

Endometriyoziste Hormonal Olmayan Yeni İlaç Kullanımları

Treatment of Endometriosis with Non-Hormonal Agents: Review

Şafak ÖZDEMİRÇİ,^a
Berna DİLBAZ^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 05.11.2014
Kabul Tarihi/Accepted: 07.01.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şafak ÖZDEMİRÇİ
Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
safakozdemirci@yahoo.com

ÖZET Endometriyozis; endometriyal stromal ve glandüler dokuların uterin kavitenin dışında yerleşmesi olarak tanımlanır. Reprodüktif dönemdeki kadınların %10-15'inde görülür. Dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı ve infertilite; endometriyoziste sık karşılaşılan semptomlardır. Östrojen, endometriyum dokusunun proliferasyonunda rol oynayan hormon olup, endometriyozis de östrojene bağımlı bir hastalıktır. Bu nedenle medikal tedavi protokolünün amacı östrojen üretiminin azaltılmasına yöneliktir. Endometriyozisin tedavisinde uzun süre kullanılan GnRH analogları ve progesteron gibi hormonal ilaçlar da östrojen üretimini azaltarak etki gösterirler. Son yıllarda endometriyozis tedavisinde kullanıma girmiş ve hormonal olmayan ilaçların da östrojen aktivitesini azaltarak etki ettiği bilinmektedir. Aromataz enzim inhibitörleri östrojen sentezini engelleyerek etki gösterirken, selektif modülatörleri ise östrojen ile reseptör düzeyinde yarışarak östrojenin etkisini bloke eder. Endometriyoziste görülen kronik inflamasyonun patofizyolojisinde, peritoneal dokularda aktive olmuş makrofaj sayısındaki artış ve immün hücre fonksiyonlarındaki değişiklikler temel nedeni oluşturmaktadır. Bu değişiklikler sonucunda büyüme faktörleri ve sitokinler gibi çeşitli lokal maddeler salgılanmaktadır. Salgılanan bu lokal maddeler de, yeni vasküler yapıların oluşmasına ve hücrelerin proliferasyonuna neden olmaktadır. Endometriyotik dokularda vasküler yapıların oluşumunu ve hücrelerin çoğalmasını inhibe eden yeni ajanların endometriyozis tedavisinde kullanımı konusu deneysel aşamada değildir. Bu çalışmada, endometriyozis tedavisinde, literatürde yer alan hormonal olmayan yeni ilaçlar ve deneysel olarak araştırılan ajanların kullanımının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pelvik ağrı; östrojenler; aromataz inhibitörleri

ABSTRACT Endometriosis is described as the presence of endometrial glandular and stromal tissue outside the uterine cavity. It affects 10-15% of women of reproductive age. Dysmenorrhea, chronic pelvic pain and infertility symptoms are frequently seen in women with endometriosis. Endometriosis is an estrogen dependent disease. Estrogen has an important role in proliferation of cells in the endometriotic tissue. For this reason, medical treatment of endometriosis is mainly based on reducing intrinsic estrogen. Hormonal treatment with progestogens, GnRh-analogues have been used for this reason for a long time. Recently, alternative non-hormonal treatment modalities that decrease the intrinsic estrogen activity have emerged. Aromatase inhibitors can be used in order to decrease estrogen synthesis while estrogenic activity can be blocked using selective estrogen modulators that compete with estrogen at the receptor level. Other underlying pathologies in endometriosis are altered immune cell function and increase in the number of activated macrophage cells in the peritoneal tissue as a prominent characteristic feature of chronic inflammation. This alterations lead to secretion of local substances such as growth factors, cytokines that lead to cell proliferation and new vascularization. The drugs that inhibit vascular endothelial growth factors and cell proliferation are used in experimental studies for treatment of endometriosis. The purpose of this review, is to discuss the new medical non-hormonal treatment modalities and experimental drugs that are used in treatment of endometriosis.

Key Words: Pelvic pain; estrogens; aromatase inhibitors

doi: 10.5336/gynobstet.2014-41873

Copyright © 2016 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2016;26(3):160-7

Endometriyozis; endometriyum glandüler ve stromal dokusunun uterus dışında yerleşmesi olarak tanımlanır. Reprodüktif dönemdeki kadınların %10'unda görülür.¹ Dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı ve infertilite; endometriyozisin sık görülen semptomlarıdır.²

Östrojen, endometriyum dokusunun proliferasyonunda rol oynayan hormon olup, endometriyozis de östrojene bağımlı bir hastalıktır. Bu nedenle tedavi protokolünün amacı östrojen üretiminin azaltılmasına yöneliktir.³ Patofizyolojik olarak da peritoneal dokularda aktive olmuş makrofaj sayısındaki artış ve immün hücre fonksiyonlarındaki değişme, endometriyoziste görülen kronik inflamasyonun oluşmasının nedenidir. Bu değişim sonucunda büyüme faktörleri, sitokinler gibi çeşitli lokal maddeler salgılanmaktadır. Salgılanan bu lokal maddeler de, yeni vasküler yapıların oluşmasına ve hücrelerin proliferasyonuna neden olur.⁴ Endometriyotik dokularda vasküler yapıların oluşumunu ve hücrelerin çoğalmasını inhibe eden yeni ajanların endometriyozis tedavisinde kullanımı deneysel olarak araştırılmaktadır.⁵

Bu çalışmada, literatürde yayımlanmış endometriyozis tedavisinde kullanılan veya kullanılabilir hormonal olmayan yeni ilaçların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Aromataz enzimi, östrojen sentezini düzenleyen bir enzimdir; C19'un östrojene dönüşmesinde düzenleyici enzim olarak görev yapar.³ Endometriyozisin ilerlemesinde rol oynadığı düşünülen ve retrograd menstrüasyonla devamlı olarak pelvise taşınarak implante olan endometriyotik hücreler yüksek aromataz enzim aktivitesine sahiptir.⁶ Östrojen de, uterus dışına implante olmuş endometriyum dokusunun proliferasyonunda etkili şekilde görev alır.³ Endometriyozis, östrojene bağımlı olarak görülen bir patolojidir.⁵ Endometriyoziste, endometriyotik dokudaki aromataz enzim seviyesinin yüksek olması, lokal östrojen sentezinin artışından sorumludur.⁷ Lokal östrojen üretimi ve inflamasyondaki artış, aktif olan makrofajların fagositoz yeteneğini inhibe eder. Ektopik yerleşimli endomet-

riyum hücreleri makrofajlar tarafından fagositoza uğrayamadığından, endometriyotik hücrelerin yaşam süresi uzamaktadır.^{7,8} Endometriyotik dokularda aromataz enzimi ve östrojen düzeylerinde artış olması nedeni ile endometriyozis tedavisinde aromataz inhibitörleri kullanılır.³

Aromataz inhibitörlerinin endometriyozis tedavisinde kullanımı ile ilgili ilk araştırma, 1998 yılında yayımlanan Takayama ve ark.nın çalışmasıdır. Çalışmada, tekrarlayan şiddetli endometriyozis nedeni ile histerektomi ve bilateral salpingoo-öfektomi operasyonu yapılan ve operasyon sonrası dokuz ay boyunca oral yoldan anastrozol ile tedavi edilen 57 yaşındaki kadın hastanın, tedavi sonrası pelvik ağrısı ve endometriyozis lezyonunun anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, aromataz inhibitörlerinin endometriyozis tedavisinde etkili bir seçim olabileceği beyan edilmiştir.⁹

Ferrero ve ark.nın 2013 yılında yayımlanan çalışmasında, laparoskopik veya laparotomik olarak derin endometriyozisi eksize edilemeyen ve histopatolojik tanı almış, postoperatif ağrısı olan 35 premenopozal kadına günde 2,5 mg letrozol, 1000 mg kalsiyum, 880 IU vitamin D3 (calcit vitamini D3) verilmiştir. Bu hastaların 18'ine üç ayda bir intramusküler depo triptorelin (11,25 decapeptyl), 17'sine de oral norethisterone asetat (2,5 mg/gün primolut-nor), altı ay boyunca ilave olarak verilerek, dismenore, nonmenstrüel ağrı ve derin disparoninin şiddeti tedavi süresince vizüel analog skala (VAS) skorlaması ile değerlendirilmiştir. Her iki grupta da nonmenstrüel pelvik ağrı ve derin disparoninin azaldığı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı, ancak özellikle triptorelin grubunda ilaç komplikasyonlarının az olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Amsterdam ve ark., 2005 yılında tedaviye dirençli ve kronik pelvik ağrı şikâyeti olan premenopozdaki 15 hastaya anastrozol (1 mg/G) ile kombine oral kontraseptifi (etinil estradiol 20 µg, levonorgestrel 0,1 mg) kombine ederek altı ay uygulamışlardır. Pelvik ağrı her ay değerlendirildiğinde aylık tedavi sonrası olguların %93'ünde pelvik ağrı skorumda anlamlı olarak azalma olduğu bulunmuştur. Ancak altı aylık medikal tedavi sonrası hastaların şikâyetlerinin nüks ettiği bildirilmiştir.¹¹

Soysal ve ark.nın 2004 yılında yayımlanan çalışmasında; endometriyozis operasyonu sonrası 40 hastaya anastrozol 1 mg/gün ve dört haftada bir goserelin 3,6 mg depo subkütan (SC) uygulaması kombine edilmiş, diğer 40 hastaya ise yalnızca dört haftada bir depo goserelin 3.6 mg SC uygulanmıştır. Tedavi sonrası pelvik ağrı ve disparoninin nüks oranları ve nükslerin ortaya çıkma süreleri karşılaştırıldığında; anastrozol-goserelin kombinasyon tedavisi sonrası, sadece goserelin kullanımına göre nüksün daha geç görüldüğü (>24 ay' karşı 17 ay) ve tekrarlama oranının da daha az (%3,5'e karşı %35) olduğu gösterilmiştir.¹² Literatürdeki iki çalışmada, hastalara letrazol ile oral kontraseptif veya progesterin kombine edilerek altı aylık tedavi uygulanmış, kronik ağrı, disparoni ve dismenore şikâyetlerinde azalma meydana geldiği, ancak tedavi sonrası şikâyetlerin nüks ettiği bildirilmiştir.^{13,14}

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ

Endometriyotik dokularda normal endometriyum dokusuna göre 100 kat daha fazla östrojen reseptörü (ER-beta, ER-alfa) bulunur.¹⁵ ER-beta, ER-alfa oranının artması, progesteron reseptör (PR) B formunda azalmaya neden olur. Endometriyumda progesteron sinyalinin kaybolması, endometriyozis gelişmesine neden olan bir faktör olabilir ve progesteron direnci geliştiğinden, uzun süreli progesterin tedavisine yanıt oluşturmaz.¹⁶ Selektif östrojen reseptör modülatörler (SERM), farklı dokularda ER'ye bağlanarak agonist veya antagonist etki gösterirler. Endometriyum üzerinde antagonist etki yaparlar.¹⁷

Stratton ve ark. endometriyozis nedeni ile kronik pelvik ağrısı olan laparoskopik endometriyotik doku eksizyonu yapılan 92 hastanın 46'sına raloksifen uygulamışlardır. Erken dönemde raloksifen alan grubun pelvik ağrısında daha hızlı gerileme izlenirken, tedavi bittikten sonra raloksifen grubunda nüksün daha erken ortaya çıktığı görülmüştür.¹⁸

Altınbaş ve ark., sıçanlarda endometriyozis oluşturduktan 45 gün sonra laparotomi yaparak endometriyozis dokusunun hacmini ölçmüşler, daha

sonra bu sıçanları üç gruba ayırmışlardır. Kontrol grubuna sadece SC serum fizyolojik ile ikinci gruba anastrozol ile üçüncü gruba ise raloksifen ile sekiz haftalık tedavi uygulayarak sıçanlara ikinci laparotomi yapılmıştır. Anastrozol ve raloksifen tedavisi verilen gruplarda endometriyotik doku hacminde anlamlı düzeyde azalma olduğu saptanmıştır. Kontrol grubu ile ilaç kullanılan grupların endometriyotik dokuların glandüler ve stromal yapıları karşılaştırıldığında, ilaç kullanılan gruplarda glandüler doku (GD)'nun anlamlı düzeyde azaldığı, stromal doku (SD)'nun ise kontrol grubuna göre farklı olmadığı bulunmuştur. Raloksifen ve anastrozol kullanan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında, GD ve SD arasında anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.¹⁹ Navgi ve ark. çalışmalarında; endometriyozis oluşturulan sıçanlar, üç gruba ayırarak, bir gruba yalnızca bazedoksifen, diğer gruba bazedoksifen-konjuge östrojen (KE) kombine etmiş, üçüncü gruba da yalnızca KE vermişlerdir. Yalnızca bazedoksifen ve bazedoksifen-KE kombine tedavi uygulanan gruplarda endometriyotik doku büyüklüğünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı bildirilmiştir.²⁰ Kulak'ın çalışmasında da, endometriyozisli sıçanlara bazedoksifen uygulanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bazedoksifen kullanılan grupta, endometriyotik doku hacminin, ER alfa ve mRNA düzeylerinin istatistiksel olarak azaldığı bildirilmiştir.¹⁷

STATİNLER

Statinler, hem kolesterolün öncü maddesi olan mevolanatin oluşmasını engelleyerek kolesterol sentezini azaltır, hem de hücrelerin çoğalmalarını inhibe ederler. İn-vitro olarak ektopik endometriyal stromal hücrelerin çoğalmalarının baskılanmasının hangi mekanizma ile olduğu henüz bilinmemektedir.²¹ Esfandiari ve ark., in vitro çalışmalarında, levostatinin doza bağımlı olarak endometriyal hücrelerin çoğalmalarını ve anjiyogenezisi engellediğini bildirmişlerdir.²² Çakmak ve ark., simvastatin ile tedavi edilen endometriyozisli sıçanlarda monosit kemotaktik protein-1'in kontrol grubuna göre daha az düzeyde olduğunu bildirmişlerdir. Statinler, bu etkileri ile endometriyozisli dokularda antiinflamatuvar etki yapmaktadır.²³ Yıl-

maz ve ark. endometriyozis oluşturulan sıçanlarda atorvastatinin etkilerini araştırmış, atorvastatin ile tedavi edilen gruplarda endometriyozisin azaldığını saptamışlardır.²⁴ Şimsek ve ark., endometriyozis oluşturulan sıçanları üç gruba ayırarak; birinci gruba atorvastatin, ikinci gruba leuprolid ve üçüncü gruba sodyum klorür (NaCl) %0,9 vererek, tedavi sonrası serum yüksek sensitiviteli C-reaktif protein ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) düzeylerini incelemiştir. Atorvastatin kullanılan grupta her iki serum belirteci istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük iken, leuprolid ve NaCl %0,9 kullanılan grupların serum belirteçleri arasında fark olmadığı tespit edilmiştir. Leuprolid ve atorvastatin kullanılan gruplarda endometriyotik dokuda histopatolojik olarak azalma saptanmıştır.²⁵

ANTİANJİYOJENİK İLAÇLAR

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) 2 reseptörünü uyararak damarsal yapıların oluşmasında görev alır.²⁶ Deneysel olarak bazı antianjiyojenik ajanların endometriyozisli hayvanların tedavisinde başarılı sonuçların alınmasına rağmen şiddetli yan etkilerinin olması kullanımını engellemektedir.²⁷ Endometriyozis lezyonlarının tedavisinde, VEGF antikoru kullanımı; hücre proliferasyonunu, damar yoğunluğunu, peritoneal bölgede VEGF konsantrasyonunu azaltmakta ve apoptozis indeksinde artışa neden olmaktadır.²⁸

Stromal hücreden üretilmiş faktör-1 [stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)] endometriyotik lezyonlarda yeni damarların oluşumunda etkili rol oynamaktadır. Endometriyozis oluşturulan sıçanlarda, SDF-1'in bloke edilmesi sonucunda endometriyozisli dokularda yeni vasküler yapıların oluşmasında ve endometriyozis lezyonunun yaşam süresinde azalma olduğu bulunmuştur.²⁹ Rudzitis, endometriyozis oluşturulan sıçanlarda resveratrol kullanıldığında; peritoneal ve mezenterik endometriyotik dokularda yeni damarların oluşumunun engellendiğini bildirmiştir.³⁰ Yavuz ve ark., endometriyozisli sıçanlarda resveratrol kullandıkları çalışmada, resveratrol kullanılan grupta, kontrol grubuna göre endometriyotik doku hacminde, serum ve dokuda süperoksit dismutaz ve

glutatyon peroksidaz enzim düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma, malonil dialdehid düzeyinde ise istatistiksel olarak anlamlı artış saptamışlardır.³¹ Ricci, endometriyozis oluşturulan sıçanlarda resveratrol ve epigallocatekin-3 gallate (EGCG) kullanımı sonrası endometriyotik lezyonların hacimlerinde, hücre proliferasyonunda ve mikrovasküler yapıların yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı azalma, apoptoziste ise artma olduğunu bildirmiştir.³² EGCG, endometriyotik lezyonda, VEGF-C ve VEGF-2 reseptörü tirozin kinazın oluşumunu azaltarak mikrovasküler yapıların oluşumunu inhibe ederler.³³

Xanthohumol kanser önleyici kimyasal bir ajan olup, antiproliferatif, antiinflamatuvar ve anti-anjiyojenik özelliğe sahiptir. Sıçanlarda, geliştirilen peritoneal ve mezenterik endometriyozis olgularında xanthohumol uygulanması ile endometriyotik lezyonların gerilediği ve neovasküler yapılarda azalma olduğu izlenmiştir.³⁴

Rapamisin, transplantasyon sonrası organ rejeksiyonunu engelleyen, interlökin (IL) 2'yi inhibe eden bir bakteriyel makroliddir. Rapamisin aynı zamanda, VEGF üretimini ve VEGF'nin endotel hücresi üzerine etkisini azaltması sonucunda hücrelerin çoğalmasını önleyen bir antianjiyojenik ajandır. Bu özelliği nedeni ile tümör gelişimini ve metastazını engellemektedir. Endometriyozis oluşturulan hamsterlerle yapılan çalışmada, rapamisin kullanılan grupta kontrol grubuna göre endometriyotik lezyonlarda mikrovasküler yapıların ve yeni oluşmakta olan damarların yoğunluğunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır.³⁵ Atorvastatinin de, endometriyozisli sıçanlarda VEGF ve endometriyozis lezyon hacmini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir.²⁴

Östradiolun metaboliti olan 2-metoksiestradiol (2-ME) kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Becker ve ark., cerrahi olarak endometriyozis oluşturulan sıçanlarda 2-ME alan grupta endometriyozisin gerilediğini, doza ve kullanım süresine bağlı olarak regresyonun arttığını bildirmişlerdir.³⁶

Peritoneal endometriyozis oluşturulan sıçanlarda, endostatin kullanılan grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; mikrovasküler yapılarda

azalma olduğu, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde endometriyotik odakların gerilediği ve nekrotik lezyonun arttığı bulunmuştur.²³

Dopamin reseptör-2 agonistleri (Drd2-A) anti-anjiyojenik etkiye sahiptir. Hayvan deneylerinde Drd2-A, VEGFR-2 uyarıları inaktive ederek tümöral dokudaki patolojik damar oluşumunu inhibe eder.^{37,38} Kabergolinle yapılan deneysel çalışmada, kabergolinin anjiyogenezisi inhibe ederek endometriyozis lezyonlarının oluşmasını engellediği gösterilmiştir.^{39,40} Quinagolid, endotel hücrelerinde VEGF 2 reseptörü fosforilasyonunu azaltarak, damarların proliferasyonunu engellemektedir.⁴¹ Drd2-A kullanılarak gerçekleştirilen başarılı bir rektal endometriyozis tedavisi, Drd2-A'nın antianjiyojenik etkisinden kaynaklandığı hipotezini desteklemektedir.⁴²

Endometriyozis oluşturulan sıçanların endometriyotik lezyonları içine plazmid (vektör, taşıyıcı) ile endostatin geni enjekte edildiğinde, tedavi sonrası endometriyotik lezyonun hacminde ve serum VEGF düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır.⁴³ Endostatin, kollajen 18'in proteolitik parçası olup, endojen antianjiyojenik işlev görmektedir.⁴⁴

Anginex ve TNP 470 antianjiyojenik ajanlar olup, bu ajanların endometriyotik lezyonlarda gerileme ve mikrodamarsal yapıların yoğunluğunda azalma oluşturduğu hayvan deneylerinde gösterilmiştir.^{45,46} Zhang Y, yaptığı çalışmada endometriyozisli sıçanlara curcumin vermiş ve kontrol grubu ile karşılaştırmıştır. Curcumin kullanılan sıçanların endometriyozis dokusunda, mikrovasküler yapıların yoğunluğunda ve VEGF düzeyinde azalma olduğu saptanmıştır.⁴⁷

TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA

TNF- α , endometriyozisin patofizyolojisinde sorumlu proteinlerin üretimine neden olan transkript faktörlerin aktivasyonunu indükleyici inflamatuvar bir sitokindir. Spesifik TNF- α reseptör blokerleri veya genel anti-inflamatuvar ajanlar endometriyozisin oluşmasını engelleyebilir.⁴⁸

Etanersept, rekombinasyon yöntemiyle üretilen TNF reseptör-2'ye bağlanan bir proteindir. Etanersept reseptörün almaç (fragment crystalli-

zable, Fc) altyapısına bağlanarak, TNF aktivitesini baskılar. Bu özelliği nedeni ile romatoid artrit ve psöriatik artritte kullanılır.⁴⁹ Etanerseptin, sıçan ve baboonlar üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında endometriyozis dokusunun hacminde önemli derecede azalma sağladığı bildirilmiştir.^{50,51}

TNF- α ve IL-1beta gibi sitokinler, Nükleer Faktör (NF)-kappa B (κ B)'yi aktive ederler. NF- κ B, endometriyoziste immün ve inflamatuvar olayların oluşmasında görevli peptid yapıdaki proteinlerin oluşması için gerekli transkriptik faktörleri uyarır.⁵² NF- κ B inhibitörlerinin in vitro testlerde hücrelerin çoğalmasını, motilitesini, adezyonunu ve invazyonunu önemli şekilde azalttığı, apoptoziste ise artışa neden olduğu izlenmiştir.^{53,54}

KULLANILAN DİĞER İLAÇLAR

Barahay ve ark. endometromalarda aldıkları dokuları in vitro olarak "Müllerian Inhibiting Substance (MIS)" ile tedavi etmiş, MIS'nin, hücre büyümesini inhibe ettiğini, hücrelerin apoptozis ve otofagositozunu indüklediğini bildirmişlerdir.⁵⁵

Dolapçioğlu ve ark., endometriyozisli sıçanlarda, theranekron; medoksiprogesteron asetat (MPA); leuprolid kullanılan ve kontrol grubu olmak üzere dört grup oluşturmuşlardır. Theranekron kullanılan grupta endometriyotik doku hacminin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptanmıştır. Aynı çalışmada, theranekron, MPA ve leuprolid tedavisi bitirildikten sonra sıçanlara östrojen verilmiş ve nüks oranı araştırılmıştır. Theranekron alan grupta nüks oranının diğer çalışma gruplarına göre daha az olduğu bildirilmiştir.⁵⁶

Histon deasetilaz inhibitörleri (romidepsin, suberoilanolid hidroksumik asit) ER'de G-protein oluşumunu engelleyerek endometriyotik hücrelerin çoğalmasını azaltmaktadır.⁵⁷

Endometriyozisli sıçanlarda ulipristal kullanılan grup ile kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Ulipristal kullanılan grupta, endometriyotik lezyonlarda gerileme ve atrofi izlenmiştir.⁵⁸

İnterferon alfa (IFN- α) 2b endometriyotik sıçanlarda kullanılmış ve kontrol grubuna göre IFN kullanılan gruplarda endometriyotik lezyonlarda

istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir.⁵⁹

Atasiban kullanımı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; atasiban grubunda endometriyotik lezyonların anlamlı şekilde gerilediği izlenmiştir.⁶⁰

Kopaiba oil (Copaiferalangdorffii)'in endometriyotik sıçanlarda kullanımı sonucu endometriyotik dokularda gerilemeye yol açtığı bildirilmiştir.⁶¹

Sonuç olarak, semptomatik endometriyozis olgularında geleneksel medikal tedavinin yan etkileri ve tedavi sonrası semptomların nüks etmesi

yeni medikal tedavi seçeneklerinin araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Deneysel olarak değişik ajanların endometriyozisli hayvanların tedavisinde kullanılması, bu tedavilerin günlük hayatta insanlar üzerinde kullanılabilirliği ve olası yan etkileri, endometriyozise bağlı semptomlar ve nüksleri engellemedeki etkinliğini aydınlığa kavuşturmak için yeterli değildir ve bu konuda çok sayıda araştırmaya gerek vardır.

Endometriyozis tedavisinde hormonal olmayan yeni ilaçlar ve etki mekanizmaları Tablo 1'de gösterilmiştir.

TABLO 1: Endometriyozis tedavisinde hormonal olmayan yeni kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları.

	Etki mekanizması	İlaçların jenerik isimleri
Aromataz inhibitörleri	Östrojen sentezinde azalma	Anastrozol
	Östrojen sentezinde azalma	Letrazol
Selektif östrojen reseptör modülatörü	Östrojen ile reseptör düzeyinde yarış	Raloksifen
	Östrojen ile reseptör düzeyinde yarış	Bazekoksifen
Statinler	Endometriyal hücre proliferasyonu inhibitörleri	Levostatin
	Endometriyal hücre proliferasyonu inhibitörleri	Atorvastatin
Antianjiyojenikler	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	Atorvastatin
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	Ripamisin
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	2-metoksiestradiol
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	Endostatin
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	Dopamin resöptör-2 antagonistleri; (kabergolin, quinagolide)
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	Anginex
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	TPN 470
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	Resveratrol
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	Epigallocatekin-3 gallate
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	Xanthohumol
	VEGF salınımı veya etkisini azaltmak	Curcumin
Antioksidan	Mekanizması bilinmiyor	Melatonin
Tümör nekroz faktör-alfa reseptör blokerleri	Transkriptasyonu engelleyerek, hücre proliferasyonunu, motilitesini ve adezyonu engeller	Etanersept

VEGF: Vasküler endotelial büyüme faktörü.

KAYNAKLAR

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364(9447):1789-99.
2. Evans S, Moalem-Taylor G, Tracey DJ. Pain and endometriosis. *Pain* 2007;132(Suppl 1):22-5.
3. Notchich WB. The emerging use of aromatase inhibitor for endometriosis treatment. *Rewiev. Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:87.
4. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecol Obstet Invest* 2006;62(3):139-47.
5. Ngô C, Nicco C, Leconte M, Chéreau C, Weill B, Batteux F, et al. Antiproliferative effects of anastrozole, methotrexate, and 5-fluorouracil on endometriosis in vitro and in vivo. *Fertil Steril* 2010;94(5):1632-8.e1.
6. Maia H Jr, Haddad C, Casoy J. Correlation between aromatase expression in the eutopic endometrium of symptomatic patients and the presence of endometriosis. *Int J Womens Health* 2012;4:61-5.
7. Maia H Jr, Haddad C, Coelho G, Casoy J. Role of inflammation and aromatase expression in the eutopic endometrium and its relationship with the development of endometriosis. *Womens Health (Lond Engl)* 2012;8(6):647-58.
8. Maia H Jr, Casoy J, Correia T, Freitas LA, Pimentel K, Athayde C. The effect of oral contraceptives on aromatase expression in the eutopic endometrium of patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2008;24(3):123-8.
9. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertil Steril* 1998;69(4):709-13.
10. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V. Letrozol and norethisteron versus letrozol and triptorelin acetate in the treatment of endometriosis related pain symptoms: a randomized control trail. *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9:88.
11. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2005;84(2):300-4.
12. Soysal S, Soysal ME, Ozer S, Gul N, Gezgin T. The effects of post-surgical administration of goserelin plus anastrozole compared to goserelin alone in patients with severe endometriosis: a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2004;19(1):160-7.
13. Abushahin F, Goldman KN, Barbieri E, Milad M, Rademaker A, Bulun SE. Aromatase inhibition for refractory endometriosis-related chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 2011;96(4):939-42.
14. Remorgida V, Abbamonte HL, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and norethisterone acetate in rectovaginal endometriosis. *Fertil Steril* 2007;88(3):724-6.
15. Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, Dyson M, Xue Q, Attar E, et al. Role of estrogen receptor- β in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2012;30(1):39-45.
16. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, Xue Q, Attar E, Trukhacheva E, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med* 2010;28(1):36-43.
17. Kulak J Jr, Fischer C, Komm B, Taylor HS. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 2011;152(8):3226-32.
18. Stratton P, Sinaii N, Segars J, Koziol D, Wesley R, Zimmer C, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):88-96.
19. Altintas D, Kokcu A, Kandemir B, Tosun M, Cetinkaya MB. Comparison of the effects of raloxifene and anastrozole on experimental endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150(1):84-7.
20. Navgi H, Sakr S, Presti T, Krikun B, Komm B, Taylor HS. Treatment with bazedoxifene and conjugated eatrogens results in regression of endometriosis in a murine model. *Biol Reprod* 2014;90(6):121.
21. Piotrowski PC, Kwintkiewicz J, Rzepczynska U, Seval Y, Camak H, Arica A, et al. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol Reprod* 2006;75(1):107-11.
22. Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, Bielecki R, Gotlieb L, Ryan E, et al. Effect of a statin on an in vitro model endometriosis. *Fertil Steril* 2007;87(2):257-62.
23. Cakmak H, Basar M, Seval-Celik Y, Osteen KG, Duleba AJ, Taylor HS, et al. Statins inhibit monocyte chemotactic protein 1 expression in endometriosis. *Reprod Sci* 2012;19(6):572-9.
24. Yilmaz B, Ozat M, Kilic S, Gungor T, Aksoy Y, Lordlar N, et al. Atorvastatin causes regression of endometriotic implants in a rat model. *Reprod Biomed Online* 2010;20(2):291-9.
25. Simsek Y, Gul M, Yilmaz E, Ozerol IH, Ozerol E, Parlakpinar H. Atorvastatin exerts anti-nociceptive activity and decreases serum levels of high-sensitivity C-reactive protein and tumor necrosis factor- α in a rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(5):999-1006.
26. McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, Millican SA, Muller KH, Sharkey AM, et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids. *J Clin Invest* 1996;98(2):482-9.
27. Nap AW, Griffioen AW, Dunselman GA, Bouma-ter Steege JC, Thijssen VL, Evers JL, et al. Antiangiogenesis therapy for endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1089-95.
28. Hull ML, Charnock-Jones DS, Chan CL, Bruner-Tran KL, Osteen KG, Tom BD, et al. Antiangiogenic agents are effective inhibitors of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2889-99.
29. Varisi S, Edward AK, Thomas R, Childs T, Tayade C. Blocking of stromal cell-derived factor-1 reduces neoangiogenesis in human endometriosis in a mouse model. *Am J Reprod Immunol* 2013;70(5):386-97.
30. Rudzitis-Auth J, Menger MD, Laschke MW. Resvaretol ia a potent inhibitor of vascularization and cell proliferation in experimental endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28(5):1339-47.
31. Yavuz S, Aydin NE, Celik O, Yilmaz E, Ozerol E, Tanbek K. Resveratrol successfully treats experimental endometriosis through modulation of oxidative stress and lipid peroxidation. *J Cancer Res Ther* 2014;10(2):324-9.
32. Ricci AG, Olivares CN, Bilotas MA, Bastón JI, Singla JJ, Meresman GF, et al. Natural therapies assessment for the treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2013;28(1):178-88.
33. Xu H, Becker CM, Lui WT, Chu CY, Davis TN, Kung AL, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits angiogenesis and suppresses vascular endothelial growth factor C/vascular endothelial growth factor receptor-2 expression and signaling in experimental endometriosis in vivo. *Fertil Steril* 2011;96(4):1021-8.
34. Rudzitis-Auth J, Körbel C, Scheuer C, Menger MD, Laschke MW. Xanthohumol inhibits growth and vascularization of developing endometriotic lesions. *Hum Reprod* 2012;27(6):1735-44.
35. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, Holstein JH, Vollmar B, Menger MD. Rapamycin induces regression of endometriotic lesions by inhibiting neovascularization and cell proliferation. *Br J Pharmacol* 2006;149(2):137-44.
36. Becker CM, Rohwer N, Funakoshi T, Cramer T, Bernhardt W, Birsner A, et al. 2-methoxyestradiol inhibits hypoxia-inducible factor-1 α and suppresses growth of lesions in a mouse model of endometriosis. *Am J Pathol* 2008;172(2):534-44.

37. Basu S, Sarkar C, Chakroborty D, Nagy J, Mitra RB, Dasgupta PS, et al. Ablation of peripheral dopaminergic nerves stimulates malignant tumor growth by inducing vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64(16):5551-5.
38. Basu S, Nagy JA, Pal S, Vasile E, Eckelhoefer IA, Bliss VS. The neurotransmitter dopamine inhibits angiogenesis induced by vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2001;7(5):569-74.
39. Novella-Maestre E, Carda C, Noguera I, Ruiz-Sauri A, Garcia-Velasco JA, Simón C, et al. Dopamine agonist administration causes a reduction in endometrial implants through modulation of angiogenesis in experimentally induced endometriosis. *Hum Reprod* 2009;24(5):1025-35.
40. Delgado-Rosas F, Gómez R, Ferrero H, Gaytan F, Garcia-Velasco J, Simón C, et al. The effect of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction* 2011;142(5):745-55.
41. Gomez R, Gonzalez-Izquierdo M, Zimmermann RC, Novella-Maestre E, Alonso-Muriel I, Sanchez-Criado J, et al. Low-dose dopamine agonist administration blocks vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated vascular hyperpermeability without altering VEGF receptor 2-dependent luteal angiogenesis in a rat ovarian hyperstimulation model. *Endocrinology* 2006;147(11):5400-11.
42. Kurt M, Ibis M, Karaman K, Bostanci EB, Temucin T. Rectal endometriosis and prolactinoma. *Hum Reprod* 2010;25(6):1588-9.
43. Zhang TT, Fang XL, Gang J. Endostatin gene therapy for endometriosis in rats. *J Int Med Res* 2012;40(5):1840-9.
44. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane WS, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88(2):277-85.
45. Nap AW, Dunselman GA, Griffioen AW, Mayo KH, Evers JL, Groothuis PG. Angiostatic agents prevent the development of endometriosis-like lesions in the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril* 2005;83(3):793-5.
46. Becker CM, Wright RD, Satchi-Fainaro R, Funakoshi T, Folkman J, Kung AL, et al. novel noninvasive model of endometriosis for monitoring the efficacy of antiangiogenic therapy. *Am J Pathol* 2006;168(6):2074-84.
47. Zhang Y, Cao H, Hu YY, Wang H, Zhang CJ. Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis in ectopic endometrium of rats with experimental endometriosis. *Int J Mol Med* 2011;27(1):87-94.
48. Falconer H, Mwenda JM, Chai DC, Song XY, Cornillie FJ, Bergqvist A, et al. Effects of anti-TNF-mAb treatment on pregnancy in baboons with induced endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89(5 Suppl):1537-45.
49. Braun DP, Ding J, Dmowski WP. Peritoneal fluid-mediated enhancement of eutopic and ectopic endometrial cell proliferation is dependent on tumor necrosis factor-alpha in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78(4):727-32.
50. Zulfikaroglu E, Kılıc S, Islimye M, Aydin M, Zergeroglu S, Batioglu S. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy on endometriosis in an experimental rat mod. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(4):799-804.
51. 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;81 Suppl 1:775-9.
52. Huber AV, Saleh L, Prast J, Haslinger P, Knöfler M. Human chorionic gonadotrophin attenuates NF-kappaB activation and cytokine expression of endometriotic stromal cells. *Mol Hum Reprod* 2007;13(8):595-604.
53. Nasu K, Nishida M, Ueda T, Yuge A, Takai N, Narahara H. Application of the nuclear factor-kappaB inhibitor BAY 11-7085 for the treatment of endometriosis: an in vitro study. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(1):E16-23.
54. Kim JH, Yang YI, Lee KT, Park HJ, Choi JH. Costunolide induces apoptosis in human endometriotic cells through inhibition of the pro-survival Akt and nuclear factor kappa B signaling pathway. *Biol Pharm Bull* 2011;34(4):580-5.
55. Borahay MA, Lu F, Ozpolat B, Tekedereli I, Gurates B, Karipcin S, et al. Mullerian inhibiting substance suppresses proliferation and induces apoptosis and autophagy in endometriosis cells in vitro. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:361489.
56. Dolapcioglu K, Dogruer G, Ozsoy S, Ergun Y, Ciftci S, Soyul Karapinar O, et al. Thera-nekron for treatment of endometriosis in a rat model compared with medroxyprogesterone acetate and leuprolide acetate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(1):206-10.
57. Imesch P, Samartzis EP, Dedes KJ, Fink D, Fedier A. Histone deacetylase inhibitors down-regulate G-protein-coupled estrogen receptor and the GPER-antagonist G-15 inhibits proliferation in endometriotic cells. *Fertil Steril* 2013;100(3):770-6.
58. Huniadi CA, Pop OL, Antal TA, Stamatian F. The effects of ulipristal on Bax/Bcl-2, cytochrome c, Ki-67 and cyclooxygenase-2 expression in a rat model with surgically induced endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169(2):360-5.
59. Ingelmo JM, Quereda F, Acién P. Effect of human interferon-alpha-2b on experimental endometriosis in rats: comparison between short and long series of treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167(2):190-3.
60. Simsek Y, Celik O, Karaer A, Gul M, Yılmaz E, Koc O, et al. Therapeutic efficiency of Atosiban, an oxytocin receptor blocking agent in the treatment of experimental endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(3):777-83.
61. Nogueira Neto J, Lindoso MJ, Coelho LF, Carvalho RA, Rodrigues TG, Araújo AG, et al. Changes in the volume and histology of endometriosis foci in rats treated with copaiba oil (Copaifera langsdorffii). *Acta Cir Bras* 2011;26 Suppl 2:20-4.