

Bölüm 49

ENDOMETRİOZİSİ HEDEF ALAN YENİ TEDAVİLER

Uzm. Dr. Senem A. DÜZ
Uzm. Dr. Deniz BALSAK
Prof. Dr. Önder ÇELİK

Endometriozisin medikal tedavisinde arzu edilen tedavi sonuçlarına ulaşabilmek için bu hastalığı moleküler düzeyde tanımak, odakların invazyon ve büyüme basamaklarını ayrıntılarıyla öğrenip bunlara yönelik tedavi seçeneklerini araştırmak gerekir. Forkhead box N1 (Foxn1) geninde mutasyon yapılarak elde edilen immün sistemleri baskılanmış atimik tüysüz farelerin bu tür çalışmalar için kullanılması önemlidir. Özellikle anjiogenezis blokerleri, statinler ve kök hücre uygulamalarının endometriozisin medikal tedavisinde rutine girebilmesi için klinik ve deneysel bilimsel çalışma protokollerinin standardize edilmesi ve özgün protokollerin kullanılması gerekmektedir. Yeni çalışma modelleri ve yeni tedavi önerilerini kaleme alan bu yazı "Hugh S. Taylor, et al; Novel Therapies Targeting Endometriosis, Reproductive Sciences 2011;18(9):814-823'de yayınlanan derlemesinin çevirisidir. **Editorial**

Giriş

Endometriozis, endometrial dokunun uterus dışındaki dokularda varlığı ile karakterize jinekolojik bir hastalıktır (1). Bu hastalık reproduktif çağıdaki kadınların ortalama %10'unu ve infertil kadınların %20-50'sini etkiler (2,3). Hastalığın sıklığına ve yaşam kalitesi üzerine olan etkisine rağmen patogenezi hala net değildir (4). Endometrial lezyonlar primer olarak pelvik periton ve overlerde olsa da perikard, plevra, akciğer parankimi ve hatta beyinde de bulunabilir (5). İmplantlar, pelvik adezyon,

ağrı, halsizlik, barsak hastalıkları, ağır ve bazen medikal ve cerrahi tedaviye cevap vermeyen infertiliteye sebep olabilir (5). Bu hastalık sadece maliyet açısından değil fiziksel ve psikolojik açılarından da kötüdür.

Hastalığın etyolojisinde retrograd menstrüasyon, çöломik metaplazi veya her ikisi düşünülmektedir (1,4,5). Ayrıca karışık genetik, anatomik, çevresel ve immünojenetik faktörler de rol alır (6-9). Endometriozis ilişkili kronik inflamatuvar sürecin nedeni makrofaj infiltrasyonu ve sitokin ekspresyonudur (9-12). Endometriotik implantın implantasyonu için lokal peritoneal çevrenin ekstrasellüler matriksteki proteinazlar ile yeniden şekillenmesi gerekmektedir (13-15). Matriks metalloproteinazlar bu doku yeniden şekillenmesinde dominant rol alır. Endometriotik lezyonlarda artmış MMP-1, 3 ve 7 ekspresyonu vardır. MMP'lerin benzer ekspresyonu babun modelinde de gösterilmiştir (18).

Kök hücreler de endometriozise neden olabilir ve bu akciğer ve üreter gibi peritoneal kavite dışındaki endometriozisi kısmen açıklar (19,20). Yeni fonksiyonel analizlerle insan endometrial kök/progenitör hücreler izole ve karakterize edilmeye çalışılmaktadır (21). Aslında deneysel olarak endometrial kök/progenitör hücrelerin endometriozis gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir (21). Daha etkili ve daha az yan etkileri olan endometriozis tedavi alternatiflerine toplumsal sağlık açısından major bir ihtiyaç vardır. Örneğin östrojen endometriotik hücreler için güçlü bir mitojendir. GnRH

Kaynaklar

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(9447): 1789-1799.
2. Taylor RN, Lebovic DI, Mueller MD. Angiogenic factors in endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002;955: 89-100; discussion 118, 396-406.
3. Krikun G, Lockwood CJ, Paidas MJ. Tissue factor and the endometrium: from physiology to pathology. *Thromb Res*. 2009; 124(4):393-396.
4. Sharpe-Timms KL, Young SL. Understanding endometriosis is the key to successful therapeutic management. *Fertil Steril*. 2004;81(5):1201-1203.
5. Rogers PA, D'Hooghe TM, Fazleabas A, et al. Priorities for endometriosis research: recommendations from an international consensus work-shop. *Reprod Sci*. 2009;16(4):335-346.
6. Schindler AE. Pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis. *Minerva Ginecol*. 2004;56(5):419-435.
7. Taylor RN, Lundeen SG, Giudice LC. Emerging role of genomics in endometriosis research. *Fertil Steril*. 2002;78(4):694-698.
8. Wenzl R, Kiesel L, Huber JC, Wieser F. Endometriosis: a genetic disease. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(12):961-972.
9. Kyama CM, Debrock S, Mwenda JM, D'Hooghe TM. Potential involvement of the immune system in the development of endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:123.
10. Chegini N. Peritoneal molecular environment, adhesion formation and clinical implication. *Front Biosci*. 2002;7:e91-e115.
11. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction*. 2002;123(2):217-226.
12. Lin YJ, Lai MD, Lei HY, Wing LY. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology*. 2006;147(3):1278-1286.
13. Barcz E, Rozewska ES, Kaminski P, Demkow U, Bobrowska K, Marianowski L. Angiogenic activity and IL-8 concentrations in peritoneal fluid and sera in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;79(3):229-235.
14. Drenkhahn M, Gescher DM, Wolber EM, Meyhoefer-Malik A, Malik E. Expression of angiopoietin 1 and 2 in ectopic endometrium on the chicken chorioallantoic membrane. *Fertil Steril*. 2004;81(suppl 1):869-875.
15. Ferrero S, Ragni N, Remorgida V. Antiangiogenic therapies in endometriosis. *Br J Pharmacol*. 2006;149(2):133-135.
16. Osteen KG, Yeaman GR, Bruner-Tran KL. Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2003;21(2): 155-164.
17. Osteen KG, Bruner-Tran KL, Ong D, Eisenberg E. Paracrine mediators of endometrial matrix metalloproteinase expression: potential targets for progestin-based treatment of endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002;955: 139-146; discussion 157-138, 396-406.
18. Fazleabas AT, Brudney A, Gurates B, Chai D, Bulun S. A modified baboon model for endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2002;955:308-317; discussion 340-302, 396-406.
19. Augoulea A, Lambrinoudaki I, Christodoulakos G. Thoracic endometriosis syndrome. *Respiration*. 2008;75 (1):113-119.
20. Ludwig M, Bauer O, Wiedemann GJ, Diedrich K. Ureteric and pulmonary endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2001;265(3):158-161.
21. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1127:106-115.
22. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, et al. Estrogen receptor-beta, estrogen receptor-alpha, and progesterone resistance in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2010;28(1):36-43.
23. Simsa P, Mihalyi A, Kyama CM, Mwenda JM, Fulop V, D'Hooghe TM. Selective estrogen-receptor modulators and aromatase inhibitors: promising new medical therapies for endometriosis? *Womens Health (Lond Engl)*. 2007;3(5):617-628.
24. Bruner KL, Matrisian LM, Rodgers WH, Gorstein F, Osteen KG. Suppression of matrix metalloproteinases inhibits establishment of ectopic lesions by human endometrium in nude mice. *J Clin Invest*. 1997;99(12):2851-2857.
25. Krikun G, Hu Z, Osteen K, et al. The immunoconjugate "icon" targets aberrantly expressed endothelial tissue factor causing regression of endometriosis. *Am J Pathol*. 2010;176(2):1050-1056.
26. Zama NM, Dodson MG, Stephens LC, Buttram VC Jr, Besch PK, Kaufman RH. Transplantation of normal and ectopic human endometrial tissue into athymic nude mice. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;149(6):591-597.
27. Bergqvist A, Jeppsson S, Kullander S, Ljungberg O. Human uterine endometrium and endometriotic tissue transplanted into nude mice. Morphologic effects of various steroid hormones. *Am J Pathol*. 1985;121(2):337-341.
28. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J. Early-stage endometriosis: adhesion and growth of human menstrual endometrium in nude mice. *Fertil Steril*. 2000;74(2):306-312.

29. 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;91(4):1554-1560.
30. Bruner-Tran KL, Eisenberg E, Yeaman GR, Anderson TA, McBean J, Osteen KG. Steroid and cytokine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis and the establishment of experimental endometriosis in nude mice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(10):4782-4791.
31. Olive DL. Role of progesterone antagonists and new selective progesterone receptor modulators in reproductive health. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57(11 suppl 4):S55-S63.
32. Hemmings R, Rivard M, Olive DL, et al. Evaluation of risk factors associated with endometriosis. *Fertil Steril.* 2004;81(6): 1513-1521.
33. Bruner-Tran KL, ME M, Osteen KG. Chimeric Models of Experimental Endometriosis (in press) Giudice, LC (editor). 2010.
34. Hammond MG, Oh ST, Anners J, Surrey ES, Halme J. The effect of growth factors on the proliferation of human endometrial stromal cells in culture. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(4): 1131-1136; discussion 1136-1138.
35. 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;20(4):936-941.
36. Peng J, Sengupta S, Jordan VC. Potential of selective estrogen receptor modulators as treatments and preventives of breast cancer. *Anticancer Agents Med Chem.* 2009;9(5): 481-499.
37. Stygar D, Muravitskaya N, Eriksson B, Eriksson H, Sahlin L. Effects of SERM (selective estrogen receptor modulator) treatment on growth and proliferation in the rat uterus. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:40.
38. Stratton P, Sinaii N, Segars J, et al. Return of chronic pelvic pain from endometriosis after raloxifene treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):88-96.
39. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril.* 2009;92(3):1018-1024.
40. Peano BJ, Crabtree JS, Komm BS, Winneker RC, Harris HA, Effects of various selective estrogen receptor modulators with or without conjugated estrogens on mouse mammary gland. *Endocrinology.* 2009;150(4):1897-1903.
41. Vercellini P, De Giorgi O, Oldani S, Cortesi I, Panazza S, Crosignani PG. Depot medroxyprogesterone acetate versus an oral contraceptive combined with very-low-dose danazol for long-term treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(2):396-401.
42. Yap C, Furness S, Farquhar C. Pre and post operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;3:CD003678. 42 ile 102 arasındaki kaynaklar kitabın öngörülen kaynak ve sayfa sayılarını geçtiği için burada yer verilmemiştir. Gerek duyulduğunda ana makeleden ulaşılabilir.
43. Mathur SP. Autoimmunity in endometriosis: relevance to infertility. *Am J Reprod Immunol.* 2000;44(2):89-95.