



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

**ANJİYOGENEZİS İNHİBİTÖRLERİNİN RAT  
MODELİNDE ENDOMETRİAL İMPLANTLAR VE  
PERİTONEAL SIVI VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME  
FAKTÖRÜ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. İzzet KAHRAMAN**

**ANKARA**  
**2008**



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

**ANJİYOGENEZİS İNHİBİTÖRLERİNİN RAT  
MODELİNDE ENDOMETRİAL İMPLANTLAR VE  
PERİTONEAL SIVI VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME  
FAKTÖRÜ ÜZERİNE ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. İzzet KAHRAMAN**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Hulusi Bülent ZEYNELOĞLU**

**ANKARA  
2008**

Bu tez Başkent Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: DA07/03

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık tezimi sunarken, uzmanlık eğitimimde önemli yeri olan ve tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, sonsuz desteği olan, tez danışmanım Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu'na, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emekleri olan Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Esra Kuşçu'ya, Prof. Dr. Ali Ayhan'a, Doç. Dr. Filiz Yanık'a, Yrd. Doç. Dr. Derya Eroğlu'na, Uzm. Dr. Polat Dursun'a ve eğitimimde ki emeğinin yanısıra tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mesut Öktem ve Uzm. Dr.Göğşen Önalın'a, beraber çalışma imkanı bulduğum süre içinde yetişmemde emeği olan başta Doç. Dr. Tayfun Bağış olmak üzere Adana Başkent Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ekibine, tezimin oluşturulmasında yardımlarından ötürü Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Nihan Haberal'a ve Biyokimya Laboratuvarı'ndan Uzm. Dr. Nilüfer Bayraktar'a, asistan arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına, sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

**Dr. İzzet KAHRAMAN**

## ÖZET

Yapılan bu randomize kontrollü hayvan çalışması, silymarinin ratlarda deneysel olarak oluşturulmuş endometriozis modelindeki etkinliğini göstermeyi amaçlamaktadır.

Kırk adet, peritoneal endometriotik implant yerleştirilmiş, dişi Wistar-Albino rat randomize olarak dört gruba ayrıldı. Grup I'e 100 mg/kg/gün, oral silymarin, Grup II'ye 5 mg/kg/gün, oral atorvastatin, Grup III'e 1 mg/kg, löprolid asetat, cilt altı, tek doz olacak şekilde verildi. Grup IV'e herhangi bir tedavi verilmedi ve kontrol grubu olarak belirlendi. Bütün ratlara 21 gün boyunca tedavi verildikten sonra implant yüzey alanları ölçüldü, vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) düzeylerini belirlemek için peritoneal sıvı örnekleri alındı ve histopatolojik inceleme için endometrial implantlar eksize edildi.

Çalışmanın sonunda, Grup I, Grup II ve Grup III kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, peritoneal endometrial implantların yüzey alanlarının anlamlı olarak küçüldüğü görüldü (tüm gruplar  $p<0.05$ ). Endometrial implantların ortalama yüzey alanları ilaçla tedaviden sonra; Grup I'de  $23.8\pm 10.5$ 'ten  $8.9\pm 2.5$ 'e ( $p=0.003$ ); Grup II'de  $52.5\pm 36.1$ 'den  $24.0\pm 19.0$ 'ye ( $p=0.019$ ); Grup III'te  $21.5\pm 12.2$ 'den  $9.5\pm 5.9$ 'a ( $p=0.008$ ) düştü. Histopatolojik skorlamada tüm gruplarda ( $p<0.05$ ), VEGF düzeylerinde Grup I'de ( $p=0.002$ ) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Sonuç olarak silymarinin peritoneal endometrial implantlarda ve peritoneal sıvı VEGF üzerinde belirgin etkiye sahip olduğu görüldü.

## ABSTRACT

This prospective randomized-controlled animal study was designed to determine the effects of silymarin on experimentally induced endometriosis in a rat model.

Forty female Wistar-Albino rats in which endometriotic implants were induced, were randomly divided into four groups. Group I were given 100 mg/kg/day oral silymarin, Group II were given 5 mg/kg/day oral atorvastatin, Group III were given a single dose of 1 mg/kg s.c leuprolide acetate. Group IV were given no medication and served as controls. All rats received the treatment for 21 days and then implants' size, vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in peritoneal fluid and histological scores were assessed.

At the end of the treatment, the mean areas of implants were smaller in Groups I, II and III than those in the control group (all  $p < 0.05$ ). The mean areas of implants decreased from  $23.8 \pm 10.5$  to  $8.9 \pm 2.5$  in Group I ( $p = 0.003$ ),  $52.5 \pm 36.1$  to  $24.0 \pm 19.0$  in Group II ( $p = 0.019$ ) and  $21.5 \pm 12.2$  to  $9.5 \pm 5.9$  in Group III ( $p = 0.008$ ). The histological scores were different in Group I, II and III (all  $p < 0.05$ ) and the peritoneal fluid VEGF levels were decreased in Group I ( $p = 0.002$ ) than those in control group.

In conclusion, significant regression of endometriotic implants and VEGF levels in peritoneal fluid with silymarin were evaluated.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER DİZİNİ .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım.....	3
2.2 Prevalans ve İnsidans .....	3
2.3 Etyopatogenez .....	3
2.3.1 İmplantasyon Teorisi .....	3
2.3.2 Çöломik Metaplazi Teorisi .....	4
2.3.3 Damarsal Yayılım Teorisi.....	5
2.3.4. Otoimmün Hastalık Teorisi .....	5
2.4 Endometriozisin Gelişim Basamakları .....	5
2.4.1 Endokrin Faktörler ve Endometriozis.....	6
2.4.2 Genetik Faktörler ve Endometriozis.....	7
2.4.3 İmmün Sistem ve Endometriozis.....	9
2.4.4 Otoimmünite ve Endometriozis.....	9
2.4.5 Tümör Biyolojisi.....	11
2.4.6 Çevresel Faktörler.....	11
2.5 Risk Grupları .....	12

2.6 Yerleşim Bölgeleri.....	14
2.7 Semptomlar.....	15
2.8 Bulgular ve Tanı .....	15
2.8.1 Bulgular ve Klinik Tanı.....	16
2.8.2 Cerrahi Tanı.....	16
2.8.3 Serum Belirteçleri.....	18
2.8.4 Görüntüleme Yöntemleri.....	19
2.8.5 Tedaviden Tanıya Gidiş .....	20
2.9 Sınıflandırma .....	20
2.10 Tedavi .....	22
2.10.1 Beklentsel Tedavi .....	22
2.10.2 Cerrahi Tedavi .....	22
2.10.3 Medikal Tedavi .....	23
2.10.3.1 Oral Kontraseptif Ajanlar .....	24
2.10.3.2 GnRH Analogları.....	24
2.10.3.3 Progestasyonel İlaçlar.....	25
2.10.3.4 Levonorgestrelli İntrauterin Sistem .....	25
2.10.3.5 Danazol.....	26
2.10.3.6 Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar.....	26
2.11 Deneysel Medikal Tedavi Ajanları.....	26
2.11.1 Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri.....	26
2.11.2 Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri .....	27
2.11.3 Mifepriston (RU486).....	27
2.11.4 Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri .....	28
2.11.5 GnRH Antagonistleri.....	28
2.11.6 Aromataz İnhibitörleri .....	28

2.11.7 COX-2 İnhibitörleri .....	29
2.11.8 TNF-alfa İnhibitörleri .....	29
2.11.9 İmmünmodülatörler .....	29
2.11.10 Östrojen Reseptör Beta Agonistleri .....	30
2.11.11 Üzerinde Çalışma Yapılan Ajanlar .....	30
2.12 Endometrioziste Anjiyogenezis ve Antianjiyogenik Tedavi .....	30
2.12.1 Atorvastatin .....	32
2.12.2 Silymarin .....	33
3. HİPOTEZ .....	37
4. AMAÇ .....	38
5. MATERYAL VE METOD .....	39
5.1 Araştırma Yeri ve Ortamı .....	39
5.2 Anestezi .....	39
5.3 Araştırma Grupları .....	39
5.4 Araştırma Parametreleri ve Yöntemi .....	40
5.5 Histopatolojik Değerlendirme .....	42
5.6 İstatistiksel Analiz .....	43
6. SONUÇLAR .....	44
6.1 Yüzey Alanı .....	44
6.2 Histolojik Skorlama .....	45
6.3 Peritoneal Sıvı VEGF Düzeyi .....	45
7.TARTIŞMA .....	47
8. KAYNAKLAR .....	50



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 2.1 Endometrioziste hormonal mekanizmalar .....	7
Şekil 2.2 Apoptozis ve endometriozis .....	8
Şekil 2.3 Endometrioziste izlenen immün değişiklikler .....	10
Şekil 2.4 Endometriozis etyopatogenezi; Güncel yaklaşım .....	12
Şekil 2.5 Endometriozisin histopatolojik görünümü .....	17
Şekil 2.6 Endometriozisin histopatolojik görünümü .....	18
Şekil 2.7 Endometriomanın ultrasonografik görünümü .....	20
Şekil 2.8 Tümör anjiyogenezis formasyonunun moleküler düzeyde şematik olarak gösterilmesi.....	31
Şekil 2.9 VEGF ekspresyonunun şematik olarak gösterilmesi. ....	32
Şekil 2.10 Silybum marianum, devedikeni.....	34
Şekil 2.11 Silymarinin biyokimyasal formülü.....	34
Şekil 2.12 VEGF reseptörlerinin fonksiyonları .....	35
Şekil 5.1 Ratlarda endometriozis modeli.....	40
Şekil 5.2 Tedavi öncesi endometrial implantlar .....	41
Şekil 5.3 Tedavi sonrası endometrial implantlar .....	42
Şekil 5.4 Histopatolojik skorlama.....	43

## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 2.1</b>	Farklı endometriotik lezyonlar için önerilen patogenetik mekanizmalar .....	5
<b>Tablo 2.2</b>	Endometriotik implantların sıklık sırasına göre pelvisteki anatomik dağılımı .....	15
<b>Tablo 2.3</b>	Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti Endometriozis Sınıflandırması .....	21
<b>Tablo 5.1</b>	Histopatolojik skrolama .....	42
<b>Tablo 6.1</b>	Tüm gruplarda, tedavi öncesi ve sonrasındaki endometrial implantların ortalama yüzey alanlarına ait değerlerin karşılaştırılması .....	44
<b>Tablo 6.2</b>	Tüm gruplarda, tedavi sonrasında hematoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skrolama .....	45
<b>Tablo 6.3</b>	Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı VEGF seviyeleri .....	46

# 1. GİRİŞ

Endometriozis, endometrial bez ve stromanın uterus dışında (ektopik olarak) bulunması şeklinde tanımlanan pelvik ağrı ve infertilitenin eşlik ettiği iyi huylu bir hastalıktır. Dismenore, disparoni, pelvik ağrı ve infertilite gibi sosyal, cinsel ve üretkenlik açısından olumsuz sonuçlara neden olabilen önemli bir jinekolojik sorundur. Bu hastalık, 1927 yılında endometrial dokunun peritoneal kaviteye menstrüel yayılımı sonucu oluştuğunu ifade eden John Sampson'a ithaf edilmiştir. İlk defa tanımlandığı 1860'tan bu zamana kadar yapılan yoğun çalışmalara rağmen hastalığın etyopatogenezi tam olarak açıklanamamıştır.

Endometrioziste tercih edilen tedavi modaliteleri; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve medikal-cerrahi tedavinin birlikte uygulanmasıdır. Endometriozisin geleneksel medikal tedavisi Sampson'un retrograd menstruasyon teorisine ve ektopik endometriumun tedaviye normal ötopik endometriyumla hemen hemen benzer şekilde cevap vermesinin beklendiği şeklindeki temel görüşe dayanmıştır. Ancak endometriozis patogenezinin moleküler seviyede daha iyi anlaşılması yeni tedavi stratejilerini aklı getirmiştir. Henüz bu tedavi stratejileri belirsizdir ancak şüphesiz ki yakın gelecekte hak ettikleri yeri alacaklardır. Günümüzde endometriozisin medikal tedavisinde: Oral kontraseptifler (OKS), progestasyonel ilaçlar, danazol, gestrinone ve gonadotropin salıverici hormon (GnRH) analogları kullanılmaktadır. Klasik medikal tedavilerde hipoöstrojenik bir durum elde edilmeye çalışılır. Ancak bu hipoöstrojenik durum ortadan kalktığında hastalığın 2 yıl içerisinde tekrarlama oranı %50'dir.

Cerrahi tedavide normal anatomik ilişkilerin sağlanması, görünür tüm hastalığın mümkün olan genişlikte çıkartılması ya da yok edilmesi ve hastalığın tekrarının önlenmesi ya da geciktirilmesi amaçlanır. Endometriotik odakların koterizasyonu veya eksizyonu, adezyolizis, endometrioma eksizyonu, aspirasyonu ve koterizasyonu gibi yöntemler mevcuttur. Cerrahi tedavide ayrıca kronik pelvik ağrıya yönelik olarak laparoskopik uterosakral sinir ablasyonu (LUNA), presakral nörektomi gibi yöntemler de kullanılmaktadır.

Endometriozisin patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen; genetik, moleküler ve biyokimyasal metodlarla yapılan son araştırmalardan elde edilen yeni bilgiler, hastalığa neden olan mekanizmaları ve klinik sonuçları daha iyi tanımlamaya yardım etmekte ve bu kompleks ve esrarengiz hastalığın tanı ve tedavisinde ki yeni

yaklaşımları sunmaktadır. Endometriozis tedavisinde yeni geliştirilen ve üzerinde çalışmaların devam ettiği ajanlar: GnRH antagonistleri, östrojen reseptör beta agonistleri, selektif progesteron veya östrojen modülatörleri, antiprogestagenler, immünmodülatörler, aromataz inhibitörleri, siklikoksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, TNF-alfa inhibitörleri, matrix metalloproteinaz (MMP) inhibitörleri ve anjiyogenezis inhibitörleridir.

Endometriotik odakların oluşumunda anjiyogenezisin önemli bir faktör olduğu ve bu alanlarda vaskülaritenin arttığı bilinmektedir. Endometriozisli hastaların periton sıvılarında anjiyogenik faktörlerin yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve bunlardan en önemlisinin de vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>1,2,3</sup> VEGF özellikle hipoksik kalan endometriotik hücreler ve peritoneal boşluktaki aktive olmuş makrofajlardan salgılanmaktadır ve özellikle adezyon oluşumu ile neo-anjiyogeneziste önemli etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle endometriozis oluşturulan hayvan modellerinde anjiyogenezis inhibitörleri kullanılmıştır (endostatin gibi). Endometrioziste anjiyogenezisi uyaran ve anjiyogenezis fizyopatolojisinde en önemli faktör olarak karşımıza çıkan VEGF'e yönelik antianjiyogenik tedaviler, endometriozisin medikal tedavisinde gelecek için umut vaat eden yöntemler arasında sayılmaktadır.

*Silymarin*, *Silybum Marianum* bitkisinden elde edilen bir flavonoiddir. Antihepatotoksik özelliği nedeniyle yıllardır klinik kullanımı mevcuttur ve içindeki majör biyoaktif komponent *silibinin*dir. Antiproliferatif, proapoptotik ve antianjiyogenik etkileri mevcuttur. *Silymarin*'in hepatit, siroz, prostat kanseri, kolorektal kanserler ve küçük hücreli akciğer kanserindeki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. Antianjiyogenik etkisini meme, prostat ve kolon kanserlerinde, kanser hücrelerinden VEGF sekresyonunu inhibe ederek gerçekleştirdiği görülmüştür.

Endometriozisin oluşum aşamasında, endometrial dokunun peritona implantasyonu ve anjiyogenezisin başlaması ile ilgili moleküler çalışmaların ışığında; anjiyogenezis inhibitörü olan ve aynı zamanda antiproliferatif ve proapoptotik etkileri de bildirilmiş olan *Silymarin*'in medikal tedavi için bir seçenek olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu deneysel çalışmanın amacı rat modelinde endometriozis oluşturup; konvansiyonel medikal tedavi olan GnRH analogu ile yüksek doz statin ve *Silymarin*'in, peritoneal endometrial implantlar ve periton sıvısı VEGF düzeyleri üzerindeki etkilerini saptamak ve karşılaştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 TANIM**

Endometriozis normal olarak uterusda bulunması gereken endometrial bez ve stromanın uterus dışında; overlerde, tubalarda ve pelvis peritonu gibi birçok bölgede bulunması şeklinde tanımlanan ve pelvik ağrı ile infertilitenin eşlik ettiği iyi huylu bir hastalıktır.<sup>4,5</sup>

### **2.2 PREVALANS VE İNSİDANS**

İlk defa Rokitansky tarafından 1860 yılında tarif edilmiştir.<sup>6</sup> Gerçek prevalansı bilinmemektedir, çünkü primer olarak tanı için tek güvenilir metod cerrahi yöntemle peritoneal veya diğer dokulardan alınan biyopsidir ve genellikle hastalığı kuvvetle çağrıştıracak semptom ve fizik muayene bulguları olmadığı sürece uygulanmamaktadır. Endometriozisin reproduktif dönemdeki kadınlarda genel prevalansının %3 ile %10 arasında olduğu düşünülmektedir. Tahminlerin çoğunluğu prevalansın pelvik ağrılı hastalarda %5 ile %20 arasında ve infertil kadınlarda %20 ile %40 arasında değişmekte olduğu şeklindedir.<sup>7,8,9</sup>

### **2.3 ETYOPATOGENEZ**

Endometriozisin etyopatogeneziyle ilgili ilk teoriyi 1927 yılında Sampson ileri sürmüştür.<sup>6</sup> Buna göre; endometriozisin endometrial dokunun peritoneal kaviteye menstrüel yayılımı sonucu oluştuğu ifade edilmiştir. Tüm endometriozis vakalarını açıklayabilecek tek mekanizma olmamasına karşılık, birçok kanıt Sampson'un canlı endometrial dokunun retrograd menstruasyon ve implantasyon teorisinin özellikle peritoneal endometriozis patogenezinde primer mekanizma olabileceğini desteklemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmaların ışığı altında etyopatogenezele ilgili dört ana teori ileri sürülmüştür.

#### **2.3.1 İmplantasyon (Retrograd Menstrüasyon) Teorisi**

Bu teoriye göre; menstrüasyon sırasında endometrial hücrelerin tubalardan regürjitasyonu ve peritoneal kaviteye implantasyonu sonucunda endometriotik odakların oluştuğu düşünülmektedir. Uterus anomalileri, serviks darlığı, vajen atrezisi ve

imperfore himen gibi adet kanının akışına engel olan durumlarda endometriozisin daha fazla görülmesi bu teoriyi desteklemektedir. Ayrıca menstrüel siklusu daha kısa olan ve menstrüel kanaması fazla miktarda olan kadınlarda da endometriozis daha sık görülür.<sup>10</sup> Ancak implantasyon teorisi sadece pelvise ait endometriozisi açıklayabilir. Ayrıca, kadınların %70-80'inde retrograd menstruasyon görülmesine rağmen endometriozis insidansının %7 olması bir diğer önemli unsurdur.<sup>11</sup>

### 2.3.2 Çöloomik Metaplazi Teorisi

Endometriozisin, bulunduğu yerden kaynaklanması konusunda öne sürülen, müller ve wolf kanalı artıklarından spontan metaplastik değişiklik sonucu endometriozis geliştiği şeklinde ki teori günümüzde kabul görmemektedir. 1919 yılında Meyer tarafından öne sürülen bu teoriye göre periton boşluğunu döşeyen hücreler, hormonal veya inflamatuvar uyarılara maruz kaldığında endometrium hücrelerine dönüşmektedir. Erkeklerde, prepubertal ve adölesan kız çocuklarında, hiç adet görmemiş kadınlarda ve plevral kavite gibi nadir bölgelerde görülen endometriozis vakaları bu teoriyi destekleyen bulgulardır. Ancak hastalığın neden çok nadir durumlar dışında kadınlarda ve özellikle de reproduktif çağda görüldüğü bu teori tarafından açıklanamamaktadır.<sup>12</sup>

Ovaryan endometriozis patogenezinde invajinasyon teorisi en çok kabul gören teoridir.<sup>13</sup> Bu görüşe göre; ovaryan endometriozis gelişiminde invajine olan epitelyal inklüzyonların çöloomik metaplazisinin etken olduğu düşünülmektedir. Overi örten ve köken olarak çöloomik epitelden türeyen epitelin, büyük oranda metaplastik potansiyeli olduğu ve invajinasyonla epitelyal inklüzyon kistlerinin oluşumunu provoke ettiğine inanılmaktadır. Bilinmeyen büyüme faktörlerinin etkisi altında bu inklüzyonlar metaplazi ile intraovaryan endometriozise dönüşebilmektedir.

Rektovajinal adenomiyotik nodülün patogenezinin ise rektovajinal septumda lokalize olan mülleryan kalıntıların metaplazisi ile ilişkili bir antite olduğuna inanılmaktadır.<sup>14</sup> Mülleryan kalıntıların metaplastik değişikliklerinin, düz kas proliferasyonundan sorumlu oldukları ve uterus içindeki adenomyozise benzer bir görünüm meydana getirdikleri belirtilmektedir. Rektovajinal adenomiyotik nodülün ve adenomyozisin her ikisinde de; zayıf farklılaşmayı gösteren benzer immünohistokimyasal sonuçların bulunması, her iki dokunun steroidlere zayıf yanıt vermesi ve lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasını takiben nüksün izlenmemesi bu hipotezi destekleyen bulgulardır.

### 2.3.3 Damarsal Yayılım Teorisi

Endometrial hücreler ekstrauterin dokulara kan damarları veya lenfatik sistemle yayılabilir.<sup>15</sup> Ayrıca abdominal veya pelvik insizyonlara yayılım cerrahi sırasında endometrial kaviteye girilmesiyle gerçekleşebilir.<sup>16</sup> Pelvik endometriozisli hastaların otopsi serilerinde pelvik lenf nodlarında %29 oranında endometriozise rastlanmıştır ve retroperitoneal endometriozisin lenfatik damarlar yoluyla geliştiği düşünülmektedir.<sup>17</sup> Akciğer ve perikarddaki endometriozisin ise kan damarları aracılığıyla geliştiği düşünülmektedir.

### 2.3.4 Otoimmün Hastalık Teorisi

Hüresel immünitadaki değişiklikler yayılmış olan endometrial hücrelerin implantasyonunu kolaylaştırabilir. Endometriozisli kadınlarda lenfositlerin endometrial stromal hücrelerin temizlenmesinde ki etkinliğinin düşük olduğu gösterilmiştir. Endometrial hücrelere karşı gelişen bu sitotoksik cevabın yetersiz oluşu natural killer hücrelerinin aktivitelerinde ki bir eksiklikten kaynaklanıyor olabilir. Ek olarak, endometriozisli kadınların endometrial hücrelerinde natural killer sitotoksitesine karşı direnç gelişmiş olabilir.<sup>18,19</sup> Farklı endometriotik lezyonlar için önerilen patogenetik mekanizmalar tablo 2.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1:** Farklı endometriotik lezyonlar için önerilen patogenetik mekanizmalar

---

---

Retrograd menstrüasyon
Endometrial hücrelerin direkt implantasyonu
Çöломik epitel metaplazisi
Lenfatik yayılım
Hematojen yayılım
Embriyonik hücre kalıntılarının aktivasyonu
Wolff kanalı artıklarının aktivasyonu
Kalıtsal faktörler
İmmünolojik faktörler

---

---

## 2.4 ENDOMETRİOZİSİN GELİŞİM BASAMAKLARI

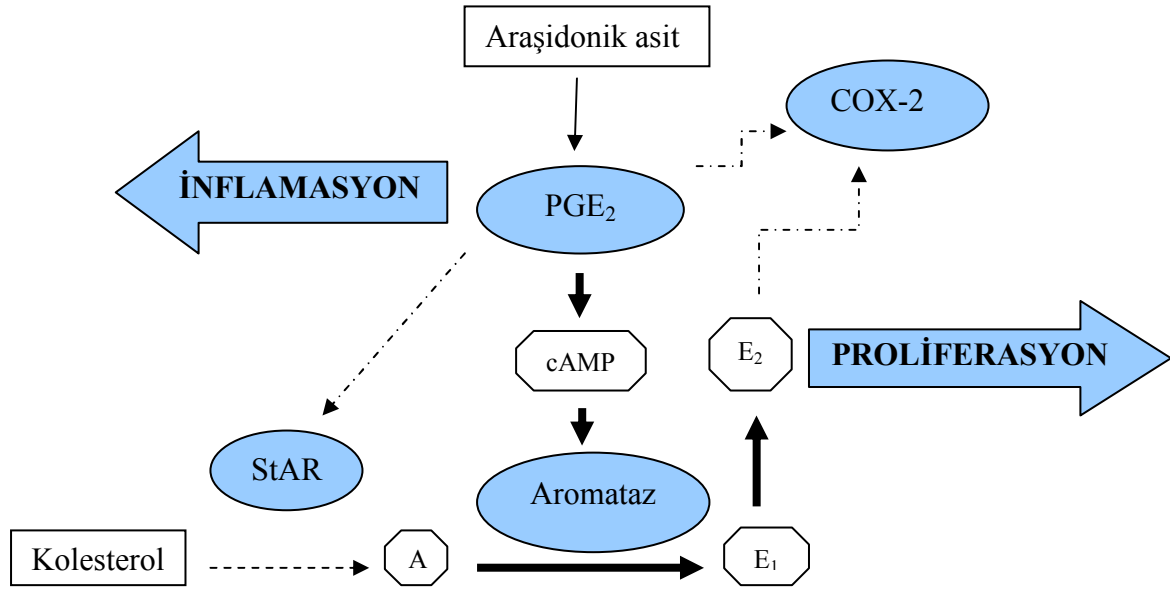
Endometriozisin gelişiminde beş önemli basamak söz konusudur. Başlangıçtaki ilk iki basamak endometrial hücrelerin periton yüzeyine yapışmaları ve bu hücrelerin mezotelyuma invaze olmalarıdır. İlk iki basamağın gerçekleşmesinde sırasıyla hücre adezyon moleküllerinin ve matriks metalloproteinaz enzimlerinin rolleri olduğu öne sürülmektedir. Daha sonra bu basamakları, inflamatuvar hücrelerin peritona gelişi, yeni

oluşan bu implant çevresinde anjiyogenezisin başlaması ve endometrial hücre proliferasyon basamakları izlemektedir. Lokal hormonal çevre, immün sistem, sitokinler, genetik ve çevresel faktörlerin hepsinin bu basamaklarda rolü olduğu düşünülmektedir.

#### 2.4.1 Endokrin Faktörler ve Endometriozis

Endometriozis gelişimi ve ilerlemesi östrojen bağımlıdır. Günümüzde hem östrojen üretiminin hem de metabolizmasının endometrioziste hastalığı ilerletecek şekilde değişikliğe uğradığına dair güçlü kanıtlar mevcuttur.<sup>20</sup> Endometriotik odakların invazyonu ve gelişmesinden sadece over ve adrenal kaynaklı östrojen sorumlu değildir; yapılan çalışmalarda endometriotik dokunun kendisinden de yüksek miktarda östrojen üretildiği gösterilmiştir.<sup>21,22,23</sup> Östrojen üretiminde iki önemli basamak: *StAR* (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) ve *aromataz*'dır. *StAR*, kolesterolün sitozolden mitokondriye alınmasını kolaylaştırır.<sup>24</sup> *Aromataz* ise steroid sentezinin son basamağını katalize eder. *Aromataz* normal endometriumda yoktur. Ancak endometriozisli hastaların hem ötopik hem ektopik endometriumlarında *aromataz* üretimi için gereken transkripsiyon faktörleri [steroidojenik faktör-1 (SF-1) gibi] bulunur.<sup>25</sup> Endometriozisli hastaların hem ötopik hem ektopik endometriumlarında *aromataz* üretildiği gösterilmiştir. Östrojen üretimi ile inflamasyon arasındaki bağlantı ile ilgili son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Endometriotik odaklarda bulunan SF-1 özellikle *aromataz* ve *StAR* olmak üzere steroidogenezden sorumlu genleri prostoglandin E2 (PGE2) ve siklik AMP (cAMP) bağımlı olarak harekete geçirir.<sup>26</sup> Buna ek olarak, östradiölü östrona dönüştüren 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz-2 (17- $\beta$ -HSD-2) enzimi ise, ektopik endometrial dokularda eksprese edilemediğinden östrojenin inaktivasyonu da gerçekleştirilememektedir.<sup>27</sup> COX-1 ve COX-2 araşidonik asitten prostoglandin sentezini başlatır. COX-1 tüm dokularda her zaman bulunurken, COX-2 biyolojik stimuluslara ve bazı onkogenlerin aktivasyonuna (v-Ha-ras, HER-2/neu, wnt) yanıt olarak yapılır. Birçok kanserde COX-2 overekspresyonu gösterilmiştir. COX-2; endometrioziste ki ötopik endometrium ve endometriotik lezyonlarda ve adenomyoziste tanımlanmıştır. COX-2 inhibitörleri ile prostoglandinler ve dolaylı olarak da *aromataz* inhibe olur. Şekil 2-1'de bu mekanizmalar genel olarak özetlenmiştir.





Şekil 2.1: Endometrioziste hormonal mekanizmalar.

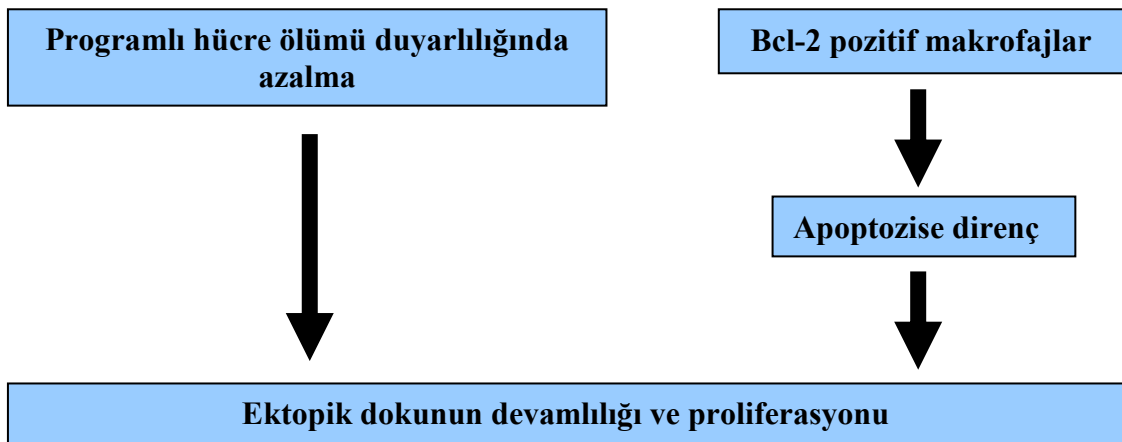
#### 2.4.2 Genetik Faktörler ve Endometriozis

Endometriozis, karmaşık ve çok gen bağımlı bir genetik geçiş göstermektedir ve sıklıkla monozigotik ve dizigotik ikiz çiftlerde gözlenir.<sup>28,29</sup> Hastaların birinci derece akrabalarında 6-9 kat daha sık görülmektedir.<sup>30,31</sup> Bu nedenlerle, etkilenmiş kardeşler ve ebeveynlerinden elde edilen DNA'nın sistematik analizini içeren dünya çapında ortak bir proje olan, Oxford Endometriozis Gen Çalışması endometriozise yatkınlık oluşturan genleri belirlemek üzere organize edilmiştir.<sup>32</sup> Endometriozis gelişimine predispozisyon oluşturan genler, dökülmüş endometrial hücrelerin hayatta kalmasını, peritoneal yüzeylere tutunma ve invazyonunu, proliferasyonu, neovaskülarizasyonu ya da inflamatuvar cevabı kontrol eden moleküler işlemleri yöneten genlerden herhangi birisi olabilir. Bu genlere ait polimorfizm ve null mutasyonların endometriozise yol açabileceği üzerinde durulmuştur.<sup>33,34</sup> Bunlar arasında; galaktoz-1-fosfat üridil transferaz (GALT), Faz 1 detoksifikasyon genleri (Ah reseptör, CYP1A1, N-asetil transferaz 1), Faz 2 detoksifikasyon genleri (glutasyon-S-transferaz, N-asetil transferaz 2), steroid ilişkili genler (östrojen reseptör), aromataz (CYP29), hücre içi adezyon genleri (ICAM-1), anjiyogenik faktörler, sitokinler ve kemokinler bulunmaktadır. Kemokinler arasında bulunan RANTES ve MCP-1'in endometriozisli hastaların periton sıvılarında arttığı gösterilmiştir. Ayrıca interlökin-10 (IL-10) promotör polimorfizminde karbonik anhidraz-2 antikorlarının endometriozis olgularında genetik bir yatkınlığa neden olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>35</sup>

Endometriozis gelişen kadınların ötopik endometrial hücreleri apoptozise dirençlidir ve ektopik endometrium apoptozise daha dirençli gibi gözükmektedir. Apoptozisi regüle eden Bcl-2/bax protein ailesi ve fas-fas ligand ekspresyon sistemi bu dirençle ilişkilendirilmiştir.<sup>36</sup> Apoptozise direnç peritoneal kaviteye giren endometrial hücrelerin hayatta kalmasını arttırabilir ve aynı zamanda ektopik endometriumun neden makrofaj aracılı immun denetim ve klirens dirençli olduğunu açıklamaya yardım eder. (şekil 2.2)

Matriks metalloproteinazlar (MMP), ekstraselüler matriksi yıkan ve normal endometrial yıkım ve östrojenin stimüle ettiği yeniden büyümenin düzenlenmesine yardımcı olan enzimlerdir. MMP'ların anormal ekspresyonu invaziv ve yıkıcı hastalıklarla ilişkilidir.<sup>37</sup> Endometriozisli kadınlarda, sekretuar endometrial MMP ekspresyonu beklenmedik şekilde progesteron supresyonuna dirençlidir.<sup>38</sup> Dökülen endometrial hücrelerde devam eden MMP ekspresyonu, peritoneal yüzeye invazyonu ve takiben hücresel proliferasyonu kolaylaştıracak şekilde reflü olan endometriuma invaze olabilme potansiyeli sağlar.<sup>39</sup>

Endometriozis kanserle benzer özellikler göstermektedir. Tümör baskılayıcı genlerde ve DNA hatalı birleşme onarım genlerinde heterozigot yapı kaybı olabilir. Endometriozisin gelişiminde; Hmlh1, p16 (INK 41) ve PTEN genlerinin etkili olduğu konusunda çalışmalar vardır. Sonuç olarak endometriozisin genetik nedenleri konusunda ayrıntılı bilgiler vardır ancak bunların hastalığın etyopatogenezi ile ilişkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır.<sup>40</sup>



Şekil 2.2: Apoptozis ve endometriozis

### 2.4.3 Başıkklık Sistemi ve Endometriozis

Endometrioziste, hem hücresele hem de hümorele immünitedeki değişikliklerle etkilenmiş immün yanıt sonucu, peritoneal boşluğa dökülen menstrüel kalıntının temizlenmesindeki yetersizliğin, hastalığın oluşum nedeni olabileceği düşünölmektedir. Bu immünolojik anormalliklerin endometriozisin sebebi ya da endometriozis nedeniyle olup olmadığı henüz belirsizdir. Endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında natural killer (NK) hücrelerin aktivitelerinde azalma, makrofajlar, lökositler, inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri, anjiyogenik faktörler ve matriks metalloproteinazların aktivitelerinde ise artma tespit edilmiştir.

Endometriozisli kadınlardaki aktive olmuş peritoneal makrofajlar ve dolaşımdaki monositler, ektopik endometrial hücreleri ortadan kaldırmak yerine, ektopik endometriyumun proliferasyonunu uyaran ve çöpçü fonksiyonlarını inhibe eden büyüme faktörleri ve sitokinler salarak hastalığın ilerlemesine neden olurlar.<sup>41</sup> NK hücrelerinin sayılarıyla ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar verirken, NK hücre fonksiyonunu araştıran çalışmalar ileri evre hastalığa sahip hastalarda daha belirgin olmak üzere, endometrioziste azalmış sitotoksik aktivite gözlemlemişlerdir.<sup>42</sup>

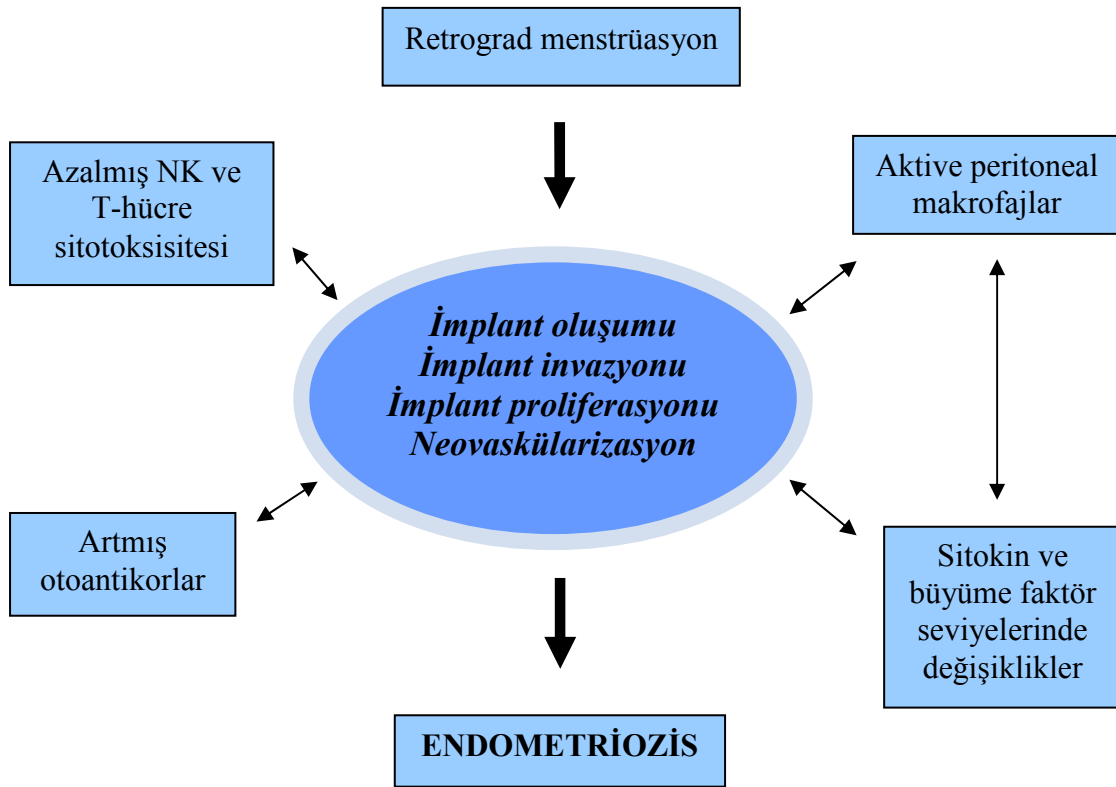
İnterlökin-1 (IL-1) inflamatuvar ve immün cevaplara katılan bir sitokindir. Endometriozisli kadınların periton sıvısında gösterilmiştir ve IL-1 reseptör ekspresyonu endometriozis kaynaklı stromal hücrelerde artmıştır. IL-1; VEGF, IL-6, IL-8 gibi anjiyogenik faktörlerin salınımını stimüle ederek endometriozis gelişimini destekler.<sup>43</sup>

Endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıda IL-8 düzeyleri artmıştır ve hastalığın ciddiyetiyle korelasyon gösterir. IL-8, endometrial stromal hücrelerin ekstraselüler matriks proteinine adezyonunu, matriks metalloproteinaz aktivitesini ve endometrial hücre proliferasyonunu doz bağımlı bir şekilde stimüle eder.<sup>44,45</sup> Hormonal, genetik ve çevresel birçok nedenin endometriozisli hastalardaki bağıkklık sistemi ile ilgili bu değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünölmektedir.<sup>46,47</sup>

### 2.4.4 Otoimmünite ve Endometriozis

Endometriozisli hastalarda hücre aracılı immüniteye ek olarak hümorele immünitede de belirgin fonksiyon bozuklukları olduğu düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarda endometriozisli hastaların bazılarının serumlarında ve ayrıca servikal ve vajinal sekresyonlarında; endometrial ve ovaryan dokulara karşı gelişen otoantikörler, otoimmün hastalıklar için karakteristik olabilecek, poliklonal B-hücre aktivasyon

göstergeleri olan pozitif IgG ve IgM antikorları, antinükleer antikorlar ve lupus antikorlarının varlığı saptanmıştır.<sup>48,49</sup> Yine hastalığa sahip kadınların; hem serum hem de periton sıvılarında yüksek konsantrasyonlarda kompleman 3 ve 4 seviyeleri olması, ötopik endometriumlarda immunglobulin ve kompleman depozitlerinin izlenmesi ve yine bu hastaların periton sıvılarında yüksek seviyelerde IgG antifosfolipid ve antihiston antikorlarının gösterilmiş olması hastalığın otoimmüniteyle ilişkisini kuvvetlendirmektedir.<sup>50,51</sup> Bunlara karşın endometriozisin henüz spesifik HLA halotipleri ile birlikteliğinin gösterilememiş olması ve bu hastalığıdaki kompleman aktivasyonunun spesifik olarak endometriumda gerçekleştiğini gösteren bir kanıtında bulunmaması şu an için endometriozisin tam olarak bir otoimmün hastalık olarak kabul edilmesini engellemektedir. İmmün değişiklikler şekil 2.3’de kısaca gösterilmiştir.



Şekil 2.3: Endometrioziste izlenen immün değişiklikler

#### 2.4.5 Tümör Biyolojisi

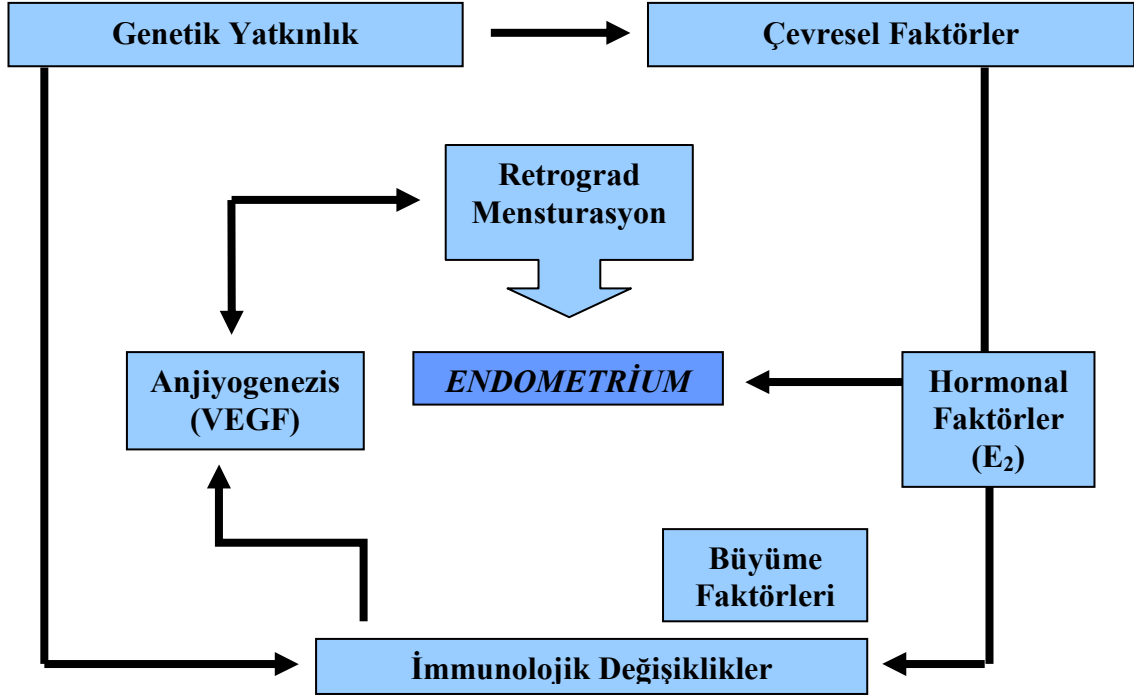
Endometriozis, kanser gelişimi ve metastazları ile benzer özelliklere sahiptir. İyi huylu bir hastalık olmasına rağmen, hücre büyümesi ve invazyon temelinde gelişir. Onkojenik temelli genetik değişikliklere rastlanmaktadır. Endometriotik proliferasyon ve implantasyon; onkogenlerin mutasyonu, tümör baskılayıcı genlerin delesyonu, apoptozisi regüle eden genlerdeki mutasyonlar sonucunda gelişebilir. Ayrıca anjiyogenezis ile implantasyon ve proliferasyon için gerekli kan desteğinin sağlanması şarttır. Endometriumda anjiyogenezisi uyaran stokinler arasında; VEGF, IL8, Fibroblast büyüme faktörü 1 (FGF1), FGF2, Endotelial büyüme faktörü (EGF) gibi birçok sitokin bulunmaktadır. VEGF monosit ve makrofajlar tarafından üretilen lokal anjiyogenezisin önemli bir mediatörüdür. Primer olarak endometrial glandlarda üretilir. Endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıda VEGF konsantrasyonları artmıştır ve hastalığın ileri evrelerinde en yüksek düzeydedir.

Endometriozisli tanısı alan hastalarda, endometrioid, şeffaf hücreli ve karışık tipte olan over kanserlerine yüksek oranda rastlanır.<sup>52</sup> Dolayısıyla, endometriozis uterus dışındaki endometrial ve berrak hücreli karsinomların öncüsü de olabilir.<sup>53</sup> Yirmibeş yıllık bir süre içerisinde endometriozis tanısı alan 20,876 kadında over, Hodgkin dışı lenfoma ve meme kanseri sıklığında artış olduğu bildirilmiştir.<sup>54</sup> Çeşitli kanser tiplerinde görülen genetik değişikliklere endometriozisli hastalarda da rastlanmaktadır. Endometriotik proliferasyon kısmen onkogenlerin mutasyonu veya tümör baskılayıcı genlerin delesyonu sonucunda gelişebilir.<sup>55</sup> Atipik endometriozis ve over kanserleriyle birlikte görülen endometrioziste p53 tümör baskılayıcı gende yüksek oranda mutasyonlar olduğu bildirilmiştir.<sup>56</sup> Ayrıca PTEN/MMAC/TEP1 gibi tümör baskılayıcı genlerde heterozigot yapı kaybı ve somatik mutasyonlar saptanmıştır.<sup>57,58,59</sup> Sonuç olarak, çevresel faktörlerle birlikte veya bağımsız olarak tümör baskılayıcı genlerin ve onkogenlerin ektopik dokuların implantasyonunda ve aktivitelerinin sürdürülmesinde rolü olabilir.

#### 2.4.6 Çevresel Faktörler

Dioksinin (2,3,7,8-Tetraklorodibenzo-p-dioksin) rhesus maymunlarında endometriozise yol açtığı gösterilmiştir. Dioksinin hedef genleri, sitokrom p450, plazminojen aktivatör inhibitör-2 (PAI-2) ve IL-1 beta gibi inflamasyon ve farklılaşma ile ilgili genlerdir.<sup>60,61</sup> Glutasyon S-transferaz ailesine ait enzimler dioksinin

detoksifikasyonunda rol almaktadır.<sup>62</sup> Endometriozis etyopatogenezindeki güncel yaklaşımlar şekil 2.4’de kısaca özetlenmiştir.



Şekil 2.4: Endometriozis etyopatogenezini; Güncel yaklaşım

## 2.5 RİSK GRUPLARI

Endometriozis toplumda sık görülen hastalıklar grubundadır. Semptomların başka hastalıklarla çok fazla karışması ve tanıda yaşanan güçlükler, hastalığın teşhisini ciddi şekilde geciktirmektedir. Bu nedenle risk gruplarının belirlenmesi çok önem kazanmaktadır.

1. **Yaş:** Reprodüktif dönemin hastalığıdır.
2. **Menstrüel Özellikler:** Uzamış menstrüel kanama, kısa siklus uzunluğu ve erken menarş gibi faktörler; periton boşluğuna geçen artmış endometrial hacim ile bağlantılı olarak endometriozisle pozitif bir korelasyon gösterir.<sup>63</sup>
3. **Parite:** Gebelik sayısı ile endometriozis arasında ters bir korelasyon mevcuttur. Nulligravidlerde multiparlara göre anlamlı olarak daha fazla endometriozis görülür.<sup>64</sup> Gebelik süresince retrograd menstrüasyon

olmamakta ve muhtemelen doğum sonrası oluşan servikal dilatasyon menstrüel akımın kolaylaşmasını sağlamaktadır.

- 4. Oral kontraseptif kullanımı:** Oral kontraseptif kullanan endometriozisli hastaların çoğu semptomların azaldığını, ancak tedavi sonrasında semptomların arttığını ifade etmektedir.<sup>65</sup> Semptomlardaki azalmanın muhtemelen menstrüel kanama miktarındaki azalmaya, ovulasyon supresyonuna ve ötopik endometrium yanında ektopik endometriumun desidualizasyon sonucu atrofiye gitmesine; tedavi sonrasındaki artışın ise endometriozis odaklarının tedavi sırasında östrojen ve progesteron tarafından uyarılmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Oral kontraseptif kullanımının endometriozis sıklığını azaltacağına dair iddianın dayandığı noktalardan biri, hormonal kontrasepsiyonun etki mekanizmasıdır. Over fonksiyonlarının baskılanmasına bağlı olarak menstruasyon miktarında azalma olacak ve etyolojide en fazla kabul edilen retrograd akım teorisi gereği, batın içerisine giden endometrial gland ve stroma miktarında da azalma olacaktır. Kombine oral kontraseptif kullanımı endometrioma oluşumunu<sup>66</sup> ve dismenoreyi<sup>67</sup> azaltmaktadır. Ancak ovulasyonun baskılanması nedeniyle infertilite tedavisini geciktirmekte ve cerrahi sonrası spontan gebelik oranlarını artırmamaktadır.<sup>68</sup>
- 5. Aile hikayesi:** Birinci derece akrabalarda endometriozis olması durumunda daha sık görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalar için relatif risk 7.2 olarak hesaplanmış ve endometriozis olgularının kız çocuklarında risk anneye aynı olarak verilmiştir.<sup>69</sup> Endometriozise yatkınlık oluşturan genleri belirlemek üzere organize edilmiş 'International Endogene' çalışması 2002 yılında başlanmış, fakat henüz sonuçları bildirilmemiştir.<sup>70</sup>
- 6. İmmün sistem hastalıkları komorbiditesi:** Endometriozis ile immün sistem komorbiditesi arasında sebep ve sonuç ilişkisinin varlığı ve yönü henüz belirlenmemiştir. Hipotiroidizm, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, Sjögren sendromu, multiple skleroz, fibromyalji, kronik yorgunluk sendromu, allerji ve astım bronşiale; endometriozisli hastalarda daha sık tespit edilmiştir. Hipertiroidizm ve diabetes mellitus ile endometriozis arasında herhangi bir ilişki tespit edilememiştir.<sup>71</sup>

7. **Beslenme alışkanlıkları:** Yeşil sebze ve meyve ağırlıklı beslenenlerde, kırmızı et ağırlıklı beslenenlere oranla endometriozis gelişme riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ancak süt, karaciğer, havuç, peynir, balık, tahıllar, kahve ve alkol tüketiminin endometriozisle belirgin bir ilişkisi gösterilememiştir. Sonuç olarak diyet ve endometriozis arasında bir bağlantı olduğu kabul edilmektedir.<sup>72</sup>
8. **Vücut kitle indeksi:** Endometriozis ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında zayıf bir ters orantı saptanmıştır. Endometriozis; boyla pozitif korelasyon, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile negatif korelasyon göstermektedir.<sup>73,74</sup> Bunlarla birlikte yüksek bel/kalça oranı ölçümleri varlığı ile endometriozis olasılığı azalırken, doğum tartısı azalması ile endometriozis olasılığı artmaktadır.<sup>75</sup>
9. **Egzersiz:** Egzersiz ve endometriozis arasında ters korelasyon bulunmuştur ama etki düzenli ve haftada en az dört saat yapılan egzersiz için geçerlidir.<sup>76</sup>
10. **Sigara:** Sigara tüketiminin endometriozis ile ilişkisini inceleyen çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Sigara tüketiminin endometriozis riskini düşürdüğünü bildiren çalışmalar olmakla birlikte, sigara içimi ve endometriozis arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur.<sup>77,78</sup>

## 2.6 YERLEŞİM BÖLGELERİ

Endometriotik implantlar ayaktaki bir kadının yerçekimi etkisiyle fallop tüplerine göre daha alçak yerleşim gösteren organ ve onların kaudat kesimlerinde daha sıklıkla gözlenir. Unilateral veya bilateral overler, fossa ovarikalar, ligamentum latum, anterior ve posterior cul-de-sac, uterosakral ligamentler, pelvik periton başta olmak üzere, barsaklar, mesane, üreterler ve posterior vajinal fornikte derin infiltrasyon şeklinde yerleşim gösterebilirler (tablo 2.2). Ayrıca pelvis dışında; beyin, böbrek, akciğerler, plevra ve laparotomi skarlarında da nadiren görülür.<sup>79</sup>



**Tablo 2.2:** Endometriotik implantların sıklık sırasına göre pelvisteki anatomik dağılımı

Overler (unilateral/bilateral)	%54,9
Posterior broad ligament	%35,2
Anterior cul-de-sac	%34,8
Posterior cul-de-sac	%34
Uterosakral ligamentler	%28

## 2.7 SEMPTOMLAR

Pelvik endometriozisin en sık görülen semptomları; dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı ve infertilitedir.<sup>80</sup> Dismenore en sık başvurma nedenidir, menstruel kanama boyunca ve sonrasında devam eder, alt abdominal ve derin pelvis ağrısı şeklindedir, bel ve uyluk bölgesine yayılır tarzda, künt bir ağrı şeklinde tarif edilir. Disparoni pozisyoneldir, en çok derin penetrasyonda hissedilir, özellikle rektovajinal septum veya cul-de-sac tutulumunda görülür.

Ekstrapelvik endometriotik odak, asemptomatik olabilir veya bulunduğu bölgeye özgü semptomlarla ortaya çıkabilir. Endometriozis hastalarının %3-37'sinde gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttur, özellikle sigmoid kolon ve rektum tutulur.<sup>81</sup> Kolon veya rektumdaki endometrioziste sıklık kanama, tenesmus, konstipasyon, intestinal obstruksiyon görülebilir.<sup>82</sup> Anterior cul-de-sac ve mesane üstü endometriozis tutulumunun sık görülüşü periton alanlarıdır. Bu bölgedeki lezyonlar dizüri, hematüri, urgency, sık idrara çıkma ve suprapubik ağrı gibi semptomlara yol açmaktadır.<sup>83</sup> Akciğer ve göğüs duvarı endometriozisi genellikle menstruasyonla bağlantılı pnömotoraks, hemotoraks ve hemoptizi semptomlarıyla ortaya çıkar.<sup>84</sup>

## 2.8 BULGULAR VE TANI

Endometriozisin geleneksel tanısı ektopik endometrial gland ve stromanın histolojik olarak gösterilmesini gerektirir, ancak, günümüzde tanıyabildiğimiz farklı endometriotik lezyonların görünüşleri ve hastalığın doğal gelişimine yönelik güncel yaklaşımlar nedeniyle bu tarz bir yaklaşımın gereksiz yere çok katı olduğu

düşünülmektedir. Ne yazık ki, endometriozisin patogenezindeki gelişmeler henüz hastalığın tanısı için laparoscopiye alternatif olabilecek güvenilir noninvazif bir yöntem sunmamıştır.

### **2.8.1 Bulgular ve Klinik Tanı**

Yapılan çalışmalarda endometriozisin cerrahi tanısını en iyi öngören semptomların; infertilite, düzenli adet görme, dismenore ve kronik pelvik ağrı olduğu belirtilmiştir.<sup>85</sup> Bunların arasında en sık rapor edilen semptom dismenoredir. Başlangıçtan itibaren mevcutsa, ilerleyici tarzdaysa veya ciddiye daha çok endometriozisi akla getirir ancak güvenli bir şekilde endometriozisi öngörmeyi sağlamaz.<sup>86</sup> Endometriozisli ve ağrı tarifleyen hastaların yarısıyla üçte ikisinde intermenstruel ağrı mevcuttur.<sup>87</sup>

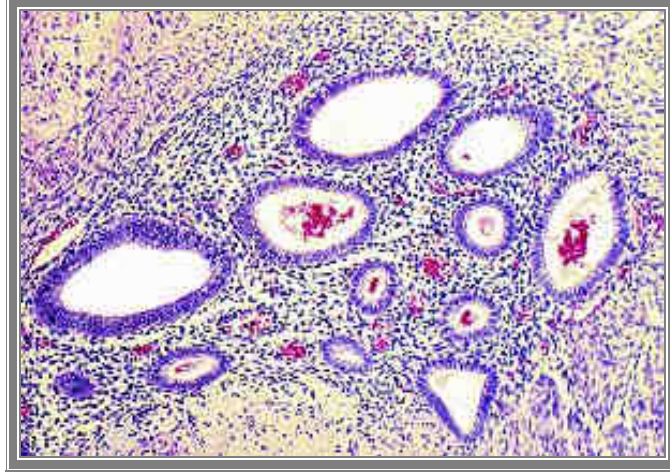
Hastalığın yayılımı ve ağrının ciddiyeti ile evre ve endometriozis lokalizasyonu arasındaki paradoksal ilişki iyi bir şekilde tanımlanmıştır; ağır hastalıklı kadınlarda hafif rahatsızlık hissi olabilir ya da hiç rahatsızlık hissi olmayabilir ayrıca minimal veya hafif hastalığı olanlarda dayanılmaz ağrı olabilir.<sup>88</sup>

Fizik ve pelvik muayene bulguları hastalığın tanısında ve hastanın takibinde önemlidir. İdeal olarak jinekolojik muayene hastanın semptomatik döneminde, tercihen hastalığın tanı ve lokalizasyon tespitinin en kolay yapılabileceği menstruasyon sırasında yapılmalıdır. Pelvis dışı tutulum yoksa fizik muayene bulguları genellikle normaldir. Bazı hastalarda, derin palpasyonda, tam olarak lokalize edilemeyen abdominal hassiyet olabilir. Minimal endometriozis varlığında pelvik muayene normal olabilir. Pelvik muayenede uterus retrovert bulunabilir ve mobilitesini yitirmiş olabilir, sakrouterin ligamentlerde nodülerite saptanabilir.<sup>89</sup> Uterosakral bağların tutulduğu durumlarda serviks laterale doğru yer değiştirebilir.<sup>90</sup> Spekulum muayenesinde, özellikle derin endometriozis varlığında posterior fornikte mavimsi kırmızımı ve frajil endometriozis implantlarına rastlanabilir. Endometrioma varlığında ise pelvik muayenede adneksiyel dolgunluk ve kitle saptanabilir. Pelvik muayene ile endometriozisin öngörülme şansı hastalığın şiddeti ve derecesine göre değişmekle beraber sınırlıdır.<sup>91</sup>

### **2.8.2 Cerrahi Tanı**

Endometriozisin kesin tanısı laparoscopi ya da laparotomi ile eksize edilen lezyonların histopatolojik olarak incelenmesi ile yapılır. Ektopik endometrium epitel ve

stromasının hemosiderin yüklü makrofajlarla birlikte gözlenmesi, endometriozis tanısı için patognomoniktir (şekil 2.5). Ancak bu tipik bulgulara, endometriozis olduğu düşünülen lezyonların ancak %70'inde rastlanır.<sup>92</sup>

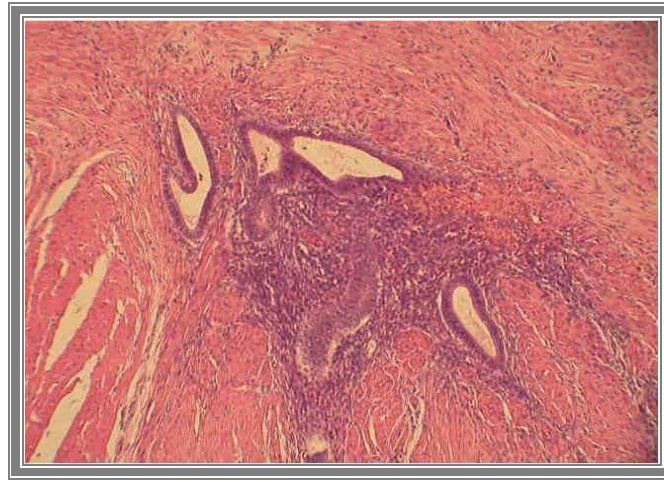


**Şekil 2.5:** Endometriozisin histopatolojik görünümü.

Laparoskopik girişimlerde, peritondaki endometriozis odakları görünüm olarak oldukça çeşitlilik gösterir. Klasik lezyon, mavi-siyah ya da kül yanığı şeklindedir. Erken dönemdeki aktif lezyonlar; papiller çıkıntılı veya veziküler görünümde ve şeffaf ya da açık kırmızı görünümde olabilir. İmplantların üçte biri histolojik olarak ötopik endometrium dokusu ile aynı fazdadır. İleri dönemdeki aktif lezyonlarda inflamasyon ve hemoraji izlenir. Hemoglobun yıkım ürünleri, periyodik kanama ve fibröz değişikliklere bağlı olarak bu lezyonlar; siyah, kahverengi, mor, kırmızı ve yeşil renkler içerebilirler. İnaktif ve iyileşmekte olan lezyonlar ise beyaz ve kalsifiye görünümündedir. Yapılan çalışmalarda endometriozisin tipik özelliklerine karışık renkli veya beyaz lezyonlarda, tek renkli diğer lezyonlara göre daha fazla rastlanmıştır.<sup>93</sup> Endometriozisin histopatolojik olarak ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken lezyonlar; hemanjiom, mezotelyal inklüzyon kistleri, inflamatuvar lezyonlar, over ve endometrium kanseri, parazitik lezyonlar (şistosomiazis), splenosis, endosalpenjiyozis, kronik ektopik gebelik ve erken abdominal gebeliktir.<sup>94</sup>

Farklı patogenezlere sahip oldukları gösterilen peritoneal endometriozis, ovaryan endometriozis ve derin adenomyotik nodüler endometriozisin üç farklı antite olduğu kabul edilmektedir.<sup>95</sup> Rektovaginal septumda gelişen derin endometriozis lezyonları histolojik olarak düz kas hiperplazisi gösterirler. Bu nedenle bu lezyonlar, adenomyotik

derin endometriozis olarak da adlandırılır.<sup>96</sup> Derin endometriozis nodülleri periton yüzeyinden en az 5 mm derinlikte bulunduğundan laparoskopi sırasında görülmeyebilir. Bu nedenle altın standart olarak kabul edilen cerrahi tanının da sınırlamaları vardır. Ayrıca endometriozis lezyonlarının farklı şekil, renk ve görünümde olmaları da tanıda cerrahın tecrübesini ön plana çıkarmakta ve tanıda kişisel farklılıkları yaratmaktadır. Tanı her zaman histopatolojik olarak konfirme edilemez, histopatolojinin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez,<sup>97</sup> lezyonların ancak %50-70'i tipik histopatolojik özellikleri gösterir.<sup>98</sup> (şekil 2.6)



**Şekil 2.6:** Endometriozisin histopatolojik görünümü.

### 2.8.3 Serum Belirteçleri

Endometriozisin tanısında serum taraması üzerine birçok çalışma mevcuttur ancak bu çalışmalarda henüz yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip bir indikatör bulunamamıştır. Bunların arasında; VEGF, GM-CSF, IL-2, IL-8, IL-15, IL-6, monokemotaktik protein-1, interferon gama (IF- $\gamma$ ), tümör nekrozis faktör (TNF) gibi sitokinler,<sup>99</sup> Ca 15-3, Ca 19-9, Ca-72 gibi özellikle onkolojide kullanıma girmiş serum belirteçleri,<sup>100,101,102,103</sup> hormon reseptörleri, ötopik endometriumda aromataz P450 aktivitesi, genetik indikatörler, oksidatif stress indikatörleri ve bunların otoantikorları<sup>104</sup> sayılabilir.

Ca 125, çöломik epitel deriveleri tarafından eksprese edilen ve epitelyal over kanserli kadınların monitorizasyonunda faydalı bir marker olduğu net bir şekilde tanımlanmış, yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapısında bir hücre yüzey antijenidir. İleri evre endometriozisli kadınlarda Ca 125 düzeyleri sıklıkla artmış olarak saptanır

ancak erken gebelikte, normal menstruasyon sırasında, akut pelvik inflamatuvar hastalıkta, ektopik gebelikte, peritonitte veya leiomyoma gibi durumlarda da artmış olarak tespit edilebilir. Serum Ca 125 değerleri menstruel siklus süresince farklılıklar gösterir; genelde düzeyleri menstruel fazda en yüksek, midfolliküler faz ve periovulatuvar dönemde ise en düşüktür.<sup>105</sup> Menstrüel siklus dönemine göre bakılan Ca 125 değeri değişkenliğinin derin endometriozis ve endometrioması olan hastalar için geçerli olmadığı, bu hastalarda menstruel siklusun her döneminde Ca 125'in yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>106</sup> Yapılan çalışmalarda; Ca 125'in sensitivitesinin en iyi %80'lere ulaşabildiği,<sup>89</sup> ve Ca 125 ölçümünün, hastalığın tanısındaki faydasının sınırlı olduğu gösterilmiştir.<sup>107</sup> Endometriozis tanısındaki hassasiyeti sınırlı olduğu halde, şiddetli derin endometriozis ve endometrioma varlığında değerli olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bir çok araştırmacı Ca 125 düzeylerindeki düşüşün, medikal veya cerrahi tedaviye yanıtın göstergesi olduğunu kabul etmektedir.<sup>108</sup> Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise Ca-125, makrofaj kemotaktik protein-1, leptin ve makrofaj migrasyon inhibe edici faktör gibi serum markerlarının kombine kullanımıyla endometriozisin daha yüksek doğruluk oranıyla tespit edilebileceği söylenmiştir.<sup>109</sup>

#### **2.8.4 Görüntüleme Yöntemleri**

Transvajinal ultrasonografi özellikle over kaynaklı endometriomaların belirlenmesinde faydalı olabilir, ancak pelvik adezyonları ve hastalığın yüzeysel peritoneal odaklarını görüntüleyemez. Endometriomaların ultrasonografik tanısı, ekojenik kapsülle çevrili, diffuz düşük internal ekoda kistik yapılar gibi karakteristik özellikler mevcut olduğu takdirde, %90 ve üzerinde sensitivite ve neredeyse %100 spesifiteye sahiptir (şekil 2.7).<sup>110</sup> Ayrıca öpüşen overler görünümünün endometriozis varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>111</sup> Rektovajinal septum ve uterosakral bağları tutan derin infiltrat hastalıktan şüphelenilen kadınların değerlendirilmesinde transrektal ultrasonografi yardımcı olabilir. Endometriozis tanısında magnetik rezonans görüntülemenin (MRI) sensitivitesi %92, spesifitesi %98'dir. MRI ile saptanabilen en küçük endometrioma çapı 1 cm civarındadır. MRI'nin yüzeysel endometriozis implantlarını saptamadaki değeri düşüktür ancak derin endometrioziste daha üstün olduğu bildirilmiştir.<sup>112</sup>



**Şekil 2.7:** Endometriomanın ultrasonografik görünümü.

### **2.8.5 Tedaviden Tanıya Gidiş**

Kronik pelvik ağrı tarifleyen ve klinik olarak endometrioizisten şüphelenilen kadınlarda yapılan randomize klinik çalışmalar, gonadotropin-saliverici hormon (GnRH) agonistleri ile ampirik tedaviye alınacak klinik cevabın hastalığın tanısında kullanılabileceği sonucunu düşündürmüştür. Tedaviye öncelikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAII) ve oral kontraseptifler (OKS) ile başlanır, ancak semptomların kontrolü sağlanamazsa üç ay GnRH analogları ile tedaviye devam edilir. GnRH analoglarına rağmen semptomlar yine kontrol altına alınamazsa cerrahi planlanır. Çalışmanın sonuçları kesin klinik kriterlerin tanısal doğruluğunu ve kronik pelvik ağrıda ampirik GnRH tedavisinin etkinliğini ortaya koymuştur, ancak tedaviye cevabın tanısal değeri olduğu şeklindeki sonucu desteklememektedir.<sup>113,114</sup>

## **2.9 SINIFLANDIRMA**

Endometriozis evrelemesinde günümüze kadar hastalığın anatomik lokalizasyonu ve şiddeti temel alınarak pek çok sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. En yaygın olarak kullanılan sistem, Amerikan Üreme Tıbbı Derneği'nin 1996'da revize edilmiş sınıflandırma sistemidir.<sup>115,116</sup>

Bu sınıflandırma sistemi, endometriotik implantların ve adezyonların büyüklük, derinlik ve lokalizasyonlarının puan verilerek değerlendirildiği bir sistemdir. Bu puanlama sistemiyle, total skor hesaplanarak hastalık *minimal*, *hafif*, *orta* ve *şiddetli*

olarak dört evrede değerlendirilmektedir. Bu tür sınıflandırma algoritmelerindeki en büyük sorun, cerrahın subjektif skor tayininden kaynaklanmaktadır. Skorlama sistemi, belirgin olarak gözlemci kendi içinde ve gözlemciler arasında farkı göstermekte ve deneysel veriye dayanmamaktadır. Revize edilmiş Amerikan Üreme Tıbbı Derneği Endometriozis Sınıflandırma Sistemi (tablo 2.3) , operatif bulguların rapor edilmesinde standardizasyon sağlarken, hastanın ağrı semptomları veya fertilité prognozu ile zayıf korelasyon göstermektedir.

**Tablo 2.3:** Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti Endometriozis Sınıflandırması

<b>PERİTON</b>	<b>ENDOMETRİOZİS</b>		<b>&lt; 1 cm</b>	<b>1-3 cm</b>	<b>&gt; 3 cm</b>
	Yüzeyel		1	2	4
	Derin		2	4	6
<b>OVER</b>	Sağ	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
	Sol	Yüzeyel	1	2	4
		Derin	4	16	20
<b>DOUGLAS BOŞLUĞU OBLİTERASYONU</b>			<b>Parsiyel</b>	<b>Komplet</b>	
			4	40	
<b>ADEZYONLAR</b>			<b>&lt; 1/3'ü örtülü</b>	<b>1/3-2/3'ü örtülü</b>	<b>&gt; 2/3'ü örtülü</b>
<b>OVER</b>	Sağ	İnce	1	2	4
		Yoğun	4	8	16
	Sol	İnce	1	2	4
		Yoğun	4	8	16
<b>TÜP</b>	Sağ	İnce	1	2	4
		Yoğun	4*	8*	16
	Sol	İnce	1	2	4
		Yoğun	4*	8*	16

\* Eğer fallop tüpünün fimbrial ucu tamamen kapalı ise puanı 16 ile değiştiriniz.

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

## **2.10 TEDAVİ**

Günümüzde endometriozis tedavisinde uygulanan birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Ancak hangi tedavinin hangi hasta için uygun olduğuna karar verebilmek için hastanın yaşı, semptomlarının şiddeti ve süresi, fertilité arzusu, menopozal durum gibi birçok faktörün göz önüne alınması gerekmektedir. Hasta en sık kronik ağrı ve infertilite ile başvurur. Her iki durum da kadınların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkiler. Yaşam kalitesindeki düşüş, kronik ağrı ve infertilitenin yanısıra, bu hastaların çeşitli cerrahi prosedürlere sıkça maruz kalması ve uzun süre medikal tedavi almak zorunda kalmalarından da kaynaklanır.<sup>117</sup>

### **2.10.1 Beklentsel Tedavi**

Beklentsel tedavi, minimal hastalığı olanlarda ve perimenopozal endometriozis hastalarında en uygun yöntemdir. Cerrahi sırasında tesadüfen tespit edilen, minimal semptomu olan veya hiç semptomu olmayan hastalar herhangi bir tedavi verilmeden izlenebilecekleri gibi hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak ve istenmeyen gebelikten korunmak amacıyla bu hastalara siklik oral kontraseptifler verilebilir. Perimenopozal hastalarda ise, seks hormonlarının, özellikle östrojenin yapımının azalıp durmasına bağlı olarak endometriotik implantların büyümesi baskılanır, dolayısıyla bu hastalarda ileri evre endometriozis olsa dahi, beklentsel tedavi yaklaşımı uygulanabilir.<sup>118</sup>

### **2.10.2 Cerrahi Tedavi**

Endometriozisin cerrahi tedavisindeki amaçlar, normal anatomik ilişkilerin sağlanması, görünür tüm hastalığın mümkün olan genişlikte çıkartılması veya yok edilmesi ve hastalığın tekrarının önlenmesi ya da geciktirilmesidir. Üreme anatomisini bozan orta veya ciddi endometriozisli, infertilite problemi olan hastalar için tedavi seçeneği cerrahidir. Bu tip hastalarda medikal tedavi, cerrahi kadar başarılı değildir. Hastalığın şiddeti daha az olduğunda, medikal tedavi hastaların büyük bir kısmında ağrıyı etkin bir şekilde kontrol edebilir ancak, fertilité üzerine hiçbir etkisi yoktur. Cerrahi en azından ağrının giderilmesinde medikal tedavi kadar etkilidir ve aynı zamanda fertilitéyi de iyileştirir.

Laparoskopi, endometriozis tanısında altın standart olmakla birlikte, aynı zamanda tedavi şansı sunabilmesi açısından avantajlıdır. Ayrıca postoperatif iyileşme süresinin kısa ve postoperatif analjezi ihtiyacının az olması da laparoskopinin



laparotomiye avantajlarıdır. Endometriozis olgularında cerrahi prensipler; endometriotik odakların eksizyon veya ablasyonu, adezyolizis ve cul-de-sac liberasyonu, LUNA ve presakral nörektomi gibi adjuvan işlemlerdir. Derin endometrial lezyonlar eksizyonu, yüzeysel implantlar ise koagülasyon veya vaporizasyonu gerektirir. Seçilmiş olgularda, histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılabilir. Endometrioma ve derin infiltratif endometrioziste cerrahi şarttır. Konservatif cerrahiden sonra 6 ay boyunca adjuvan medikal tedavi kullanılmasının, evre III-IV olgularda pelvik ağrı skorlarının uzun süre düşük kalmasında faydalı olacağı konusunda genel bir görüş birliği vardır.

Preoperatif medikal tedavinin tek başına cerrahi tedaviyle karşılaştırıldığında ağrı kontrolünü veya fertilitiyi iyileştirdiğini gösteren yeterli kanıt yoktur.<sup>119</sup> Postoperatif medikal baskılayıcı tedavi daha da tartışmalıdır. Bu yöntem hastalık ve semptomların rekürrensini geciktirir, ancak, infertil kadınlarda konservatif cerrahi sonrası en yüksek gebelik oranlarının genellikle operasyon sonrası ilk bir yıl içinde gerçekleştiği göz önüne alarak, çoğu klinisyen cerrahi tedavi sonrası gebeliği önleyebilecek medikal tedavi kullanımından kaçınmaktadır. Cerrahi tedavide primer amaç ağrının giderilmesi ise ve gebelik hemen ulaşılmak istenen bir hedef değilse, özellikle yaygın hastalığı olan kadınlarda ve tamamen eksize edilemeyen yaygın hastalığı olan kadınlarda postoperatif medikal tedavi değerli olabilir.

### **2.10.3 Medikal Tedavi**

Endometriozisin medikal tedavisi pek çok gözleme dayanılarak planlanmıştır. Endometriozis multipar kadınlarda daha az sıklıkta görülmektedir ki, bu gebelikteki hormonların bu hastalık üzerinde koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir. İkinci olarak, endometrium östrojen bağımlı bir dokudur ve ektopik endometriumunda aynı davranışı gösterebileceği düşünülebilir. Son olarak, endometriozis hemen her zaman menstruasyonu olan reproduktif çağıdaki kadınlarda görülür ki, bu da hormon bağımlı olduğunun bir göstergesidir. Bu sonuçlardan yola çıkarak; üreme çağındaki kadınlarda normal menstruel siklusun değiştirilmesi, hormonal tedavinin potansiyel yararlılığı olmakta ve endometriozis tedavisinin temelini oluşturmaktadır.

Yapılan çalışmalar uygulanan medikal tedavilerin birbirine üstünlüğünü kanıtlayamamaktadır.<sup>120</sup> Medikal tedavi ile %80-90 hastada semptomlarda bir miktar iyileşme sağlansa da,<sup>121,122</sup> hiçbir ilaç tedavisinin gelecekteki fertilitiyi üzerine ekisi

bilinmemektedir.<sup>123</sup> Sonuç olarak ilaç yan etkileri ve hastanın toleransı göz önünde bulundurularak tedavi kişiye en uygun ajanla yapılmalıdır.

Son yıllarda ektopik endometriumun patogenezinin, büyümesinin ve devamlılığının özellikle moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması hastalığın tedavisinde daha kesin moleküler hedefler belirlenmesine ve yeni ilaçların kullanımı için araştırmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur. Yeni tedavi alternatifleri arasında ki anjiyogenezis inhibitörleri, gelecekte hak ettiği yeri mutlaka alacağı düşünülen en önemli ajanlardan biridir. Üzerinde çalışmaların devam ettiği diğer ajanlar: GnRH antagonistleri, östrojen reseptör beta agonistleri, selektif progesteron veya östrojen modülatörleri, antigestagenler, immünmodülatörler, aromataz inhibitörleri, COX-2 ve TNF- $\alpha$  inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, ve pentoksifilin şeklinde gruplandırılabilir.<sup>124</sup>

### **2.10.3.1 Oral Kontraseptif Ajanlar**

Oral kontraseptif ajanlar (OKS) siklik veya sürekli olarak endometrial dokuda önce desidualizasyon ve sonrasında aylarca devam eden atrofi oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. Hafif ağrı yakınması olan hastalarda bu tedavi ile daha az ağrılı menstrüasyonlar ve hastalığın yavaşlaması sağlanabilir. Yapılan gözleme dayalı bir çalışmada, siklik tedavi ile dismenore şikayetinde düzelme olmayan hastalarda ara verilmeden kullanılan OKS tedavisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>125</sup> Orta dereceli ve şiddetli hastalıkta GnRH agonistleri ve danazolun, oral kontraseptif ajanlara oranla daha efektif olmasına rağmen minimal ve hafif semptomları olan hastalarda, OKS kontrasepsiyon sağlaması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle iyi bir tecih olabilir. Kullanılan oral kontraseptiflerin dozu ve siklik ya da devamlı olması ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.<sup>126</sup>

### **2.10.3.2 GnRH Analogları**

GnRH analogları hipofiz bezinde gonadotropin reseptörlerine bağlanarak önce FSH ve LH stimülasyonuna, daha sonra gonadotropin sekresyonunda down-regülasyona neden olurlar. Böylece menopoza benzer bir durum yaratılır ve hipoöstrojenik ortam sağlanarak, endometrial atrofi ve amenore oluşturulur. Yapılan randomize, prospektif ve kontrollü bir çalışmada, ağrı septomlarının iyileşmesinde ve endometriotik implantların boyutlarının küçülmesinde diğer medikal tedaviler kadar etkindir ancak GnRH

analogları da diğer ilaçlar gibi gebelik oranlarını arttırmamaktadır.<sup>127</sup> GnRH analogları ile tedavi genellikle cerrahi sonrası tanı konulmuş hastalarda uygulanır. İlacın yan etkileri hipoöstrojenik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Kısa dönemde karşılaşılabilecek yan etkiler; sıcak basmaları, uykusuzluk, libido azalması, vaginal kuruluk, emosyonel labilite ve baş ağrısıdır. Uzun dönemde ise kemik mineral dansitesinde azalma beklenir. Kemik mineral dansitesindeki azalma, ilacın kullanımını altı ay ile sınırlar. Fakat add-back tedaviler ile ilaç altı aydan daha uzun süre de kullanılabilir.

### **2.10.3.3 Progestasyonel İlaçlar**

Progestinlerin endometriozis tedavisinde kabul edilmiş etki mekanizması, progesteron tarafından indüklenen ve endometriumda incelmeye yol açan desidualizasyondur. Yüksek dozlarda progestinler, ovulatuvar fonksiyonları inhibe ederler ve amenore yaparlar. Endometrial matriks metalloproteinazların ekspresyonunda progestinlerin baskılayıcı etkisi diğer bir faydalı özellik olabilir. İntraperitoneal inflamatuvar aktiviteyi de azaltırlar.<sup>128</sup> Ağrı şikayetine karşı progestinlerin etkisi çok iyidir, kadınların %80'inde parsiyel veya tam olarak ağrı semptomlarında iyileşme sağlanmaktadır. Medroksiprogesteron asetat (MPA), megestrol asetat, Gestrinone, Dydrogesteron, Noretisteron asetat (NETA), Lynestrenol, siproteron asetat seçenekler arasında sayılabilir. Yan etkiler; düzensiz kanama ve lekelenmeler, depresyon, sıvı retansiyonu, kilo artışı, meme hassasiyeti, başağrısı, yorgunluk, libido kaybı şeklindedir. Fakat kombine oral kontraseptiflerin kontraendike olduğu durumlarda kullanılabilmesi, etkili ve ucuz olması progestinlerin avantajlarıdır.

### **2.10.3.4 Levonorgestrelli İntrauterin Sistem**

Levonorgestrel salgılayan intrauterin sistem endometriozis ilişkili ağrıda sistemik progestinlere karşı etkili bir alternatif olmaktadır.<sup>129</sup> Levonorgestrelli intrauterin sistemin, 5 yıl boyunca etkili olmasından dolayı özellikle gebelik isteği olmayan hastalarda uzun dönem bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmiştir.<sup>130</sup> Levonorgestrelli intrauterin sistemin 1 yıl kullanımı ile menstrüel kan kaybının %70-90 azaldığı, az sayıda olguda intermenstrüel kanama ve %20-30 olguda amenore tanımlandığı, bunun dismenore açısından bir avantaj olduğu, ayrıca olumlu sistemik etkilerinin de olduğu bildirilmiştir.<sup>131</sup>

### **2.10.3.5 Danazol**

Danazol endometriozis tedavisi için ilk onay almış, oral uygulanabilen, primer siklus ortası LH artışını inhibe ederek ve kronik anovulatuvar durumu indükleyerek etki eden bir 17-alfa testosteron isoksazol derivesidir. Birçok farklı etkisinin kombinasyonu sonucu yüksek androjenik ve endometriozis oluşumunu engelleyen düşük östrojenik ortam sağlanmış olur. Danazol tedavisine sıklıkla eşlik eden amenore, uterustan peritoneal kaviteye hücre dökülmesini inhibe eder. Birçok çalışma ile danazolün endometriozis ile ilişkili ağrı semptomunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Ancak kullanımını sınırlayan androjenik ve hipoöstrojenik yan etkileri vardır. Bunların arasında en sık görülenleri; kilo alımı, ödem, myalji, akne, sebore, meme atrofisi, depresyon ve hirsutizmdir. Ayrıca danazol, hepatik disfonksiyona neden olabilir ve lipid profilinde de olumsuz etki yapabilir. Danazol günlük 400-600 mg dozda ve 6 ay süreyle kullanılır.

### **2.10.3.6 Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar**

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, ağrı tedavisinde belirgin semptomatik düzelmeye yol açarlar. Siklooksijenazı inhibe ederek prostoglandin yapımını azaltırlar. Randomize kontrollü çalışmalar, primer dismenore tedavisindeki etkinliklerini göstermiştir. Kronik pelvik ağrının ampirik medikal tedavisinde ilk seçeneklerdir.<sup>132</sup> Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla yapılan bir hayvan çalışmasında; bu ajanların ağrı inhibisyonunun yanında, endometriotik odakların büyümesini de inhibe ettikleri bildirilmiştir.<sup>133</sup>

## **2.11 DENEYSEL MEDİKAL TEDAVİ AJANLARI**

Bu ajanların çoğunun klinik kullanımı henüz onaylanmamış veya popülerite kazanmamıştır. Yapılan araştırmalardan yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

### **2.11.1 Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)**

SERM östrojen konsantrasyonuna bağlı olarak, östrojen reseptörleri üzerinde agonistik veya antagonistik etkileri olabilen ajanlardır. Raloksifen, non-steroidal bir SERM'dir. Östrojen reseptör alfaya olan afinitesi östrojen reseptör betadan daha

fazladır. Endometrial büyümei engellerken kemik büyümesini arttırmaktadır ancak vazomotor semptomlar kullanımını kısıtlar.

Genistein, nonsteroidal fitoestrojendir. Bitkisel östrojenler, isoflavonlar ve lignanlar olarak ikiye ayrılır. Genistein, en potent isoflavondur ve östrojen reseptör beta agonistidir. Yani doğal bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Östrojenin yoğun bulunduğu ortamlarda antagonist olarak görev yapar. Aynı zamanda genistein, selüler glukoz hemostazı ve kan lipid regülasyonunda görev alan peroksizom proliferator activated reseptörlerinden PPAR-alfa'yı da aktive eder. Kardiyoprotektiftir ve lipid profili üzerine olumlu etkileri vardır.<sup>134</sup> Rat endometriozis modelinde, genistein ve raloksifen verilerek yapılan deneysel bir çalışmada, her iki ilaçla da endometrial odaklarda küçülme tespit edilmiştir.<sup>135</sup>

### **2.11.2 Selektif Progesteron Reseptör Modülatörleri**

Selektif progesteron reseptör modülatörlerinin progesteron reseptörleri üzerinde; doza, dokuya ve ortamdaki progesteron varlığına bağlı olarak agonistik veya antagonistik etkileri vardır. Östrojenin sistemik yararlı etkilerini değiştirmeden endometrial proliferasyonun supresyonuna ve endometrial damarları direkt etkileyerek, amenoreye neden olurlar. Ötopik ve ektopik endometriümden sekrete edilen sitokinleri (özellikle PG-F2 alfa ve COX-2) azaltarak, dismenorede de faydalı olurlar.<sup>136</sup>

### **2.11.3 Mifepriston (RU486)**

Mifepriston, antiprogesteron ve antiglukokortikoid etkiyle ovulasyonu ve endometrial bütünlüğü bozarak etki gösterir. Oligomenore ve amenoreye neden olur, endometrial implantlarda küçülmeye ve ağrıda azalmaya yol açar.<sup>137</sup> Progesteron reseptör A antagonistidir. Medikal abortus, endometriozis, myoma uteri, steroid bağımlı tümörlerde (meme, over, ve prostat ca) ve ayrıca glukokortikoid II reseptör antagonisti etkisinden dolayı da nöropsikiyatrik hastalıklarda (majör depresyon, anksiyete bozuklukları, Alzheimer hastalığı) kullanılabilir.<sup>138</sup>

ZK136799 ve saf progesteron reseptör antagonisti olan Onapriston (ZK98299) ile ratlarda endometriozis modeli oluşturularak yapılan bir çalışmada endometrioziste %40-60 regresyon sağlandığı gösterilmiştir.<sup>139</sup>

#### **2.11.4 Matriks Metalloproteinaz İnhibitörleri**

Matriks metalloproteinazlar (MMP), ekstraselüler matriksi yıkan ve normal endometrial yıkım ve östrojenin stimüle ettiği yeniden büyümenin düzenlenmesine yardımcı olan enzimlerdir. MMP ekspresyonu siklusun erken döneminde artar ve sıklıkla sekretuar fazda progesteron etkisiyle suprese olur.<sup>140</sup> MMP'in anormal ekspresyonu invaziv ve yıkıcı hastalıklarla ilişkilidir.<sup>141</sup> Endometriozisli kadınlarda sekretuar endometrial MMP ekspresyonu beklenmedik şekilde progesteron supresyonuna dirençlidir. Dökülen endometrial hücrelerde devam eden MMP ekspresyonu, peritoneal yüzeye invazyonu ve takiben hücresel proliferasyonu kolaylaştıracak şekilde reflü olan endometriuma invaze olabilmeye potansiyeli sağlar.<sup>142,143</sup> Sitokinler, anjiyogenik faktörler ve inflamatuvar hücreler ile MMP'ler arasındaki henüz yeterince tam olarak tanımlanamayan ilişki, endometriotik lezyonların lokal invazyonunda ve büyümesinde etkili olabilir. Bu nedenle MMP inhibitörleri ile endometriozisin oluşumu ve ilerlemesi durdurulabilir.

#### **2.11.5 GnRH Antagonistleri**

GnRH antagonistleri hipofiz bezinde down regülasyona neden olarak, gonadotropin salgılanmasında ve ovaryan steroid salgılanmasında supresyon yaparlar. GnRH agonistlerinin tersine, tedavi başlangıcında ki gonadotropin ve östrojen artışı görülmez. Daha hızlı ve etkili oldukları için hastaların erken dönemde semptomlarını azaltarak hasta uyumunu artırırlar.<sup>144</sup>

#### **2.11.6 Aromataz İnhibitörleri**

Ektopik endometrium dokusunun, ötopik endometriuma göre daha fazla aromataz aktivitesi içerdiği bilinmektedir. Artmış aromataz aktivitesi nedeniyle endometriozis odağında, östron ve östradiol artar. Bu nedenle aromataz inhibitörleri ile lokal olarak östrojenin azaltılması tedavide faydalı olabilir.

Letrozol ve anastrozol, triazol derivesidirler. Geri dönüşümlü ve kompetitif olarak aromatazı inhibe ederler. Eksemestan ise geri dönüşümsüz inhibitördür. Diğer aromataz inhibitörleri fadrazol ve YM511'dir. Aromataz inhibitörleri ile tedavi negatif feed back etkiyle FSH'nin artmasına ve ovulasyon indüksiyonuna yol açabilir. Bu etkiden reproduktif tıpta faydalanılabilir. Ancak aromataz inhibitörlerinin, teratojenik etkileri tam açıklığa kavuşmamıştır. Organogenez döneminde maruz kalındığında,

intrauterin mortaliteyi ve fetal malformasyonları arttırdığı bildirilmiştir.<sup>145</sup> Vajinal yolla anastrozol verilen 10 rektovajinal endometriozisli hastada, dismenorede, fiziksel ve sosyal fonksiyonlarda düzelme saptanmış, ancak bu çalışmada hastalarda, kronik pelvik ağrı ve dispareniye düzelme olmamıştır.<sup>146</sup>

### **2.11.7 COX-2 İnhibitörleri**

COX-2, biyolojik stümlasyonlara ve bazı onkogenlerin aktivasyonuna (v-Ha-ras, HER-2/neu, wnt) yanıt olarak yapılır. Birçok kanserde anormal COX-2 ekspresyonu gösterilmiştir. COX-2; endometriozisli hastaların ötopik endometriumlarında, endometriotik lezyonlarında ve adenomyoziste de tanımlanmıştır. COX-2 inhibitörleri ile prostaglandinler ve dolaylı olarak da aromataz inhibisyonu olur. COX-2 inhibitörleri; Selekoksisib, Rofekoksisib, Valdekoksisib'tir ve tümör modellerinde anjiyogenezis inhibitörleri olarak tanımlanmışlardır. Rofekoksisib ile yapılan bir çalışmada endometriozis odaklarını küçülttüğü bildirilmiştir, ancak kardiyovasküler sisteme ait morbidite ve mortalitesi nedeniyle bu ilaç kullanımdan kaldırılmıştır.<sup>147</sup>

### **2.11.8 TNF-alfa İnhibitörleri**

TNF-alfa; hücre büyümesi, farklılaşması ve endometrial fizyolojide önemli role sahiptir. Endometriozisli kadınların peritoneal sıvılarında IL-6, IL-8 ve TNF-alfa artmış olarak bulunmuştur. TNF-alfa, makrofajlardan salınır ve potent antiinflamatuvar, anjiyogenik ve sitotoksik özellikleri vardır. IL-8'i regüle ederek anjiyogenezisi stimüle eder. Hücre kültüründe endometrial hücre proliferasyonunu artırır ve stromal hücreler ile mezotel hücrelerinin adezyonunu sağlar. Matrix metalloproteinaz ekspresyonunu artırır. TNF-alfa etkisini bloke etmek için kullanılan ajanlar; TNF-alfa monoklonal antikoları, infliksimab, TNF-alfa reseptör immünglobulin füzyon proteini ve etanercepttir. TNF-alfa inhibisyonunun, endometrioziste faydalı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Babonlarda yapılan bir çalışmada etanerceptin endometriozis implantlarını geriletteği bildirilmiştir.<sup>148</sup>

### **2.11.9 İmmünmodülatörler**

Leflunomid, makrofaj aktivitesini engelleyerek TNF-alfa'yı da azaltıcı etkisi olan bir immünmodulatördür. Ratlarda endometriozis modelinde, endometriozis odaklarını geriletteği gösterilmiştir.<sup>149</sup>

### 2.11.10 Östrojen Reseptör Beta Agonistleri

Östrojen reseptör beta agonisti olan ERB-041'in, deneysel endometriozis modelinde, endometriozis odaklarını komplet remisyona uğrattığı bildirilmiştir.<sup>150</sup>

### 2.11.11 Üzerinde çalışma yapılan diğer ajanlar

İnterferon alfa 2-b,<sup>151</sup> Pentoksifilin,<sup>152</sup> Tiazolidinler (PPAR agonistleri),<sup>153</sup> Gossypol,<sup>154</sup> HCG,<sup>155</sup> Metotreksat,<sup>156</sup> Retinoidler,<sup>157</sup> Sulindac,<sup>158</sup> Melatonin,<sup>159</sup> Xiaochaihu Decoction (XCHD),<sup>160</sup> Quyu Jiedu Recipe(QJR),<sup>161</sup> Tanaporget.<sup>162</sup>

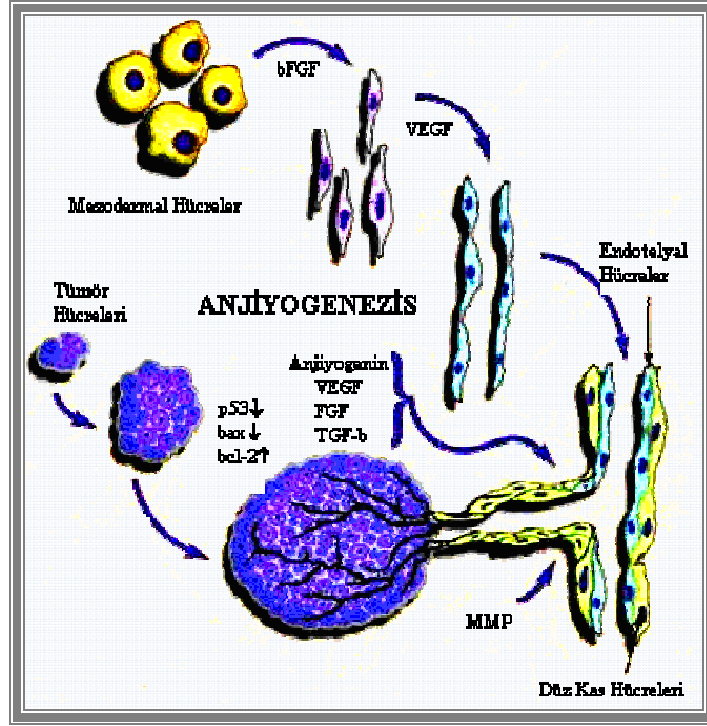
## 2.12 ENDOMETRİOZİSTE ANJİYOGENEZİS VE ANTİANJİYOGENİK TEDAVİ

Anjiyogenezis formasyonu (yeniden damarlanma), proanjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin arasındaki dengeye bağlıdır. Son zamanlarda kanser ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon tedavisinde anjiyogenezis inhibitörlerinin etkinliği kabul edilmiştir.<sup>163,164,165</sup> Anjiyogenezis aynı zamanda reproduktif sistemde; endometriumdaki siklik değişiklikler, korpus lutuem oluşumu ve devam ettirilmesi, embriyonel ve fetal gelişim gibi önemli olaylarda etkin rol oynamaktadır.

Endometriozis anjiyogenezis ile seyreden hastalıklar ailesi içinde yer almaktadır. Bu yönüyle endometriozis kanserde görülen metastazların implantasyonuna benzer bir davranış gösterir(şekil2.8).Endometrioziste, implantasyon teorisine göre endometriumun peritoneal implantasyonu için anjiyogenezis gereklidir.<sup>166,167</sup> Bu nedenle anjiyogenezisi inhibe eden çok sayıda faktör üzerinde çalışılmıştır.<sup>168</sup> Endometriozis patogenezi ile bağlantılı olan ve peritoneal sıvıda arttığı gösterilen sitokinlerin birçoğunun anjiyogenik faktörler ile ilgisi gösterilmiştir. Peritoneal makrofajlar ve aktive lenfositler bu proinflamatuvar ve proanjiyogenik sitokinlerin salınımında etkin rol almaktadır. IL-1 beta; VEGF ve IL-6 ekspresyonu, endometrial stromal hücrelerden proanjiyogenik olan IL-8 gen ekspresyonunu artırır. IL-6, IL-8 ve TNF-alfa, nötrofil ve makrofajlardan VEGF ekspresyonunu stimüle eder. Monosit ve makrofajlar, sitokin RANTES (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted) tarafından kontrol edilirler. RANTES, endometrial stromal hücrelerden IL-1 beta, interferon gama ve TNF-alfa stimülasyonu altında salınır. PPAR-gama (Peroxisome Proliferators-Activated Receptor-gama) ligandları; RANTES transkripsiyonu ve translasyonunu azaltır. Ayrıca PPAR gama ligandlarının, endometrial hücreler üzerine direkt etkisi de vardır. Örneğin apoptozise neden olur ve VEGF reseptör down regülasyonunu regüle eder. Endojen

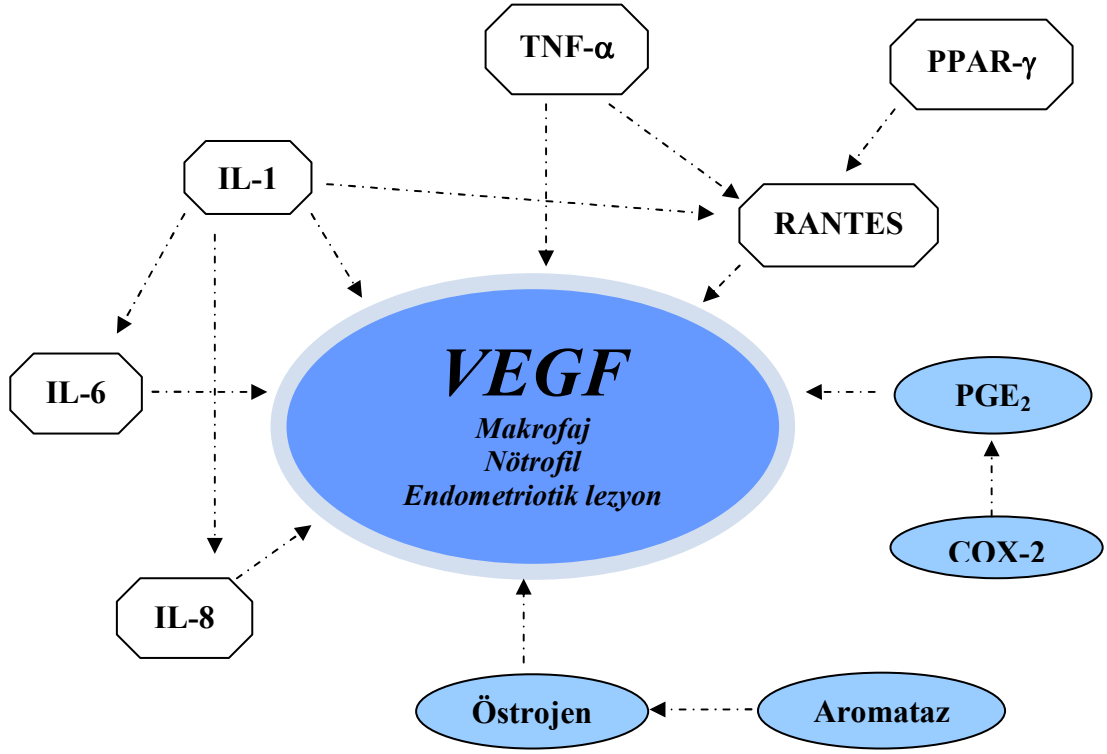


anjiyogenezis inhibitörleri; endostatin, angiostatin ve angonex'tir. TNP-470 ve caplostatin de sentetik anjiyogenezis inhibitörleridir. Bu ajanların fare modellerinde endometriotik lezyonların oluşumunu engellediği gösterilmiştir.<sup>169,170</sup>



Şekil 2.8: Tümör anjiyogenezis formasyonunun moleküler düzeyde şematik olarak gösterilmesi.

VEGF'nin potent bir anjiyogenik faktör olması, VEGF inhibisyonunu endometriozis tedavisinde ilgi çekici hale getirmiştir. Endometrioziste peritoneal sıvıda ve endometriotik lezyonlarda VEGF düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca endometriozis riskinde artışa yol açan birçok VEGF gen polimorfizmi gösterilmiştir.<sup>1,2</sup> VEGF; makrofajlar, nötrofiller ve endometriotik lezyonlar tarafından eksprese edilir. Ekspresyonu; IL-1, IL-6, östrojen, progesteron, hipoksi ve PGE2 tarafından kontrol edilir (şekil 2.9). Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-1 (VEGFR-1) ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü-2 (VEGFR-2) gibi farklı VEGF reseptör tipleri mevcuttur. Östrojen ve prostoglandin yapımı ile ilgili olan aromataz ve COX-2 enzimleri de dolaylı olarak VEGF ile ilişkilidirler. VEGF, COX-2'yi pozitif feedback etkiyle stimüle eder. VEGF inhibisyonu için kullanılan ajanlar; anti VEGF antikoru, soluble truncated reseptör (sFlt-1), SU5416, SU6668, Rapamisin, Rosiglitazon (PPAR gama agonisti) ve spesifik COX-2 inhibitörleridir.<sup>3</sup>



Şekil 2.9: VEGF ekspresyonunun şematik olarak gösterilmesi.

### 2.12.1 Atorvastatin

Statinler, 3-hidroksi 3-metilglutaril co-enzimA (HMG-CoA) redüktaz inhibitörleridir.<sup>171</sup> HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü bloke ederek kolesterol sentezini azaltırlar. Lipid azaltıcı etkilerinden bağımsız olarak yüksek doz statinlerin anti-inflamatuar ve anti-anjiyogenik etkileri gösterilmiştir.<sup>172,173,174</sup> Yapılan deneysel çalışmalarda anjiyogenezis üzerine bifazik etkilerinin olduğu görülmüştür.<sup>175,176</sup> Düşük doz statinlerle anjiyogenezisin indüklendiği, yüksek doz statinlerle ise anjiyogenezisin inhibe olduğu gösterilmiştir. Düşük doz statinler, Akt aktivasyonu ile endotelial nitrik oksit sentetaz fosforilasyonu ve nitrik oksit üretimiyle proanjiyogenik etkilerini göstermektedirler.<sup>177,178,179</sup> Öte yandan yüksek doz statinler, mevalonatin nonsterol ürünlerinin sentezini bloke ederek hücre büyümesini inhibe ederler.<sup>180</sup> Yüksek doz statinlerin diğer anti-anjiyogenik etkileri; monosit kemoatraktan proteinin, matriks metalloproteinazların, anjiyotensin-2'nin, preproendotelin geninin salınım ve aktivasyonunun inhibisyonu ile olmaktadır.<sup>181,182,183,184,185</sup> Yine yapılan çalışmalarda, statinlerin tümör hücrelerinden VEGF salınımını azalttıkları, özellikle yüksek

konsantrasyonlarda endotel hücrelerinden salınan VEGF düzeyini düşürdükleri belirtilmektedir.

Statinlerde proanjiyogenik etkinin; serum konsantrasyonu 0.005-0.05  $\mu\text{mol/l}$  (düşük doz), anjiyostatik etkinin serum konsantrasyonu 0.05  $\mu\text{mol/l}$  ve üzerinde (yüksek doz) olduğunda gerçekleştiği gösterilmiştir.<sup>186</sup> İnsanlarda atorvastatin plazma konsantrasyonu 0.002-0.2  $\mu\text{mol/l}$  arasında değişmektedir (10-80 mg/gün)<sup>187</sup> ve 80 mg/gün'lük doz insanlar için yüksek doz sayılmaktadır. Yapılan prospektif, randomize, toplam 10.001 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; stabil koroner hastalığı olan hastalardan günde 80 mg atorvastatin (yüksek doz) verilenlerde, günde 10 mg atorvastatin (düşük doz) verilenlere göre lipid konsantrasyonlarındaki düşüşün belirgin olarak daha fazla olduğu görülmüştür.<sup>188</sup> Günümüzde yüksek doz atorvastatinin insan dışı genital sistemi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Ratlarda atorvastatin ile yapılan çalışmalarda teratojenik etkinin 300 mg/kg/gün'lük doza kadar görülmediği ve ortalama plazma ilaç konsantrasyonunun, insanlarda ki 80 mg/gün'lük oral doz ile ratlardaki 6.25 mg/gün'lük oral dozun eşit olduğu gösterilmiştir. Yapılan endometrial doku kültürü çalışmalarında statinlerin doz bağımlı olarak endometrial hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezisi inhibe ettikleri belirtilmektedir.<sup>189,190</sup> Kliniğimizde; ratlarda endometriozis modelinin oluşturulduğu bir çalışmada, yüksek doz atorvastatinin oluşturulan endometriotik implantların boyutlarında küçülmeye ve peritoneal sıvıdaki VEGF düzeylerinde düşüşe yol açtığı gösterilmiştir.<sup>191</sup>

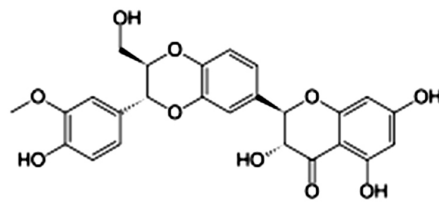
### 2.12.2 Silymarin

Dördüncü yüzyıldan beri ilaç olarak kullanıldığı bilinen silymarin (Silybum marianum, devedikeni), yıllardır karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıklarında kullanılan polifenolik flavonoid bir antioksidandır.<sup>192</sup> Devedikeni; 30-100 cm yükseklikte, gövdesi yeşil, seyrek tüylü, bir-iki yıllık, otsu bir bitkidir. Yaprakları soluk yeşil renkli, beyaz damarlı, kenarları derin dişli ve dikenlidir. Çiçekleri taç şeklinde ve mor renklidir (şekil 2.10). Eskiden beri yaprak, sap ve çiçekleri tedavi amaçlı kullanılmaktaysa da, modern kullanımı tohumları ile sınırlıdır. Tohumları; sabit yağ, nişasta ve flavonolignan türevi bileşikler içermektedir. Çok eski çağlardan beri, özellikle karaciğer koruyucu olarak kullanılan bu bitki ile ilgili araştırmalar yaklaşık elli yıl önce başlamıştır. Devedikeni tohumları %4-6 oranında silymarin ihtiva etmektedir. Günümüzde Amerika'da üretilen konsantre devedikeni ekstraktları %70-80 oranında silymarin içermektedir.



**Şekil 2.10:** Silybum marianum, devedikeni

Silymarin; silybinin, silichristine, silidianin, izosilybin gibi flavonolignanlardan oluşan bir karışımdır. Silybinin; bunların arasında %70-80 gibi bir oranla en fazla miktarda bulunan, A ve B olmak üzere iki adet diastomeri olan ve en aktif olan formdur.<sup>193</sup> Oral alımdan sonra yüksek oranda absorbe olur ve karaciğerde yüksek bir ilk geçiş etkisine maruz kalır. Laboratuar çalışmalarında, hücre membranını stabilize ettiği, toksik kimyasalların hücre içine alınmasını engellediği ve hücre içindeki toksinlerin dışarıya atılımını arttırdığı gösterilmiştir.<sup>194,195,196</sup> Silymarinin biyokimyasal formülü şekil 2.11’de gösterilmiştir.



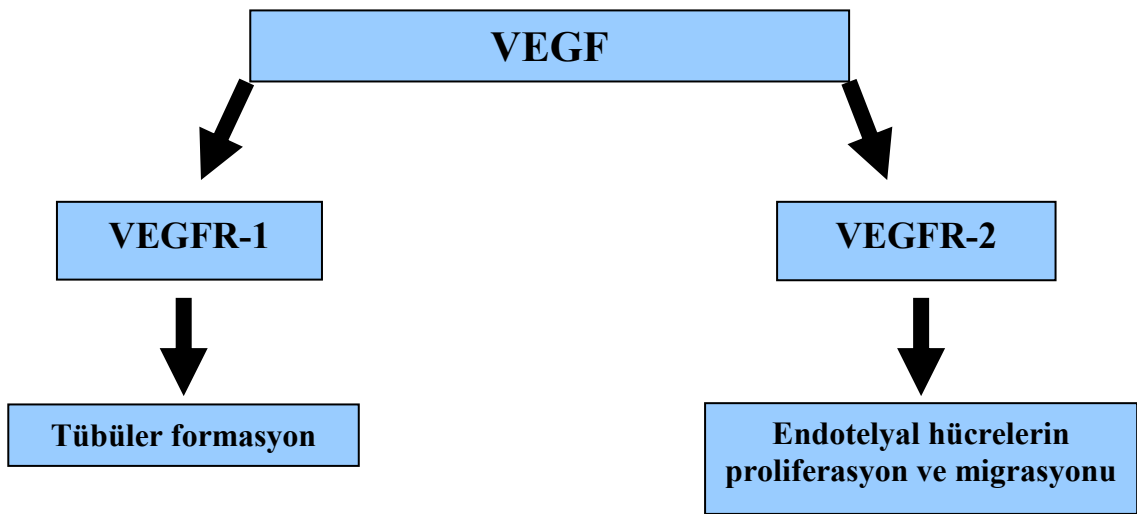
3,5,7-trihydroxy-2-(3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-(hydroxymethyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-yl)chroman-4-one

**Şekil 2.11:** Silymarinin biyokimyasal formülü

Silymarinin antiproliferatif, proapoptotik, antikarsinojenik ve antianjiyogenik etkilerinin moleküler temelleri henüz tam olarak anlaşılammıştır. Antikarsinojenik etkisi fare cilt kanseri modellerinde ve hücre kültürü modellerinde

bildirilmiştir.<sup>197,198,199,200</sup> Aynı zamanda yayınlanan randomize, çift kör, bir faz üç çalışmada prostat kanserli hastalarda, silymarin kullananlarda prostat spesifik antijen (PSA) düzeyindeki artışın plaseboya göre azaldığı gösterilmiştir.<sup>201</sup> Antikarsinojenik etki; nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)'nın, reseptör tirozin kinazın ve siklin bağımlı kinazın inhibisyonu ve antioksidan etkinin kombinasyonu ile gerçekleşmektedir. Buna ek olarak silymarin tedavisiyle; Bax/Bcl-2 genlerinin oranlarında görülen değişiklikler apoptozisin meydana gelmesine yol açmaktadır. Ayrıca sitokrom c salınımının indüklenmesi, kaspaz-3 ve kaspaz-9'un aktivasyonu gerçekleşmektedir. Tüm bunların sonucunda; endotelial apoptozisin indüklendiği ve buna bağlı gelişen anjiyogenezisin inhibisyonunun gerçekleştiği görülmüştür.<sup>202</sup>

Anjiyogeneziste birçok sitokin rol almaktadır, ancak VEGF anahtar rol oynamaktadır. VEGF'nin sinyal iletimi hücre spesifik iki adet reseptörle gerçekleşmektedir (şekil 2.12). Bunlar; VEGFR-1 (fms-like tyrosin kinase, Flt-1) ve VEGFR-2 (kinase-insert-domain-containing receptor, KDR)'dir. Endotelial hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu VEGFR-2 aracılığıyla gerçekleşirken, tübül formasyonu VEGFR-1 aracılığıyla gerçekleşir. NF- $\kappa$ B'nin transkripsiyonel hedeflerinden biri VEGF'dir. Dolayısıyla, yapılan diğer çalışmalarda silymarinin kolon, prostat ve meme kanseri hücrelerinde VEGF sekresyonunu inhibe ettiğinin gösterilmesi şaşırtıcı olmamıştır.<sup>203,204,205</sup> Daha sonra, antianjiyogenik etki insan over kanserinde de konfirme edilmiştir.<sup>206</sup>



Şekil 2.12: VEGF reseptörlerinin fonksiyonları.

Yapılan birçok hayvan çalışmasında, silymarinin akut, subakut ve kronik testlerde toksik olmadığı görülmüştür.<sup>207</sup> Laboratuar hayvanlarında bilinen bir LD50 düzeyi yoktur.<sup>208</sup> Silymarin genel olarak iyi tolere edilebilen bir ilaçtır ve ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. Gebelik boyunca kullanımı güvenlidir.<sup>209</sup> İntrahepatik kolestazlı gebe kadınlarda 560 mg/gün'lük doza kadar herhangi bir toksisite bildirilmemiştir. Aynı şekilde mantar zehirlenmesinde kullanıldığında çocuklarda 50 mg/kg/gün, ileri yaştaki hastalarda 420 mg/gün'lük dozlarla herhangi bir toksisite bildirilmemiştir. Yan etki olarak en sık görülen bulgular gastrointestinal rahatsızlıklardır. Nadiren bulantı, baş ağrısı, kaşıntı, egzema ve kızarıklık gibi yan etkiler saptanmıştır. Yalnızca bir adet ölümcül olmayan anaflaksi vakası bildirilmiştir.<sup>210</sup>

### **3. HİPOTEZ**

Günümüzde, endometriozisin patogeneğinde anjiyogenezin yeri artık net olarak bilinmektedir. Bu nedenle, tedavide antianjiyogenik yaklaşımların değeri gittikçe artmaktadır. Yıllardır klinik kullanımı olan, antiproliferatif, proapoptotik, antikarsinojenik ve antianjiyogenik etkileri gösterilmiş olan ve toksisitesi çok sınırlı olan silymarin, anjiyogenezi engelleyerek endometriozisin ilerlemesini durdurabilir.

#### 4. AMAÇ

Endometriozisin oluşum aşamasında, anjiyogenezisin başlaması ile ilgili moleküler çalışmalardan yola çıkılarak planlanan bu deneysel çalışmanın amacı; sıçanlarda endometriozis modeli oluşturup, konvansiyonel medikal tedavi olan GnRH analogu ile silymarin ve yüksek doz atorvastatinin, peritoneal endometrial implantlar ve peritoneal sıvı VEGF düzeyleri üzerindeki etkilerini saptamak ve karşılaştırmaktır.



## 5. MATERYAL VE METOD

### 5.1 ARAŞTIRMA YERİ VE ORTAMI

Araştırma, Başkent Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Deneyleti Etik Kurulu'nun DA07/03 numaralı ve 15.01.2007 tarihli onayı alındıktan sonra ve 'Başkent Üniversitesi Hayvan Deneyleti Etik Kurulu Yönergesi' kurallarına uygun olarak gerçekleştirildi. Deneyde kullanılan hayvanlar Başkent Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi, Üretim Ünitesinden temin edildi.

Araştırmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 40 adet wistar-albino dişi rat kullanıldı. Hayvanlar çalışmaya başlamadan 1 hafta önce araştırma merkezine getirilerek sıcaklığı sabit 22 santigrat derece, 12 saat gündüz 12 saat gece ortamında tutularak ve standart rat yemi verilerek deneye hazırlandı. Deneyde kullanılacak hayvanlar 12 saat önce aç bırakılarak sadece su içmelerine izin verildi.

### 5.2 ANESTEZİ

Bütün hayvanların anestezisi 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar; eczacıbaşı Warner-Lambert ilaç sanayi, Levent-İstanbul) ve 7 mg/kg xylazine hidrokloritin (Rompun-Bayer Şişli-İstanbul) aseptik şartlarda intraperitoneal verilmesi ile sağlandı.

### 5.3 ARAŞTIRMA GRUPLARI

Deneysel çalışma, daha önce Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapılan bir tez çalışmasında geçerliliği kanıtlanmış hayvan modeline uygun olarak planlandı.<sup>211</sup> Ratlarda laparotomi ile endometrial implantlar oluşturulduktan ve 3 haftalık bekleme sonrasında kontrol laparotomilerinde endometrial implant odaklarının başarılı biçimde oluştuğu tespit edildikten sonra, randomize seçilen 4 grup üzerinde yapıldı.

**Grup I:** Silymarin, 100 mg/kg/gün, peroral, 21 gün (n=10)

**Grup II:** Atorvastatin, 5 mg/kg/gün, peroral, 21 gün (n=10)

**Grup III:** Löprolid asetat, 1 mg/kg, cilt altı, tek doz (n=10)

**Grup IV:** Kontrol grubu (n=10)

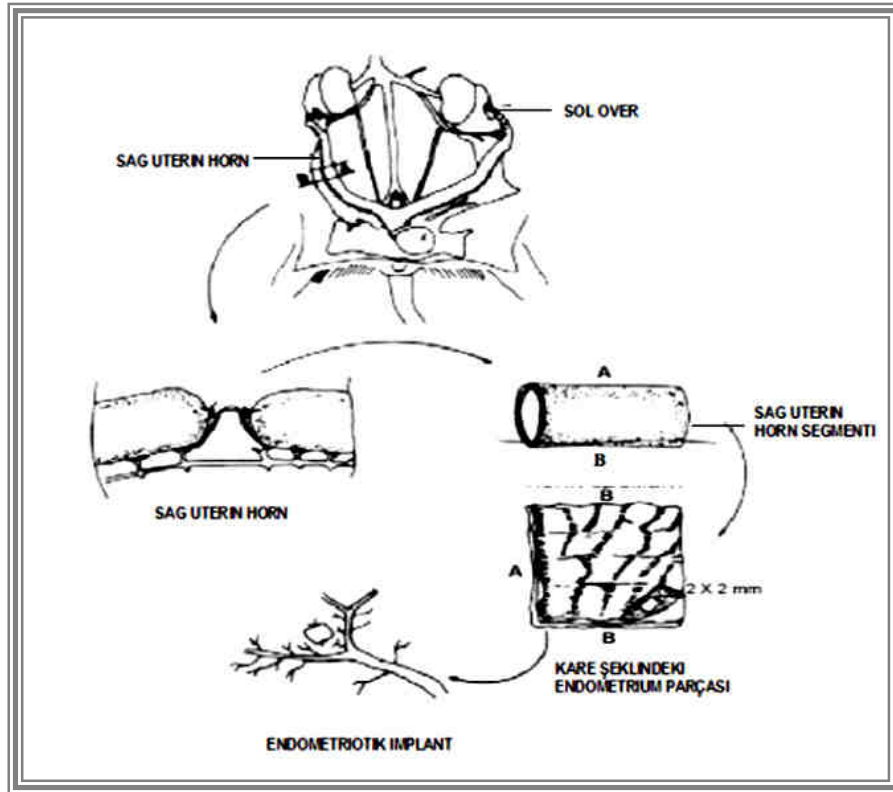
#### 5.4 ARAŞTIRMA PARAMETRELERİ VE YÖNTEMİ

Araştırma için işlemler 3 aşamada yapıldı;

**1. aşama:** Araştırmaya 40 adet rat ile başlandı. Ratların tamamına ilk işlem sırasında %10 povidone iodin solüsyonu kullanılarak cilt antisepsisi sağlandı. Bütün ratlarda, 50 mg/kg ketamin HCL ve 5-7 mg/kg Xylazin HCL aseptik şartlarda intraperitoneal verilerek anestezi sağlandı.

Laparotomi ile 5 cm alt orta hat insizyonu yapıldıktan sonra uterin horn, uterotubal junction ve servikal bölge arasında tutulup kesilerek uzaklaştırıldı (Şekil 5.1). Alınan dokudan endometrium diseke edilerek salin solüsyona yerleştirildi.

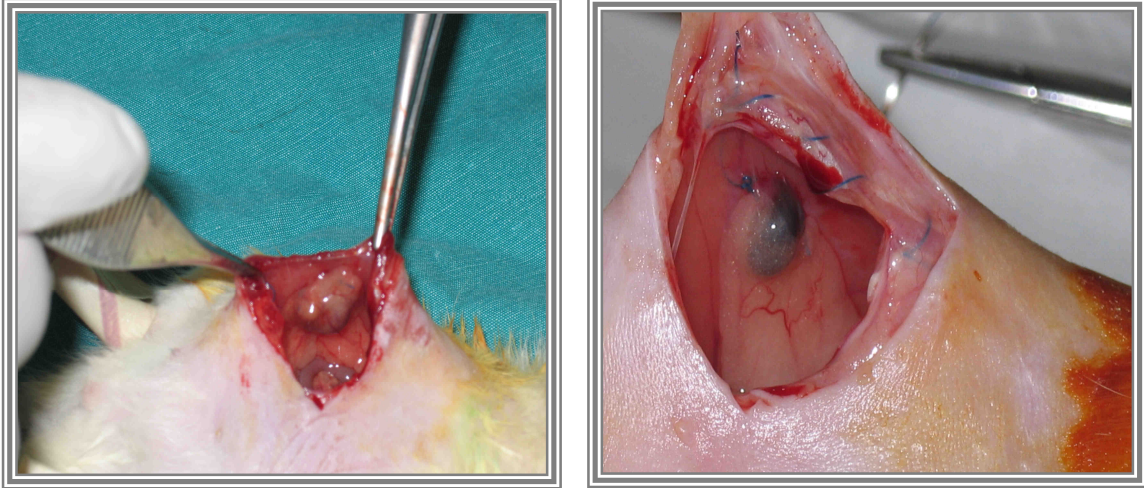
Takiben batın ön duvarı peritonuna vaskülarizasyonun yoğun gözleendiği alanlara endometrial doku (ortalama 30 mm<sup>2</sup>) 5/0 prolene suture ile tutturuldu. Batın ön duvarı 2 tabaka halinde ve cilt sırasıyla vicryl 3/0, prolene 4/0 kullanılarak kapatıldı. Tüm operasyonlar standart şekilde tek bir araştırmacı tarafından uygulandı.



Şekil 5.1: Ratlarda endometriozis modeli

**2. aşama:** Tüm ratlar, 3 hafta boyunca sadece günlük besinlerini alacak şekilde ek bir ilaç verilmeden takip edildi. 3 haftalık takip süresi sonrası bütün ratlara

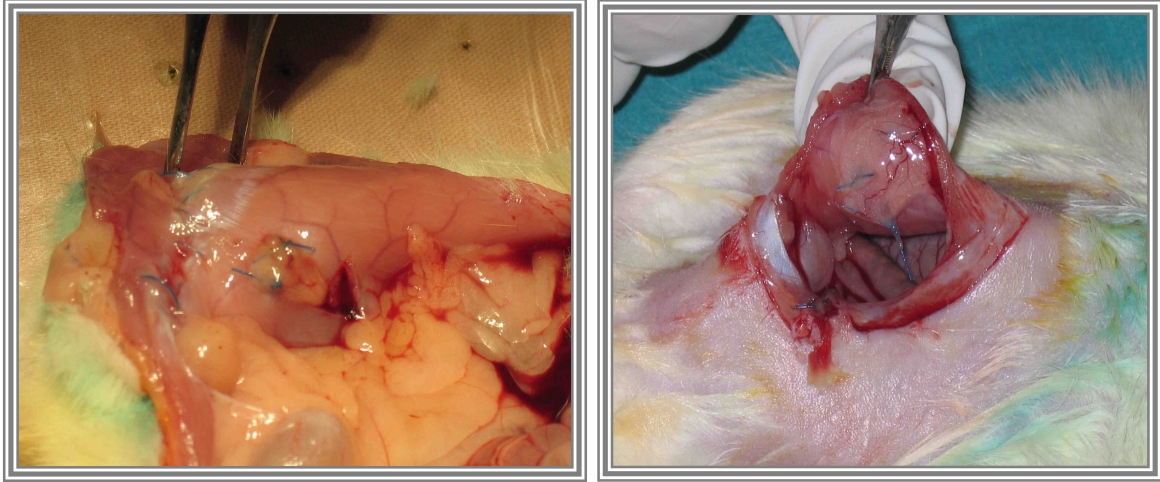
endometrial implantların durumlarını gözlemek ve implantlarının alanlarının ölçümlerini yapmak üzere ikinci laparotomi işlemi aynı yöntemler ile uygulandı. İşlem sırasında endometrial implantların başarı ile oluştuğu gözlemlendi (Şekil 5.2). Odakların çapları metrik cetvel ile ölçülerek alanları mm<sup>2</sup> cinsinden tek tek not edildi. Peritoneal kaviteye enjektörle, 2 cc serum fizyolojik (SF) verildikten sonra geri çekilerek, tedavi öncesi peritoneal sıvı örnekleri elde edildi.



**Şekil 5.2:** Tedavi öncesi endometrial implantlar

**3. aşama:** Ölçüm işlemleri sonrası ratların batınları, aynı şekilde kapatılarak 3 günlük dinlenme süresi verildi. Bu işlemler sırasında ve sonrasında ratlarda ölüm olmadı. Dinlenme süresinin ardından toplam 40 rat, randomize olarak 4 eşit gruba ayrıldı (Grup I, Grup II, Grup III ve Grup IV) ve ayrı kafeslere alındı. 21 gün boyunca grup IV sadece günlük su ve yemleri ile beslenirken; grup I'e ek olarak, 100 mg/kg silymarin ve grup II'ye ek olarak, 5 mg/kg atorvastatin, içme suyunda verildi. Grup III'e ise 1 mg/kg cilt altı, tek doz olacak şekilde löprolid asetat uygulandı.

Üç hafta sonunda, üçüncü laparotomi işlemi yapıldı. İşlem sırasında, endometriotik odakların çapları tek tek ölçülerek not edildi ve tekrar peritoneal kaviteye 2 cc SF verildikten sonra geri çekilerek tedavi sonrası olan peritoneal sıvı örnekleri elde edildi. Takiben endometrial implantlar eksize edildi (Şekil 5.3).



**Şekil 5.3:** Tedavi sonrası endometrial implantlar

### **5.5 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Endometrial implantlar eksize edilerek, histolojik inceleme yapılmak üzere %10 formalin solüsyonu ile tespit edildi. Formalin ile tespit edilmiş endometriotik odaklardan yaklaşık 5 mikrometre kalınlıkta olan kesitler alındı (her örnekten dört kesit). Örnekler, hematoxilen-eozin ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi. İncelemede endometriozis dokusunun, endometrial tabakasının devamlılığı gözönünde bulundurularak histolojik skorlama yapıldı (tablo 5.1). Patolog bu skorlamaları yaparken gruplar hakkında bilgisi yok idi.

**Tablo 5.1:** Histopatolojik skorlama

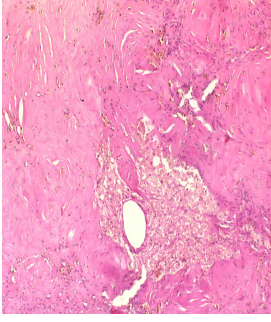
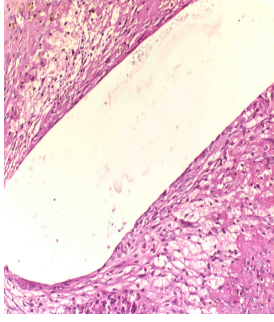
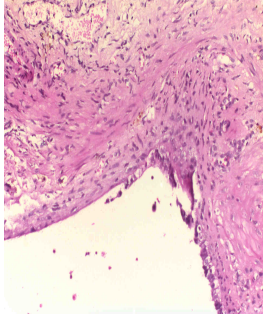
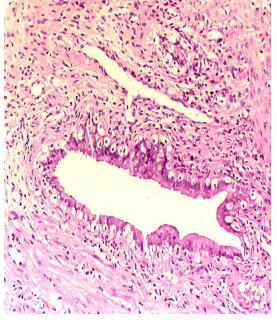
---

<b>Skor 3</b>	İyi korunmuş epitelyal tabaka
<b>Skor 2</b>	Orta derecede korunmuş epitelyal tabaka (lökosit infiltrasyonlu epitel)
<b>Skor 1</b>	Kötü korunmuş epitelyal tabaka (seyrek epitel hücreleri)
<b>Skor 0</b>	Epitel hücresi yok

---

Bu skorlama sistemi ve değerlendirme önceki endometriozis çalışmaları temel alınarak yapılmıştır (şekil 5.4).<sup>212</sup>

**Şekil 5.4:** Histopatolojik skorlama

			
<b>Skor 0</b>	<b>Skor 1</b>	<b>Skor 2</b>	<b>Skor 3</b>
Epitel hücresi yok	Kötü korunmuş epitelyal tabaka	Orta derecede korunmuş epitelyal tabaka	İyi korunmuş epitelyal tabaka

Periton sıvısı örnekleri 300g ile 15 dakika santrifüj edildikten sonra supernatantlarda toplandı, -20 C° 'de saklandı ve ELISA yöntemiyle (ELISA kit; Bio Source International, Nivelles, Belgium) kantitatif olarak VEGF düzeyleri ölçüldü.

### **5.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Araştırma bulgularının istatistiksel analizi SPSS for windows release 13.0 programı ile yapıldı. Gruplar arası farklılıklar için nonparametrik Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi ve Wilcoxon sign testi kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 6. SONUÇLAR

Tedavi öncesinde tespit edilen peritoneal endometrial implantların yüzey alanları ve peritoneal sıvı VEGF seviyeleri; tedavi sonrası değerler ile karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında, endometriozis dokusunun hematoksil-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlar gruplar arasında karşılaştırıldı.

### 6.1 YÜZEY ALANI

Silymarin (Grup I), atorvastatin (Grup II) ve löprolid asetat (Grup III) ile tedavi edilen her üç grupta da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, endometrial implantların yüzey alanlarının anlamlı olarak küçüldüğü görüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Grup I için  $p=0.023$ , Grup II için  $p=0.043$ , Grup III için  $p=0.03$  olarak tespit edildi.

Ayrıca her tedavi grubunda, peritoneal endometrial implantların ortalama yüzey alanlarında, tedavi öncesi ve sonrasında da anlamlı fark bulundu. Peritoneal endometrial implantların ortalama yüzey alanı ilaçla tedaviden sonra; Grup I'de  $23.8\pm 10.5$ 'ten  $8.9\pm 2.5$ 'e ( $p=0.003$ ); Grup II'de  $52.5\pm 36.1$ 'den  $24.0\pm 19.0$ 'ye ( $p=0.019$ ); Grup III'te  $21.5\pm 12.2$ 'den  $9.5\pm 5.9$ 'a ( $p=0.008$ ) düştü. Kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrasında beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p=0.915$ ) (tablo 6.1).

**Tablo 6.1** Tüm gruplarda, tedavi öncesi ve sonrasındaki endometrial implantların ortalama yüzey alanlarına ait değerlerin karşılaştırılması

GRUPLAR	Grup I (Silymarin 100 mg/kg/gün)	Grup II (Atorvastatin 40 mg/kg/gün)	Grup III (GnRH analogu 1 mg/kg, tek doz)	Grup IV (kontrol grubu)
Endometrial implantların yüzey alanı * (tedavi öncesi)	23.8±0.5	52.5±36.1	21.5±12.2	34.0±13.8
Endometrial implantların yüzey alanı * (tedavi sonrası)	8.9±2.5 (ab)	24.0±19.0 (ab)	9.5±5.9 (ab)	33.3±20.4

a İstatistiksel olarak kontrol grubuyla arasında fark var ( $p<0.05$ )  
b Aynı grubun tedavi öncesi değerleri ile arasında fark var ( $p<0.05$ )  
\* mm<sup>2</sup>  
İstatistiksel anlamlılık:  $p<0.05$

## 6.2 HİSTOPATOLOJİK SKORLAMA

Löprolid asetat (Grup III) verilen grupta, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında histopatolojik skorlamada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.001$ ). Aynı şekilde atorvastatin (Grup II) verilen grupta ( $p=0.028$ ) ve silymarin (Grup I) verilen grupta ( $p=0.008$ ) histopatolojik skorlamada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (tablo 6.2).

**Tablo 6.2:** Tüm gruplarda, tedavi sonrasında hematoksilen-eozin ile yapılan boyama sonrası elde edilen histopatolojik skorlama

GRUPLAR	Grup I (Silymarin 100 mg/kg/gün)	Grup II (Atorvastatin 5 mg/kg/gün)	Grup III (GnRH analogu 1 mg/kg ,tek doz)	Grup IV (kontrol grubu)
Histolojik(H) Skor	1.2±1.2 (a)	2±1.1 (b)	0.9±0.8 (c)	3.0
a kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var ( $p=0.008$ ) b kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var ( $p=0.028$ ) c kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark var ( $p=0.001$ ) İstatistiksel anlamlılık: $p<0.05$				

## 6.3 PERİTONEAL SIVI VEGF DÜZEYİ

Peritoneal sıvıdaki VEGF seviyeleri değerlendirildiğinde; Grup I (silymarin), Grup II (atorvastatin) ve Grup III'te (löprolid asetat), tedavi öncesi ve sonrasındaki değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Grup I'de peritoneal sıvı VEGF seviyesi tedavi öncesi değer olan  $18.1±11.9$ 'dan, tedavi sonrası değer olan  $10.1±3.5$ 'e ( $p=0.049$ ), grup II'de tedavi öncesi değer olan  $25.4±17.7$ 'den tedavi sonrası değer olan  $13.6±7.6$ 'e ( $p=0.015$ ) düştü. Grup III'te ise peritoneal sıvı VEGF seviyesi tedavi öncesi değer olan  $28.7±19.0$ 'dan, tedavi sonrası değer olan  $18.3±12.0$ 'a ( $p=0.009$ ) düştü. Sadece Grup I'de tedavi sonrası peritoneal sıvı VEGF düzeylerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edildi ( $p=0.002$ ). Kontrol grubunda tedavi öncesi ve sonrasında beklendiği gibi istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 6.3).

**Tablo 6.3:** Tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrası peritoneal sıvı VEGF seviyeleri

GRUPLAR	Grup I (Silymarin 100 mg/kg/gün)	Grup II (Atorvastatin 5 mg/kg/gün)	Grup III (GnRH analogu 1 mg/kg, tek doz)	Grup IV (kontrol grubu)
Peritoneal sıvı VEGF seviyesi* (tedavi öncesi)	18.1±11.9	25.4±17.7	28.7±19.0	22.7±10.1
Peritoneal sıvı VEGF seviyesi* (tedavi sonrası)	10.1±3.5 (ab)	13.6±7.6 (b)	18.3±12.0 (b)	23.1±17.6

a İstatistiksel olarak kontrol grubuyla arasında fark var (p<0.05)  
b Aynı grubun tedavi öncesi değerleri ile arasında fark var (p<0.05)  
\* pg/ml  
İstatistiksel anlamlılık: p<0.05



## 7. TARTIŞMA

Endometriozisin gelişiminde beş önemli basamak söz konusudur. İlk iki basamak; endometrial hücrelerin periton yüzeyine yapışmaları ve bu hücrelerin mezotelyuma invaze olmalarıdır. Bu basamakların gerçekleşmesinde sırasıyla hücre adhezyon moleküllerinin ve matriks metalloproteinaz enzimlerinin rolleri olduğu öne sürülmektedir. Daha sonra bu basamakları, inflamatuvar hücrelerin peritona gelişi, yeni oluşan bu implant çevresinde anjiyogenezisin başlaması ve endometrial hücre proliferasyon basamakları izlemektedir. Lokal hormonal çevre, immun sistem, sitokinler, genetik ve çevresel faktörlerin hepsinin bu basamaklarda rolü olduğu düşünülmektedir.

Endometriozis gelişiminde anjiyogenezisin rolü, yapılan birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. Bu yönüyle endometriozis kanserde görülen metastazların implantasyonuna benzer bir davranış gösterir. İmplantasyon teorisine göre endometriumun peritoneal implantasyonu için anjiyogenezis gereklidir.<sup>162,166</sup> Bu nedenle anjiyogenezisi inhibe eden çok sayıda faktör üzerinde çalışılmıştır.<sup>167</sup> Endometriozis patogenezi ile bağlantılı olan ve peritoneal sıvıda arttığı gösterilen sitokinlerin birçoğunun anjiyogenik faktörler ile ilgisi gösterilmiştir.

VEGF'nin endometrioziste gösterilmiş, potent bir anjiyogenik faktör olması, VEGF inhibisyonunu endometriozis tedavisinde ilgi çekici hale getirmiştir. Endometrioziste peritoneal sıvıda ve endometriotik lezyonlarda VEGF düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca endometriozis riskinde artışa yol açan birçok VEGF gen polimorfizmi gösterilmiştir.<sup>170,1</sup> Geçmişte ilk defa kanser tedavisinde gündeme gelen antianjiyogenik tedavi, günümüzde endometriozis içinde büyük umut vaad eden bir alternatif tedavi seçeneği olmuştur. Yapılan bu deneysel çalışmanın ilham kaynağı anjiyogenezis ile endometriozisin bu yakın ilişkisidir. Bunun için daha önce yapılan çalışmalarda; yüksek dozda antianjiyogenik etkinliği gösterilmiş olan atorvastatin ve yıllardır antiproliferatif, proapoptotik, antikarsinojenik etkinliği bilinen, klinik kullanımı olan ve antianjiyogenik etkiside gösterilen silymarin kullanılmıştır.

Statinlerin lipid azaltıcı etkilerinden bağımsız olarak yüksek dozlarda antiinflamatuvar ve antianjiyogenik etkileri gösterilmiştir.<sup>171,172,173</sup> Yapılan deneysel çalışmalarda anjiyogenezis üzerine bifazik etkilerinin olduğu görülmüştür.<sup>174</sup> Düşük doz statinlerle anjiyogenezisin indüklendiği, yüksek doz statinlerle ise anjiyogenezisin inhibe

olduğu gösterilmiştir.<sup>176,177</sup> Yüksek doz statinlerin diğer anti-anjiyogenik etkileri; monosit kemoatraktan proteinin, matriks metalloproteinazların, anjiyotensin-2'nin, preproendotelin geninin salınım ve aktivasyonunun inhibisyonu ile olmaktadır.<sup>179,180,181,182,183</sup> Yine yapılan çalışmalarda statinlerin tümör hücrelerinden VEGF salınımını azalttıkları, özellikle yüksek konsantrasyonlarda endotel hücrelerinden salınan VEGF düzeyini düşürdükleri belirtilmektedir.

Silymarin (*Silybum marianum*, deve diken) yıllardır karaciğer ve safra kesesi rahatsızlıklarında kullanılan polifenolik flavonoid bir antioksidandır.<sup>192</sup> Silymarin tedavisiyle, Bax/Bcl-2 genlerinin oranlarında görülen değişiklikler apoptozisin meydana gelmesine yol açmaktadır ayrıca sitokrom c salınımının indüklenmesi, kaspaz-3 ve 9'un aktivasyonu gerçekleşmektedir. Tüm bunların sonucunda gelişen, anjiyogenezisin inhibisyonu ile silymarinin antikanser etkisinin gerçekleştiği görülmüştür.<sup>200</sup> Dolayısıyla yapılan diğer çalışmalarda silymarinin kolon, prostat ve meme kanseri hücrelerinde VEGF sekresyonunu inhibe ettiğinin gösterilmesi şaşırtıcı olmamıştır.<sup>201,202,203</sup> Daha sonra VEGF üzerinden gösterdiği antianjiyogenik etki insan rekürren over kanserinde de konfirme edilmiştir.<sup>204</sup>

Bu deneysel çalışmada, ratlarda endometriozis modeli oluşturulup; konvansiyonel medikal tedavi olan GnRH analogu ile yüksek doz atorvastatinin ve silymarinin peritoneal endometrial implantlar ve peritoneal sıvı VEGF düzeyi üzerindeki etkilerinin saptanması ve karşılaştırılması amaçlandı.

Gruplara ayrılan ratlar, silymarin (100mg/kg/gün), atorvastatin (5mg/kg/gün) ve löprolid asetat (1mg/kg, tek doz) ile tedavi edildi. Değerlendirilen parametreler şunlardı:

1. Tedavi öncesi ve sonrası tespit edilen peritoneal endometrial implantların yüzey alanları,
2. Tedavi öncesi ve sonrası tespit edilen peritoneal sıvı VEGF seviyeleri,
3. Tedavi sonrası, endometriozis dokusunun hematoksilen-eozin ile boyanmasının ardından elde edilen histopatolojik skorlar,

Tedavi öncesi ve sonrasında ki endometrial yüzey alanları değerlendirildiğinde GnRH grubu gibi atorvastatin ve silymarin gruplarında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Aynı zamanda bu gruplar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında atorvastatin ve silymarinin endometriotik odaklarda istatistiksel olarak anlamlı bir küçülmeye yol açtığı görülmüştür. Bu bulgular kliniğimizde daha önceden yüksek doz

atorvastatin ile yapılan çalışmayı ve silymarinin antianjiyogenik, antiinflamatuvar ve proapoptotik etkinliğinin gösterildiği çalışmaları desteklemektedir.

Periton sıvısının VEGF düzeylerinde tüm gruplarda tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür. Ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sadece silymarin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmüştür. Sadece bu grupta anlamlı bir değişiklik olmasının, silymarinin endometriotik odaklardan daha önce periton sıvısı VEGF düzeyleri üzerinde etkili olabileceği ihtimalinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bütün gruplarda endometriotik odakların histolojik skorlarının anlamlı olarak düşmesi silymarin ve atorvastatinin en az GnRH kadar etkin olduğunu göstermiştir.

Tüm bu sonuçlar ışığı altında yüksek doz atorvastatin ve silymarinin endometriozis tedavisinde klinik kullanıma rahatlıkla girebilecek potansiyele sahip tedavi tercihleri olduğu görülmüştür. Yapılan birçok hayvan çalışmasında akut, subakut ve kronik testlerde toksik olmadığı gösterilen,<sup>205</sup> laboratuvar hayvanlarında bilinen bir LD50 düzeyi olmayan,<sup>206</sup> klinik kullanımı olan, insanlarda yüksek dozlarda dahi nadiren yan etkileri görülen ve iyi tolere edilebilen silymarin, tüm bu yönleriyle endometriozis tedavisinde, antianjiyogenik etkinliğiyle yeni bir medikal tedavi dönemi açacak potansiyele sahip gibi görünmektedir. Ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır. Gelecekteki insan çalışmalarında 500 mg/gün ile 1500 mg/gün arasındaki oral silymarin dozları etkinlik ve güvenilirlik açısından tercih edilebilir.<sup>213,214,215,216</sup>

## 8. KAYNAKLAR

- 1 Bhanoori M, Arvind Babu K, Pavankumar Reddy NG, Lakshmi Rao K, Zondervan K, Deenadayal M, Kennedy S, Shivaji S. The vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C 5'-untranslated region polymorphism and increased risk of endometriosis in South Indian women: a case control study. *Hum Reprod.* 2005 Jul;20(7):1844-9. Epub 2005 Mar 3.
- 2 Kim SH, Choi YM, Choung SH, Jun JK, Kim JG, Moon SY. Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Oct;20(10):2904-8. Epub 2005 Jun 24
- 3 Becker CM, D'Amato RJ. Angiogenesis and antiangiogenic therapy in endometriosis. *Microvasc Res.* 2007 May 6;
- 4 Leon Speroff, Marc A. Fritz *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7. th edition 2007: 1103-1124
- 5 Houston DE, Noller K, Melton LJ and Selwin BJ. The epidemiology of endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1988;31:787-800
- 6 Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obst Gyn* 1927; 14:422-25
- 7 Sensky TE, Liu DT. Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility and oral contraceptives. *Int J Gynaecol Obstet* 1980; 17: 573-6
- 8 Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Mar;955:11-22; discussion 34-6, 396-406.
- 9 Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Jun;24(2):235-58.
- 10 Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Berger MJ, Belisle S, Schiff I, Albrecht B, Gibson M, Sradel BV, Schoenbaum SC. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA.* 1986 Apr 11; 255 (14): 1904-8.

- 
- 11 Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG and Talbert LM. Retrograd menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151-4
  - 12 Lauchian SC. The secondary Mullerian system. *Obstet Gynecol Surv* 1972;27:133-46
  - 13 Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod.* 1996 Mar;11(3):641-6.
  - 14 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 Mar;10(3):630-5.
  - 15 Javert CT, Pathogenesis of endometriosis based on endometrial homeoplasia, direct extension, exfoliation and implantation, lymphatic and hematogenous metastasis. *Cancer* 2:399,1949
  - 16 Scholefield HJ, Sajjad Y;Morgan PR, Cutaneous endometriosis and its associations with caesarean section and gynecological procedures, *J Obstet Gyn* 22:553, 2002
  - 17 Moore JG, Binstock MA, Growdon WA, The clinical implications of retroperitoneal endometriosis. *Am J Obst Gyn* 158:1291, 1998
  - 18 Lebovic DI, Mueller MD, Taylr RN, Immunobiology of endometriosis, *Fertil Steril* 75:1, 2001
  - 19 Sidell N, Han SW, Parthasarthy S, Regulation and modulation of abnormal immune response in endometriosis, *Ann N Y Acad Sci* 955:159,2002
  - 20 Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil Steril.* 1999 Dec;72(6):961-9.
  - 21 Zeitoun K, Takayama K, Michael MD and 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. *Molecular Endocrinology* 1999; 13: 239-53

- 
- 22 Yang S, Fang Z, Takashi S, Hironobu S, Jianfeng Z, Gurates B, Tamura M, Ferrer K and Bulun SE. Regulation of aromatase P450 expression in endometriotic and endometrial stromal cells by CCAAT/enhancer binding proteins (C/EBPs): decreased C/EBPbeta in endometriosis is associated with overexpression of aromatase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 May;87(5):2336-45.
  - 23 Gurates B, Sebastian S, Yand S, Zhou J, Suzuki T, Sasano H and Bulun SE. WT1 and DAX-1 inhibit aromatase P450 expression in human endometrial and endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep;87(9):4369-77.
  - 24 Stocco DM, Wang X, Jo Y and Manna PR. Multiple signaling pathways regulating steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory protein expression: more complicated than we thought. *Mol Endocrinol.* 2005 Nov 19(11): 2647-59.
  - 25 Attar E and Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Human Reprod Update* 2006 Jan-Feb;12(1):49-56. Epub 2005 Aug 25
  - 26 Noble LS, Takayama K, Putman JM, Johns DA, Hinshelwood MM, Agarwal VR, Zhao Y, Carr BR and Bulun SE. Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997 Feb;82(2):600-6.
  - 27 Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, Suzuki T, Moghrabi N, Andersson S, Johns A, Meng L, Putman M, Carr B, Bulun SE. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4474-80.
  - 28 Simpson JL and Bischoff FZ. Heritability and Molecular genetic studies of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955:239-51
  - 29 Moen MH. Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994 Jan;73(1):59-62.
  - 30 Kennedy S, Mardon H and Barlow D. Familial endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995;12:32-4
  - 31 Kennedy S, Hadfield R, Mardon H and Barlow D. Age of onset of pain symptoms in non-twin sisters concordant for endometriosis. *Hum Reprod* 1996; 11: 403-5

- 
- 32 Kennedy S. Genetics of endometriosis: a review of the positional cloning approaches. *Semin Reprod Med.* 2003 May;21(2):111-8.
  - 33 Baranov VS, Ivaschenko T, Bakay B, Aseev M, Belotserkovskaya R, Baranova H, Malet P, Priot J, Mouraire P, Baskakov VN, Savitskyi GA, Gorbushin S, Deyneka SI, Michnin E, Barchuck A, Vacharlovsky V, Pavlov G, Shilko VI, Guembitzkaya T, Kovaleva L. 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
  - 34 Baranova H, Borthorishvilli R, Canis M, Albuissou E, Perriot S, Glowaczower E, Bruhat MA, Baranov V and Malet P. Glutathion S-transferase M1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis in a French population. *Mol Hum Reprod* 1997;3: 775-80
  - 35 Kitawaki J, Obayashi H, Ohta M, Kado N, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Tsukamoto K, Hasegawa G, Nakamura N, Yoshikawa T and Honjo H. Genetic contribution of the interleukin-10 promoter polymorphism in endometriosis susceptibility. *Am J Reprod Immunol* 2002;47: 12-8
  - 36 Garcia-Velasco JA, Arici A. Apoptosis and the pathogenesis of endometriosis. *Semin Reprod Med.* 2003 May;21(2):165-72.
  - 37 Sternlicht MD, Werb Z, How matrix metalloproteinases regulate cell behavior, *Anu Rev Cell Dev Biol* 17:463, 2001.
  - 38 Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL, Matrix metalloproteinases and endometriosis, *Semin Reprod Med* 21:155, 2003.
  - 39 Osteen KG, Igarashi TM, Bruner-Tran KL, Progesterone action in the human endometrium: induction of a unique tissue environment which limits matrix metalloproteinases expression, *Front Biosci* 8:d78, 2003.
  - 40 Geumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, and Spandidos DA. Microsatellite DNA assays reveal an allelic imbalance in p16 (Ink 4), GALT, p53, and APOA2 loci in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2001;75: 160-5
  - 41 Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril.* 2001 Jan;75(1):1-10.

- 
- 42 Oosterlynck DJ, Meuleman C, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. The natural killer activity of peritoneal fluid lymphocytes is decreased in women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1992 Aug;58(2):290-5.
  - 43 Seli E, Arici A. Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. *Semin Reprod Med*. 2003 May;21(2):135-44.
  - 44 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 Apr;63(4):929-32
  - 45 Arici A. Local cytokines in endometrial tissue: the role of interleukin-8 in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Mar;955:101-9; discussion 118, 396-406.
  - 46 Dmowski WP, Gebel HM and Braun DP. The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1994; 159:7-14
  - 47 Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R and Starzinski-Powitz A. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet* 1995;346:1463-4
  - 48 Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol*. 2003 Jul;50(1):48-59. Review.
  - 49 Mathur S, Garza DE, Smith LF. Endometrial autoantigens eliciting immunoglobulin (Ig)G, IgA, and IgM responses in endometriosis. *Fertil Steril*. 1990 Jul;54(1):56-63.
  - 50 Badawy SZ, Cuenca V, Stitzel A, Jacobs RD, Tomar RH. Autoimmune phenomena in infertile patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984 Mar;63(3):271-5.
  - 51 Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol*. 1987 Jul;70(1):115-22.
  - 52 Vercellini P, Parazzini F, Bolis G, Carinelli S, Dindelli M, Vendola N, Luchini L, Endometriosis and ovarian cancer. *Am J Obst Gyn* 1993; 169: 181-2



- 
- 53 Martini M, Ciccarone M, Garganese G, Maggiore C, Evangelista A, Rahim S, Possible involvement of hMLH1, p16(INK4a) and PTEN in malignant transformation of endometriosis. *Int J Cancer* 2002; 102: 398-406
- 54 Brinten LA, Gridley G, Persson I, Baron J, Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obst Gyn* 1997; 176: 572-9
- 55 Goumenou AG, Arvanitis DA, Matalliotakis IM, Koumantakis EE, Spandidos DA, Microsatellite DNA assays reveal an allelic imbalance in p 16 (Ink4), GALT, p53, and APOA2 loci in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75: 160-5
- 56 Sain e la Cuesta R, Izquierdo M, Canamero M, Granizo JJ, Manzarbeitia, Increased prevalence of p53 overexpression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 2004; 13: 87-93
- 57 Jiang X, Hitchcock A, Bryan EJ, Watson RH; Englefield P, Thomas EJ, Microsatellite analysis of endometriosis reveals loss of heterozygosity at candidate ovarian tumor suppressor gene loci. *Cancer Res* 1996; 56: 3534-9
- 58 Jimbo H, Oshikawa H, Onda T, Yasugi T, Sakamoto A, Taketani Y, Prevalence of ovarian endometriosis in epithelial ovarian cancer *Int J Gyn Obstet* 1997;59: 245-50
- 59 Obata K, Morland SJ, Watson RH, Hitchcock A, Chevenix G, Thomas EJ, Campbell IG, Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors. *Cancer Res* 1998; 58: 2095-7
- 60 Whitlock, JP, Jr., Genetic and molecular aspects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1990;30:251-77.
- 61 Sutter, TR, Guzman, K, Dold, KM and Greenlee, WF. Targets for dioxin: genes for plasminogen activator inhibitor-2 and interleukin-1 beta *Science*. 1991 Oct 18;254(5030):415-8.
- 62 Hadfield, RM, Manek, S, Weeks, DE, Mardon, HJ, Barlow, DH and Kennedy, SH, Linkage and association studies of the relationship between endometriosis and genes encoding the detoxification enzymes GSTM1, GSTT1 and CYP1A1. *Mol Hum Reprod* 2001;7:1073-8

- 
- 63 Cramer DW. Epidemiology of endometriosis. In: Wilson EA editor. Endometriosis. Newyork:Liss;1987
- 64 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 Sep;191(3):733-40
- 65 Schroder AK, Diedrich K, Ludwig M Medical management of endometriosis: a systematic review. *IDrugs.* 2004 May;7(5):451-63.
- 66 Vercellini P, Somigliana E, Daguati R, Vigano P, Meroni F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 May;198(5):504
- 67 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.* 2007 Dec 27
- 68 Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD000155.
- 69 Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993 Oct;72(7):560-4.
- 70 Treolar S, Hadfield R, Montgomery G, Lambert A, Wicks J, Barlow DH, O'Connor DT, Kennedy S. International Endogene Study Group. *Fertil Steril* 2002; 78: 679-85
- 71 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 Oct;17(10):2715-24
- 72 Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M, Chatenoud L, Cipriani S, Chiantera V, Benzi G, Fedele L. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod.* 2004 Aug;19(8):1755-9. Epub 2004 Jul 14

- 
- 73 Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Jul 1;121(1):94-8
- 74 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 Oct 15;160(8):784-96
- 75 Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003 Mar;30(1):1-19.
- 76 Dhillon PK, Holt VL. Recreational physical activity and endometrioma risk. *Am J Epidemiol.* 2003 Jul 15;158(2):156-64
- 77 Heilier JF, Donnez J, Defrere S, Van Kerckhove V, Donnez O, Lison D. Serum dioxin-like compounds and aromatase (CYP19) expression in endometriotic tissues. *Toxicol Lett.* 2006 Dec 15;167(3):238-44. Epub 2006 Oct 24
- 78 Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, Delbeke L, Dhont M, Brouwer A, Weyler J. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. *Hum Reprod.* 2001 Oct;16(10):2050-5
- 79 Sinha AK, Agarwal A, Lakhey M, Mishra A, Sah SP. Incidence of pelvic and extrapelvic endometriosis in Eastern region of Nepal. *Indian J Pathol Microbiol.* 2003 Jan;46(1):20-3
- 80 Ozawa Y, Murakami T, Terada Y, Yaegashi N, Okamura K, Kuriyama S, Tsuji I. Tohoku. Management of the pain associated with endometriosis: an update of the painful problems. *J Exp Med.* 2006 Nov;210(3):175-88
- 81 Sygut AR, Trzcinski RP, Galbfach PJ, Dziki AJ. Intestinal tract endometriosis. *Wiad Lek.* 2006;59(7-8):570-2.
- 82 Bouhmidi A, Sánchez Torres A, Martínez Jiménez T, Sáez Macia R, Sánchez de la Villa G, Montes C. C. Rectosigmoid endometriosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Oct;98(10):797-8
- 83 Zugor V, Schott GE. Endometriosis involving the ureter. The Erlangen experience exemplified by two case reports. *Aktuelle Urol.* 2007 Jan;38(1):55-8

- 
- 84 Parker CM, Nolan R, Lougheed MD. Catamenial hemoptysis and pneumothoraces in a patient with cystic fibrosis. *Can Respir J*. 2007 Jul-Aug;14(5):295-7.
- 85 Calhaz-Jorge C, Mol BW, Nunes J, Costa AP. Clinical predictive factors for endometriosis in a Portuguese infertile population. *Hum Reprod*. 2004 Sep;19(9):2126-31. Epub 2004 Jun 30
- 86 Mahmood TA, Templeton AA, Thomson L, Fraser C. Menstrual symptoms in women with pelvic endometriosis. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991 Jun;98(6):558-63.
- 87 Gruppo Italiano per lo Studio dell'Endometriosi. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod*. 2001 Dec;16(12):2668-71.
- 88 Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril*. 1996 Feb;65(2):299-304.
- 89 Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D, Cornillie FJ. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertil Steril*. 1996 Feb;65(2):280-7.
- 90 Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertil Steril*. 1998 Sep;70(3):568-70
- 91 Chapron C, Dubuisson JB, Pansini V, Vieira M, Fauconnier A, Barakat H, Dousset B. Routine clinical examination is not sufficient for diagnosing and locating deeply infiltrating endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002 May;9(2):115-9.
- 92 Scarselli G, Rizzello F, Cammilli F, Ginocchini L, Coccia ME. Diagnosis and treatment of endometriosis. A review. *Minerva Ginecol*. 2005 Feb;57(1):55-78.
- 93 Stegmann BJ, Sinaii N, Liu S, Segars J, Merino M, Nieman LK, Stratton P. Using location, color, size, and depth to characterize and identify endometriosis lesions in a cohort of 133 women. *Fertil Steril*. 2007 Jul 25;
- 94 Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Kinkel K. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004 Apr;18(2):285-303

- 
- 95 Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):585-96
  - 96 Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Rectovaginal septum adenomyotic nodules: a series of 500 cases. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Sep;104(9):1014-8.
  - 97 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 Oct;20(10):2698-704. Epub 2005 Jun 24.
  - 98 Walter AJ, Hentz JG, Magtibay PM, Cornella JL, Magrina JF. Endometriosis: correlation between histologic and visual findings at laparoscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jun;184(7):1407-11;
  - 99 Othman EE, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Eur J Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jun 18;
  - 100 Zeng F, Xue M. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* Diagnostic value of the detection of aromatase cytochrome P450 and CA125 for endometriosis 2005 Dec;30(6):682-5.
  - 101 Abrão MS, Podgaec S, Pinotti JA, de Oliveira RM. Tumor markers in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Jul;66(1):19-22
  - 102 Smuc T, Pucelj MR, Sinkovec J, Husen B, Thole H, Lanisnik Rizner T. *Gynecol Expression analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis.* *Endocrinol.* 2007 Feb;23(2):105-11
  - 103 De Carvalho CV, Nogueira-De-Souza NC, Costa AM, Baracat EC, Girão MJ, D'Amora P, Schor E, da Silva ID. Genetic polymorphisms of cytochrome P450c17alpha (CYP17) and progesterone receptor genes (PROGINS) in the assessment of endometriosis risk. *Gynecol Endocrinol.* 2007 Jan;23(1):29-33.

- 
- 104 Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Jul;20(7):2014-20. Epub 2005 Apr 7
- 105 Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA, van Kamp GJ, Schoemaker J. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Hum Reprod.* 1999 Feb;14(2):566-70
- 106 Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, Cornillie FJ. CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 1992 Mar;57(3):523-30.
- 107 Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, Wiegerinck MA, Bongers MY, van der Veen F, Bossuyt PM. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1998 Dec;70(6):1101-8
- 108 Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2002 Mar;99(3):375-80
- 109 Seeber B, Sammel MD, Fan X, Gerton GL, Shaunik A, Chittams J, Barnhart KT. Panel of markers can accurately predict endometriosis in a subset of patients. *Fertil Steril.* 2008 May;89(5):1073-81. Epub 2007 Aug 13
- 110 Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology.* 1999 Mar;210(3):739-45
- 111 Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarelli M, Mueller MD. "Kissing ovaries": a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril.* 2005 Jan;83(1):143-7
- 112 Kinkel K, Frei KA, Balleyguier C, Chapron C. Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol.* 2006 Feb;16(2):285-98. Epub 2005 Sep 10
- 113 Ling FW. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet Gynecol* 93:51, 1999
- 114 Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, Scialli AR, Winkel CA; Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril.* 2002 Nov;78(5):961-72

- 
- 115 Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril*. 1997 May;67(5):817-21
- 116 Hoeger KM, Guzick DS. Classification of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1997 Jun;24(2):347-59.
- 117 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 Feb;49(2):115-20.
- 118 Roman H. Guidelines for the management of painful endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2007 Apr;36(2):141-50. Epub 2007 Feb 2
- 119 Adamson D. Surgical management of endometriosis. *Semin Reprod Med*. 21:223,2003
- 120 Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vndola N, Marchini M, , A gonadotropin releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis, *Fertil Steril* 60:75, 1993
- 121 Moore J, Kennedy S, Prentice A; Modern combined oral contraceptive for pain associated endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* : CD001019
- 122 Olive DL, Medical therapy of endometriosis, *Semin Reprod Med* 21:209, 2003
- 123 Hughes E, Federkow D, Collins C, Vandekerckhove P Ovulation suppression for endometriosis, *Cochrane Database Syst Rev*: CD000155, 2003
- 124 Chlouber RO, Olive DL, Pritts EA. Investigational drugs for endometriosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006 Apr;15(4):399-407
- 125 Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril*. 2003 Sep;80(3):560-3
- 126 Edelman AB, Gallo MF, Jensen JT, Nichols MD, Schulz KF, Grimes DA. Continuous or extended cycle vs. cyclic use of combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD004695

- 
- 127 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 Sep;54(3):419-27.
- 128 Roman H. Guidelines for the management of painful endometriosis. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2007 Apr;36(2):141-50. Epub 2007 Feb 2
- 129 F.B. Lockhat, J.O. Emembolu and J.C. Konje The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Human Reproduction, Vol. 19, No. 1, 179-184, January 2004*
- 130 Carlos A. Petta, Rui A. Ferriani, Mauricio S. Abrao, Daniela Hassan, Julio C. Rosa e Silva, Sergio Podgaec and Luis Bahamondes. 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. *Human Reproduction* 2005 20(7):1993-1998; doi:10.1093/humrep/deh869
- 131 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 Aug;17(4):359-65
- 132 Allen C, Hopewell S, Prentice A. *Cochrane Database Syst Rev.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. 2005 Oct 19;(4):CD004753
- 133 Efstathiou JA, Sampson DA, Levine Z, Rohan RM, Zurakowski D, Folkman J, D'Amato RJ, Rupnick MA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs differentially suppress endometriosis in a murine model. *Fertil Steril.* 2005 Jan;83(1):171-81
- 134 Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Mazzaferro S, D'Anna R, Cannata ML, Gaudio A, Frisina A, Frisina N, Corrado F, Cancellieri F, Lubrano C, Bonaiuto M, Adamo EB, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):3068-75. Epub 2007 May 22



- 
- 135 Yavuz E, Oktem M, Esinler I, Toru SA, Zeyneloglu HB. Genistein causes regression of endometriotic implants in the rat model. *Fertil Steril*. 2007 Jun 6;
- 136 DeManno D, Elger W, Garg R, Lee R, Schneider B, Hess-Stumpp H, Schubert G, Chwalisz K. Asoprisnil (J867): a selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids*. 2003 Nov;68(10-13):1019-32
- 137 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 May;81(5):1933-9
- 138 OI Shan Tang, Pak Chung Ho. Clinical applications of mifepristone. *Gynecological Endocrinology*, December 2006; 22(12): 655–659
- 139 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 Dec;10(12):3264-71
- 140 Rodgers WH, Matrisian LM, Giudice LC, Dsupin B, Cannon P, Svitek C, Gorstein F. Patterns of matrix metalloproteinase expression in cycling endometrium imply differential functions and regulation by steroid hormones. *J Clin Invest*. 1994 Sep;94(3):946-53.
- 141 Sternlicht MD, Werb Z. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2001;17:463-516.
- 142 Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003 May;21(2):155-64.
- 143 Osteen KG, Igarashi TM, Bruner-Tran KL. Progesterone action in the human endometrium: induction of a unique tissue environment which limits matrix metalloproteinase (MMP) expression. *Front Biosci*. 2003 Jan 1;8:d78-86.
- 144 Schultze-Mosgau A, Griesinger G, Altgassen C, von Otte S, Hornung D, Diedrich K. New developments in the use of peptide gonadotropin-releasing hormone antagonists versus agonists. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005 Sep;14(9):1085-97

- 
- 145 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 Oct 1;122(2):144-50. Epub 2005 Sep 12
- 146 Hefler LA, 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 Oct;84(4):1033-6
- 147 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 Oct 1;122(2):144-50. Epub 2005 Sep 12
- 148 Barrier BF, Bates GW, Leland MM, Leach DA, Robinson RD, Propst AM. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of spontaneous endometriosis in baboons. *Fertil Steril.* 2004 Mar;81 Suppl 1:775-9
- 149 Uygur D, Aytan H, Zergeroglu S, Batioglu S. Leflunomide--an immunomodulator--induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *J Soc Gynecol Investig.* 2006 Jul;13(5):378-83. Epub 2006 May 19.
- 150 Harris HA, Bruner-Tran KL, Zhang X, Osteen KG, Lyttle CR. A selective estrogen receptor-beta agonist causes lesion regression in an experimentally induced model of endometriosis. *Hum Reprod.* 2005 Apr;20(4):936-41. Epub 2004 Dec 23
- 151 Ingelmo JM, Quereda F, Acien P. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon-alpha-2b in a murine model. *Fertil Steril.* 1999 May;71(5):907-11
- 152 Alborzi S, Ghotbi S, Parsanezhad ME, Dehbashi S, Alborzi S, Alborzi M. Pentoxifylline therapy after laparoscopic surgery for different stages of endometriosis: a prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007 Jan-Feb;14(1):54-8.
- 153 Aytan H, Caliskan AC, Demirturk F, Aytan P, Koseoglu DR. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone reduces the size of experimental endometriosis in the rat model. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007 Aug;47(4):321-5

- 
- 154 Badawy SZ, Souid AK, Cuenca V, Montalto N, Shue F. Gossypol inhibits proliferation of endometrioma cells in culture. *Asian J Androl.* 2007 May;9(3):388-93
- 155 Huber AV, Huber JC, Kolbus A, Imhof M, Nagele F, Loizou D, Kaufmann U, Singer CF. Systemic HCG treatment in patients with endometriosis: a new perspective for a painful disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2004 Dec 30;116(24):839-43.
- 156 Agostini A, De Lapparent T, Collette E, Capelle M, Cravello L, Blanc B. In situ methotrexate injection for treatment of recurrent endometriotic cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Jan;130(1): 129-31
- 157 Tee MK, Vigne JL, Taylor RN. All-trans retinoic acid inhibits vascular endothelial growth factor expression in a cell model of neutrophil activation. *Endocrinology.* 2006 Mar;147(3):1264-70
- 158 Wieser F, Vigne JL, Ryan I, Hornung D, Djalali S, Taylor RN. Sulindac suppresses nuclear factor-kappaB activation and RANTES gene and protein expression in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6441-7
- 159 Güney M, Oral B, Karahan N, Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril.* 2007 Jun 18;
- 160 Zheng H, Zuo LD. Experimental study on treatment of endometriosis with xiaochaihu decoction *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2006 Jun;26 Suppl:119-22.
- 161 Lian F, Liu HP, Wang YX, Zhang JW, Sun ZG, Ma FM, Zhang N, Liu YH, Meng Q. Chin J Expressions of VEGF and Ki-67 in eutopic endometrium of patients with endometriosis and effect of Quyu Jiedu Recipe on VEGF expression. *Integr Med.* 2007 Jun;13(2):109-14.

- 
- 162 Bruner-Tran KL, Zhang Z, Eisenberg E, Winneker RC, Osteen KG. Down-regulation of endometrial matrix metalloproteinase-3 and -7 expression in vitro and therapeutic regression of experimental endometriosis in vivo by a novel nonsteroidal progesterone receptor agonist, tanaproget. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 Apr;91(4):1554-60
- 163 Veeravagu A, Hsu AR, Cai W, Hou LC, Tse VC, Chen X. Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitors as anti-angiogenic agents in cancer therapy. *Recent Patents Anticancer Drug Discov*. 2007 Jan;2(1):59-71
- 164 Underiner TL, Ruggeri B, Gingrich DE. Development of vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) kinase inhibitors as anti-angiogenic agents in cancer therapy. *Curr Med Chem*. 2004 Mar;11(6):731-45
- 165 Chang LK, Spaide RF, Brue C, Freund KB, Klancnik JM Jr, Slakter JS. Bevacizumab treatment for subfoveal choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2008 Jul;126(7):941-5
- 166 Nisolle M, Casanas-Roux F, Anaf V, Mine JM, Donnez J. Morphometric study of the stromal vascularization in peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 1993 Mar;59(3):681-4
- 167 Wingfield M, Macpherson A, Healy DL, Rogers PA. Cell proliferation is increased in the endometrium of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1995 Aug;64(2):340-6
- 168 Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002 Mar;955:89-100
- 169 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 Sep;161(3):909-18.
- 170 Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BD, Fan TP, Smith SK. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun;88(6):2889-99.

- 
- 171 Omar MA, Wilson JP, Cox TS (2001) Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 35,1096 – 1107.
- 172 Vincent L, Chen W, Hong L, Mirshahi F, Mishal Z, Mirshahi-Khorassani T, Vannier JP, Soria J (2001). Inhibition of endothelial cell migration by cerivastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor: contribution to its anti-angiogenic effect. *FEBS Lett* 495,159 – 166.
- 173 Vincent L, Soria C, Mirshahi F, Opolon P, Mishal Z, Vannier JP, Soria J and Hong L (2002). Cerivastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, inhibits endothelial cell proliferation induced by angiogenic factors in vitro and angiogenesis in in vivo models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22,623 – 629.
- 174 Park HJ, Kong D, Iruela-Arispe L, Begley U, Tang D and Galper JB. 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors interfere with angiogenesis by inhibiting the geranylgeranylation of RhoA. *Circ Res* (2002)91,143 – 150.
- 175 Weis M, Heeschen C, Glassford AJ and Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* (2002) 105,739 – 745.
- 176 Rutishauser J. The role of statins in clinical medicine – LDL – cholesterol lowering and beyond. *Swiss Med Wkly* (2006) 136,41 – 49.
- 177 Goligorsky MS, Budzikowski AS, Tsukahara H and Noiri E. Co-operation between endothelin and nitric oxide in promoting endothelial cell migration and angiogenesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 26,269 – 271.
- 178 Groothuis PG, Koks CA, de Goeij AF, Dunselman GA, Arends JW and Evers JL. Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro. *Fertil Steril* (1999) 71,1119 – 1124.
- 179 Kureishi Y, Luo Z, Shiojima I, Bialik A, Fulton D, Lefer DJ, Sessa WC, Walsh K. The HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin activates the protein kinase Akt and promotes angiogenesis in normocholesterolemic animals. *Nat Med* (2000) 6,1004 – 1010.
- 180 Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP. Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* (2002) 105,739 – 745.

- 
- 181 Aepfelbacher M, Essler M, Huber E, Sugai M and Weber PC Bacterial toxins block endothelial wound repair. Evidence that Rho GTPases control cytoskeletal rearrangements in migrating endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* (1997) 17,1623 – 1629.
- 182 Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. *Circulation* (1999) 100,2131 – 2134.
- 183 Hernandez-Perera O, Perez-Sala D, Soria E, Lamas S. Involvement of Rho GTPases in the transcriptional inhibition of preendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular endothelial cells. *Circ Res* (2000) 87,616 – 622.
- 184 Ikeda U, Shimpo M, Ohki R, Inaba H, Takahashi M, Yamamoto K, Shimada K. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension* (2000) 36,325 – 329.
- 185 Romano M, Diomede L, Sironi M, Massimiliano L, Sottocorno M, Polentarutti N, Guglielmotti A, Albani D, Bruno A, Fruscella P. Inhibition of monocyte chemotactic protein-1 synthesis by statins. *Lab Invest* (2000) 80,1095 –1100.
- 186 Weis M, Heeschen C, Glassford AJ, Cooke JP Statins have biphasic effects on angiogenesis. *Circulation* (2002) 105,739 – 745.
- 187 Cilla DD, Jr., Whitfield LR, Gibson DM, Sedman AJ, Posvar EL. Multiple-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of atorvastatin, an inhibitor of HMG-CoA reductase, in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* (1996) 60,687 – 695.
- 188 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* (2005) 352,1425 – 1435.
- 189 Kwintkiewicz J, Foyouzi N, Seval Y, Arici A, Duleba AD. Statins inhibit proliferation of human endometrial stromal cells. *Fertil Steril* (2004) 82,S69 – S69.
- 190 Esfandiari N, Ai J, Khazaei M, Javed M, Gotlieb L and Casper RF. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertil Steril* (2005) 84,S123.

- 
- 191 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 May;22(5):1474-80. Epub 2007 Jan 18
- 192 Ferenci, P., Dragosics, B., Dittrich H., Frank, H., Benda, L., Lochs, H., Meryn, S., Base, W., Schneider, B. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J. Hepatol.* 9: 105, 1989.
- 193 Flora, K., Hahn, M., Rosen, H., Benner, K. Milk thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 93:139, 1998.
- 194 Campos R, Garrido A, Guerra R, Valenzuela A. Silybin dihemisuccinate protects against glutathione depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. *Planta Med.* 1989 Oct;55(5):417-9.
- 195 Farghali H, Kameniková L, Hynie S, Kmonicková E. Silymarin effects on intracellular calcium and cytotoxicity: a study in perfused rat hepatocytes after oxidative stress injury. *Pharmacol Res.* 2000 Feb;41(2):231-7.
- 196 Lettéron P, Labbe G, Degott C, Berson A, Fromenty B, Delaforge M, Larrey D, Pessayre D. Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice. Evidence that silymarin acts both as an inhibitor of metabolic activation and as a chain-breaking antioxidant. *Biochem Pharmacol.* 1990 Jun 15;39(12):2027-34.
- 197 Katiyar, S. K., Korman, N. J., Mukhtar, H., Agarwal, R. Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model. *J. Natl. Cancer Inst.* 89: 556, 1997.
- 198 Lahiri-Chatterjee, M., Katiyar, S. K., Mohan, R. R., Agarwal, R. A flavonoid antioxidant, silymarin, affords exceptionally high protection against tumor promotion in the SENCAR mouse skin tumorigenesis model. *Cancer Res.* 59: 622, 1999.
- 199 Zi, X., Grasso, A. W., Kung, H. J., Agarwal, R. A flavonoid antioxidant, silymarin, inhibits activation of erbB1 signaling and induces cyclin-dependent kinase inhibitors, G1 arrest, and anticarcinogenic effects in human prostate carcinoma DU145 cells. *Cancer Res.* 58: 1920, 1998.

- 
- 200 Ahmad, N., Gali, H., Javed, S., Agarwal, R. Skin cancer chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin are mediated via impairment of receptor tyrosine kinase signaling and perturbation in cell cycle progression. *Biochem.Biophys. Res.Commun.*247: 294,1998.
- 201 Schröder FH, Roobol MJ, Boevé ER, de Mutsert R, Zuijdgeest-van Leeuwen SD, Kersten I, Wildhagen MF, van Helvoort A. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in men with prostate cancer and rising PSA: effectiveness of a dietary supplement. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):922-30; discussion 930-1. Epub 2005 Oct 17.
- 202 Yoo HG, Jung SN, Hwang YS, Park JS, Kim MH, Jeong M, Ahn SJ, Ahn BW, Shin BA, Park RK, Jung YD. Involvement of NF-kappaB and caspases in silibinin-induced apoptosis of endothelial cells. *Int J Mol Med.* 2004 Jan;13(1):81-6.
- 203 Jiang, C., Agarwal, R., Lu, J. Anti-angiogenic potential of a cancer chemopreventive flavonoid antioxidant, silymarin: Inhibition of key attributes of vascular endothelial cells and angiogenic cytokine secretion by cancer epithelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 276: 371, 2000.
- 204 Yang SH, Lin JK, Huang CJ, Chen WS, Li SY, Chiu JH. Silibinin inhibits angiogenesis via Flt-1, but not KDR, receptor up-regulation. *J Surg Res.* 2005 Sep;128(1):140-6.
- 205 Yang SH, Lin JK, Chen WS, Chiu JH. Anti-angiogenic effect of silymarin on colon cancer LoVo cell line. *J Surg Res.* 2003 Jul;113(1):133-8.
- 206 Gallo D, Giacomelli S, Ferlini C, Raspaglio G, Apollonio P, Prislei S, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E, Scambia G. Antitumour activity of the silybin-phosphatidylcholine complex, IdB 1016, against human ovarian cancer. *Eur J Cancer.* 2003 Nov;39(16):2403-10.
- 207 Hahn, G., Lehmann, H. D., Kurten, M., Uebel, H., Vogel, G. On the pharmacology and toxicology of silymarin, an antihepatotoxic active principle from *Silybum marianum*. *Arzneimittelforschung* 18: 698, 1968.



- 
- 208 Vogel, G., Trost, W., Braatz, R., Odenthal, K. P., Brusewitz, G., Antweiler, H., Seeger, R. Pharmacodynamics, site and mechanism of action of silymarin, the antihepatotoxic principle from *Silybum mar.* 1. Acute toxicology or tolerance, general and specific (liver-) pharmacology. *Arzneimittelforschung* 25: 82, 1975.
- 209 Hernández R, Nazar E. Effect of silymarin in intrahepatic cholestasis of pregnancy. (preliminary communication) *Rev Chil Obstet Ginecol.* 1982;47(1):22-9.
- 210 Rainone F. Milk thistle. *Am Fam Physician.* 2005 Oct 1;72(7):1285-8.
- 211 Yavuz E, Oktem M, Esinler I, Toru SA, Zeyneloglu HB. Genistein causes regression of endometriotic implants in the rat model. *Fertil Steril.* 2007 Jun.
- 212 Dogan E, Saygili U, Posaci C, Tuna B, Caliskan S, Altunyurt S, Saatli B. Regression of endometrial explants in rats treated with the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Fertil Steril.* 2004 Oct;82 Suppl 3:1115-20
- 213 Singh RP, Tyagi A, Sharma G, Mohan S, Agarwal R. Oral silibinin inhibits in vivo human bladder tumor xenograft growth involving down-regulation of survivin. *Clin Cancer Res.* 2008 Jan 1;14(1):300-8
- 214 Valentová K, Stejskal D, Bartek J, Dvoráková S, Kren V, Ulrichová J, Simánek V. Maca (*Lepidium meyenii*) and yacon (*Smallanthus sonchifolius*) in combination with silymarin as food supplements: in vivo safety assessment. *Food Chem Toxicol.* 2008 Mar;46(3):1006-13. Epub 2007 Nov 1
- 215 Hoh C, Boocock D, Marczylo T, Singh R, Berry DP, Dennison AR, Hemingway D, Miller A, West K, Euden S, Garcea G, Farmer PB, Steward WP, Gescher AJ. Pilot study of oral silibinin, a putative chemopreventive agent, in colorectal cancer patients: silibinin levels in plasma, colorectum, and liver and their pharmacodynamic consequences. *Clin Cancer Res.* 2006 May 1;12(9):2944-50
- 216 Gordon A, Hobbs DA, Bowden DS, Bailey MJ, Mitchell J, Francis AJ, Roberts SK. Effects of *Silybum marianum* on serum hepatitis C virus RNA, alanine aminotransferase levels and well-being in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan;21(1 Pt 2):275-80.