

Bölüm 51

ENDOMETRİOZİS ETYOLOJİSİNİ ARAŞTIRMADA İN-VİTRO ÇALIŞMA MODELLERİ

Yrd. Doç. Dr. Tufan ÖGE

ÜNİTE 5

Tekrarlayan laparoskopik girişimler yapmadan endometriozisin progresyonunu izlemek mümkün değildir. Ancak etik nedenler insanlar üzerinde bu dizaynda bir çalışma yapmayı sınırlamaktadır. Bu nedenle hastalığın etiyojisini araştırmak ve patofizyolojisini değerlendirmede in-vitro çalışma modelleri ön plana çıkmaktadır. Tavuk Koryoallantoik Membran modeli endometriyal hücrelerin invazyonu ve angiogenezi çalışmak için uygun bir modeldir. Amniyotik membran modeli ile endometriyotik hücrelerin adezyon ilişkisi değerlendirilebilir. İnsan monolayer hücre kültürü ile endometriyal hücrelerin sağlam peritoneal mezotelyuma bağlanabilme özelliği çalışılabilir. Endometriyotik lezyonun multisellüler bir olay olduğu düşünülürse hücrelerin proliferasyon, migrasyon ve hatta apoptoziste uyum içinde hareket etmesi gerekliliğini doğrulamaktadır. Bu koordinasyonu daha iyi göstermek adına 3 boyutlu modeller kullanılmaya başlanmıştır. **Editorial**

Giriş

Endometriozis, endometrial gland ve stromasının uterus dışında yerleşim göstermesiyle karakterize olan bir hastalıktır. Bu durum asemptomatik olabileceği gibi pelvik ağrı, dismenore, ve/veya infertilite ile kendini belli edebilir ve reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %10'unu etkiler (1). Hastalığın gelişimi ile ilgili bilgiler çok net olmamakla birlikte günümüzde tedavi metodları semptomların

giderilmesi üzerine odaklanmıştır. Bunu yanında endometriyotik odakları yok edecek, rekürrensleri engelleyecek ve fertilitiyi olumsuz etkilemeyecek yeni tedavi modalitelerinin gelişimine ihtiyaç vardır. Endometriozis etiyojisinde en çok kabul gören teorilerden biri 1927 yılında Sampson tarafından ortaya atılmıştır (2). Buna göre menstrüasyon sırasında transtubal regürjitasyon ile endometrial hücreler peritoneal kaviteye dağılıp implante olması sonucu endometriozis oluşmaktadır. Fakat Halme ve arkadaşları reproduktif yaş grubundaki hemen hemen tüm kadınlarda retrograt menstrüasyon olabileceğini ancak endometriozis oluşabilmesi için ek birtakım faktörlerin gerektiği düşüncesini ortaya koymuştur (3).

Bu bilgiler ışığında hastalığın patofizyolojisini anlamak için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Örneğin endometriozis saptanan hastalar benzer semptomları olan ancak endometriozis saptanmayan hastalarla (pozitif kontrol) ve endometriozis saptanmayan semptomsuz kadınlar (negatif kontrol) karşılaştırılarak çalışmalar dizayn edilmelidir. Ancak etik nedenler insanlar üzerinde bu dizaynda bir çalışma yapmayı sınırlamaktadır. Ayrıca tekrarlayan laparoskopiler yapmadan hastalığın progresyonunu izlemek mümkün değildir. Bu nedenlerle hastalığın etiyojisini araştırmak ve patofizyolojisini değerlendirmede invitro çalışma modelleri ön plana çıkmaktadır.

lerin kullanımı yeni tedavilerin gelişimine olanak vermektedir. Bunlar içinde iki boyutlu invazyon modelleri ile hücre bağlanmasını inceleyen modeller özel hücre tiplerini ve hücre-hücre etkileşimlerini içeren mekanizmaların içeriğini anlamayı sağlamaktadır. Üç boyutlu modeller ise kontakt inhibisyon, anjiyogenez hücrelerin polarizasyonu gibi olayların da dahil olduğu hücre-hücre etkileşimini daha gerçekçi biçimde inceleme olanağı vermektedir. Böylece endometriyotik lezyonların gelişim mekanizmalarını aydınlayabilecek ve terapötik açıdan ilerleme potansiyeli doğacaktır.

Kaynaklar

1. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *ObstetGynecolClin North Am.* 1997 Jun;24(2):235-58.
2. Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol.*1927;3(2):93-110.43.
3. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64(2):151-4.
4. Gabrielli MG, Accili D. The chick chorioallantoic membrane: a model of molecular, structural, and functional adaptation to transepithelial ion transport and barrier function during embryonic development. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:940741.
5. Griffith JS, Rodgers AK, Schenken RS. Reviews: in vitro models to study the pathogenesis of endometriosis. *Reprod Sci.* 2010 Jan;17(1):5-12.
6. Giannopoulou E, Katsoris P, Hatziaepostolou M, et al. X-rays modulate extracellular matrix in vivo. *Int J Cancer.* 2001;94(5):690-698.
7. 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):793-795.
8. Maas JW, Groothuis PG, Dunselman GA, de Goeij AF, Struijker-Boudier HA, Evers JL. Development of endometriosis-like lesions after transplantation of human endometrial fragments onto the chick embryo chorioallantoic membrane. *Hum Reprod.* 2001;16(4):627-631.
9. 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):793-795.
10. van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, Erkens HW, Evers JL. Endometrial cell adhesion in an in vitro model using intact amniotic membranes. *Fertil Steril.* 1996;65(1): 76-80.
11. van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, Erkens HW, Evers JL. Amniotic membrane as an in vitro model for endometrium-extracellular matrix interactions. *Gynecol Obstet Invest.*1998;45(1):7-11.
12. Witz CA, Montoya IA, Schenken RS. Whole explants of peritoneum and endometrium: a novel model of the early endometriosis lesion. *Fertil Steril.* 1999;71(1):56-60.

13. Groothuis P, Koks CA, de Goeij AF, Dunselman GA, Arends JW, Evers JL. Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro. *Fertil Steril*. 1999;71(6):1119-1124.
14. Witz CA, Thomas MR, Montoya-Rodriguez IA, Nair AS, Centonze VE, Schenken RS. Short-term culture of peritoneum explants confirms attachment of endometrium to intact peritoneal mesothelium. *Fertil Steril*. 2001;75(2):385-390.
15. Lucidi RS, Witz CA, Chrisco M, Binkley PA, Shain SA, Schenken RS. A novel in vitro model of the early endometriotic lesion demonstrates that attachment of endometrial cells to mesothelial cells is dependent on the source of endometrial cells. *Fertil Steril*. 2005;84(1):16-21.
16. Griffith JS, Liu YG, Tekmal RR, Binkley PA, Holden AE, Schenken RS. Menstrual endometrial cells from women with endometriosis demonstrate increased adherence to peritoneal cells and increased expression of CD44 splice variants. *Fertil Steril*. 2010 Apr;93(6):1745-9.
17. Hassa H, Tanir HM, Tekin B, Kirilmaz SD, Sahin-Mutlu F. Cytokine and immune cell levels in peritoneal fluid and peripheral blood of women with early- and late-staged endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;279(6):891-5.
18. Debrock S, De Strooper B, Vander Perre S, Hill JA, D'Hooghe TM. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 do not promote adhesion of human endometrial epithelial cells to mesothelial cells in a quantitative in vitro model. *Hum Reprod*. 2006;21(3):605-609.
19. Sillem M, Prifti S, Monga B, Arslan T, Runnebaum B. Integrin-mediated adhesion of uterine endometrial cells from endometriosis patients to extracellular matrix proteins is enhanced by tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-1 (IL-1). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 87(2):123-127.
20. Bouhadir KH, Mooney DJ. In vitro and in vivo models for the reconstruction of intercellular signaling. *Ann N Y Acad Sci*. 1998;842:188-194.
21. O'Brien LE, Zegers MM, Mostov KE. Opinion: building epithelial architecture: insights from three-dimensional culture models. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(7):531-537.
22. Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, et al. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertil Steril*. 2007;87(2): 257-262.
23. Fasciani A, Bocci G, Xu J, et al. Three-dimensional in vitro culture of endometrial explants mimics the early stages of endometriosis. *Fertil Steril*. 2003;80(5):1137-1143.
24. Esfandiari N, Khazaei M, Ai J, et al. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertil Steril*. 2007;87(2): 257-262.