sonuçlar ise bu bulguyu tamamlayıcı değildir (8,23). Farklı gruplar tarafından yönetilmiş büyük vakalı çalışmalarda, bağımsız bir şekilde onaylanan tek bağlantı endometriozis ve non-Hodgkin lenfoması arasındaki ilişkidir (8,24). Bu durumun muhtemel açıklaması ya her iki duruma sebep verebilecek ortak bir immunolojik yatkınlık (büyük ihtimalle) veya lenfomayı tetikleyen endometriozis tedavisinde kullanılan ilaçlar ya da ortak etiyolojik bir ajandır (25). Tablo 35-1 istatistiksel açıdan endometriozis ile over ve diğer kanserler arasında anlamlı bir bağlantı kuran en güvenilir epidemiyolojik çalışmaları özetlemektedir. Tabloda her bir çalışmanın karşısında aynı metodoloji kullanılmış, fakat aynı sonuca ulaşılmamış en az bir çalışma belirtilmiştir (çoğunda güvenlik aralığı bir sayısını içermektedir). Fakat bu ilintiler, sadece basit bir şans eseri ilişki olarak değerlendirilmemelidir. Yapılacak yeni çalışmalar bu ilişkileri gelecekte belki ispat edebilir.

## Histolojik Kanıtlar

Az sayıda over kanseri, malign transformasyona uğramış ektojik endometriumdan kaynaklanmış olabilir. Scott'a göre (26) bu gerçekliği tanımlayabilmek için sadece tümörü endometrial bez ve stromasını içeren endometriozis dokusunun yanında görmek yetmez, aynı zamanda aynı örneklerde normal endometriumdan kansere doğru gidişi gösteren değişik derecelerde endometrial hiperplazisi, metaplazisi ve atipinin gösterilmesi de gerekmektedir. En büyüğü 1000 hasta içeren (27) geniş serilere böyle sıkı kriterler uygulandığında, özellikle endometriozis için ameliyat edilmiş hastalardaki over kanser insidansı %0,8 ile %8,9 arasında değişmektedir. Bu verilerdeki en belirgin sabit bulgu ise atipidir. Prefumo ve arkadaşları (28) tarafından yapılan en büyük serili çalışmalarda, sadece endometriozis olan hastalarla kıyaslandığında, atipinin derecesi endometriozisten kaynaklanmış over kanserli hastalardaki endometriozis lezyonlarında daha ağır olduğu gözlenmiştir (%2, 5/ 325 vakaya karşın %100, 14/14 vaka). Endometriozis ile ilgili over kanserlerinde en sık rastlanan histolojik, tip berrak hücreli ve endometrioid kanserleridir. Bu açıdan yapılan çalışmalardan en önemlisi Sainz de la Cuesta ve arkadaşları (29) tarafından yapılmıştır. Yapılan çalışmada incelemelerini evre 1 kanserler üzerine yoğunlaştırmışlardır. Bu evrede ki kanserler, tümöre sebep veren orijinal onkojenik klonların biolojik özelliklerini en çok yansıtan tümörlerdir. Çalışmalarında endometriozis ile berrak hücreli ve endometrioid karsinoma arasındaki bağıntı çok daha belirgindir. Bu durum kısmen nadir görülen iki histolojik bulguyu birbirine yaklaştırmaktadır. Özellikle berrak hücreli kanser tipinin görülmesi ve ayrıca over kanserinde endometriozisin birlikte bulunma (%4-29) sıklığının genel populasyonda beklenenden anlamlı olarak fark etmemesi bu iki durum arasında bir çeşit etiyolojik bağıntıyı göstermektedir. Bu bulguyu kuvvetlendiren diğer bir histopatolojik özellik ise sağ ve sol hemipelviste düzenli bir şekilde görülebilen diğer over kistlerine kıyasla, unilateral endometriotik over kistleri daha çok sol hemipelviste görülmektedir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (30). Bu durum muhtemelen canlı endometrial hücre kümelerini içeren tubal reflünün tercihen sol hemipelviste yakalanmasından kaynaklanmaktadır. Vercellini ve arkadaşları (31) sol hemipelvis ile ilgili aynı anlamlı değişkenliği endometrioid over kanserinde de gözlemlemişlerdir. Aynı eğilim berrak hücreli kanserlerde de vardır, fakat istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir.

## Moleküler ve Genetik Kanıtlar

Endometriozis ve kanserin moleküler ve genetik seviyede paylaştıkları biyolojik özellikler endometriotik lezyonların malign potansiyellerine ışık tutmaktadır. Bu soru hakkındaki şu an ki durum Vignano ve arkadaşları (12) tarafından derinlemesine incelenmiştir. Bu yazarlara göre, kanser biyolojik açıdan monoklonal gelişme gösterebilen, belirgin genetik değişiklikleri olabilen, tümör baskılayıcı genlerde mutasyonları olan ve çoğalabilme avantajı olabilen bir durum olarak nitelendirilmektedir. Şu an ki bilgiler ışığında kanserin orjininin monoklonal olduğu görüşü mevcuttur. Bu teoriye göre, belirli bir noktada tek bir hücre, mutasyon sonucu elde ettiği büyüme avantajını bölünmeler sonrasında doğan hücrelere geçirebilmektedir. Seri hücre bölünmeleri sonrasında hücrelerdeki genetik değişimler (en az 4 veya 6 bölünme bu süreci başlatmaya yeter) malign bir tümörü geliştirmektedir. Bunun için çoğalabilen bir lezyonda monoklon oluşumun gösterilebilmesi, lezyonun normal kontrollü çoğalabilen bir doku yerine, örneğin bir skar dokusu veya normal endometrium yerine, malign transformasyon olduğunu söyleyebilmek daha büyük bir olasılık olacaktır. Kadınlarda klon oluşumunun değerlendirilmesi için klasik genetik araç, X-kromozom inaktivasyon olayıdır. Moleküler genetik açıdan değerlendirildiğinde kadınlar aslında mozaik hücrelerden oluşur. Çünkü X-kromozomu bayan hücrelerinde gelişmiş güzel inaktif halde bulunur. Her hangi bir zaman diliminde her iki kromozom aktif halde bulunmaz. Eğer aktif olsaydı, erkekteki tek X-kromozom yerine çift aktif X-kromozom genlerine sahip olacaktı. İnaktivasyon, gelişimin embriyonik döneminde başlatılır ve hayatın tümü boyunca yeni nesil hücrelerde devam eder. Bir hücrede inaktif olmuş X-kromozomun paternal veya maternal olduğunu gösterebilen araçlar da vardır. Fakat bunlar şimdilik konumuzun dışındadır. Monoklonal bir dokuda inaktif kromozom her hücrede aynı olur. Endometriotik lezyonların monoklonal orijini olduğunu gösteren çeşitli yayınlar bulunsada, şimdilik kanıtlar tam olarak birbirini tamamlayıcı değildir. Araştırmalardaki bu durumu yaratan

sorun ise endometriotik odaklarda epitel bölümü monoklonal olmasına karşın, etrafını çevreleyen stroma bölümünün poliklonal özellik göstermesidir. Lazer mikrodiseksiyon teknikleri yakın gelecekte bu problemi çözmekte muhtemelen yardımcı olacaktır. Daha önce bahsettiğimiz üzere, normal dokudan kanser gelişimini sağlayan çeşitli genetik değişiklikler (en az 4 veya 6), en çok önemsenen bir çok kanser teorisinde (31) belirtilmektedir. Bu değişiklikler ise tümör baskılayıcı genlerin kaybolmasına veya mutasyona uğramasına sebep verebilirler. Ayrıca, normal genler arasında sıralanan protoonkogenlerin, onkogenlere dönüşüp, anormal aktivasyonlar göstermesinide sebep olabilirler. Bu tür onkogenik aktivasyonlar özellikle bazı tür kanserlerde iyice bilinmektedir. Örneğin; kolon kanserinde selim bir polipten invaziv kansere gidişteki geçişleri belirleyen moleküler basamaklar iyice tanımlanmıştır. Over kanserinden endometriozise geçiş, eğer gerçekten de böyle bir geçiş varsa bile ve bu tam olarak kesin olmamakla birlikte, bu tür değişiklikler, ne yazık ki, gösterilememiştir. Onkogenik aktivasyon sırasındaki çalışılabilen en büyük genetik değişiklik sitogenetik olanlardır. Promotor bir bölgenin bir protoonkogen bölgesinin kenarına yerleşmesi veya bir tümör baskılayıcı gen bölgesinin tamamen kaybedilmesi gibi genetik materyallerin yeniden şekillenmesine sebep veren kromozomal kazanımlar veya kayıplar basit metotlarla çalışılabileceği gibi (örneğin klasik sitogenetik teknikler) daha sofistike yöntemlerle de ( FISH – floresan in situ hibridizasyon veya PCR- LOH – heterojinite kaybı) çalışılabilir. Şu ana kadar standart sitogenetik yöntemlerle endometrioziste herhangi bir değişiklik tespit edilememiştir (32). FISH yöntemi ile ise, over kanser gelişiminde önemli rol oynayanlardan kabul edilen 17. kromozomdaki p53 lokus bölgesindeki değişiklikler ileri endometriozis vakalarında tespit edilmiştir (33). Çalışılan vaka ve kromozom sayıları az olsa da, moleküler seviyedeki bu değişiklik önemli bir ilk buluştur. Bu bulgular, 17. kromozom p53 bölgesini içeren LOH veya p53 spesifik mutasyon çalışmalarında ise gösterilememiştir. Sadece Sainz de la Cuesta ve arkadaşları (10) mutant p53 protein birikimini over kanser örneklerinde over karsinomunda (%100), atipik endometriozisde (%100) ve normal endometriotik lezyonlarda (%12) olarak tespit etmişlerdir. Şu an ki kabul edilen görüş ise kanser bölgesine çok yakın olsa bile normal endometriozisin çok nadiren p53 geninde mutasyon gösterdiğidir. Endometriozisin diğer LOH çalışmaları daha geniş kromozomal bölgeleri incelemişlerdir ve normal endometriozisten over kanser yakınındaki endometriozise ve over kanserinde artan veya azalan tarzda değişiklikler tespit edilmiştir (3,34-36). Bu çalışmaların sonucu Tablo 35-2 de özetlenmiştir. Tüm genomdaki genomik dengesizlikleri açığa çıkaran karşılaştırmalı genomik hibridizasyon çalışmaları, ileri evre endometriozis vakaların %83'ünde değişimler tespit etmiştir (37). En fazla genomik kayıp (vakaların %50'sinde) kromozom 1p ve 22q'da bulunmuştur. Ayrıca daha düşük oranlarda kromozom 5p, 6q, 7p, 9q, 16 ve 17q'da tespit edilmiştir. Yukarıda bahsedilen p53 geninden başka tümör baskılayıcı veya spesifik onkogenlerdeki değişimlerde, normal endometriozisten kansere geçişte rol oynayabilir. Eğer gerçekten böyle bir değişim varsa muhtemelen PTEN büyük bir rol oynuyor olabilir. Giriş paragrafında bahsedilen K-ras aktivasyonu ve PTEN inaktivasyonu içeren fare modelinde normal endometriozisin malignan transformasyon yaptığı gösterilmiştir (15). K-ras mutasyonu berrak hücreli kanserde kesin olarak gösterilmiş olmasına rağmen, yakın atipik veya uzak endometriozisteki varlığı kesin değildir (11). PTEN mutasyonları ise bir çok endometrial kanserlerinde tarif edilmiştir (38). Kromozom 10q23.3 bölgesindeki (PTEN olarak adlandırılan bölge) yüksek oranda LOH endometrioid over kanserlerinde gözlemlenmiştir (36).

## Sonuç

Sonuç olarak, endometriozis ile endometrioid ve berrak hücreli over kanseri arasında az sayıda vakada gösterilmiş zayıf epidemiyolojik ve histolojik kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca bir hayvan modelinde bir kaç onkogen ve tümör baskılayıcı genleri ilgilendiren genetik manüplasyonlarla, spontan oluşmuş endometriozisi kansere dönüştürmek mümkün olmuştur. Buna karşın, bu model insanlar için tam uygulanabilen bir model değildir. Tüm verilerin ışığı altında elde var olan deliller tam bir fikir birliğini oluşturamamaktadır. Ayrıca bu deliller, şimdilik, endometriozisin bir premalign durum olduğunu düşünderecek kadar da yeterli değildir.

**Tablo 35-1:** Endometriozisi olan ve normal populasyonlar arasında kanser insidansı açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar bulan çalışmalar

<i>Çalışma</i>	<i>Referans</i>	<i>Kanser tipi</i>	<i>Risk</i>	<i>%95 CI</i>
Brinton ve ark.	8	Over	1.9	1.3 – 2.8
Ness ve ark.	18	Over	1.7	1.1 – 2.7
Modugno ve ark.	19	Over	1.3	1.1 – 1.6
Schairer ve ark.	15	Meme	3.2	1.2 – 8.0
Wyshak ve ark.	20	Melanoma	3.9	1.2 – 12.4
Brinton ve ark.	8	Lenfoma	1.8	1.2 – 2.6
Borgfeldt ve Andolf	17	Serviks	0.6	0.4 – 0.9

**Tablo 35-2:** Normal endometriozisten over kanseri yanındaki endometriozis doğru geçiş gösteren PCR bazlı LOH çalışmaları

Kromozom Bölgesi	Endometriozis %	Endometrioid over kansere yakın endometriozis %	Endometrioid over kanser%
2q	0	0	40
4	0	8	29
5	0	0	14
5q	6	20-25	46
6q	0	27-60	29-70
7p	0	0	28
9p21	0-17	31	54
10q23.3	56	40-60	42-43
11q	18	20-25	37-50
17p13.1	0-5	0	42
17q21	0	0	46
22q	15	20-31	45-47
Xq11.2-q12	0	0	38

## Kaynaklar

- 1.Noel JC, Chapron C, Fayt I, Anaf V. Lymph node involvement and lymphovascular invasion in deep infiltrating rectosigmoid endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 89:1069-72
2. Schneider J, Jiménez E, Rodríguez F, del Tánago J. c-myc, c-erb-B2, nm23 and p53 expression in human endometriosis. *Oncol Rep* 1998; 5:49-52.
3. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, Morishita Y, Yakimoto Y, Kubo T, Noguchi M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrial carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000; 60:7052-56.
4. Thomas EJ, Campbell IG. Molecular genetic defects in endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50 (Suppl) 1:44-50.
5. Ogawa S, Kaku T, Amada S, Kobayashi H, Hirakawa T, Ariyoshi K, Kamura T, Nakano H. Ovarian endometriosis associated with ovarian cancer: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 298-304.
6. Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB, Gershenson DM, Wolf JK. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100:788-95.
7. Bertelsen L, Mellekjær L, Frederiksen K, Kjær SK, Brinton LA, Sakoda LC, van Valkengoed I, Olsen JH. Risk for breast cancer among women with endometriosis. *Int J Cancer* 2006; 120:1372-75.
8. Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Bergkvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:572-79.
9. Brinton LA, Lamb EJ, Moghissi KS, Scoccia B, Althuis MD, Mabie JE, Westhoff CL. Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertil Steril* 2004; 82:405-14.
10. Sáinz de la Cuesta R, Izquierdo M, Cañamero M, Granizo JJ, Manzarbeitia F. Increased prevalence of p53 expression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:87-93.
11. Otsuka J, Okuda T, Sekizawa A, Amemiya S, Saito H, Okai T, Kushima M, Tachikawa T. K-ras mutation may promote carcinogenesis of endometriosis leading to ovarian clear cell carcinoma. *Mod Electron Microsc* 2004; 37:188-92.
12. Viganò P, Somigliana E, Chiodo I, Abbiati A, Vercellini P. Molecular mechanisms and biological plausibility underlying the malignant transformation of endometriosis: a critical analysis. *Hum Reprod Upd* 2005; 12:77-89.
13. Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, Stoppelli S, Giambattista E, Vercellini P. Association between endometriosis and cancer: a comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence. *Gynecol Oncol* 2006; 101:331-41.
14. Viganò P, Somigliana E, Parazzini F, Vercellini P. Bias versus causality: interpreting recent evidence of association between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil Steril* 2007; 88:588-93.
15. Dinulescu DM, Ince TA, Quade BJ, Shafer SA, Crowley D, Jacks T. Role of K-ras and Pten in the development of mouse models of endometriosis and endometrioid ovarian cancer. *Nat Med* 2005; 11:63-70.
16. Schairer C, Persson I, Falkenborn M, Næssén T, Troisi R, Brinton LA. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 1997; 70:150-54.
17. Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:395-400.
18. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217-24.
19. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 733-40.
20. Wyshak G, Frisch RE, Albright NL, Albright TE, Schiff I. Reproductive factors and melanoma of the skin among women. *Int J Dermatol* 1989; 28:527-30.
21. Hornstein MD, Thomas PP, Sober AJ, Wyshak G, Albright NL, Frisch RE. Association between endometriosis, dysplastic nevi and history of melanoma in women of reproductive age. *Hum Reprod* 1997; 12:143-44.
22. Wyshak G, Frisch RE. Red hair color, melanoma and endometriosis: suggestive associations. *Int J Dermatol* 2000; 39:795-800.
23. Holly EA, Cress RD, Ahn DK. Cutaneous melanoma in women: III. Reproductive factors and contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1995; 141:943-50.
24. Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, Luchini L, Crosignani PG. Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:181-2.
25. Olson JE, Cerhan JR, Janney CA, Anderson KE, Vachon CM, Sellers T. Postmenopausal cancer risk after self-reported endometriosis diagnosis in the Iowa women's health study. *Cancer* 2002; 94:1612-18.
26. Scott RB. Malignant changes in endometriosis. *Obstet Gynecol* 1953; 2:283-89.
27. Stern RC, Dash R, Benley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol* 2001; 20:133-39.



28. Prefumo F, Todeschini F, Fulcheri E, Venturini PL. Epithelial abnormalities in cystic ovarian endometriosis. *Gynecol Oncol* 2002; 84:280-84.
29. Sáinz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller AF, Nikrui N, Goff BA. Histologic transformation of benign endometriosis to early epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 60:238-44.
30. Al-Fozan H, Tulandi T. Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma. *Obstet Gynecol* 2003; 101:164-66.
31. Han WC, Weinberg RA. Modelling of the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev* 2002; 2:321-41.
32. Tamura M, Fukaya T, Murakami T, Uehara S, Yajima A. Analysis of clonality in human endometriotic cysts based on evaluation of X chromosome inactivation in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Lab Invest* 1998; 78:213-18.
33. Simpson JL, Farideh ZB, Kamat A, Buster JE, Carson SA. Genetics of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30:21-40.
34. Jiang X, Morland SJ, Hitchcock A, Thomas EJ, Campbell IG. Allelotyping of endometriosis with adjacent ovarian carcinoma reveals evidence of a common lineage. *Cancer Res* 1998; 58:1707-12.
35. Diebold J. Molecular genetics of ovarian carcinomas. *Histol Histopathol* 1999; 14:269-77.
36. Obata K, Hoshiai H. Common genetic changes between endometriosis and ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50:39-43.
37. Gogusev J, Bouquet de Joliniere J, Telvi L, Doussau M, du Manoir S, Stojkoski A, Levardon M. Detection of DNA copy number changes in human endometriosis by comparative genomic hybridization. *Hum Genet* 1999; 105:444-51.
38. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, Weng LP, Eng C. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:924-30.

# Bölüm 36

## Endometriozisde Kök Hücre ve Klonalite

Çeviri: Önder Çelik, Abdullah Karaer

### GİRİŞ

Erişkin kök hücreleri çoğu erişkin dokuda bulunan farklılaşmamış hücrelerdir. Nadir bulunmaları, ayırt edici morfolojik özelliklerden yoksun olmaları ve günümüzde mevcut spesifik belirteçlerinin olmaması nedeniyle çoğu dokuda tespit edilmeleri zordur. Erişkin kök hücreleri şu fonksiyonlarla tanımlanırlar: yüksek proliferatif potansiyel, kendini yenileme, bir veya daha fazla hücre nesli yönünde farklılaşma (1). Erişkin kök hücreleri çok düşük dansitelerde ekildiklerinde kültürde hücre klonları başlatırlar. Paradoksal olarak kök hücre olmayan kardeş hücrelere göre daha az sıklıkla proliferere olduklarından, DNA sentez belirteçlerini (BrdU) uzun bir zaman dilimi için tutma, erişkin kök hücrelerinin bir başka özelliğidir (2). Erişkin kök hücreleri, kendini yenileyen dokularda rutin hücresel döngü ve akut yaralanma sonrası tamir için replasman hücre sağlayarak dokuların homeostazisini sağlar. Kök hücrelerin kendini yenilemesi ve farklılaşması arasındaki denge kesin bir şekilde kök hücre yuvası (stem cell niche) tarafından ayarlanır. Kök hücre yuvası; kök hücre, bunu çevreleyen yuva hücre(leri) ( niche cells) ve ekstrasellüler matriks ihtiva eder ve organ fonksiyonları için doku homeostazisinin sağlanmasında, kök hücre yenilenmesi ile farklılaşmış matür hücrelerin tedariki arasındaki uygun dengeyi sağlar (3). Böylece kök hücre yuvası, mevcut kök hücre için koruyucu bir ortam sağlayarak tüm yaşam süresi boyunca genetik devamlılığın sağlanması ve aynı zamanda hücresel replasman için gerekli dokusal ihtiyaçlara hızlı bir şekilde cevap verme kapasitesinin sürdürülmesini sağlar.

Endometrial kök hücrelerin ve hücre yüzey belirteçlerinin başarılı tespitinin; endometrial fizyoloji, implantasyon, gebelik, reproduktif yaşlanma, endometrial hastalıklar (myom, fibrozis, dismenore g.b.), endometrium kanseri ile adenomyozis ve endometriozis gibi diğer jinekolojik hastalıklarla ilgili araştırmalar üzerine önemli etkisi olabilecektir. Bu da bu alana gittikçe büyüyen ilgi için bir şevk oluşturmaktadır.

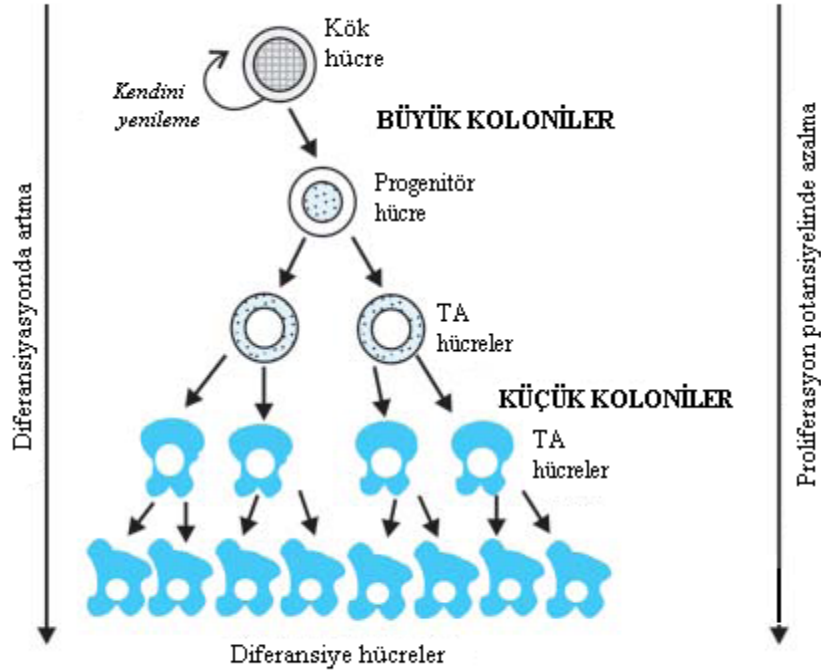
### ENDOMETRIAL KÖK/PROGENİTÖR HÜCRELER

Bazal endometriumda yerleşik kök/progenitor hücrelerin, endometriumun rejenaratif kapasitesinden önemli ölçüde sorumlu olma fikri uzun yıllar öncesinde öne sürülmüştür (Gargett tarafından 2007 yılında bir derlemede gözden geçirilmiştir) (2). Endometrial kök/progenitör hücrelerin izolasyonu, lokalizasyonu ve özelliklerinin ortaya çıkarılmasına yönelik girişimler erişkin kök hücrelerin diğer dokularda tespitinin geliştirilmesini takiben yakın zamanda ele alınmış (2) ve insan endometriumunda az sayıda epitelial kök/progenitör hücrelerin ve mezenşimal kök hücre benzeri hücrelerin tespiti ile sonuçlanmıştır.

## Endometrial Epitelyal Kök/Progenitör Hücreler

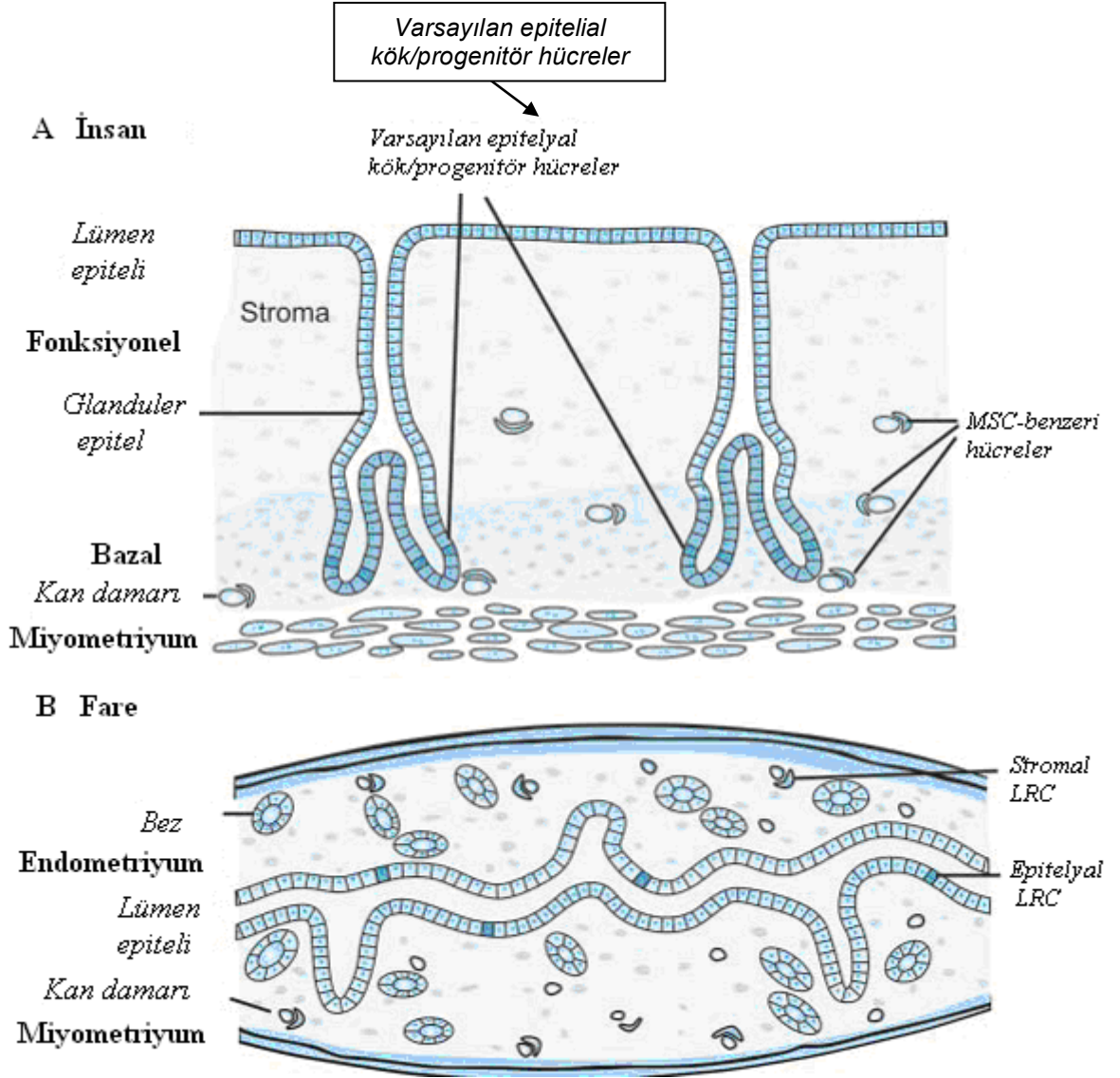
### Hücre Klonlama Çalışmaları

İnsan endometriumunda endometrial epitelyal kök/progenitör hücre mevcudiyetine dair ilk yayınlanmış deliller, tek hücre süspansiyonlarının klonlama dansitesinde kültüre edildiği hücre klonlaması çalışmalarından gelmektedir (4). Normal siklus gören, aktif olmayan perimenopozal ve oral kontraseptif kullanan kadınların endometriumunda nadir klonojenik hücrelerin tespiti, bu hücrelerin siklik ve atrofik endometriumdaki glandların rejenerasyonundan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (4,5). Bu çalışmalar insan endometrial hücrelerinin % 0.22'sinin koloni yapabilen ünite (colony forming unit- CFU) aktivitesine sahip olduğunu göstermiştir. İki tip CFU meydana gelir: büyük (% 0.09) ve küçük (% 0.14). Büyük CFU'ların muhtemelen bazalis tabakasındaki bezlerin tabanında lokalize olan kök/progenitör hücreler tarafından başlatıldığı düşünülmektedir (Şekil 36.1, Şekil 36.2). Küçük CFU'lar daha farklılaşmış, transit amplifiye hücreler tarafından başlatılır ki; muhtemelen bu hücreler fonksiyonel tabakaya lokalize olup, menstrual siklusun ilk yarısında gözlenen aşırı proliferasyondan sorumludur (2,5). Büyük ve küçük CFU'lar arasında, epitelyal belirteçlerin farklı şekillerde eksprese oldukları saptanmıştır. Küçük CFU; sitokeratin, epitelyal hücre adezyon molekülleri (EpCAM) ve  $\alpha 6$ -integrin gibi epitelyal diferansiyasyon farklılaşma belirteçleri eksprese ederken, büyük CFU bunlardan sadece  $\alpha 6$ -integrin eksprese eder. Büyük CFU'lar farklılaşmamış fenotipi destekleyecek tarzda yüksek nukleus: sitoplazma oranına sahip küçük hücrelerden oluşur (4). Endometrial epitelyal CFU yüzdesi; menstrual siklus dönemlerine göre değişiklik göstermez ki bu, insan endometriumunda kalıcı olduklarını işaret eder (5). İnsan endometrial epitelyal CFU'ların gereksinim duyduğu büyüme faktörleri serum içermeyen kültür ortamında karakterize edilmiştir (5).



Şekil 36-1: Endometrial koloni oluşturan hücrelerin kök hücre farklılaşmasında hiyerarşik model ile ilişkisi.

Kök hücreler kendi kendini yenileme ve yerine koyma kapasitesinin yanı sıra asimetrik hücre bölünmesi ile progenitörlere farklılaşma kapasitesine sahiptir. Progenitörler proliferatif olarak daha diferansiyel, hızla proliferatif olan transit amplifiye hücrelere neden olur ki, bu hücreler nihayetinde proliferasyon kapasitesine sahip olmayan, çok sayıda terminal diferansiyel fonksiyonel hücrelere farklılaşır. Biz büyük kolonilerin varsayılan kök/progenitör hücreler tarafından, küçük kolonilerin varsayılan transit amplifiye hücrelerden kaynaklandığını öne sürüyoruz. Chan ve ark. (2004) izni ile kullanılmıştır (4).



**Şekil 36-2:** Endometrial kök/progenitör hücrelerin insan/fare endometriumunda muhtemel lokalizasyonlarının şematik gösterimi. (A) İnsan endometriumundaki epitelyal kök/progenitör hücrelerin, bazal tabakasının tabanında lokalize olduğu öne sürülmüştür. Yakın zamanda elde

edilen veriler MSC-benzeri hücrelerin muhtemelen bazalis ve/veya fonksiyonel tabakada kan damarlarına yakın lokalize olduğunu göstermektedir. (B) Fare endometriumunda östrojen etkisindeki endometrial büyüme esnasında hızla proliferen olan aday epitelyal ve stromal kök/progenitör hücreler (label retaining hücreler -LRC), luminal epitelyumda ve esas olarak endometrial- myometrial bileşkedeki kan damarları yakınında bulunur. Molecular and Cellular Endocrinology Vol 288, Garget CE, Chan RWS, Schwab KE. Hormone and growth factor signalling in endometrial renewal: role of stem/progenitor cells: page 22- 29, 2008, Elsevier izni ile basılmıştır.

### ***İnsan Endometriumunda Klonalite***

Klon, ortak bir ata hücreden kaynaklanan genetik, fonksiyonel ve morfolojik özellikleri aynı olan hücre grubudur. Klonalite, hücre biyolojisinde hücrenin tek bir kökenden kaynaklanma durumunu şart koşar. Bu nedenle iki farklı kök/progenitör hücreden kaynaklanan endometrial hücreler, morfoloji ve fonksiyonel açıdan aynı görünseler dahi iki farklı klondurlar.

İnsan endometriumunda epitelyal glandların monoklonal niteliği için inandırıcı deliller rastgele X'e bağımlı inaktivasyona uğrayan X-bağımlı androjen reseptör geninin PCR ile değerlendirilmesinden elde edilmiştir (6). 1 mm<sup>2</sup> alan içinde bitişik glandlar aynı kloniteyi taşır. İlave olarak maternal veya paternal X kromozomu üzerinde yeşil floresan protein geni taşıyan dişi farelerde yapılan başka bir çalışma her bir endometrial glandın ya tümünden floresan ya da non-floresan hücrelerden oluştuğunu ve yüzey epitelyalinin bu hücre tipleri arasında keskin bir sınır sergilediğini göstermektedir (6). Bu bulgular her bir endometrial glandın tabanında tek bir epitelyal kök/progenitör hücrelerin bulunduğu ve insan endometriumun her biri tek bir epitelyal kök/progenitör hücrelerden köken alan, monoklonal glandular birimlerden oluştuğu görüşünü desteklemektedir.

### ***Label Retaining Hücreler (Etiket tutan hücreler)***

Label retaining hücreler (LRC), in vivo fare endometriumunda erişkin kök hücre adayı olarak saptanmıştır (7-9). LRC yaklaşımı, erişkin kök hücreleri, bu hücrelerin sakin, yavaş döngüleri ile tanıır. Bu yaklaşım erişkin kök hücrelerinin proliferen olduğu zaman dilimi içinde doku hücrelerinin çoğunun DNA sentez belirteçleri bromodeoksiüridin (BrdU) ile pulsatil şekilde etiketlendirilmesine ve takip eden çekilmenin daha uzun bir zaman dilimi sonrasında olmasına dayanır. Hızlı bölünen transit amplifiye hücreler belirteçlerini saptanamayacak seviyelere seyreltirken, yavaş döngülü kök hücreler belirteçlerini tutarlar. İmmunohistokimyal yöntemler, bromodeoksiüridin (BrdU<sup>+</sup>) LRC'nin yerleşimini ve kök hücre yuvasını açığa çıkararak lokalize eder. Epitelyal LRC, fare endometrium epitelyal hücrelerin % 3'ünü oluşturur. Epitelyal LRC hücrelerinin; ER $\alpha$ <sup>-</sup> hücreler olarak luminal hücrelerde bulunup glandüler epitelyal hücrelerde bulunmaması, luminal epitelyal kök/progenitör hücrelerin gelişim ve siklus gören farelerde glandların büyümesinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Şekil 36-2B) (7). Prepubertal farelerde östrojenin stimule ettiği endometrial büyümede ilk proliferen olan hücreler epitelyal LRC olup, bu epitelyal LRC'lerin kök/progenitör hücre gibi fonksiyon görebileceğini işaret eder (7). Buna göre insan endometriumundaki dökülmeden ziyade östrus siklusunda belirgin proliferasyon ve apoptozise uğrayan fare luminal epitelyalin rejenerasyonunda LRC'lerin önemli rolü olabileceği düşünülmektedir. İnsanda endometrial epitelyal kök/progenitör hücre lokalizasyonu bilinmezken, bazalis tabakasında glandların tabanına lokalize olabilecekleri tahmin edilmektedir (Şekil 36-2A).

## **Endometrial gland metilasyon paternleri**

Endometrial epitelial kök/progenitör hücre kinetiği, insan endometriumunda glandların metilasyon paternlerinde kodlanan epigenetik hataların incelenmesiyle araştırılmıştır (10). Bu çalışma endometriumda hücre döngüsü (turnover) öyküsünü dokümente etmek için moleküler 'fosil kayıt' kullanmanın gücünü işaret eder (Endometrial hücrelerin genetik yeniden düzenlenmesi bölümüne bakınız). Epitelial kök/progenitör hücrelerin kinetiklerinin araştırılması sonucunda; 17- 87 yaşları arasında, değişik parite ve BMI sahip 30 kadındaki CSX ve CSX6 genlerinin metilasyon paternleri incelenerek yaşla ilişkili metilasyon seviyesinin menopoz sonrası stabil bir hal aldığı, zayıf ve yaşlı multipar kadınlarda belirgin olarak daha az olduğu bildirilmiştir (10). Bu sonuçlar bir kadının üreme hikayesinin (menarş yaşı, gravida, parite) ve muhtemelen daha az derecede yaşam hikayesinin (kilo, oral kontraseptif kullanım öyküsü) endometriumun genom ve epigenomunda beklenmedik şekilde kayıtlarını düşündürmektedir. İlave olarak bu verilerin matematiksel modellenmesi glandların monoklonitesi görüşü ile bağdaşmayacak şekilde her bir glandın tek bir kök hücreden ziyade bilinmeyen sayıda uzun ömürlü kök hücreler ihtiva eden kök hücre yuvası içerdiğini desteklemektedir.

## **Endometrial Stromal/Mezenşimal Kök Hücre-benzeri Hücreler**

### **Hücre Klonlama Çalışmaları**

Yeni izole edilmiş insan endometrial stromal hücrelerinin küçük bir bölümü (%1.25) koloni oluşturabilme kabiliyetine sahiptir (4). Bu CFU'lar sadece kültürde saklanmaz, fakat normal ekim yoğunluklarında kültüre edildiklerinde ilk çoğalmadan sonra stromal hücrelere oranı %15'e yükselmektedir (11). Epitelial CFU'lara benzer şekilde yeni izole edilmiş hücrelerden iki tip stromal CFU oluşturulmuştur. İnsan endometriumunda bulunduğu varsayılan stromal hücre hiyerarşiyi destekler biçimde, stromal hücrelerin sadece % 0.02'si büyük CFU oluşturur (2). Hem büyük hem küçük stromal koloniler fibroblast belirteçleri eksprese eder, bazı hücreler de myofibroblast farklılaşmasını işaret edecek şekilde düz kas actin ( $\alpha$ SMA) eksprese eder.

### **Çok yönlü farklılaşma**

Çok yönde farklılaşma kabiliyeti mezenşimal kök hücrelerin temel bir özelliğidir. MSC-benzeri hücrelerin insan endometriumunda bulunduğu fikrini destekleyecek biçimde çeşitli insan endometrial stromal hücre popülasyonları bir veya daha fazla mezenşimal nesile farklılaşacak şekilde indüklenebilirler. Bu endometrial stromal hücreler heterojen bir grup hücre ihtiva eder ve uygun koşullarda kültüre edildiklerinde yağ ve kondrosit yönünde farklılaşma gösterebilirler (11,12). Benzer şekilde stromal CFU açısından sekiz kat zenginleştirilmiş CD146<sup>+</sup>PDGF-R $\beta$ <sup>-</sup> hücreleri adipojenik, kondrojenik, osteoblastik, myojenik olmak üzere dört farklı mezenşimal nesile farklılaşır (13). Tüm bu çalışmalarda stromal hücrelerin karma popülasyonları incelendiğinden dolayı, endometrial stromal hücrelerin multipotent olup olmadığının saptanması mümkün değildir.

### **Label Retaining hücreler (Etiket tutan hücreler)**

Aday stromal kök/progenitör hücreler fare endometriumunda stromal LRC olarak saptanmıştır (7-9). Stromal hücrelerin % 6- 9'u LRC olarak saptanmıştır. Bu hücrelerin büyük bir bölümü, insan endometriumunda bazal tabakada bulunduğu görüşü ile uyumlu olarak endometrial-myometrial bileşke yakınındaki kan damarları komşuluğuna lokalizedir (7,8) (Şekil 36-2B). Stromal LRC'lar çeşitli belirteçleri eksprese etmeleri ile nitelendirilirler. Lökosit ve kemik iliği orijinli değildir, çünkü CD45 eksprese etmezler (7). Bazıları (% 16) ER $\beta$  (7) ve bazıları (% 0.6) pluripotentliği gösteren bir belirteç olan Oct-4 eksprese eder (8).

## İNSAN ENDOMETRİUM YAN POPULASYON HÜCRELERİ

Kullanılabilecek bilinen bir belirtecin olmadığı durumda, erişkin kök hücrelerini saptamaya yönelik bir diğer yaklaşım, yan populasyon (side population- SP) olarak adlandırılan küçük bir hücre grubunu ortaya çıkaran Hoechst dye exclusion (Hoechst boya dışlama) metodudur. Yakın zamanda SP hücreler (% 0- 5) yeni izole insan endometrial hücre süspansiyonunda tespit edilmiştir (14,15). İnsan endometriumundaki CFU aktivitesine benzer şekilde SP hücrelerin yüzdesi; menstrual ve menstrual siklusun proliferatif evresinde hayli yüksek olmakla birlikte kişiler arasında bir hayli farklılık göstermektedir. Bu hücrelerin bir kısmı, epitelial ve stromal orjinli olmakla birlikte baskın olarak endotelial hücrelerden oluşan karma bir hücre populasyonundan meydana gelir (15). SP hücre populasyonu esas olarak hücre siklusunun G<sub>0</sub> fazındadır bu da, bu hücrelerin göreceli olarak sessizliğini işaret eder (15). Endometrial epitelial (CD9) ve stromal (CD13) hücre farklılaşma belirteçleri ekspres etmezler (14). Fluorescence activated cell sorting (FACS) ve Matrigelde uzun dönem 3D kültürü takiben SP hücreleri CD9<sup>+</sup> E-cadherin<sup>+</sup> bez-benzeri organoid yapıya ve CD13<sup>+</sup> stromal kümelerle farklılaşır (14). Hem SP hem de non-SP hücreler prolaktin sekrete eden desidual hücrelere farklılaşırlar (15). Klonojenik endometrial hücreler SP ve non SP hücre grubunda zenginleştirilerek karşılaştırılmışlardır, ancak Hoechst boyasındaki toksik seviyelerin non SP hücrelerdeki CFU aktivitesini etkileyebileceği düşünülmektedir (15).

## ENDOMETRİAL KÖK/PROGENİTÖR HÜCRELER ENDOMETRİAL DOKUNUN İN-VİVO YENİDEN YAPILANDIRILMASI

İnvivo ortamda endometrial dokuyu yeniden oluşturma kabiliyetinin incelenerek, varsayılan endometrial kök hücrelerin rejenerasyon kapasitelerini göstermek önemli bir hedefdir ve erişkin kök hücre aktivitesine fonksiyonel bir kanıt sağlar. Fonksiyonel endometriumun; ovariectomize ve östrojenle desteklenen NOG farelerin böbrek kapsül altında ksenotransplante edilen tek tek ayrıştırılmış fraksiyonsuz (unfraksiyone) insan endometrial hücre süspansiyonundan rejenere olduğu gözlenmiştir (16). Sitokeratin CD9<sup>+</sup> glandular yapısını, CD10<sup>+</sup>CD13<sup>+</sup> stromayı ve αSMA<sup>+</sup> myometrial tabakayı içeren, iyi organize endometrium dokusunun yeniden oluştuğu gözlenmiştir (16). Endometrial ksenograft; östrojen ve progesterona kıvrımlı gland ve desidualize stroma oluşturarak, hormonal çekilmeyi takiben ise, aktif endometrioisteki kırmızı nokta lezyonlara benzer geniş kanla dolu kistler oluşturarak siklik seks steroid hormonlarına cevap verir (16). Bu hayvan modeli ektopik alana transplante edildiklerinde insan endometrium hücrelerinin endometriozis benzeri doku oluşturma kapasiteleri olduğunu destekler.

## ENDOMETRİAL KÖK/PROGENİTÖR HÜCRE BELİRTEÇLERİ

Dökülen endometrium ve endometriotik lezyonlarda kök/progenitör hücrelerin lokalizasyonlarını tespit edecek spesifik belirteçlerin belirlenmesi ile endometrioistide bu hücrelerin rolünü araştırmak büyük ölçüde kolaylaşacaktır. Günümüzde endometrial epitelial kök/progenitör hücreler için belirteç yoktur ve matür nesillerinden oluşan gland ve luminal epitelyum içeren psödostrafiye epitelyumdan ayırt edilemezler.

Bununla birlikte insan endometriumundan MSC-benzeri hücreler iki perivasküler hücre belirteci CD146 ve PDGF-reseptör-β (PDGF-Rβ)<sup>+</sup> ekspresyonu özelliklerinden faydalanılarak yakın zamanda izole edilmiştir (13). FACS yöntemi ile ayıklanan CD146PDGF-Rβ<sup>+</sup> endometrial stromal hücreleri, bu yöntemle ayıklanmamış stromal hücrelere göre CFU bakımından 8 kat daha fazla zengindir. CD146<sup>+</sup>PDGF-Rβ<sup>+</sup> hücreler tipik olarak CD29, CD44, CD73, CD90 ve CD105 gibi MSC yüzey belirteçleri ekspres ederler ve hematopoetik ve endotelial belirteçler (CD31, CD34, ve CD45) açısından negatiftirler (13). Bununla birlikte muhtemel kemik iliği MSC belirteci olan STRO-1, ne CD146<sup>+</sup>PDGF-Rβ<sup>+</sup> hücreleri tarafından ne de klonojenik stromal CFU tarafından ekspres edilmez (17). CD146<sup>+</sup>PDGF-Rβ<sup>+</sup> hücreler uygun indüksiyon ortamında kültüre edildiklerinde adipojenik, myojenik, kondrojenik, osteoblastik yönde çok yönlü farklılaşma gösterebilirler (13). Konfokal mikroskop çalışmaları CD146<sup>+</sup>PDGF-Rβ<sup>+</sup> hücrelerin insan endometriumunda hem fonksiyonel hem de bazalis tabakasında perivasküler olarak

lokalize olduğunu göstermiştir (13). Endometrial stromal hücrelerin CD146<sup>+</sup>PDGF-R $\beta$ <sup>+</sup> subpopulasyonları farklılaşma potansiyelleri ve perivasküler yerleşim açısından kemik iliği ve yağ MSC'lerine benzer görünmektedir. Bu bulgu endometrial MSC-benzeri hücrelerin menstruasyon sırasında muhtemelen döküldüklerinin bir göstergesidir.

İnsan ve fare endometriumunda immunoteknik olarak kök hücre belirteçlerinin ekspresyonunu araştıran bir takım çalışmalar yapılmıştır. Pluripotent insan embriyo kök hücre ve bazı erişkin kök hücre belirteci olan Oct-4 (POU5F1) bazı insan endometrium örneklerinde gösterilmiştir, fakat hücre tipi ve lokalizasyonu belirlenememiştir (18). Nöral kök hücrelerinde RNA bağlayan bir protein olan kök hücre kendini yenileme sinyal ağını regüle eden bir epitelial progenitör kök hücre belirteci olan Musashi-1 yakın zamanda insan endometriumunda tek bir epitelial ve küçük bir stromal hücre kümesinde lokalize edilmiştir (19). Musashi-1<sup>+</sup> hücreler onların muhtemelen kök/progenitör hücre fonksiyonunu gösterecek biçimde ana olarak menstrual siklusun proliferatif evresinde bazalis tabakasında bulunur. Stromal Musashi-1<sup>+</sup> hücreler perivasküler lokalizasyonda bulunmazken, bazıları fare endometriumunda stromal hücrelere benzer şekilde periglandular bölgede bulunur (7). Endometrial glandların büyük bölümü Musashi-1 eksprese eder. Musashi-1<sup>+</sup> endometriotik hücrelerin, bazalis tabakasından kaynaklanan epitel hücrelerini mi yoksa CFU aktivitesine sahip kök/progenitör hücreleri mi temsil ettiği tespit edilmeyi beklemektedir. SP hücrelerin ve CD146<sup>+</sup>PDGF-R $\beta$ <sup>+</sup> stromal hücrelerin de Musashi-1 eksprese edip etmediklerinin belirlenmesi önemlidir.

Aynı zamanda insan endometrial hücre süspansiyonlarında CD7 ve CD56 eksprese eden hematopoetik kök hücre fenotipli (CD34<sup>+</sup>CD45<sup>+</sup>) hücreler tespit edilmiş olup, bunlar lenfoid progenitör olabilirler (20). Hematopoetik kök hücre fonksiyonu görüp görmedikleri, endometriumda endometrial lökositleri oluşturup oluşturmadıkları veya SP hücrelere katkıda bulunup bulunmadıkları bilinmemektedir. Bu belirteçleri eksprese eden hücrelerin endometrial kök/progenitör hücre olarak fonksiyon görüp görmedikleri bilinmemektedir (2).

## ENDOMETRİAL KÖK /PROGENİTÖR HÜCRE KAYNAKLARI

Endometrial epitelial ve stromal kök/progenitör hücrelerin rezidüel fetal kök hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (2). Bununla birlikte kemik iliğinden köken alan hücrelerin endometrial rejenerasyon için potansiyel kaynak olabileceğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır (21). Hücrel döngü ve inflamatuvar etki ile ilgili bir çalışmada, tek antijen HLA uyumsuz kemik iliği transplante edilen dört kadının endometrial gland ve stromalarında % 0.2-52 arasında değişen belirgin kimerizm görülmesi, kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin endometrial rejenerasyona katkıda bulunduğunu desteklemektedir (21). Çoğu bez, monokloniteyi destekleyecek şekilde tamamen alıcı ya da tamamen verici kaynaklı hücreler içerir. Bununla birlikte bazı glandlar, tek bir glandın multipl klonlardan oluşabileceğini destekleyecek şekilde verici kaynaklı az bir hücre veya her bir orijinden belli hücreler içerir. Epitelial kök/progenitör hücre kinetikleri araştıran gland metilasyon çalışmaları bu sonucu teyit etmektedir (10).

Kimerik endometrial dokuya katkıda bulunan donör kemik iliği hücrelerinin kaynağının hematopoetik ya da mezenseşimal kök hücreler mi, hatta myeloid hücreler mi olduğu bilinmemektedir. Kemik iliği kök hücrelerinin endometrial onarımda katkısının olabileceğini gösteren deliller, sitokeratin pozitif endometrial epitelial hücrelerin <% 0.01 ve stromal hücrelerin <% 0.1 Y kromozomu içerdiğinin bulunduğu farelerde yapılan cinsiyet uyumsuz kemik iliği transplant çalışmalarından gelmektedir (22). Endometrium tamirinde kemik iliği hücre katkısı çok az olup, endometrium yerleşmesi daha çok hasar sonrası tamir esnasında görülmektedir. CD45<sup>+</sup> yeşil floresan proteinin akıbetini araştıran yeni çift sonuç vericili CD45/ Cre-Z/ EG transgenik fare modelinde (double reporter CD45/Cre-Z/EG transgenic mouse), dolaşımda CD45<sup>+</sup> kemik iliği hücrelerinin, GFP<sup>+</sup> endometrium lümenindeki epitelium hücrelerinin az bir kısmına, 6 haftalık farelerde %0'dan 20 haftalık daha yaşlı farelerde %6'ya değişen küçük oranda katkıda bulunduğu gösterilmiştir (23). İstatistiksel analiz için yeterli hayvan sayısı olmasa da bu veriler kemik iliği kaynaklı hücrelerin endometrial epiteliuma zaman içinde artan oranda katkıda bulunduğunu göstermektedir. Epitelial ve stromal LRC hücrelerin CD45 eksprese etmemeleri endometrial hücrelere transdiferansiye olmalarından kaynaklanabilir (7). Endometrial hücrelerin kemik iliği hücrelerinden mi yoksa yerleşik kök hücrelerden mi

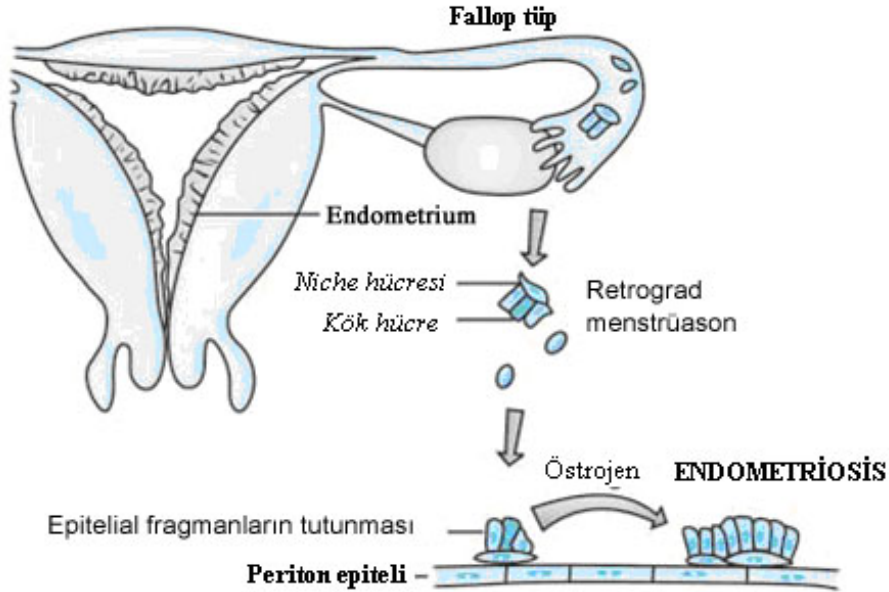


kaynaklandığına karar vermek için henüz çok erkendir. İlave olarak, tek bir endometrial kök hücrenin epitelial, stromal, vasküler hücreleri içeren tüm endometrial hücreleri yerine koyma kapasitesinin olup olmadığı ya da ayrı epitelial ve MSC hücrelerin olup olmadığı bilinmemektedir. Şu ana kadarki veriler epitelial progenitör ve MSC-benzeri hücre olmak üzere iki ayrı endometrial kök/progenitör hücrenin varlığını desteklemektedir.

## ENDOMETRİAL KÖK/PROGENİTÖR HÜCRE ve ENDOMETRİOZİS

Endometriozis patogenezi günümüzde yeterince anlaşılammıştır. En çok kabul gören teori canlı endometrial fragmanların retrograd menstruasyonla pelvik kavite içine birikmesi, peritoneal mezoteliuma bağlanıp onu invaze ederek endometrial dokunun ektopik olarak gelişmesine sebep olmasıdır (24). Retrograd menstruasyon çoğu kadında gözlenirken neden sadece %6-10'unda endometriozis geliştiği bilinmemektedir. Çekici gelen hipotezlerden biri endometriozis gelişen kadınlarda endometrial kök/progenitör hücrelerin ektopik implantasyon oluşturacakları peritoneal kaviteye ulaşma kabiliyeti sağlayacak şekilde menstruasyon sırasında anormal şekilde dökülmeleridir (Şekil 36- 3) (2, 25- 27). Uzun süreli endometriotik lezyonlar endometrial kök/progenitör hücrelerden gelişmiş olabileceken, iyileşen lezyonlar daha matür olan transit amplifiye hücrelerden kaynaklanmış olabilir. Alternatif olarak henüz tanımlanmamış intrensek sapma gösteren endometrial kök/progenitör hücrelerin implante olmaya ve ektopik koloni oluşturmaya eğilimleri artabilir ya da normal kök /progenitör hücreler anormal periton mesoteliumuna daha kolay implante olabilir.

Endometrial kök/progenitör hücrelerin endometriozis patogenezinde rolüne dair direkt bir kanıt şimdiye kadar bildirilmemekle birlikte endometriozis çalışmalarında kullanılan çoğu modelde fraksiyone olmamış endometrial hücrelerin ektopik endometrial büyümeye sebep olabileceğini gösteren çok sayıda deney vardır (26). Menstruasyon gören babunlarda dökülen menstrual debrisin spontan olarak veya deneysel koşullarda (28) endometriozisi indüklemesi debris içinde kök/progenitör hücrelerin mevcudiyetini desteklemektedir.



**Şekil 36-3:** Endometrial kök/progenitör hücrelerin endometriozis patogenezindeki olası rolü. Endometriozis gelişen kadınlarda, endometrial kök/progenitör hücrelerinin kendi niche (yuva) hücreleri ile birlikte peritoneal kaviteye retrograd menstruasyonla döküldüğü hipotez olarak ileri sürülmüştür.

## EKTOPIK ENDOMETRİUMUN KLONALİTESİ

Endometriozis patogeneğinde, özellikle lezyon gelişiminin doğal seyri hakkında ipuçları elde etmek üzere endometriotik lezyonların klonalitesini anlamaya yönelik büyük ilgi vardır. Klinik olarak endometriozis tanısı konduğunda lezyonlar bir süredir bulunmaktadır. Bu lezyonların ne kadar süredir bulduklarına dair ya da bu lezyonların bulunma süresinin dismenore veya diğer tip pelvik ağrı gibi semptomların başlangıcı ve ciddiyeti ile korele olup olmadıklarına dair ipucu yoktur.

Endometriotik lezyonların monoklonalitesi kesin bir şekilde anlaşılırsa lezyon geçmişinin moleküler genetik anlamda yeniden kurgulanması mümkün olabilecektir (29). Ek olarak eğer her bir odak monoklonal iken multifokal lezyonlar poliklonal ise, bu durum bu lezyonların farklı orijinlerinin, ya endometrial hücrelerin poliklonalitesinden ya da canlı endometrial hücrelerin ardarda gelen dökülmelerinden kaynaklandığını desteklemektedir. Endometrial hücrelerden elde edilen uzun dönem hücre kültür çalışmasında gösterildiği gibi bu ektoptik implantların multipl endometrial kök/progenitör hücre içeren endometrial doku fragmanlarından meydana geldiği anlamına gelebilir (30). Multifokal lezyonların lezyon geçmişlerinin saptanması ve karşılaştırılması, lezyonların doğal geçmişi hakkında, özellikle de kurgulanan geçmiş hastanın semptomatik hikayesi ile bağlantılı ise önemli bilgiler sağlamaktadır.

Başlangıçtaki çalışmalar tek bir endometriotik lezyondaki epitelial hücrelerin monoklonal orijinli olduğunu bildirmiştir (31-35). Bununla birlikte vakaların %18-40 poliklonalite dışlanamamıştır. Bu bariz poliklonalite muhtemelen poliklonal stromal hücrelerin kontaminasyonuna bağlanmıştır, çünkü incelenen bu doku örnekleri elle mikrodissekte edilmiştir (35). Lezyon gelişimi sırasında poliklonalitenin sadece bazı dönemlerde olması muhtemeldir (35). Makrofaj ve fibroblast gibi non-epitelial hücrelerin kontaminasyonundan sakınmak, endometriotik dokuların elle disseksiyonu sırasında zordur. Bununla birlikte lazer yakalama mikrodisseksiyon (laser capture microdissection; LCM) yöntemi ile her bir endometriotik lezyon odağındaki hücreler yakalanabilir ve tek tek analiz edilebilir. Bu teknikle daha artırılmış ve mikrodisseksiyon ve ileri analizle sıklıkla poliklonal olarak bulunan multifokal lezyonların her bir odakta monoklonal oldukları gözlenmiştir (36). LCM kullanılarak yapılan sonraki bir çalışmada bu bulgular bağımsız olarak teyit edilmiştir (37). Her bir endometriotik odak monoklonal orijinli iken, farklı lezyonların poliklonal orijinli oldukları sonucuna varılabilir. Sampson'un retrograd menstruasyon teorisi doğru ise, pelvik kaviteye menstrual regurjitasyon boyunca canlı endometrial fragmanların transplantasyonu endometriotik lezyonları başlatır. Sonrasında, neoplazilerde olduğu gibi seleksiyon ve klonal büyümenin başarısına bağlı olarak endometriozis meydana gelebilir (38).

## ENDOMETRİAL HÜCRELERDE HÜCRESEL SOYAĞACININ YENİDEN YAPILANDIRILMASI

Her bir endometriotik lezyonun monoklonalitesi gereği tek bir lezyondaki tüm hücreler tek bir kök/progenitör hücre neslinden geldiği için hücre genetiği ve geçmişi yeniden yapılandırılabilir. Bu geçmiş bir kez ortaya çıkarılırsa hastalardaki multipl lezyonların geçmişlerini karşılaştırılmak mümkün olacaktır ve eğer bu lezyonların geçmişi lezyon bölgeleri ve evre, başlangıç yaşı, rekürrens gibi diğer klinik değişkenler ile korelasyon gösterirse lezyonların nasıl başladığı, ilerlediği ve semptomlara neden olduğu konusunda yeni bir ışık tutabilir (36). Sonuçta bu hücrelerin endometrial kök hücre neslinden geldiği ispatlanabilirse Sampson teorisi tartışılmaz bir şekilde ispatlanmış olacaktır.

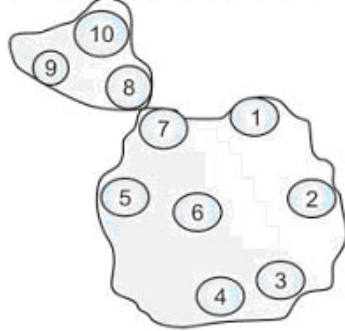
Her bir lezyon odağının monoklonalitesi kabul edildiğinde, bir lezyonun gelişiminin çok sayıda genetik ve muhtemelen epigenetik değişimler içeren tümorogenezis sürecine benzer biçimde lezyon içerisine progresif büyümeyi tetikleyen çok basamaklı bir süreç olduğuna inanmak için önemli sebepler vardır. Lezyon geçmişi dediğimiz bu çok basamaklı süreç hücre morfolojisine bakarak anlaşılacaktır (39). Bununla birlikte benzer görünüşte lezyonlar arasında gelişim farklı olabilir ve patogenezis açısından kritik bazı olayların gözlenmesi ve anlaşılması zordur.

Kanser araştırmasında tümör geçmişinin hücre bölünmesi ve soyunu sürekli olarak kayıt eden genom ya da epigenomdaki replikasyon hatalarından anlaşılacağı iyice belirgin

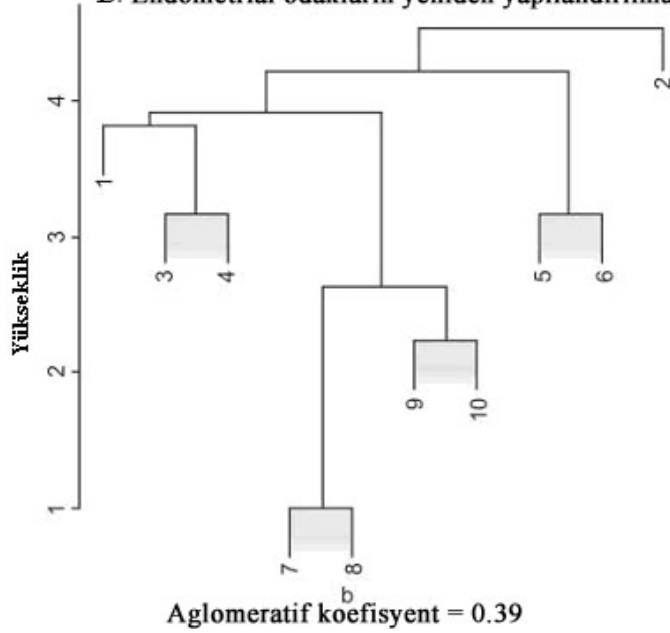
hale gelmiştir (40). Tek bir hücre nesli tarafından temsil edilen klonal genişleme moleküler genetik veri yoluyla filogenin anlaşılmasına benzer bir şekilde ortaya çıkarılabilir. Belirli bir lezyondaki tüm hücrelerin susturulmuş genlerinde ortak olan metilasyon paternlerinin son klonal genişlemeden önce olduğu daha muhtemelken, sadece bazı lezyonların hücrelerinde bulunan metilasyon paternleri muhtemelen nihai progenitörden sonra meydana gelir. Bunun için, bu moleküler epigenetik 'fosil kayıtları'na dayanılarak geçmişte ortaya çıkarmak mümkün olabilir.

Yayınlanan bir takım kavramsal çalışmaların kanıtları yakın zamanda göstermiştir ki; hüresel soy, moleküler epigenetik saat kullanılarak bir miktar menstrual kandan başarı ile yeniden yapılandırılabilir (41). Buna göre mevcut moleküler genetik araçlarla endometriotik lezyonların geçmişi başarı ile yeniden yapılandırılabilir. Sonuçlar ayrıca göstermiştir ki; endometriumda kök/progenitör hücre sayısı muhtemelen yüzlerle ifade edilecek şekilde son derece azdır. Bu endometrial kök/progenitör hücre nadirliği, ekspres kök /progenitör hücreler ortaya çıkarmanın zorluğunu göstermektedir (Şekil 36.4)

**A. Her bir odağın coğrafi dağılımı**



**B. Endometrial odakların yeniden yapılandırılması**



**Şekil 36-4.** Endometrial hücrelerdeki hücre neslin yeniden yapılandırılması.

(A) Diafram 10 odağın coğrafi dağılımını göstermektedir (sadece göstermek amaçlı, ölçek değil). (B) 10 odağın etiketleme verilerine dayanan dendrogram gösterilmektedir. Wu ve Guo'nun izni ile basılmıştır (41).

## MENSTRUAL KANDA KÖK/PROGENİTÖR HÜCRELER

Menstrual kanda kök/progenitör hücrelerin dökülebileceğine dair artan kanıtlar bulunmaktadır. (42,43). Bu hücrelerin iskelet ve kalp kası hücrelerine dönüşebilmesini sağlayan geniş farklılaşma kapasiteleri vardır. Menstrual kan sadece endometrium fonksiyonel tabaka fragmanlarını içermez, ilave olarak az sayıda hematopoetik kök hücreleri, MSC veya endotelial progenitör hücreleri içerebilen periferik kan da içerir. Bu ilgi çekici bulguları teyit etmek için ve endometriozisi olanlarda, hasta olmayanlara göre sayılarında farklılık olup olmadığı ya da endometriozisli hastaların eksprese kök/progenitör hücreler dökülmesine daha yatkın olup olmadığını saptamak için endometrial kök/progenitör hücrelerin menstrual kanla dökülmesine ilişkin daha fazla araştırmaya gereksinim duyulmaktadır. Endometriozisli kadınlarda endometrial kök/progenitör hücrelerin retrograd bir şekilde dökülüp dökülmediği bilinmemektedir. Endometrial kök/progenitör hücreler retrograd menstrual debris içerisine dökülüyorsa bunların ancak yuva hücreleri ile birlikte taşındıklarında ektopik lezyonları meydana getirmeleri olası görülmektedir.

Endometriozisin, bazal endometrium fragmanlarının menstruasyon sırasında peritoneal kaviteye yer değiştirmesinden ve implantasyonundan kaynaklanabileceğini destekleyen indirekt kanıtlar bulunmaktadır (25). Sekretuar fazda ER immunreaktivitesi ile değerlendirildiğinde, bazalis tabakası endometriozisli kadınlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı ölçüde daha kalındır. Endometriotik lezyonların bazalis tabakasında benzer ER ve PR reseptör ekspresyon paternleri vardır ve endometriozisli kadınların vaginal menstrual kanlarından toplanan dökülmüş endometrial fragmanlarda ER<sup>+</sup> epitel ve stroma prevalansı yüksektir (25). Böylece endometriozisli kadınlarda bazaliste bulunan endometrial kök/progenitör hücreler, artmış ayrılma ve bazalis tabakası fragmanlarının retrograd transportuyla endometriotik lezyon oluşturmak için peritona ulaşma imkanı kazanır (25).

## TRANSDİFERASYON, METAPLAZİ ve ENDOMETRİAL KÖK/ PROGENİTÖR HÜCRELER

Kök hücre alanında tartışmalı alanlardan biri erişkin kök hücre plastisitesi kavramıdır. Önemli sayıda literatür erişkin kök hücrelerinin diğer doku hücrelerine transdiferansiye olduklarını ve embriyonik germ tabaka sınırlarını aştıklarını göstermektedir (1,44). Transdiferansiye nükleer yeniden programlanmayı içerir ve bir çeşit metaplazi ya da önemli gelişimsel genlerde değişiklikleri ifade eder. Ekstrasellüler çevredeki değişikliklerden kaynaklanır ve doku hasarı durumunda meydana geldiği görülmektedir (44). Peritoneal tabakadaki metaplazinin, endometriozisin muhtemel nedenlerinden biri olduğu bildirilmiştir. Ancak transdiferansiye kapasitesine sahip metoplastik hücrelerin diğer bir kaynağı pelvik kaviteye dolaşım aracılığıyla taşınan kemik iliği kök hücreleridir. Genetik olarak işaretlenmiş kemik iliği kaynaklı hücrelerin takip edilebildiği bir fare transplant modelinde az sayıda hücrenin endometriotik lezyon oluşumuna katıldığı ve epitelial (< 0.04%) ve stromal (0.1%) hücrelere transdiferansiye olduğu gösterilmiştir (22). Ancak kemik iliği kaynaklı hücreler lezyonları başlatıyor olarak görülmemektedir. Bu nedenle kemik iliği kök hücreleri endometriyotik lezyonların başlangıcından ziyade lezyonların progresyonuna katkıda bulunuyor olabilir.

Hücre fenotipindeki değişme embriyogenesis ve karsinogenesis sırasında olduğu bilinen epitelial mezenşimal değişme (epithelial mesenchymal transition; EMT) ya da mezenşimal epitelial değişme (mesenchymal epithelial transition; MET) süreçlerini içerir. Yine endometriotik lezyonların hücre fenotipindeki değişme endometriotik hücrelerin invaziv özelliğinden sorumlu olabilir. Örneğin endometriotik lezyonlar iyi diferansiye CK<sup>+</sup>E-cadherin<sup>+</sup> populasyon, CK<sup>-</sup>E-cadherin stromal populasyon ve erken karsinom mikrometastazlarına benzer özellikleri olan daha invaziv CK<sup>+</sup>E-cadherin-N- Cadherin<sup>+</sup> epitelial populasyon içerir (27). Yine erken karsinomdakine benzer şekilde endometriotik lezyonlar, bu lezyonlardaki kök/progenitör hücrelerin sessiz ve inaktif kaldıklarını ve östrojen replasmanı sonrası reaktif olduklarını gösterecek şekilde östrojen azaltıcı tedavi süresince gerilerler, ancak tedavinin kesilmesinden sonra tekrar ederler. Lezyondaki endometrial kök/progenitör hücreler sonraki lezyonları oluşturmak üzere ekilebilir. İlginç olarak epitelial kök/progenitör hücrelerdeki epitelial-

mezenşimal geçişi destekleyecek şekilde klonojenik endometrial epitelial hücreler sitokeratin (4) için zayıf ya da negatiftir ve bazı SP hücrelerin epitelial matürasyon belirteci olan CD9 (14) ekspres etmezler.

## ÖZET

İnsan ve fare endometriumunda bulunan epitelial kök/progenitör hücre ve MSC-benzeri hücrelerin nadir bir popülasyonunun bulunduğu dair yeterli delillerin olduğu sonucuna varılabilir. Her bir endometrial glandın monoklonalitesine dair bir takım deliller olmakla birlikte, bu bezlerin tabanında bir ya da çok sayıda epitelial kök/progenitör hücre bulunup bulunmadığı henüz net değildir. Endometriozis gelişen kadınlarda monoklonal orijin gösteren endometriozis odaklarının retrograd menstruasyonla dökülen endometrial kök/progenitör hücre ve bunların yuva hücreleri tarafından başlatıldığı hipotezine yoğun bir ilgi vardır. Menstrual fragmanlar üzerindeki soyağacı (genealogy) çalışmaları, menstrual kanda MSC-benzeri hücrelerin olduğuna dair yeni kanıtlar ve ekspres MSC-benzeri hücreleri saptayacak ve ileriye yönelik izole edici belirteçlerin tespit edilmesi, kök/progenitör hücrelerin endometriozis patogeneziindeki rolüyle ilgili çalışmalar için itici güç oluşturmaktır. Nihayi başarı endometriozis tedavisinde dökülen endometrial kök/progenitör hücrelerin kendini yenileme sürecini hedef alan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesi olacaktır.

## AÇIKLAMA

Bu derlemede anlatılan yazarların çalışması Cancer Council Victoria ID491079 (CEG) tarafından bağış yoluyla desteklenmiştir. C. Gargett NHMRCRD Wright Career Development Award ile (46121) ve SW Guo 074119517 Shanghai Science and Technology Commissions, China tarafından bağış yoluyla desteklenmektedir.

## Kaynaklar

1. Eckfeldt CE, Mendenhall EM, Verfaillie CM. The molecular repertoire of the 'almighty' stem cell. *Nature Rev Molec Cell Biol* 2005; 6: 726-37.
2. Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence? *Hum Reprod Update* 2007; 13: 87-101.
3. Li L, Xie T. Stem Cell Niche: Structure and Function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005; 21: 605-31.
4. Chan RWS, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod* 2004; 70: 1738-50.
5. Schwab KE, Chan RW, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2005; 84 (Suppl 2): 1124-30.
6. Tanaka M, Kyo S, Kanaya T, et al. Evidence of the monoclonal composition of human endometrial epithelial glands and mosaic pattern of clonal distribution in luminal epithelium. *Am J Pathol* 2003; 163: 295-301.
7. Chan RW, Gargett CE. Identification of label-retaining cells in mouse endometrium. *Stem Cells* 2006; 24: 1529-38.
8. Cervello I, Martinez-Conejero JA, Horcajadas JA, et al. Identification, characterization and co-localization of labelretaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers. *Hum Reprod* 2007; 22: 45-51.
9. Szotek PP, Chang HL, Zhang L, et al. Adult mouse myometrial label-retaining cells divide in response to gonadotropin stimulation. *Stem Cells* 2007; 25: 1317-25.
10. Kim JY, Tavaré S, Shibata D. Counting human somatic cell replications: Methylation mirrors endometrial stem cell divisions. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17739-44.
11. Dimitrov R, Timeva T, Kyurkchiev D, et al. Characterisation of clonogenic stromal cells isolated from human endometrium. *Reprod* 2008; 135: 551-8.
12. Wolff EF, Wolff AB, Du H, et al. Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis. *Reprod Sci* 2007; 14: 524-33.

13. Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stemlike cells from human endometrium. *Hum Reprod* 2007; 22: 2903-11.
14. Kato K, Yoshimoto M, Kato K, et al. Characterization of side-population cells in human normal endometrium. *Hum Reprod* 2007; 22: 1214-23.
15. Tsuji T, Yoshimoto M, Takahashi K, et al. Side population cells contributed to the genesis of human endometrium. *Fert Steril* 2008; 90 (suppl 4):1528-37.
16. Masuda H, Maruyama T, Hiratsu E, et al. Noninvasive and real-time assessment of reconstructed functional human endometrium in NOD/SCID/gc null immunodeficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 1925-30.
17. Schwab KE, Hutchinson P, Gargett CE. Identification of surface markers for prospective isolation of human endometrial stromal colony-forming cells. *Hum Reprod* 2008; 23: 934-43.
18. Matthai C, Horvat R, Noe M, et al. Oct-4 expression in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2006; 12: 7-10.
19. Götte M, Wolf M, Staebler A, et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma. *J Pathol* 2008; 215: 317-29.
20. Lynch L, Golden-Mason L, Eogan M, et al. Cells with haematopoietic stem cell phenotype in adult human endometrium: relevance to infertility? *Hum Reprod* 2007; 22: 919-26.
21. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004; 292: 81-85.
22. Du H, Taylor HS. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 2007; 25: 2082-86.
23. Bratincsak A, Brownstein MJ, Cassiani-Ingoni R, et al. CD45- positive blood cells give rise to uterine epithelial cells in mice. *Stem Cells* 2007; 25: 2820-26.
24. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789- 99.
25. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, et al. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Human Reprod* 2002; 17: 2725-36.
26. Sasson IE, Taylor HS. Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1127: 106-15.
27. Starzinski-Powitz A, Zeitvogel A, Schreiner A, et al. In search of pathogenic mechanisms in endometriosis: the challenge for molecular cell biology. *Curr Molec Med* 2001; 1: 655-64.
28. Fazleabas AT, Brudney A, Gurates B, et al. A modified baboon model for endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 308-17.
29. Salipante SJ, Horwitz MS. Phylogenetic fate mapping. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 5448-53.
30. Tanaka T, Nakajima S, Umesaki N. Cellular heterogeneity in long-term surviving cells isolated from eutopic endometrial, ovarian endometrioma and adenomyosis tissues. *Oncol Reports* 2003; 10: 1155-60.
31. Nilbert M, Pejovic T, Mandahl N, et al. Monoclonal origin of endometriotic cysts. *Int J Gynecol Cancer* 1995; 5: 61-63.
32. Jiang X, Hitchcock A, ryan EJ, et al. Microsatellite Analysis of Endometriosis Reveals Loss of Heterozygosity at Candidate Ovarian Tumor Suppressor Gene Loci. *Cancer Res* 1996; 56: 3534-39.
33. Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, et al. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cysts. *Am J Pathol* 1997; 150: 1173-8.
34. Tamura M, Fukaya T, Murakami I, et al. Analysis of clonality in human endometriotic cysts based on evaluation of x chromosome inactivation in archival formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. *Laboratory Investigation* 1998; 78: 213-8.
35. Yano T, Jimbo H, Yoshikawa H, et al. Molecular analysis of clonality in ovarian endometrial cysts. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47 (Suppl 1): 41-6.
36. Wu Y, Basir Z, Kajdacsy-Balla A, et al. Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay. *Fertil Steril* 2003; 79: 710-7.
37. Nabeshima H, Murakami T, Yoshinaga K, et al. Analysis of the clonality of ectopic glands in peritoneal endometriosis using laser microdissection. *Fertility and Sterility* 2003; 80: 1144-50.
38. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976; 194: 23-8.
39. Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 1987; 48: 1062-3.
40. Nomura S, Suganuma T, Suzuki T, et al. Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis during 2 years of estrogen replacement therapy after total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 1019-21.
41. Wu Y, Guo SW. Reconstructing cellular lineages in endometrial cells. *Fertil Steril* 2008; 89: 481-4.
42. Cui CH, Uyama T, Miyado K, et al. Menstrual Blood-derived Cells Confer Human Dystrophin Expression in the Murine Model of Duchenne Muscular Dystrophy via Cell Fusion and Myogenic Transdifferentiation. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 1586-94.
43. Hida N, Nishiyama N, Miyoshi S, et al. Novel Cardiac Precursor-Like Cells from Human Menstrual Blood- Derived Mesenchymal Cells. *Stem Cells* 2008; 26: 1695- 704.
44. Tosh D, Slack JMW. How cells change their phenotype. *Nature Rev Molec Cell Biol* 2002; 3: 187-94

# Bölüm 37

## Yaşam Kalitesi Anketleri

Çeviri: Ümit İnceboz

### ÖZET

*Fertilite ve semptomları düzeltmeye yönelik tıbbi ve cerrahi tedavilerdeki gelişmelere karşın endometriozis nedeniyle tedavi edilmiş kadınlarda yüksek rekürrens oranları bildirilmiştir. Bu nedenle, endometriozis kronik bir hastalık olarak kabul edilmelidir. Bu durumda, bu konuyla ilgili pratikte uğraşanların temel amacı, hastalığın ilerlemesini ve tekrarını sınırlamak ve yaşam kalitesini (QOL) artırmaktır. Önceki çalışmalar ağrı yoğunluğunda artış ve yaşam kalitesinde azalma göstermişlerdir. Buna karşın, genel iyilik halini ölçmek için vizüel analog skalası, endometriozisin OQL üzerine olan etkisini belirlemede yetersizdir. Birçok jenerik anketler, başlıcası "kısa form-36" (short form 36;SF-36), pek çok dilde kullanıma uygundur fakat endometriozisli kadınlara spesifik değildir. Bazı spesifik anketler vardır ancak İngiliz kökenliler için geçerliliği sağlanmış olduğundan, bu durum, ülkeler arası karşılaştırmayı güçleştirir. Bu sınırlılıklara rağmen, QOL, bu kronik hastalık için geçerli kılınmış anketler ile sistematik olarak takip edilmelidir.*

**Anahtar sözcükler:** endometriozis, yaşam kalitesi, geçerli anket, SF-36 anketi, EHP-30 anketi.

### GİRİŞ

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus dışında olduğu iyi bilinen jinekolojik bir bozukluktur. Üreme dönemindeki kadınların %10-15 kadarını etkiler<sup>1</sup> ve insidansı infertil olgularda %50'lere varmaktadır. Endometriozis klasik olarak, anatomik yapıları ve organları infiltre etme şekline göre 3 tipe ayrılır: peritoneal, ovarian ve derin infiltratif endometriozis. Ancak bu değişik formlar aslında birliktelik gösterir ve tedavilerinde de hasta profilini ve mevcut tedavi olanağını göz önüne alacak şekilde global bir yaklaşım gerektirir.

Primer dismenore<sup>2</sup> ve endometriozis<sup>3</sup> durumlarında olduğu gibi visseral ağrılı kadınlarda yaygın bir hipersensitivite gösterilmiştir. Hayvan modellerinde cerrahi endometriozis geliştirilmesi de hiperaljeziyi yaratır ki bu, duyarlılık durumunun endometriozise eşlik ettiğine işarettir.<sup>4,5</sup> Kronik ağrı durumlarında yaygın hiperaljezi, inen antinosisseptif (ağrılı uyarana olan duyarlılığın azalması) etkinlikte azalma, uzun süreli reseptif alanların uyarılmasına bağlı santral duyarlılık, veya reseptif alanların dışında aktif nosiseptif (ağrılı uyarana için nöral reseptör) fibrillerin neden olduğu heterotopik fasilitasyon ile indüklenebilir.<sup>6</sup> Kronik ağrı hastalarının acı çekmekte olduğu ve giderek azalan yaşam kalitesine (QOL)sahip olduğu pekçok çalışmada kanıtlanmış durumdadır.<sup>7</sup>

Tıbbi tedaviler, yalnızca semptomları baskıladığı ve anatomik lezyonlar üzerinde etkisiz olduğu için cerrahi tedavi haklı görülmektedir.<sup>8-13</sup> Cerrahinin, hem fertilitate hem de semptomlar üzerine etkinliği kanıtlanmış olmasına karşın, hastanın yaşına, yerleşim yerine ve cerrahinin yeterliliğine bağlı olarak endometriozisin yüksek rekürrens oranları bildirilmiştir.<sup>14</sup> Bundan dolayı, endometriozis kronik bir bozukluk olarak kabul edilmelidir.<sup>11-13</sup> Bu durumda, bu konuyla ilgili pratikte uğraşanların temel amacı, hastalığın ilerlemesini, cerrahi sonrası komplikasyonları, tekrarı sınırlamak ve yaşam kalitesini (QOL) artırmaktır.

### Yaşam Kalitesi Anketleri

QOL, çok boyutlu, fiziksel, psikolojik ve sosyal açılardan zaman içerisinde birçok farklılıklar gösteren dinamik bir değişkendir.<sup>15</sup> Endometriozis psiko-sosyal parametreleri olumsuz etkiler<sup>16</sup> ve sağlıklı-ilişkili QOL'da belirgin bir azalmaya yol açar.<sup>17-20</sup> Bu azalmış QOL, semptomların çokluğu ve yoğunluklarının ve aynı zamanda infertilite ile ilişkisinin sonucudur. Ayrıca, tıbbi ve cerrahi tedavilerin yan etkileri, semptomların belli derecede sebat etmesi, rekürrensler ve tıbbi tedaviye uzun yıllar devam etme gerekliliği de QOL'ı etkiler.

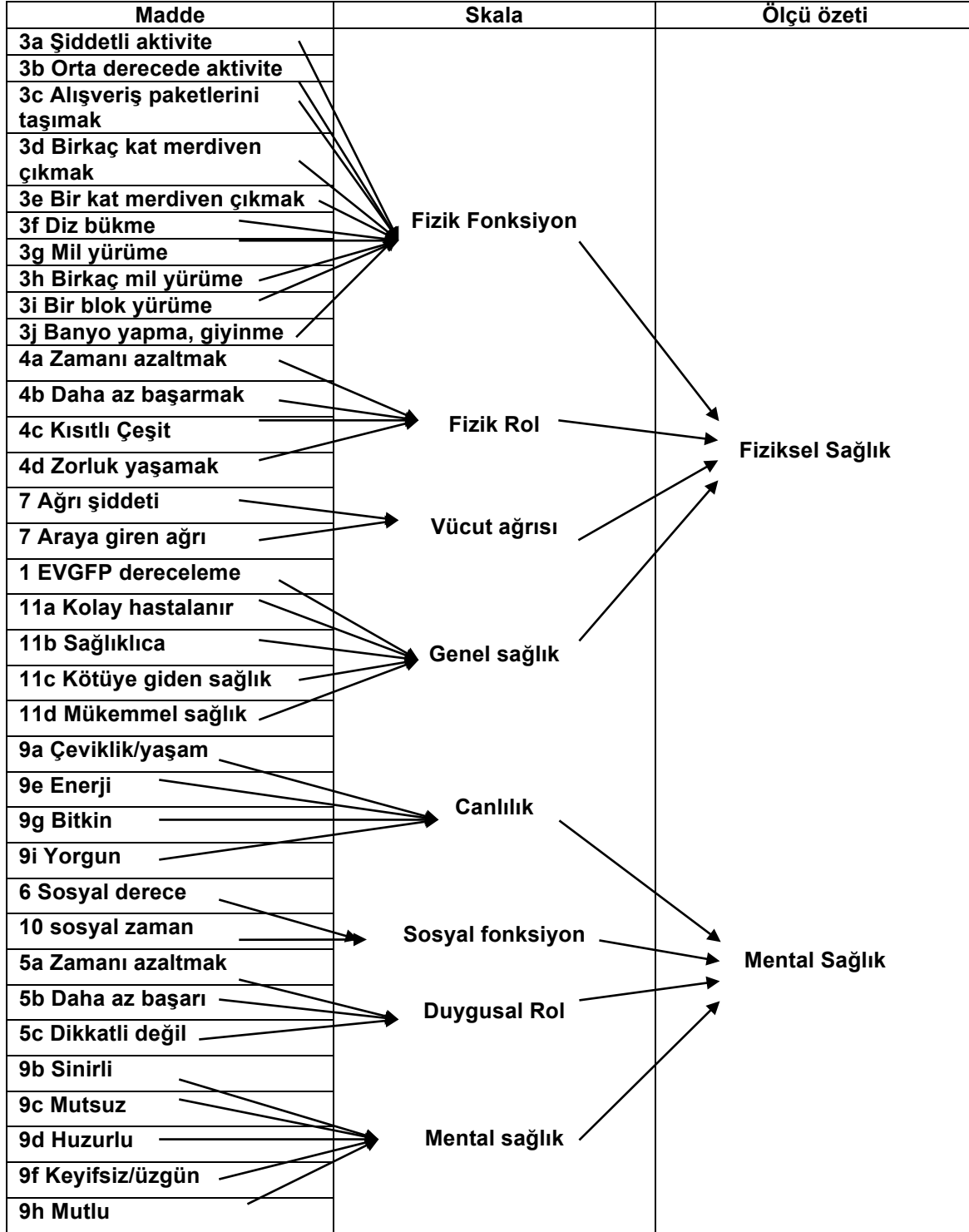
Başlangıç yaşı da endometriozisin QOL üzerine etkisine katkıda bulunur. Gerçekten de, endometriozis, sıklıkla üreme çağındaki genç kadınlarda tanı konulduğu için sosyal, duygusal ve iş yaşamını etkiler.<sup>20</sup> Ayrıca kronik pelvik ağrı ve tedavilerin yan etkileri de, iş performansını, sosyal ilişkileri veya seksüel fonksiyonu bozmak suretiyle QOL'ı azaltıcı etki eder.<sup>20-21</sup> Her ne kadar Laursen ve arkadaşları, mevcut ağrının yoğunluğunun artması ile QOL'da azalma arasında bir ilişki göstermiş olsalar da, genel iyilik hali, iş performansı, seksüel veya boş-zaman aktiviteleri alanlarını ölçen vizüel analog skaları endometriozisin QOL üzerine etkilerinin miktarını saptamada yetersizdir.<sup>19</sup> Bundan dolayı, endometriozisde QOL'ı değerlendirmek için uygun araçlara ihtiyaç vardır.

### Yaşam Kalitesinin Jenerik Anketleri

Kısa Form 36 (SF-36), çoktan seçmeli 36 sorudan oluşan, sağlık yapısını belirlemek üzere en önemli sağlık durumları olarak düşünülen; fiziksel fonksiyon, rol sınırlamaları (fiziksel problemler), vücut ağrısı, genel sağlık, canlılık, sosyal fonksiyon, rol kısıtlamaları (duygusal problemler) ve mental sağlık olarak 8 kategori veya altölçek şeklinde düzenlenmiş bir genel sağlıkla-ilişkili QOL anketidir.<sup>22</sup> Her bir konu skoru kodlanır, toplanır ve her bir ölçü için 0'dan (en kötü sağlık) 100'e (en iyi sağlık) kadar skalaya dönüştürülür. Bu ölçek, genel popülasyonda sağlık algılamasını ölçmek için geliştirilmiştir ve pek çok ülkede büyük örneklerde klinik geçerliliği ve internal uyumu gösterilmiştir. SF-36, pek çok hastalık ve durumda sağlık durumu algısını ölçmek için en sık kullanılan jenerik ölçek haline gelmiştir.<sup>23</sup> Ayrıca güvenilirlik, geçerlilik, ve endometriozisli kadınlar tarafından ölçülerin cevaplanması dahil ölçüm özelliklerinin geçerliliği sağlanmıştır.<sup>24</sup>

Kısa form 12 (short form-12;SF-12), SF-36'dan türetilmiş, daha da kısa, geçerliliği sağlanmış, sağlık durumunun çok amaçlı jenerik bir ölçeğidir (**Şekil 37-1**).<sup>25</sup> 12 Madde, SF-36'daki 8 sağlık kavramının her birinden bir veya iki soru içerir. Sorular skorlanır ve 2 skor; Fiziksel Bileşen Özeti (Physical Component Summary, PCS) ve Mental Bileşen Özeti (Mental Component Summary, MCS) elde etmek üzere istatistiksel algoritim kullanılarak analiz edilir. Bu skorlar farklı zamanlarda karşılaştırılabilir. Güvenilirlik testleri ABD ve Birleşik Krallık'da gerçekleştirilmiştir.





Şekil 37-1: SF-36 Ölçüm Modeli

EuroQOL EQ-5D anketi, 5 boyutta sağlık durumunu tanımlar; mobilite, kişisel bakım, alışılmış aktivite, ağrı/rahatsızlık ve anksiyete/depresyon. Her bir ölçü 3 düzeye ayrılır; problem yok, biraz problem var veya ileri derece (ekstrem) problem. Sağlık durumu, “en iyi görülen sağlık” 100 ve “en kötü görülen sağlık” 0 olmak üzere nümerik değerler şeklinde hesaplanır. Anket populasyon altgruplarında sağlık durumlarındaki varyasyonu yansıtmada geçerli kılınmıştır.<sup>26</sup>

Psikolojik Genel İyilik-Hali İndeks Anketi (Psychological General Well-Being Index Questionnaire, PGWBI)<sup>27</sup> ve psikolojik genel iyilik-hali (PGWB) indeksi gibi diğer anketler de endometriozisli kadınlarda QOL’ı değerlendirmek için kullanılmışlardır fakat klinik çalışmalarda hemen hiç kullanılmamışlardır.

### **Spesifik Ölçüleri Değerlendiren Yaşam Kalitesi Anketleri**

Endometriozisli kadın popülasyonunda, bu jenerik anketler yanı sıra, seksüalite, anksiyete/depresyon gibi spesifik ölçüleri değerlendiren pek çok anket de kullanılmıştır.

Derogatis Seksüel Fonksiyon Envanterinin (Derogatis Sexual Functioning Inventory, DSFI)<sup>28</sup> Seksüel Tatmin Altskalası, çeşitli açılarda psikolojik ve seksüel fonksiyonun çok boyutlu bir ölçeğidir ve bireysel seksüel yeterlilik derecesini yansıtan 9 maddeden oluşur. Seksüel araştırmalarda en ayrıntılı çalışılmış ölçeklerden biridir ve yüksek derecede internal ve test-tekrartest güvenilirliği yanında ayırt edici geçerliliği olduğu bulunmuştur.<sup>28</sup> Küresel Seksüel Tatmin İndeksi (The Global Sexual Satisfaction Index, GSSI) kişilerin genel seksüel tatmin düzeyleri açısından, kendilerini en alt uçta 0 (daha kötü olamaz)’dan, en üst uçta 8 (daha iyi olamaz)’e kadar değişen 9-puanlık skalada değerlendirmelerini talep eder.

Yenilenmiş Sabbatsberg Seksüel Dereceleme Ölçeği (Sabbatsberg Sexual Rating Scale), seksüel fonksiyon açısından kendini değerlendirmede basit fakat yeterli 12-maddelik bir ankettir. Birbirinden ayrı olarak libido, heyecan veya zevk, orgazm kapasitesi ve tatmin olmak üzere değişik açılırları değerlendirir. 12 sorunun her biri için, 0 ile 4 puan (en azdan en yükseğe)) arasında değişen şekilde skorlanan 5 olası cevap vardır. 12 skor toplanır ve 0 ile 100 skalası üzerine yansıtılır. Bu değerler arasındaki skorlar total olası skor yüzdesini temsil eder. Bu ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği gösterilmiştir.<sup>29</sup>

Hastane Anksiyete Depresyon (The Hospital Anxiety and Depression, HAD) ölçeği, özellikle psikiatri-dışı hastane polikliniklerinde anksiyete ve depresyon durumunu belirleme için tasarlanmış, bireysel uygulanan bir ruhsal durum ölçeğidir. 14 maddeden oluşur: 7 tanesi anksiyete için altölçek ve 7 tanesi depresyon için altölçek. 14 sorunun her biri için, psikiyatrik durum şiddetinde artmaya göre 0’dan 4’e kadar derecelendirilen kişiye özel 5 cevap verilir. Daha sonra, anksiyete ve depresyon subtotal ve total skorlarını bulmak üzere puanlar toplanır. HAD ölçeğinin klinik olarak belirgin anksiyete ve depresyon için güvenilir bir tarama ölçeği olduğu ve bu ruhsal bozuklukların şiddetini ölçmede geçerli bir ölçek olduğu gösterilmiştir.<sup>30</sup>

### **Endometriozisli Kadınlara Özgü Yaşam Kalitesi Anketleri**

Endometriozisli kadınlarda QOL’ı değerlendirmede ilk spesifik anket Colwell ve ark tarafından geliştirilmiştir.<sup>15</sup> Bunu takiben Jones ve ark.<sup>18,31</sup> endometriozisli kadınlar için bir başka spesifik anket geliştirmişlerdir: Endometriozis Sağlık Profili-30 (Endometriosis Health Profile-30, EHP-30).<sup>15,18,31</sup> Bu anket 2 bölümden oluşur: endometriozisli tüm kadınlara uygulanabilen 5 ölçekli temel anket (30 madde) ve endometriozisli kadınlara mutlaka uygulanması gerekmeyen 6 ölçekten oluşan modüler bölüm (23 madde). Söz konusu EHP-30, ağrı, duygusal iyilik hali, kendi hakkında izlenim ve cinsel ilişki hakkında farklı maddeler yanı sıra, sosyal destek, kontrol

ve güçsüzlük üzerine 2 ölçekten oluşur. EHP-30'daki her bir ölçek 0 (en iyi sağlık durumunu belirtir)'dan 100 (en kötü sağlık durumunu belirtir)'e kadar sayısal verilere dönüştürülür ve şu şekilde hesaplanır: ölçek skalası eşittir ölçekteki her bir maddenin ham skorlarının toplamı olabilecek en yüksek ham skor ile bölünür ve 100 ile çarpılır.

### **Yaşam Kalitesi Anketlerinin Sınırları**

Sağlık durumu ölçeklerinden elde edilen verilerin kalitesini kontrol etmek için, çalışmalar tipik olarak psikometrik testler olan iç tutarlılık, güvenilirlik, ikincil faktör analizi ve madde korelasyonları üzerinde odaklanmaktadır. Ancak, QOL'ı değerlendirmede kullanılan araçların yaklaşık dörtte biri netlik kazanmamış psikometrik özelliklere dayanmaktadır. Ayrıca, verilerin bütünlüğü gibi diğer değişkenlerin skorlamayı ve anketin ölçü yapısını etkilediği bulunmuştur; ölçüdeki kayıp verilerin yüksek yüzdesi; soruların kafa karıştırıcı, agresif veya uygunsuz olduğu<sup>32</sup> anlamına gelir ki bu durum sağlık durumunun iyileştiği veya kötüleştiği ile ilgili sonuç çıkarmayı zorlaştırır.<sup>33</sup>

SF-36 gibi jenerik anketlerin kullanılmasının potansiyel bir kısıtlılığı, bu anketlerin, çok çeşitli hastalık veya durumlardaki QOL'in değerlendirilmesi için tasarlanması nedeniyle, spesifik hastalık için değişimleri belirlemede yeterince hassas olamayabileceğidir. Gerçekten de, SF-36 ağrı ile ilgili kısıtlı sayıda soru içerir. Diğer taraftan, bu anketlerin çeşitli dillerde geçerliliği gösterilmiştir, bundan dolayı da bir ülke ile başka bir ülke arasında karşılaştırma yapmaya olanak verir. Buna karşın, endometriozisli kadınlar için spesifik anketler, daha çok hedef madde içerdiklerinden dolayı sağlık durumundaki değişiklikler açısından daha hassas oldukları halde yalnızca İngilizce konuşan halk için kullanılabilir ve yalnızca ABD veya Birleşik Krallıkta geçerliliği gösterilmiştir.

### **Yaşam Kalitesi Üzerine Tıbbi ve Cerrahi Tedavilerin Etkisinin Anketlerle Değerlendirilmesi**

Her ne kadar çeşitli çalışmalar endometriozise eşlik eden ağrının tıbbi ve cerrahi tedavisinin etkinliğine odaklanmışsa da, geçerli anketler ile QOL'ın değerlendirilmesi daha az kapsamlı çalışılmıştır.

#### **Endometriozisin Tıbbi Tedavisi Sonrası Yaşam Kalitesi**

Tıbbi tedavilerin QOL üzerine etkilerini değerlendiren çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır<sup>34-37</sup> fakat bu bölümde biz yalnızca son zamanlardaki randomize çalışma raporları üzerine odaklanacağız.

46 kadının GnRH analogu ve add-back, 44 kadının yalnızca GnRH analogu ile ve 43 kadının estroprogestin ile tedavi edildiği 12 aylık çalışmada, Zupi ve ark<sup>38</sup>, SF-36 anketi kullanarak değerlendirildiğinde add-back tedavinin, kemik mineral yoğunluğunda kaybın azalarak daha iyi hasta QOL'i olduğunu göstermiştir.

Bir başka çalışmada, Petta ve ark<sup>27</sup>, 6 ayı aşkın sürede, levonorgestrel-salan intrauterin sistemin (LNG-IUS) etkinliğini depo-GnRH-analogu ile karşılaştırmışlardır. LNG-IUS kullananların PGWBI skorları 8.3, GnRH-analog kullananların 6.8 puan artmıştır (fark anlamlı değil).

Crosignani ve ark<sup>17</sup>'nin, endometrioz-spesifik EHP-30 ölçeği ve SF-36 anketi kullanarak, depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) ve leuprolide karşılaştırdığı bir çalışmada her iki grupta QOL'da belirgin iyileşme bulmuştur. Her iki grupta tedavi öncesi ve 6. ay değerleri karşılaştırıldığında her iki ankette de ortalama skorlar belirgin derecede iyileşmiş, bu iyileşme tedavi sonrası 12.ay izleminde de korunmuştur. EHP-30 ve SF-36 anketinin ilişkilendirilmesine çalışılmamıştır.

### **Endometriozis Cerrahisi Sonrası Yaşam kalitesi**

Garry ve ark<sup>39</sup>, 4 aylık prospektif çalışmada QOL üzerine radikal laparoskopik eksizyonun etkisini belirlemede SF-36 ve EuroQOL (EQ-5D) anketlerini kullanmışlardır. Her ne kadar QOL'de belirgin iyileşme elde edilse de, kısa süreli takip nedeniyle laparoskopinin plasebo etkisi dışlanamaz. Cerrahi, hastalığın şiddetine bağlı olmaksızın %30luk bir plasebo etkisi göstermektedir. Kadın yaklaşık %20'si endometriozis için cerrahi sonrası iyileşme bildirmemişlerdir.

Abbott ve ark<sup>40</sup>, laparoskopik eksizyon uygulanan ve 5 yıla kadar takip yapılan 254 kadında, EQ-5D anketi kullanılarak, QOL'ın iyileştiğini ve tekrar cerrahi gereksinim riskinin %36 olduğunu bulmuşlardır. Tekrar cerrahi uygulanan kadınların %68'inde histolojik olarak endometriozis bulunmuştur.

Yine EQ-5D anketi kullanarak, Ford ve ark<sup>41</sup>, histerektomi uygulanan ve disk veya segmental rektum rezeksiyonu uygulanan hastalar ameliyat sonrası normal QOL bildirdiklerini gözlemlemiştir. Bununla birlikte, çalışma grubundaki QOL skorları, söz konusu çalışmanın yapıldığı popülasyonla karşılaştırıldığında daha düşük kalmıştır.

Açık randomize bir çalışmada, Vercellini ve ark<sup>42</sup>, Evre I-IV endometriozisli kadınlarda uterosakral ligament rezeksiyonunun uygulandığı ve uygulanmadığı konservatif laparoskopik cerrahiye karşılaştırmışlardır. SF-36 anketini kullanarak HAD ölçeği ve yenilenmiş Sabbatsberg Seksüel Dereceleme Ölçeği ile, uterosakral ligament rezeksiyonunun, kadını kanama, uterosakral lezyonlar ve pelvik destek bozukluklarına maruz bırakırken QOL üzerine, psikiyatrik profil ve seksüel tatmin üzerine ek bir olumlu etkisi bulunmamıştır.

Sesti ve ark<sup>43</sup>, SF-36'ı kullanarak 6-aylık bir çalışmada, endometriozis cerrahisi geçirmiş kadınlardaki ağrı semptomu üzerine plaseboya karşı GnRHa (triptorelin veya leuprorelin, 3.75 mg, her 28 günde bir) veya devamlı estroprogestin (etinilöstradiol, 0.03 mg ile gestoden, 0.75 mg)'e karşı diyet tedavisini karşılaştırmışlardır. Postoperatif hormonal baskılama tedavisi ve diyet tedavisinin plaseboya göre QOL'ı geliştirmede daha etkili olduğunu bulmuşlardır.

Dubernard ve ark<sup>44</sup>, endometriozis nedeniyle laparoskopik kolorektal rezeksiyon uygulanan 58 kadında, SF-36 kullanarak QOL'ın belirgin derecede geliştiğini göstermişlerdir. Bu yazarlar, tekrar cerrahi gerektiren rektovajinal fistül veya laparotomiye dönme gerektiren kadınlarda bile şaşırtıcı bir şekilde QOL'da belirgin bir düzelme bildirmişlerdir.

### **Cerrahi Sonrası Sonucun Öngörücüsü olarak Yaşam Kalitesi Anketi Kullanımı**

Redwine ve Wright<sup>45</sup>, Douglas cul-de-sac'ının kapalı olduğu durumlarda semptomların tümünün cerrahi sonrasında eşit şekilde düzelmediğini ve bazı semptomların değişmediğini veya daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Kalitatif ve/veya semikantitatif vizüel analog skalaları, yorgunluk, diare, konstipasyon, disparöni ve dismenorenin değişmeyebildiğini doğrulamıştır.<sup>9,10</sup> Rektum tutuluğu olmayan, derin endometriozisin laparoskopik tam eksizyonu ve posterior vajinal fornixin kısmi rezeksiyonu uygulanmış bir grup kadında, Angioni ve ark<sup>46</sup>, hastaların %65'inde postoperatif analjezik kullanmama, %48'inde kronik pelvik ağrının tam olarak geçmesi ve %22'sinde iyileşme, %45'inde disparöninin tam olarak geçmesi ve %25'inde iyileşme bildirmişlerdir. Semptomların iyileşmiş hali, hastalık rekürrensi veya tekrar cerrahi uygulanması olmaksızın 5 yıl devam etmiştir. Buna rağmen, kadınların büyük çoğunluğu cerrahi ile iyileşmemiş veya çok az iyileşmiştir. Benzer bir şekilde Darai ve ark<sup>9</sup>, bağırsak tutulumu olan derin infiltrate edici endometriozis (DIE) nedeniyle kolorektal rezeksiyonun, vizüel analog skalası kullanılarak değerlendirildiğinde semptomları ve QOL'ı iyileştirdiğini göstermişlerdir. Buna karşın, tüm bu yazarlar, cerrahi için uygun adayları belirmemede dolayısı ile cerrahi uygulamanın yarar sağlamayacağı veya durumunu daha da kötüleşeceği hastaları dışlamada başarısız olmuşlardır.

Redwine ve ark<sup>45</sup>, hasta tarafından spontan hassasiyet hissedilen nodül palpasyonunun, cerrahi sonrası sonucun öngörülmesinde pozitif belirleyici bir faktör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bununla birlikte, bu bulgunun, endometriozisin yerleşim yerine göre, lezyonun

linik olarak ulaşılabilirliğine, lezyonun büyüklüğüne ve ayrıca cerrahın deneyimine bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Bundan dolayı, kadınları rektovajinal fistül veya yeni oluşan dizüri gibi önemli postoperatif komplikasyonlara maruz bırakabilecek bir cerrahi ile iyileşme olasılığı yüksek olan hastaları seçmek için objektif kriterlerin gerekli olduğu açıktır.<sup>9,47</sup> Kolorektal endometriozisli kadınlarda, Dubernard ve ark<sup>47</sup>, QOL'nin iyileşmesini öngörmek için PCS ve MCS değerlerinin SF-36 eşik (cut-off) değerini belirlemek için özyinelemeli bir bölümlene kullanmıştır. Ameliyat öncesi 37.5'dan düşük PCS skoru olan kadınların, cerrahi sonrası düzelmiş PCS skorlarına sahip olma olasılığı %80.7 bulunmuştur. Ameliyat öncesi PCS skorları 46.5 ve 37.5 olan kadınların cerrahi sonrası skorlarının düzelme olasılığı %33.3 iken ameliyat öncesi skoru 46.5 olan kadınlarda ameliyat sonrası hiç düzelme beklenememektedir. Ameliyat öncesi MCS skorları 44.5 olan kadınların cerrahi sonrası düzelme olasılığı %84.2 saptanmıştır. Ameliyat öncesi MCS skorları 44.5 ve 47.5 olan kadınların cerrahi sonrası skorlarının düzelme olasılığı %30 iken ameliyat öncesi skoru 47.5 olan kadınlarda ameliyat sonrası yalnızca %10.7 düzelme olmuştur. Bu sonuçlar, QOL anketlerinin, yalnız tedavinin etkinliğini değerlendirmede değil aynı zamanda uygun adayların seçimine izin verecek şekilde cerrahinin sonucunu öngörmeye kullanılabileceğini belirtmektedir. Çeşitli yerleşim yerlerinde endometriozisi olan kadınlarda sonucu önceden bildirmede SF-36 kullanımının geçerliliğini göstermek amacıyla daha fazla çalışmalar gereklidir.

## **Sonuç**

Endometriozis ile ilgili tüm yeni çalışmalar sistematik olarak QOL değerlendirmesini içermelidir. Bu durumda SF-35 anketi özellikle geçerli görünmektedir ve pek çok dilde mevcuttur. Ayrıca, SF-36 cerrahi sonrası sonucu öngörmeye -her ne kadar bu noktayı kesin olarak geçerli kılmak için daha fazla çalışmaya gerek olsa da- yararlı bir araç olarak görünmektedir. EHP-30 gibi spesifik anketler mevcut olsa da, altın standart olmadan önce, pek çok dilde geçerliliği sağlanmalıdır.

## Kaynaklar

1. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S et al. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 1991; 55: 759-65.
2. Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. A comparison of modality-specific somatosensory changes during menstruation in dysmenorrheic and nondysmenorrheic women. *Clin J Pain* 2002; 18: 180-90.
3. Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *J Pain* 2003; 4: 372-80.
4. Berkley KJ, Cason A, Jacobs H et al. Vaginal hyperalgesia in a rat model of endometriosis. *Neurosci Lett* 2001; 306: 185-88.
5. Giamberardino MA, Berkley KJ, Affaitati G et al. Influence of endometriosis on pain behaviors and muscle hyperalgesia induced by a ureteral calculus in female rats. *Pain* 2002; 95: 247-57.
6. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993; 54: 241-89.
7. Laursen BS, Bajaj P, Olesen AS, et al. Health related quality of life and quantitative pain measurement in females with chronic non-malignant pain. *Eur J Pain* 2005; 9: 267-75.
8. Anaf V, Simon P, Fayt I, Noel J. Smooth muscles are frequent components of endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2000; 15: 767-71.
9. Darai E, Thomassin I, Barranger E, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 394-400.
10. Thomassin I, Bazot M, Detchev R, et al. Symptoms before and after surgical removal of colorectal endometriosis that are assessed by magnetic resonance imaging and rectal endoscopic sonography. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1264-71.
11. Child TJ, Tan SL. Endometriosis: aetiology, pathogenesis and treatment. *Drugs* 2001;61:1735-50.
12. Schweppe KW. Current place of progestins in the treatment of endometriosis-related complaints. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15(Suppl 6): 22-28.
13. Valle RF, Sciarra JJ. Endometriosis: treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997:229-39.
14. Fedele L, Bianchi S, Zanonato G, et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 485-88.
15. Colwell HH, Mathias SD, Pasta DJ, et al. A health-related quality-of-life instrument for symptomatic patients with endometriosis: a validation study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 47-55.
16. Low WY, Edelmann RJ, Sutton C. A psychological profile of endometriosis patients in comparison to patients with pelvic pain of other origins. *J Psychosom Res* 1993; 37: 111-16.
17. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 179-89.
18. Jones G, Jenkinson C, Taylor N, et al. Measuring quality of life in women with endometriosis: tests of data quality, score reliability, response rate and scaling assumptions of the Endometriosis Health Profile Questionnaire. *Hum Reprod* 2006; 21: 2686-93.
19. Jones GL, Kennedy SH, Jenkinson C. Health-related quality of life measurement in women with common benign gynecologic conditions: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 501-11.
20. Marques A, Bahamondes L, Aldrighi JM, Petta CA. Quality of life in Brazilian women with endometriosis assessed through a medical outcome questionnaire. *J Reprod Med* 2004; 49: 115-20.
21. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Hum Reprod* 2001;16:1527-35.
22. Ware JE, Jr. Using generic measures of functional health and well-being to increase understanding of disease burden. *Spine* 2000; 25: 1467.
23. Beaton DE, Hogg-Johnson S, Bombardier C. Evaluating changes in health status: reliability and responsiveness of five generic health status measures in workers with musculoskeletal disorders. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 79-93.
24. Bodner CH, Garratt AM, Ratcliffe J et al. Measuring health-related quality of life outcomes in women with endometriosis—results of the Gynaecology Audit Project in Scotland. *Health Bull (Edinb)* 1997; 55: 109-117.
25. Ware JE, Jr., Kosinski M, Bayliss MS et al. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 1995; 33: AS264-79.
26. Brooks R, Kerridge R, Hillman K et al. Quality of life outcomes after intensive care. Comparison with a community group. *Intensive Care Med* 1997;23:581-86.
27. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 1993-98.
28. Derogatis LR, Melisaratos N. The DSFI: a multidimensional measure of sexual functioning. *J Sex Marital Ther* 1979; 5: 244-81.

29. Garratt AM, Torgerson DJ, Wyness J et al. Measuring sexual functioning in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 311-16.
30. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67: 361-70.
31. Jones G, Jenkinson C, Kennedy S. Evaluating the responsiveness of the Endometriosis Health Profile Questionnaire: the EHP-30. *Qual Life Res* 2004; 13: 705-13.
32. Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK et al. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51:1149-58.
33. Bindman AB, Keane D, Lurie N. Measuring health changes among severely ill patients. The floor phenomenon. *Med Care* 1990; 28:1142-52.
34. Burry KA. Nafarelin in the management of endometriosis: quality of life assessment. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 735-39.
35. Miller JD. Quantification of endometriosis-associated pain and quality of life during the stimulatory phase of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1483-88.
36. Regidor PA, Regidor M, Kato K et al. Long-term follow-up on the treatment of endometriosis with the GnRH-agonist buserelin acetate. Long-term follow-up data (up to 98 months) of 42 patients with endometriosis who were treated with GnRH-agonist buserelin acetate (Suprecur), were evaluated in respect of recurrence of pain symptoms and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73: 153-60.
37. Zhao SZ, Kellerman LA, Francisco CA, Wong JM. Impact of nafarelin and leuprolide for endometriosis on quality of life and subjective clinical measures. *J Reprod Med* 1999; 44: 1000-06.
38. Zupi E, Marconi D, Sbracia M et al. Add-back therapy in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril* 2004; 82: 1303-08.
39. Garry R, Clayton R, Hawe J. The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG* 2000; 107: 44-54.
40. Abbott J, Hawe J, Hunter D et al. Laparoscopic excision of endometriosis: a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 82: 878-84.
41. Ford J, English J, Miles WA, Giannopoulos T. Pain, quality of life and complications following the radical resection of rectovaginal endometriosis. *BJOG* 2004; 111: 353-56.
42. Vercellini P, Aimi G, Busacca M et al. Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003; 80: 310-19.
43. Sesti F, Pietropolli A, Capozzolo T et al. Hormonal suppression treatment or dietary therapy versus placebo in the control of painful symptoms after conservative surgery for endometriosis stage III-IV. A randomized comparative trial. *Fertil Steril* 2007; 88: 1541-47.
44. Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E et al. Use of the SF-36 questionnaire to predict quality-of-life improvement after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Hum Reprod* 2008; 23: 846-51.
45. Redwine DB, Wright JT. Laparoscopic treatment of complete obliteration of the cul-de-sac associated with endometriosis: long-term follow-up of en bloc resection. *Fertil Steril* 2001; 76: 358-65.
46. Angioni S, Peiretti M, Zirone M et al. Laparoscopic excision of posterior vaginal fornix in the treatment of patients with deep endometriosis without rectum involvement: surgical treatment and long-term follow-up. *Hum Reprod* 2006; 21: 1629-34.
47. Dubernard G, Rouzier R, David-Montefiore E et al. Urinary complications after surgery for posterior deep infiltrating endometriosis are related to the extent of dissection and to uterosacral ligaments resection. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 235-40.

## Sonsöz

Çeviri: Hakan İlhan, Engin Oral

### **Gelecek: Sahamız Dünya Lideri Olabilir – Biz Bunu Başarabilecek miyiz?**

Eric Thomas ve John Rock, *Endometriyozise Modern Yaklaşımlar* eserinin “Gelecek” sonsözünde, kitaplarının amacını, endometriyozisin tüm majör sahalarındaki güncel fikirleri sağlamak olarak belirtmişlerdir. Yine, kendilerinin en büyük zevklerinin, referanslar ve data ile kontrol altında tutulan bölümler yazma disiplini terk edip, anlama yeteneğimizdeki ilerlemelerin bizi götüreceği yerleri düşünmek olduğunu da yazmışlardır.

Benzer şekilde, bu kitabın seçkin editörleri Botros Rizk ve Juan Garcia-Velasco da kapsamlı bir özen ve dikkatle bir eser derlemişlerdir. Böyle önemli bir metne bu sonsözü yazma ve sahamızın geleceğinin nasıl olabileceğini değerlendirme davetlerine cevap vermek benim için bir zevk ve şereftir. Sahamızdaki geleneğe göre ben bu fırsatı değerlendireceğim, büyük resmi, görüşü sağlamak için, sahamıza bakmak için 30 yıllık çalışmaya dikkatinizi çekeceğim (sadece endometriyozise adanmış ilk organizasyonu kurmuş biri olarak – etkilenmiş ailelerin, doktorların, ve bilim insanlarının tamamen bilime dayalı bir organizasyonu) ve gelecekteki yönler hakkında önerilerde bulunacağım.

### **Endometriyozis Hakkında Ulusal Perspektif Geliştirmek Tüm Dünyaya Yarar Sağlayacaktır**

Bu kitabın, düşük-kaynaklı ülkelere yönelik olduğu kadar tıbben-ilerlemiş ülkelere de yönelik olarak, endometriyozis hakkındaki ilklerden biri olduğu göz önüne alındığında, bu göreve çağrılmış olmaktan dolayı özellikle memnunum. Gelişmekte olan ülkelerde endometriyozisin öneminin bu şekilde tanınmış olması hoş karşılanmıştır – global güneyde endometriyozisin etkilediği ailelerin çektiği acılar çok uzun süre dikkate alınmamıştır. Endometriyozis modern epidemisi ve bununla ilişkili tüm sağlık problemlerinde (kanserler, otoimmün hastalıklar, ve atopik hastalıklar), gelişmekte olan ülkelere yardımcı olmanın hepimiz için faydaları olacaktır. Bu ülkelerde pahalı ilaçların ve cerrahilerin uygulanabilir olmadığı gerçeği yeni perspektiflerin, hastalığa doğal – hatta yaratıcı yaklaşımların kapısını açmaktadır. Bu eserde pek çok yazarın da işaret ettiği gibi, bu gizemli hastalığın yönetiminde bugün için bir miktar çaresiz kaldığımız için, gelişmekte olan ülkelerin ve diğer tıbbi disiplinlerin getirebileceği çerçevenin dışındaki düşünce tarzı çok gereklidir. Yardımlarına ihtiyacımız var. Sıklıkla alıntı yapılan, 1992 yılındaki bir tıbbi makaledeki cümlede de yazdığım gibi, “hastanın bakış açısından endometriyozis, ağrılı, kronik, inatçı bir hastalığın üzerine yanlış-bilgiler, mitler, tabular, tanı koyulamama ve problemleri at-ve-kaçır tedavilerinden oluşan bir kabus olabilir.”

### **Girişimsel-olmayan Tanısal Test Şaşırtıcı Yeni Kapılar Açacaktır**

Endometriyozisin tüm dünyada önemszenmesi yönündeki bu eğilim, endometriyozis için invazif-olmayan tanısal testlerin gelişimini muhtemelen hızlandıracaktır. Böyle testler sadece şimdilik ağırları için bir isim konulmamış olan pek çoğuna yardımcı olmakla kalmayacak ama kimin etkilendiğini (selektif ve aşırı az-tanı nedeniyle şimdilik imkansız), prevelansın en yüksek nerede olduğunu daha iyi belirleyebildikçe endometriyozisin gerçek tanımını da kökten değiştirecektir ve ilk kez klinik ve bilimsel çalışmalarımızda, ki tanısal zorluklara bağlı olarak gerçekte hepsinde vaka alımında zorluklar olmaktadır, gerçek kontrollerimiz olacaktır. Bu eserin birkaç bölümünde



de ima edildiği gibi endometriyozisin bir jinekolojik hastalıktan daha fazlası olduğunu ve sadece lezyonlarla tanımlanamayabileceğini, ki bu ilk kez geçmişte 1986 yılında ortaya attığımız bir görüştür, de keşfedebiliriz. Gerçekten de endometriyoziste tamamen yeni bir dönemin eşiğindeyiz.

Girişimsel-olmayan tanısal testler ile tanı öyle kolaylaşabilir ki, uzman olmayanlar bile bunu yapabilirler, bu da çok daha fazla uzmanlık alanının endometriyozisin tedavisi ile ilgilenmesi sonucunu doğurabilir. Eğer uzmanlık alanımız buna ayak uyduramazsa – ve kabul etmek gerekir ki, endometriyozis hastalarına tam bir şekilde bakım vermek için jinekolojide bile çoğunu ikna edemedik – o zaman, sonunda çok sayıda kız ve kadın tanı aldıkça boşluğu doldurmak için diğer uzmanlıklar devreye gireceklerdir. Eğer bizler bu yeni, fazlaca-ihitiyaç-duyulan uzmanları alanımıza hoşça karşılarsak, o zaman alanımızın sunduğuna inandığım büyüklüğe ulaşabiliriz. Eğer direnç gösterir ve sistemik, immünolojik, toksikolojik ve epigenetik olduğu izlenimi veren bir hastalık için sadece jinekolojik yaklaşımların önceliği konusunda ısrar etmeye devam edersek, geride kalacak olanlar yine bizler oluruz.

Bölüm 9'da Dmowski ve Braun'ın da belirttiği gibi, endometriyoziste gösterilmiş olan belli immünopatolojik değişiklikler, cerrahi veya tıbbi tedavilerden, görünen o ki, etkilenmemektedirler – ancak, bu çok-iyi-tekrarlanmış gözlemler, klinik başarılarımızı arttırabilecek diğer yaklaşımları alanımızın getirmesine neden olmamışlardır. Kendi açımdan bu problemi çözenin en iyi yolu, diğer uzmanlara kapıyı açmaktır. Endometriyoziste kanıtlanmış olan kronik enflamasyonu mümkün olduğunca azaltmanın yollarını anlamamıza yardım etmek için, enflamatuvar hastalıklarla çalışan uzmanlarla birlikte ekip oluşturulmasından örneğin, alanımız fayda görecektir. Bölüm 4'de işaret edildiği gibi endo, “endometriyozisli kadınların neredeyse %85'inde bir çeşit atipik otoantikör (lupus antikoagülanı, antinükleotid, antifosfolipitler, antihistonlar, antitiroidler, vb)” ile ilişkilendirilmiştir. Ne için bekliyoruz? Endometriyozisin basit bir pelvik hastalıktan çok daha fazlası olduğunu gösteren o kadar fazla kanıta rağmen, dünyadaki tıp fakültelerinde yeni hekimleri yetiştiren, çoğunluğu akademisyen olan liderlerimize rağmen, hala aynı yorgun, etkin olmaktan çok uzak yöntemleri kullanmaya devam etme konusunda ısrar ediyor görünüyoruz!

Benzer şekilde, toksikologları sahamıza getirmek (bakınız Bölümler 7 ve 9), endometriyozisi anlamada ve tedavi etmede yeni yaklaşımlar başlatabilir. Toksinler ve endo konusunda lider bilim adamlarından birinin de belirttiği gibi, bizim sahamızdaki insanlar toksikolojiyi anlamıyorlar ve anlamaları gerektiğini de düşünmüyorlar. Endokrin-bozucu toksinler hakkındaki hacimli ve hızla-genişleyen literatürün herhangi ciddi bir taraması, bu toksinlerin sağlığa, endo, immün bozukluklar, ve kanserler de dahil sayısız yollarla, son derece zararlı olduğunu gösterir. O zaman neden hastalarımıza kaçınmaları konusunda önerilerde bulunmuyoruz (ve Dominique de Zeigler'in bölüm 7'de işaret ettiği gibi hükümetlerimizi toplum sağlığını korumaları yönünde davranmaya zorlamıyoruz)?

Var olan vakaların pek çoğunun tanı alması, endo ve değişik kanserler arasındaki ilişkilerin de daha iyi kurulmasına yardımcı olacaktır. Endonun daha-az-tanı-alıyor olmasına rağmen, overyan endometriyoma ile üç tip ölümcül over kanseri arasındaki ilişkiye yönelik kanıtlar, hastalarımız adına dikkatli olmamızı gerektirir. Hayatların tehlikede olduğunu bildiğimiz halde, endometriyomaların varlığında uzun dönem “izle ve bekle” hamlesinin tersine hareket etmek için neden bekliyoruz? Endosu olan genç kadınların hayatlarını-koruyucu kılavuzları oluşturmak için neden bekliyoruz, ki bu kadınlar bu kansere genel popülasyona göre daha genç bir yaşta yakalanma eğilimindedirler ve bu da erken tanı almama olasılığını daha da arttırmaktadır? Alanımızdaki bir tıp cemiyeti tarafından yasal yükümlülük konusundaki endişe sebebiyle bu konuda bir kılavuz oluşturulmayacağı gerçekten de bir keresinde bana söylenmişti. Kadınların hayatlarının mesleğin finansal kaygılarından sonra geldiğini (en azından o ülkede) daha açık olarak hangi cümle ifade edebilir?

### **Endometriyozisi Ciddiye Almamıza Tabular mı Engel Oluyor?**

Belki de mesleğimizde, endometriyozis konusunda uzmanlaşanlar bile endometriyozisin ciddiyetini kabul etmede isteksizdirler? Endometriyozis Derneği, endometriyozis ile ilgili tabular hakkında geçtiğimiz 30 yıl içinde çok kapsamlı yazılar yazmıştır. Kadınların temel biyolojisi hakkındaki tabuların kadınlara yapılan çoğu ayrımcılığın tam da kalbinde yattığına inanmaya başladım. Gerçekten de psikososyal ve tarihsel çalışmalar (bakınız *Lanet: Menstrüasyon ve Kan Sihrinin Kültürel Tarihi. Menstrüasyonun Antropolojisi*), menstrüasyon ve kadın cinselliği

ile ilişkili olarak neredeyse ilkel bir korkuyu göstermektedir. Dünyaya bir başka insan getirebilme yeteneğinin bağışlanmış olması nasıl bir lanet olabilir ki? Mesleğimiz, kadının fizyolojik fonksiyonlarının normallliğini ve güzelliğini ve mantığı uzantısında da anormal işleyişi, dünyanın fark etmesine ve saygı duymasına yardım edecek en iyi pozisyonudur. Eğer kadın sağlığındaki bizler bile bu aynı toplumsal tabular ve damgalardan etkilenmemiş olsaydık, endometriyozisin kardinal bir bulgusu olarak ağrıyı – gerçekten de alanımızda, endometriyozis ve ağrı üzerine odaklanmış konferansların düzenlenmesi 2006 yılından daha öncesi değildir! – ve dismenorenin rolünü ( kendi hakkıyla önemli) yıllarca önce incelemiş olurduk. Alanımız, kadınlarda ağrının normal olduğu şeklindeki yaygın görüşe karşı çıkacak yolu açabilirdi yada bazılarının söyleyeceği gibi açmalıydı – sanki kadınlar hatalı tasarlanmışlarcasına, Kuzey Amerikadaki endometriyozisli kadınların %75'ine söylenen bir şeydir kadınlarda ağrının normal olduğu!

Kadınlardaki ve kızlardaki modern ağrı epidemisi, dünya genelinde tüm haklarını elde edebilme çabalarını zayıflatmaktadır. Eğer kadınların sağlığını öncelikli varoluş nedeni olarak iddia eden bizim uzmanlığımız, net bir duruş sergileyemez ve kadın biyolojisine yönelik bir anlayış ve saygı yaratılması için rol oynayamazsa, o zaman dişi bebeklerin öldürüldüğü korkunç uygulamalara (sadece bir gelişmekte-olan ülkenin, bir şehrindeki, yalnızca bir kurumda, günlük 11 ölü kız bebek), dişilerdeki genital mutilasyonlara (sağlıklı dokudaki gereksiz “kozmetik” gynec cerrahiden gerçekten de çok farklı mıdır?), cinsel saldırı ve tacizlere (ABD’de 18 yaşından önce her üç kızdan biri), kadın ve çocuk kaçırma ve cinsel köleliğe, çocuk gelinler ve bunun sonucundaki obstetrik hasar ve toplumdan soyutlanmaya, “namus” cinayetlerine, çeyiz şiddetine, reklam ve pornografideki obje haline getirilme ve kişiliksizleştirmeye nasıl olur da şaşırabiliriz ki? Düşünün, eğer kadınların görüntüleri yerine bu korkunç görüntüler farklı renkten, bağımlı, susturulmuş, kölelik pozisyonundaki insanların görüntüleri olsaydı? Derneklerimiz el ele verip karşı durmaz mıydı? Dünya Sağlık Örgütü’nün tahminine göre, dünyada 100 milyondan fazla kadın cinsiyet-bazlı işkence nedeniyle “kayıp” iken dünya kadınları ve kızları adına uzmanlığımızın görevine ve kutsal güvenine ulaşma zamanı değil midir?

Ne için bekliyoruz? Dişi biyolojisiyle ilişkili korkuları ve tabuları tersine çevirmek ve kadınlara yönelik insan hakları ihlallerinin iyileştirilmesine yardım etmek için rotamız endometriyozis olabilir. Bu süreçte, kadınlar ve kızlar ve kendi mesleğimiz için itibarını düzeltilmesine yardımcı olabiliriz.

**Mary Lou Ballweg**

**Başkan/Yönetim Direktörü  
Endometriozis Derneği (Uluslararası)**

# ENDOMETRİOZİS

## Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar

**Juan Antonio Garcia-Velasco**, Madrid Rey Juan Carlos Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı'nda Doçent ve IVI-Madrid'in direktörüdür

Dr. Garcia-Velasco Madrid Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1990 yılında mezun olmuş ve Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlığını 1995 yılında Autonoma Üniversitesi, La Paz Hastanesi'nden almıştır. 1997-1998 yılları arasında Reprodüktif Endokrinoloji ve Infertilite bursu alarak ABD, Yale Üniversitesi'nde çalışmalarını sürdürmüştür. Dr. Garcia-Velasco, Human Reproduction ve RBM Online Dergisi'nin Yardımcı editörüdür ve European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE)'nin (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Derneği'nin) Danışma Kurulu'nda yer almaktadır. Ayrıca İspanya Fertilite Derneği ve Akdeniz Reprodüktif Tıp Derneği'nin Yönetim Kurulu üyesidir. Postgraduate Obstetrics and Gynecology (İspanyolca baskısı) ve Cuadernos de Medicina Reproductiva dergilerinin editörlüğünü yapmanın yanı sıra bu alandaki bir çok derginin ad hoc (sayı bazında) eleştirmenliği görevini de yürütmektedir. Dr. Garcia-Velasco'nun, (peer-reviewed) hakemli dergilerde yayınlanmış 100'den fazla makalesi mevcuttur.



**Botros R M B Rizk**, Reprodüktif Endokrinoloji ve Infertilite Bölüm Başkanı ve profesördür. Ayrıca ABD In-vitro Fertilizasyon ve Yardımlı Üreme programının Tıbbi ve Bilimsel Direktörü'dür. Kahire Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1981 yılında mezun olmuştur. Dr. Rizk Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlığını Londra'da tamamlamış ve reprodüktif tıp bursu alarak Londra'da Bourn Hallam Kliniğinde ve Cambridge'de Profesör Robert Edwards ve Profesör Howard Jacobs ile çalışmıştır. 1990-1993 yılları arasında Cambridge Üniversite'nde asistan ve kıdemli idareci olarak çalışmıştır. Dr. Rizk, Londra Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Kraliyet Koleji, Kanada Klinisyenler ve Cerrahlar Kraliyet Koleji ve Amerika Kadın Hastalıkları ve Doğum Kurulu tarafından tanınmış bir uzmandır.



Prof. Rizk, over hiperstimülasyon sendromu konusunda uluslararası bir otoritedir ve sadece bu konuyu kapsayan bir kitabı vardır. Araştırmaları yoğun olarak over stimülasyonu ve endometriyozis üzerinde yoğunlaşmıştır. Dr. Rizk'in yazdığı orijinal makaleler, gözden geçirme makaleleri ve kitap bölümlerinin toplam sayısı 200'den fazladır. Infertilite ve yardımcı üreme konulu önemli bir ders kitabı da dâhil olmak üzere 9 tıbbi ders kitabının editörlüğünü yapmıştır. Human Reproduction, Fertility and Sterility, Reproductive Biomedicine Online ve American Journal of Obstetrics and Gynecology gibi insan üremesi ve yardımcı dölleme konulu tüm önemli tıbbi dergilerde eleştirmenlik yapmaktadır. Dr. Rizk ayrıca birçok uluslararası fertilite derneğinin danışma kurulunda ve bu bilimsel dergilerinin editörler kurulunda yer almaktadır.



**JAYPEE BROTHERS**  
Medical Publishers (P) Ltd.  
www.jaypeebrothers.com

