



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**RAT MODELİNDE METFORMİN VE LETROZOLÜN
ENDOMETRİOZİS ODAKLARINA ETKİSİ VE BU İKİ
TEDAVİ MODALİTELERİNİN SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökarp ÖNER

KAYSERİ - 2011



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**RAT MODELİNDE METFORMİN VE LETROZOLÜN
ENDOMETRİOZİS ODAKLARINA ETKİSİ VE BU İKİ
TEDAVİ MODALİTELERİNİN SONUÇLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bülent ÖZÇELİK

Dr. Gökarp ÖNER

KAYSERİ - 2011

TEŞEKKÜR

Beni bu araştırmaya yönlendiren, çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyip büyük emek veren, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bülent Özçelik'e en içten dileklerimle teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen her koşulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen değerli hocalarıma şükranlarımı sunuyorum. Ayrıca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, servis hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli aileme ve tezimin hazırlanması esnasında bana gösterdiği sabır ve destekten dolayı sevgili eşime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR	i
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	iii
KISALTMALAR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	35
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	50
7. KAYNAKLAR	51

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Endometrioziste ASRM sınıflandırması	16
Tablo 2: Tedavi sonuçlarının ve çalışma gruplarının kıyaslanması	38
Tablo 3: Tedavi grupları ile control grupları arasındaki endometrial kalınlık ve folikül sayılarının hesaplanması	39
Şekil 1: Endometriotik implantların makroskopik görünimleri	40
Şekil 2: Endometriotik odakların histopatolojik değerlendirilmesi ve histopatolojik skorlaması.....	41

KISALTMALAR

AFS	: Amerika fertilite cemiyeti
AI	: Aromataz inhibitörleri
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti
E2	: Östrodiol
FSH	: Folikül stimulan hormon
GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
HSG	: Histerosalpingografi
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IUI	: İntrauterin inseminasyon
IVF	: İnvitro fertilizasyon
LH	: Lüteinizan hormon
LUF	: Luteinize unrüptüre folikül
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
OHSS	: Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
Oİ	: Ovulasyon indüksiyonu
PKOS	: Polikistik over sendromu
PRL	: Prolaktin
T	: Testesteron
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

Amaç: Metformin ve letrozolün deneysel olarak rat modelinde oluşturulan endometriosis üzerine etkilerini araştırmak.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışma, Mayıs 2009- Temmuz 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hakan Cetinsaya Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezinde yürütüldü. Endometriosis hayvan modelinde, endometriotik implantlar cerrahi olarak oluşturuldu ve 38 rat rastgele olarak dört gruba ayrıldı. Grup 1'e (kontrol grubu, 8 rat) herhangi bir tedavi verilmedi. Grup 2'ye (metformin grup, 10 rat) günlük 100 mg/kg oral metformin verildi. Grup 3'e (metformin grup, 10 rat) günlük 200 mg/kg metformin verildi. Grup 4'e (letrozol grup, 10 rat) günlük 0.1 mg/kg letrozol verildi. Tüm ratlar 4 hafta tedavi aldıktan sonra öldürülüp implantların boyutu ve adezyon skorlaması yapıldı. Endometriotik odaklardaki implantların histopatolojik skorlaması patoloji Anabim Dalı tarafından yapıldı.

Bulgular: Tedavi öncesi tüm gruplarda ortalama endometriotik implant alanları benzerdi. Kontrol grubundaki alanlar gerilemez iken tüm tedavi gruplarındaki alanlar anlamlı olarak geriledi (sırasıyla; 44.50 ± 23.37 , 5.90 ± 2.37 , 4.30 ± 1.33 , 6.90 ± 3.72 mm²; P<0.05). Bu etki tüm tedavi grupları arasında karşılaştırılabilirdi. Endometriosisin histopatolojik değerlendirmesine göre implantların histopatolojik skoru en az günlük 100 mg/kg metformin tedavisi sonrası gözlemlendi. Ek olarak metformin adezyonların şiddetini azalttı.

Sonuç: Metformin ve letrozol, endometriotik odakların istatistiksel olarak anlamlı gerilemesine neden olmaktadır. Metforminin endometriotik dokulara etkisi en az letrozol kadar anlamlıdır.

Anahtar kelimeler: metformin; aromataz inhibitörü; endometriozis; rat modeli.

ABSTRACT

Objective: To investigate the effects of metformin and letrozole on experimentally induced endometriosis in a rat model.

Materials and Methods: This study was conducted in Hakan Cetinsaya Clinical and Experimental Research Center of Erciyes University, Medical Faculty. Endometriotic implants were surgically formed in an endometriosis animal model, and 38 rats were randomly divided into four groups. Group 1 (control group, 8 rats) was given no medication. Group 2 (metformin group, 10 rats) was given 100 mg/kg/day of oral metformin. Group 3 (metformin group, 10 rats) was given 200 mg/kg/day of oral metformin. Group 4 (letrozole group, 10 rats) was given 0.1 mg/kg/day of oral letrozole. All rats continued to receive the treatment for 4 weeks and then were sacrificed to assess the size of implants and scores of adhesions. The histopathologic scores of implants in excised endometriotic foci were examined by a pathologist.

Results: The mean surface area of endometriotic implants was similar in all groups before the treatment. Although the area was not reduced in controls, it was found to be significantly reduced in all treatment groups (44.50 ± 23.37 , 5.90 ± 2.37 , 4.30 ± 1.33 , 6.90 ± 3.72 mm², respectively; $P < 0.05$). The effect was comparable between the treatment groups. The histopathologic assessment revealed that the histopathologic score of implants was lowest after the 100 mg/kg/day metformin treatment. Additionally, metformin reduced the severity of adhesions.

Conclusions: Metformin and letrozole caused a statistically significant regression of endometriotic implants. The effects of metformin on endometriotic tissue were at least comparable to letrozole.

Key words: metformin; aromatase inhibitor; endometriosis; rat model.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriosis, ilk kez 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanan, endometrial bez ve stromanın uterin kavite dışında fonksiyon gördüğü, klinik ve patolojik bir olaydır (1). Günümüzdeki tanımı ile endometriozis, pelvik ağrı ve infertilite ile seyreden, estrogen bağımlı, benign, kronik bir hastalıktır.

Periton ve over yerleşimli endometriyoziste, hemorajik lezyonlar, fibrozis, adezyonlar ve endometriyomaların oluşumuna yol açan kronik kanamalar yer almaktadır. Endometriyoziste değişmiş immün hücre cevabı, inflamasyon, neoanjiyogenez, over ve uterusda fonksiyon bozukluğu görülmektedir. Endometriyozis, sadece ektopik implantlarla sınırlı olmayıp, tüm reproduktif sistemi etkileyen karmaşık bir patolojiyi içermektedir (2). Semptomlar, siklik kanamaların çevre dokularda meydana getirdiği inflamasyon, skar ve adezyonlar sonucu ortaya çıkar. Lezyonlar, aktif ya da inaktif olabilir, renksiz ya da beyaz, kırmızı, mavi- siyah pigmentli olarak izlenebilir. Semptom ve bulgular; ağrılı adet görme (dismenore), adet dönemleri dışındaki pelvik ağrı, ağrılı koit (disparanü), idrar yaparken ağrı (dizüri), ağrılı barsak hareketleri (diskezia) olarak sıralanabilir.

Klasik endometriosis semptomları olarak bilinen dismenore (insidans: %60-80), pelvik ağrı (%30-50), disparoni (%25-40), adet düzensizlikleri (%10-20), siklik dizüri / hematüri, diskezia (< %1-2) dışında tanıya yönelik, uterosakral nodülerite, jinekolojik muayenede uterosakral bölgede ağrı, obstrükte douglas, fikse uterus gibi fizik muayene bulguları mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmalarda; fizik muayenede uterosakral nodülerite dışında endometriosis-infertilite ilişkisinde klinik değerlendirmenin güvenilir olmadığı ortaya konulmuştur (3). Endometriozis tanısında

altın standart olan yöntem laparaskopi ile lezyonların izlenmesi ve o lezyonlardan örnek alınmasıdır (4).

Patogeneziine yönelik çalışmalar sıklıkla anatomik, hormonal, immunolojik ve genetik faktörlere odaklanmıştır (5, 6, 7). Endometriosis östrojen bağımlı bir hastalıktır. Steroidlerin östrojene dönüşümünü sağlayan anahtar enzim olan aromataz endometriosis odaklarında da gösterilmiştir (8). Ayrıca artmış aromataz ekspresyonu ve enflamatuvar çevre hastalığın ilerlemesini uyarmaktadır. Bundan dolayı medikal tedaviler östrojenik ve enflamatuvar durumu azaltmaya yöneliktir.

Endometriosis, infertilite veya pelvik ağrının bir parçası gibi kaydedildiği ve tanı koyabilmek için cerrahi gerektiği için prevalansı halen kesinlik kazanmamıştır. Günümüzde üreme çağındaki kadınların %3-10'da, infertil olguların %25-35'de bulunduğu tahmin edilmektedir (9). Ayrıca endometriyozis prevalansı, tüp ligasyonu uygulanan hastalarda %2-18, infertil hastalarda %5-50, pelvik ağrı nedeniyle hastaneye yatan hastalarda %5-21 ve şiddetli dismenore ya da pelvik ağrı şikâyeti olan adölesanlarda %50 olarak bildirilmektedir. Endometriosisli olguların % 30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşmaktadır (10).

Endometriozisin fekunditeyi gerçekten etkileyip etkilemediği ve eğer etkiliyor ise bunu hangi mekanizmalarla yaptığı henüz netliğe kavuşmamıştır. Son yıllarda elde edilen bulgular göstermektedir ki endometriozis ile ilişkili infertilitede esas olarak beş faktörün rolü vardır. Bunlar anatomik bozukluklar, bozulmuş folikülogenez, azalmış fertilizasyon, immünolojik faktörler ve implantasyon defektleridir (11).

Endometriyoziste normal reproduktif fizyolojinin tüm evrelerinde değişiklikler mevcuttur. Hastalarda düşük implantasyon kapasitesi ve gebelik oranları izlenmektedir. Endometriyoziste foliküllerin mikroçevresi ve oosit kalitesinde bozukluklara bağlı embriyo kalitesinde değişiklikler meydana gelmekte ve embriyolarda düşük implantasyon kapasitesine yol açmaktadır (12).

Endometriozis tedavisinde temel amaç, semptomların kontrolü ve hastalığın ilerlemesinin durdurulması ve fertilitenin korunmasıdır. Endometriyozise bağlı önerilen tedavi yaklaşımları şöyle sıralanmaktadır; 1- Medikal Tedavi 2- Cerrahi (Ablasyon-rezeksiyon), 3- Kombine (Medikal + Cerrahi). Medikal tedaviler arasında; 1- Non-Steroid anti-enflamatuvar ilaçlar ve oral kontraseptifler, 2- Progestinler, 3- Siproteron

asetat, 4- Danazol, 5- Gonadotropin-salgılayıcı hormon agonistleri, 6- Aromataz İnhibitörleri.

Endometriozisin uzun yıllardır etyolojisi ve tedavi yöntemleri tartışılmaktadır. Etik problemler yüzünden etyoloji ve tedavi yöntemlerinin araştırılması için insan yerine rat modelleri kullanılmaktadır. Ratlarda değişik teknikler tavsiye edilmiştir (13).

Letrozol postmenapozal meme kanserli kadınların tedavisinde kullanılan, non-steroidal, etkili ve iyi tolere edilebilen geri dönüşümlü aromataz enzim inhibitörüdür (14). Aromataz enzimi overin granuloza hücrelerinde, deri ve yağ dokusu gibi periferel dokularda ve endometriyotik odaklarda gösterilmiştir (15). Endometriozis odaklarındaki aromataz enziminin etkisiyle üretilen lokal östrojen üretimi, endometriozis odaklarının gelişmesinde etkilidir. Üçüncü generasyon aromataz inhibitörü olan letrozol, hem GnRH analoglarının etkilediği gibi ovarian östrojen üretimini hem de lokal östrojen üretiminde baskılamaktadır (16). Ayrıca endometriozis ve kronik pelvik ağrının tedavisinde etkilidir.

Antidiabetik bir ajan olan metformin polikistik over sendromunun tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır (17). Metformin inflamasyonu azaltmaktadır ve overian granuloza ve teka hücrelerindeki steroidogeneizde etkilidir (18). Son yıllarda yapılan bir in vitro çalışmada, metformin inflamatuvar cevabı, aromataz aktivasyonu ve kültür ortamındaki endometrial stromal hücreleri baskılamaktadır (19).

Bizim bu çalışmadaki amacımız ratlarda cerrahi olarak oluşturulmuş endometriosis modelinde metformin ve letrozolün endometriyotik odaklara etkisini ve bu iki tedavi modalitesinin etkilerinin karşılaştırılmasını göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.ENDOMETRİOZİS

2.1.1.Tanım

Endometriosis, ilk kez 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanan, endometrial bez ve stromanın uterin kavite ve kas tabakası dışında fonksiyon gördüğü, klinik ve patolojik bir olaydır. (1).

Günümüzdeki tanımı ile endometriozis, pelvik ağrı ve infertilite ile seyreden, estrogen bağımlı, benign, kronik ve sık görülen jinekolojik bir hastalıktır. Belirtiler inflamasyon, skar ve adezyona neden olan, çevre dokular içerisinde meydana gelen siklik kanamalar neticesinde olmaktadır.

2.1.2. Etyopatogenez

Endometrioze patogenezini aydınlatmak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür:

2.1.2.1. Retrograd Menstruasyon (İmplantasyon) Teorisi

İmplantasyon ya da Sampson teorisi olarak da bilinen retrograd menstruasyon teorisi, adet sırasında endometrial dokunun fallop tüplerinden geçerek peritoneal yüzeylere veya pelvik organlara implante olmasını savunmaktadır (3). Bu teori 3 varsayım üzerine kurulmuştur. İlki, fallop tüplerinden adet kanamasının retrograd drenajıdır. İkincisi, endometrial hücreler periton boşluğu içerisinde de yaşamaya devam edebilmektedir.

Üçüncüsü ise, endometrial hücreler periton boşluğu içerisinde adezyon, invazyon, implantasyon ve proliferasyon özelliklerini gösterebilmektedir.

Sonraki dönemlerde endometrial hücrelerin laboratuvar ortamlarında yaşayabilirliğini gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. Kettel ve Stein diyafram kullanan 7 kadında diyaframdan alınan adet kanından endometrial hücreleri kültürde üretmeyi başarmışlardır (20). Uterus lavajı sonrasında elde edilen periton sıvısında da endometrial hücreler elde edilmiş ve kültürde yaşadığı gösterilmiştir (21).

Endometrial hücreler periton boşluğuna ulaştıktan sonra endometriozis hastalığının gerçekleşebilmesi için bu hücrelerin çevre dokulara yapışabilmesi gerekmektedir. Scott ve TeLinde, 1950 de dökülmüş endometrial hücrelerin implantasyon kapasitelerinin olduğunu göstermişlerdir (22). Bu bulgular canlı endometrial hücrelerin adezyon ve implantasyon kabiliyetlerini ispatlamış ve endometriyozis lezyonlarını oluşturma potansiyellerini göstermiştir.

2.1.2.2. Çölomik Metaplazi Teorisi

Yirminci yüzyıl başlarında öne sürülen Meyer'in bu teorisine göre endometriozis, pelvik peritonu döşeyen hücrelerin enfeksiyöz, hormonal veya diğer uyaranlarla metaplazisi ile oluşmaktadır (23).

Embriyolojik çalışmalar pelvik peritonun, overin germ epitelinden ve müller kanallarının çölomik epitelinden köken aldığını göstermiştir (24). Bu teorinin destekçisi olarak endometriozisin plevral kavite gibi atipik yerlerde görülmesi, hiç adet kanaması olmamış kadınlarda gösterilmesi, prepubertal vaka sunumlarının olması ve bazı erkeklerde de endometriozisin tespit edilmesi gösterilmektedir.

2.1.2.3 İndüksiyon teorisi

İndüksiyon teorisi çölomik metaplazi teorisinin bir uzantısıdır. Bu teoriye göre endojen biyokimyasal ve immünolojik faktörler ile primitif hücrelerin endometrial hücrelere dönüştüğü savunulmaktadır. Yakın zamanda Matsuura ve arkadaşları (25), in vitro over yüzey epitelinde endometrial stromal hücrelerin 17-östradiole maruz bırakıldığında çölomik metaplazi olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada periton sıvısındaki 10 katı östrojen konsantrasyonu kullanılmıştır. Bu da overde endometriozisin daha sık görülmesini açıklamaktadır.

2.1.2.4. Embriyonik kalıntı teorisi

Embriyonik kalıntı teorisi Von Recklinghausen ve Russell tarafından 1890’larda ortaya atılan bir teoridir. Bu teori müller sisteminin kalıntısı olan hücrelerin spesifik uyarılarla aktive olduğunu ve endometrial hücrelere farklılaştığını savunmaktadır. Embriyonik kalıntı hücrelerinin farklılaşarak endometrial hücrelere dönüşmesi teorisi erkeklerde rapor edilen nadir endometriozis vakalarına da bir dayanak oluşturmaktadır (26).

2.1.2.5. Lenfatik ve vasküler metastaz teorileri

1920’lerde endometriozisin lenfatik ve hematojen yolla endometrial hücrelerin yayılımı sonucunda olabileceğini öne sürülmüştür. Sampson, adenomyozisi olan kadınların uterin venlerinde endometrial doku göstermiştir (27). Lenfadenektomi yapılan 153 kadında % 6,5 oranında, otopsi yapılan 178 kadının da % 6,7’sinde lenf nodunda endometriozis tespit edilmistir (28). Lenfatik ve vasküler metastaz teorisi, kemik, kas, beyin, sinir, akciğer parankimi, vertebra ve ekstremiteler gibi nadir yerlerde görülen endometriozis vakalarının patogenezini açıklama noktasında da yardımcıdır.

2.1.2.6 Genetik Faktörler

Bazı kadınlarda peritoneal kaviteye adet kanın taşınmasına rağmen endometriozis gelişmemesi, genetik ve immünolojik faktörleri düşündürmüştür. Simpson (29), endometriozisli hastaların birinci derece akrabalarında, riskin 7 kat fazla olduğunu göstermiştir. Somatik kromozomlardaki genetik değişiklikler ve tümör supressör genlerini inaktive eden DNA delesyonlarının, endometriozisin başlangıcı, devamı veya ilerlemesinde katkıda bulunan olaylar olduğu öne sürülmektedir.

2.1.2.7 İmmünolojik Faktörler

Adet sırasında endometrial döküntülerin peritoneal kaviteye reflüsü çok yaygın bir olay olmakla birlikte her kadında endometriozis gelişmez. Endometriozisli kadınlarda immün sistemde değişiklikler olabilir ve hastalık, pelvik kavitedeki azalmış immünolojik klirens sonucu gelişebilir (30). Normal durumlarda reflü olan endometrial hücreler ekstraselüler matrikse yapışmaz ve bu hücreler kendi adhezyon reseptörlerinden farklı uyarıları alarak apoptozise uğrarlar. Endometriozisli kadınlarda bu hücreler, peritonun mezotelial hücrelerine yapışma, prolifer olma ve neoangiogenezis oluşturma kapasitesine sahiptir ve bununda aktive endometriozis

gelişmesi ile sonuçlanabileceği düşünülmektedir (31). Endometriozisli kadınlarda peritoneal makrofajların yüksek bazal aktivasyonu, sperm motilitesini azaltıp, sperm fagositozunu arttırarak veya fertilizasyonu önleyerek fertilitiyi bozabilir (32).

Endometriyozis ile ilgili etyolojik teoriler, hastadan hastaya olan farklılıkları açıklamaya yardımcıdır. Endometrial hücreler mekanik olarak yayılabilir, metaplaziden gelişebilir ve hastalığın progresyonu bireylerin immün yanıtlarından etkilenebilir.

2.1.2.8. Endometriotik ovaryen kistlerin patogenezi

Endometriotik ovaryen kist ilk olarak 1899'da adenokarsinoma nedeni ile opere edilen premenopozal bir kadının diğer overinde uterin glandların ve interglandüler bağ dokusunun görülmesi ile Russel tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra, 1919'da Casler, histerektomi sonrasında overde endometrial mukoza varlığını göstermiştir (33). Bu tarihten itibaren ovaryen endometrioma patogenezinde üç model ortaya atılmıştır:

- Over yüzeyine yapışmış endometrial implantların kanaması ve over korteksinin inversiyonu ile birlikte bu implantların invajinasyonu
- Fonksiyonel over kistlerinin, over yüzeyindeki endometriotik implantlarla sekonder tutulumu
- Overi örten çöломik epitelin metaplazisi

Endometriotik kistlerin iç yüzeylerinin laparoskopi ile inspeksiyonu ve in situ alınan biyopsi ile aktif endometriotik implantların kist inversiyonu olan bölgelerde lokalize olduğu doğrulanmıştır (34). Bu bulgular, çoğu endometriotik kistin, over yüzey epiteline implante olan endometrial hücrelerin invajinasyonu sonucu oluştuğunu desteklemektedir.

Bazı büyük endometriomaların luteal veya folliküler over kistlerinin histolojik karakteristiklerini gösterdiğinin gözlenmesi ve over folliküllerinin transvajinal takibi ile endometrioma kisti gelişebildiğinin gösterilmesi, fonksiyonel over kistlerinin de endometrioma patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürmüştür (35).

2.1.3. Epidemioloji

Endometriyozisin yüksek morbiditesine ve yüksek sağlık maliyetlerine rağmen insidansı, prevalansı ve risk faktörleri halen belirsizliğini korumaktadır.

Endometriozisin reproduktif ve erken postmenopozal çağa sınırlı oluşu patogenezinde östrojenik ortamın rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Hormonal faktörlere ek olarak menstrüel siklus karakteristikleri ve reproduktif öykü, vücut özellikleri, yaşam stili ve çevresel faktörler endometriozis için risk faktörleridir. Peritona adet kanını ulaşma ihtimalini arttıran; sık adet görme, kanama miktarının fazla olması, adet başlangıç yaşının küçük olması, geç menopoza, paritenin düşük olması gibi faktörlerin endometriozis riskini arttırdığı düşünülmektedir. Gebeliğin hem belli bir süre adet olmasını engellemesi, hem de serviks dilatasyonuna bağlı menstrüel akışı kolaylaştırması nedeni ile riski azalttığı öne sürülmektedir. Oral kontraseptiflerin riski azalttığını iddia eden yayınlar olmasına rağmen, tam tersini iddia eden yayınlar da mevcuttur. Oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi adet miktarını azaltması ve ovulasyonu baskılaması nedeni ile gündeme gelmiş olup, riski arttırdığını iddia edenler ise düşük doz dahi olsa östrojen ve progesteronun implantasyon ve lezyonun büyümesine katkıda bulunduğunu ifade etmektedir (36).

Endometriozis ile vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve bel-kalça oranı arasında zayıf bir ters orantı saptanmıştır. Uzun boy ve beyaz ırkta ise endometriozis riskinin arttığı bildirilmiştir. Sigaranın etkisi net olarak bilinmese de alkol ve kafein kullanımının riski hafif arttırdığı, düzenli egzersiz yapanlarda ise riskin azaldığı öne sürülmektedir. İmmün sistem hastalıkları ile endometriozis arasında ilişki olduğu da iddia edilmiştir (37).

2.1.4. İnsidans

Genel popülasyona ait bir insidans bilgisi elde etmek zordur. Houston ve arkadaşları, beyaz ırkta histolojik olarak doğrulanmış endometriozis insidansını 1970 ile 1979 arasında, 15-49 yaşındaki kadın grubunda 160/100000 kadın-yıl olarak açıklamıştır (38). İnsidansın yaş arttıkça arttığı, 45 yaştan sonra tekrar düşmeye başladığı gösterilmiştir. Hastane yatış endikasyonlarını inceleyen daha güncel bir çalışmada 15-44 yaş grubu kadınlarda 1.3/1000 endometriozis tespit edildiği gösterilmiştir (39). Endometriozisin sık görüldüğü yaşlara bakıldığında bu hastalığın östrojen bağımlı olduğu yorumu yapılabilmektedir.

2.1.5. Prevelans

Endometriozis, infertilite veya pelvik ağrının bir parçası gibi kaydedildiği ve tanı koyabilmek için cerrahi gerektiği için prevalansı halen kesinlik kazanmamıştır.

Günümüzde üreme çağındaki kadınların %3-10'unda, infertil olguların %25-35'inde bulunduğu tahmin edilmektedir. Üreme çağında pelvik ağrı ve infertilite şikayeti ile başvuran kadınların %35'den fazlasında sebep endometriyozisdir (40). Ayrıca endometriyozis prevalansı, tüp ligasyonu uygulanan hastalarda %2-18, infertil hastalarda %5-50, pelvik ağrı nedeniyle hastaneye yatan hastalarda %5-21 ve şiddetli dismenore ya da pelvik ağrı şikayeti olan adölesanlarda %50 olarak bildirilmektedir. Endometriozisli olguların %30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşılmaktadır (41).

Endometriozis 30 yaşın üstünde sıktır, siyah kadınlarda daha az rastlanmaktadır. Menarştan önce görülmediği halde, 10'lu yaşlardaki sıklığının arttığı bildirilmiştir (42). Bunların bir kısmı anatomik olarak dışa akım obstrüksiyonu bulunan vakalardır. Genellikle nulliparlarda görülmesine rağmen sekonder infertilitede de hekim dikkatli olmalıdır.

2.1.6. Tanı, Semptom ve Bulgular

İnfertilite, dismenore ve disparoni şikayeti olan her kadında endometriozisten şüphelenilmelidir. Özellikle daha önceki yıllarda bu semptomların olmadığı not ediliyorsa şüphe artmalıdır. Dismenore genellikle progresif olup, adet ile artmaya başlar ve adet bitiminden sonraki birkaç gün devam eder. Endometriozisli kadınların en sık şikayeti pelvik ağrıdır, bu semptom adetten hemen önce artar ve adetin sonunda azalır (43).

Ağrı özellikle alt abdomen ve pelvise lokalizedir. Endometriozisde tutulan pelvik organ ile ağrı arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Özellikle disparoninin rektum, vajinal septum ve uterosakral ligamanlardaki implantlar ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ancak çoğu çalışmada endometriozisin evresi ile semptomların sıklığı ve şiddeti arasında bir ilişki saptanamamıştır (44). Bazı kadınlarda yaygın endometriozis olmasına rağmen, ağrı az veya hiç olmayabilir. Bazen de minimal endometriozisi olup, şiddetli ağrı tanımlayan hastalar görülebilir (45).

Endometriozisli hastalarda ağrıya neden olan olası mekanizma; lokal peritoneal enflamasyon, doku hasarı ile birlikte olan derin infiltrasyon, adhezyon formasyonu, fibrotik kalınlaşma ve endometriotik implantlarda adet kanının birikimine bağlı ağrı olabileceği düşünülmektedir (45).

Endometrioziste adetten önce veya adet ile birlikte artan pelvik ağrıya ilaveten çeşitli pelvik semptom ve bulgular görülebilir. Bunlar; hipermenore, premenstrual lekelenme, dispareni, suprapubik ağrı, dizüri, hematüri, diskezia ve bel ağrısı görülebilir. En önemli bulgular arasında ise uterosakral ligamanlarda veya cul-de-sac'da lokal hassasiyet, adnekslerde büyüme veya hassasiyet ve pelvik kitle sayılabilir.

Endometriozis tamamen asemptomatik olabileceği gibi, pelvis dışında da semptomlarla gidebilir. Ağrı pelviste yaygın olabileceği gibi rektumda da lokalize olabilir. Lokal semptomlar rektum, üreter ve mesane tutulumundan kaynaklanabilir ve buna bağlı aşağı bel ağrısı oluşabilir. İntestinal kanal tutulumu (özellikle kolon ve rektum), ekstra pelvik hastalığın en sık rastlanan şeklidir.

Endometriozis, sıklıkla anovulasyon, anormal folliküler gelişim, luteal faz yetmezliği, premenstrüel lekelenme (luteinized unruptured follicle sendromu), galaktore ve hiperprolaktinemi ile beraber görülebilir. Galaktore ile endometriozis arasında ilişki olduğu iddia edilse de, prolaktin değerleri endometriozisli kadınlarda normal kadınlardan yüksek bulunmamıştır (46). Endometriozis ile premenstrüel damlama tarzı kanama arasında korelasyon olduğu düşünülürse de, bir çok vakada menstrüel disfonksiyonun endometriozisle artmadığı gözlenmiştir. Endometriozisi olan kadınlarda endokrinolojik anormalliklerin insidansının arttığına dair yeterli veri bulunmamaktadır (46).

Kontrollü retrospektif çalışmalarda endometriozli hastalarda spontan abortus oranının, normal popülasyondaki oranı olan % 15-25 ile karşılaştırıldığında, %40'a kadar artmış olduğu görülmüştür (47). Spontan abortus oranının cerrahiden sonra düştüğü, tedavi edilmese de azaldığı bildirilmiştir. Hastalığın evresi ile abortus oranı arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Bununla beraber, yapılan birçok çalışmada da, habituel abortus ve spontan abortus oranında, endometriozisli hastalarla normal kadınlar arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle endometriozis ve spontan abortus ilişkisini yeterince ortaya koymak güçtür (48).

Endometriozis odaklarından laparoskopi ile alınan biyopsi örneklerinin histolojik incelemesi kesin tanı açısından "altın standard" olarak kabul edilmektedir (49). Laparoskopik girişim belirgin endometriotik lezyonların rezeksiyonuna da imkan verdiği için desteklense de rutin laparoskopinin yeri tartışmalıdır. Çünkü laparoskopik cerrahiden hastanın fayda görmesi büyük oranda cerrahın deneyimine bağlıdır. Ayrıca

endometriotik odaklar her zaman belirgin ve spesifik görünümde değildir. Bu yüzden tanı için yapılan laparoskopi % 25 hastada yeterli olmayabilir (50).

Endometriozis odaklarının görünümü çeşitlilik gösterir. Klasik mavi-siyah barut yanığı görüntüsü dışında lezyonlar kırmızı, siyah, mavi, beyaz ve non-pigmente görünebilir (51). Tipik lezyonların laparoskopik olarak makroskopik görünümü şu şekilde sıralanabilir;

- Asırı damarlanmış
- Sarı-kahverengi pigment alanlar
- Peteşial lezyonlar
- Pseudoperitoneal cepler
- Özellikle over arka yüzünde ve ovaryen fossada adezyonlar
- Over yüzeyindeki endometriotik odak fibröz bir kapsül kaplı kan ve sıvı içeren kist halini alabilir. Bu endometriotik kistler (endometrioma) birkaç milimetre ile 10 santimetreye kadar büyüyebilir. Adet ile olan kanama kistin koyu kırmızı veya mavimsi hemorajik renk değişikliğine sebep olur. Kan pigmentinin zamanla azalması sonucu kalın, katran kıvamında içerik oluşur ve bu nedenle çikolata kisti de denir.

Endometriozisin mikroskopik görünüşü histomorfolojik olarak endometriyuma benzer, endometriyotik implantların dört ana komponenti endometriyal bez, endometriyal stroma, fibrozis ve hemorajidir. Ötopik ve ektopik endometrial stroma dokusu benzerdir. İmplantlarda, normal endometriyumda spiral arteriollere benzeyen küçük arterioller bulunur. İnterstisiyel hemoraji ile birlikte kan ürünleri ve hemosiderin-laden makrofajları sık görülür.

2.1.7. Pelvik muayene

Endometriozisli birçok kadında muayene esnasında herhangi bir bulguya rastlanmaz. Muayene esnasında vulva, vajen ve serviks endometriozisin herhangi bir bulgusu açısından incelenmelidir. Pelvik muayenede olası endometriozis bulguları; uterosakral ligament veya cul-de-sac'ta nodülerite ve hassasiyet, uterosakral skar oluşumu nedeni ile serviksin laterale doğru yer değiştirmesi (52), rektovajinal septumda ağrılı şişme ve unilateral ovaryen büyümedir. Daha ileri endometrioziste pelvik organların mobilitesinin iyice azaldığı ve fikse olduğu tespit edilebilir.

2.1.8. Görüntüleme yöntemleri

En kıymetli yöntem ovaryen endometrioma ve rektovajinal endometriozisin tanısında kullanılan transvajinal ve transrektal ultrasonografidir (53). Tubal patolojiler ile ilişkili patogeneze açısından histerosalpingografi, ayrıca çok kıymetli olmasa da tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ek bilgi sağlamak amacı ile kullanılabilir. Bu teknikler arasında en ucuz, en yararlı ve en yaygın kullanılanı ultrasonografidir.

2.1.9. Endometriozisin sınıflandırılması

Endometriozisin şiddeti ve yayılımı bu hastalıkta uygulanacak tedaviyi ve prognozu etkilemektedir. Dolayısıyla hastalığın sınıflandırmasında ve klinik cevapların karşılaştırmasında tek bir klasifikasyon sisteminin kullanılması önemlidir. Amerikan Fertilite Cemiyeti (AFS) tarafından laparoskopi ve laparotomideki tarama bulgularına dayanarak bir klasifikasyon sistemi (54) geliştirilmiştir. Bu sınıflandırmada ektopik implantların varlığı/büyüklüğü, adezyonların varlığı/tipi/yaygınlığı, douglas obliterasyonu varlığı/derecesi esas alınmıştır. Bu sınıflandırmanın bazı sınırlamaları vardır: a) evrelemenin subjektif yapılması ve klinik uyumsuzluğun söz konusu olabilmesi; b) infertil olgularda cerrahi sonrası gebelik hızları açısından prognostik olmaması; c) lezyonların renginin ve infiltrasyon derinliğinin sınıflandırmaya dahil edilmemesi. 1985 yılında revize edilen sınıflandırma 1996 yılında tekrar revize edilip AFS'nin yenilenen ismi Amerikan Üreme Tıbbı Cemiyeti (ASRM) ile birlikte yayınlanmıştır (55).

Tablo1. Endometrioziste ASRM (American Society for Reproductive Medicine) sınıflandırılması.

ENDOMETRİOZİS	1cm'den az	1-3cm	3cm'den fazla
Peritoneum			
Yüzeyel	1	2	4
Derin	2	4	6
Over			
Yüzeyel	1	2	4
Derin	4	16	20
<u>Arka douglas obliterasyonu</u>	kısmi		komplet
	4		40
Adhezyonlar	1/3'den daha az	1/3-2/3	2/3'den fazla
Over			
Hafif	1	2	4
Yoğun	4	8	16
Tuba uterina			
Hafif	1	2	4
Yoğun	4	8	16

Laparotomi veya laparoskopi esnasında, pelvisteki tutulumun lokalizasyonu ve boyutlarına göre uygulanan bir puanlama sistemidir ve hastalığı 4 evreye ayırmaktadır.

Evre1 (Minimal):	1-5	puan
Evre2 (Hafif) :	6-15	puan
Evre3 (Orta) :	16-30	puan
Evre4 (Yaygın) :	31-54	puan

2.1.10. Endometriozis tedavisi

Halen tam olarak aydınlatılamamış bir konudur. Tedaviye rağmen hastaların bulgularında tekrarlamaya sık rastlanmaktadır. Literatürde hastalığın tekrarlama oranları 1 yıl için yaklaşık % 10 ve 2 yıl için % 25 ve 5 yıl için % 45 dir (56). Ayrıca, endometrioziste tanımlanan çeşitli semptomlar hastalığın yaygınlığı ile korelasyon

göstermez ve endometriozis dışında başka hastalıkları olan hastalarda da benzer semptomlar görülebilir. Endometriozis tedavisinin amacı:

- Endometriozis implantlarının tamamını veya büyük kısmını çıkarmak veya tahrip etmek
- Normal anatomik yapıyı tekrar oluşturmak
- Hastalığın ilerlemesini geciktirmek ya da tamamen önlemek
- Hastanın semptomlarını ortadan kaldırmak
- Fertiliteyi sağlamaktır

Bu konuda karar verirken ilk olarak sorgulanması gereken tedavinin gerekli olup olmadığıdır. Tedaviye karar verdikten sonra da hastanın primer şikayetine yönelik tedavi planı çıkarılmalıdır. Bu noktada tedavi, semptomların (medikal tedavi) ve hastalığın kendisinin tedavisi (cerrahi tedavi) şeklinde iki grupta ele alınmaktadır.

2.1.10.1. Medikal tedavi

Medikal tedavinin infertiliteyi düzeltme etkisi tartışılabilir olsa da semptomlara yönelik medikal tedavinin etkili olduğuna dair elde kanıtlar vardır. Endometriotik implantlar, bazı biyokimyasal ve histolojik farklılıklarından dolayı hormon tedavisine uyarılmış endometrium gibi yanıt vermezler. Medikal tedavide uygulanan preparatlar buna rağmen genelde endometrial büyümeyi baskılayan ve çoğunlukla amenoreye neden olan ilaçlardır. Hasta medikal tedavi döneminde bu baskılamadan dolayı fayda görse de tedavi bitiminde semptomlarda nüks olabilmektedir.

Analjezikler

Hafif pelvik ağrısı olan kadınlarda non-steroid anti inflammatuar ilaçlar tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Bu ilaçlar pelvik ağrıyı tetiklediği düşünülen prostaglandinlerin üretimini azaltarak etki göstermektedir. Hafif pelvik ağrısı olanlarda NSAI ilaçlar ile % 72 oranında fayda elde edildiği bildirilmiştir (57). Endometrioziste pelvik ağrı medikal tedavisi için ilk basamaktır.

Oral kontraseptifler

Endometriotik odakların baskılanması için yalancı gebelik durumu oluşturmak üzere yüksek doz oral kontraseptifler ilk kullanılan yöntemlerden birisidir. Daha sonra yapılan

çalısmalarda düşük doz oral kontraseptif ile de ağrı tedavisinin sağlanabileceği gösterilmiştir. Oral kontraseptifler tek başına veya gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) analogları veya androjenik ajanlar ile kombine olarak kullanılabilir. GnRH analogları kadar etkili olmasa da semptomların azalmasında etkili olduğu fakat 6 ay sonra belirtilerin tekrar ortaya çıkabildiği gösterilmiştir (58). Hafif semptomlu ve korunma yöntemi isteyen hastalarda tercih edilebilir.

Androjenik ajanlar

Danazol, 17-etinil testosteron derivesidir. Testosteron reseptörlerine olan agonist etkisi ile anovulasyona ve amenoreye neden olur. Yüksek serum androjen ve normalden düşük serum östrojen konsantrasyonlarının oluşmasını sağlar. Sıklıkla 6 aylık tedavi kullanılır. Dismenorede % 90'a varan iyileşme bildirilse de kronik pelvik ağrıya etkisi azdır (57). Yan etki olarak androjenik etkiler neticesinde kilo alma, yağlı cilt, akne, hirsutizm, kramp ve meme boyutlarında azalma görülebilmektedir. Lipid profilinde de olumsuz etkileri olmaktadır. Bu yan etkiler tedavi bitiminde kaybolmaktadır.

Progestinler

Medroksiprogesteron asetat (MPA) bu ilaç grubundaki, uzun zamandır kullanılan bir preparattır. Lipid profili üzerindeki olumsuz etkisi ve tedavi bitiminde ovulasyonu geri dönmesindeki gecikme uzun süreli kullanımını kısıtlamıştır. Bir çalışmada laparoskopik olarak doğrulanmış hafif endometriozisli hastalara 90 gün süre ile 30 mg MPA vermişler ve tekrarlanan laparotomi veya laparotomide endometriotik odaklarda belirgin glandüler atrofi ve desidualizasyon olduğu gösterilmiştir (59). Tedavi sonrasında ovulasyon 2-3 hafta içerisinde gerçekleşmiştir. En önemli yan etki olarak vajinal kanama belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise laparoskopik olarak doğrulanmış 100 endometriozisli infertil hastaya 3 ay süre ile 50 mg/gün MPA ya da plasebo verilmiş ve tedavi bitiminden 3 ay sonra yapılan kontrol laparoskopide her iki grupta da hastalığın derecesi ve skorunun anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (60). Bu çalışmada tedavi kararı alırken spontan regresyon ihtimalinin de göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır.

Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH) Analogları

Bu ilaç grubu geçici bir menopoz tablosuna neden olur. Ön hipofizden gonadotropin sekresyonunu baskılayıp, ovaryen hormon sekresyonunu durdurarak etki gösterdiği için

endometriozis tedavisinde kullanılmaktadır. Böylece hipogonadotropik hipogonadizm ortamı oluşturlar. Pelvik ağrı, dismenore ve diğer semptomlarda rahatlatma sağladığı için kullanılmaktadır. Leuprolid asetat, goserelin asetat, nafarelin asetat bu ilaç grubundan birkaçıdır. Tedavinin bırakılmasını takiben endometriozis semptomları genellikle 9-12 ay içerisinde geri döner (57). GnRH analoglarının kullanımı sonrasında tedavi süresine bağlı olarak kemik mineral dansitesinde bazen geriye dönmeyen kayıp olabilir (61).

Add-Back Tedavi

GnRH analogu tedavisine hormon replasman tedavisi eklenerek menopozal semptomların giderilebileceği ve vertebral kemiklerde demineralizasyon ve osteoporozun önlenilebileceği, bu sayede de endometriozise yönelik verilen tedaviye uzun süre devam edilebileceği fikri ortaya çıkmıştır. Burada verilecek hormon replasman tedavisinin endometriozisi baskılayacak kadar düşük ve beklenen yararlı etkileri elde edecek kadar yüksek olması gerekmektedir. Bu amaçla çeşitli preparatlar kullanılmıştır:

- Transdermal 17-östradiol ve oral Medroksiprogesteron asetat kombinasyonu
- Östradiol ve noretinderon asetat kombinasyonu
- Sadece progesteron
- Tibolon

Klinik çalışmalarda hormon replasman tedavisi eklenmesinin GnRH analogları ile yapılan tedavinin etkinliğini azaltmadığı ve endometriozisin alevlenmesine yol açmadığı gösterilmiştir (62). Randomize kontrollü beş çalışmanın “Cochrane review” sonucunda GnRH analoglarının tek başlarına veya add-back tedavi ile birlikte verilmesi karşılaştırıldığında ağrı ve AFS skorlarında bir farklılık olmadığı ancak add-back tedavi verilen grupta klimakterik yakınmaların azaldığı belirtilmiştir (63). Kemikler üzerinde olumsuz etkileri olması nedeni ile GnRH analoglarının osteoporozu eğilimli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir. Tedavi öncesinde hastalara kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılması önerilmektedir.

Antiprogestinler

Mifepriston (RU-486) hem ovulasyonu inhibe eder hem de endometrial bütünlüğü bozar. Bu nedenle endometriozis tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (64). Mifepriston, anti-progesteron, anti-glukokortikoid ve anti-östrojenik özellikleri olan steroidal bir ajandır. Progesteron reseptörlerine progesterondan daha uzun süreli bağlanır ve amenoreye neden olur. Bu konuda yapılan ilk çalışma 9 hasta ile yapılmış ve hastalara 6 ay boyunca günde 50 mg mifepriston verilmiştir. Hastalarda amenore gelişmiş ve pelvik ağrılarında azalma saptanmıştır (64).

Aromataz inhibitörleri

Aromataz, C19 steroidlerini (testosteron ve androstendion) östrojenlere (östradiol ve östron) dönüştürmektedir. Klinik çalışmalar halen premenopozal kadınlarda endometriozis tedavisinde aromataz inhibitörlerinin yerini incelemeye devam etmektedir. GnRH analog tedavisi sonrasında bazende henüz tedavisi devam ederken ağrı şikayetleri tekrarlamaktadır (65). Bunun nedeni yağ dokusu, cilt ve endometrial implantlarda östradiol üretiminin devam etmesi olabilir. Normal endometrium dokusunun bu yeteneği olmasa da, endometriozis implantlarında bu kapasite vardır. Persiste eden lezyonların etyolojisi adrenal androjenlerin östrojenlere çevirilmesi ise tedavi de aromataz inhibitörleri kullanmak mantıklı bir yöntem olacaktır (66).

2.1.10.2. Cerrahi tedavi

Günümüzde çoğu durumda hastalığın tanısının konması yanında tedaviye de imkân tanıdığı için endometriozisin cerrahi tedavisi için laparotomiden çok laparoskopi tercih edilmektedir (67). Laparoskopi aynı zamanda morbidite ve estetik sonuçlar açısından da laparotomiden üstündür.

Endometriozis cerrahisinde genellikle konservatif cerrahi uygulanmaktadır. Bu da reproduktif fonksiyonun devamını normal anatomik ilişkileri tekrar kurarak ve endometriozis odaklarını mümkün olduğu kadar uzaklaştırarak olur. Burada önemli olan implantlara nasıl yaklaşılacağı ve nasıl tahrip edileceğidir. Bu amaçla eksizyon, vaporizasyon, fulgurizasyon hem laparoskopi hem de laparotomi ile uygulanabilir. Özellikle endometriomalar çıkarılırken over dokusunun mümkün olduğu kadar korunması önemlidir.

İnfertilite hastalarında overyan endometrioma kistlerine hangi boyutta iken cerrahi tedavi yapılması gerektiği hala tartışmalı bir konudur. Orta derece hastalıkta (ASRM

skoru 16–40) gebelik oranı % 65 iken, şiddetli hastalıkta (ASRM skoru 40’dan fazla) bu oran % 35’e düşmektedir (68). Erken evre endometriozisin cerrahi tedavisinin infertilite üzerine etkili olduğu konusunda yeterli kanıt yoktur (69).

Histerektomi ile birlikte her iki adneksin uzaklaştırılması özellikle medikal tedaviye yanıt alınamayan ve konservatif cerrahiden fayda görmeyen hastalarda düşünülebilir. Fertilitesini tamamlamış olan bazı hastalar bu yaklaşımı ilk tercih olarak da seçebilmektedir. Böyle bir durumda overlerin bırakılmasını savunanlar olmasına rağmen overler bırakıldığında pelvik ağrıda nüks riskinin yüksek olduğunu ifade edenler de vardır. Endometriozisin östrojen bağımlı bir hastalık olduğunu düşünürsek histerektomi yapılacaksa overlerinde çıkarılmasının hastanın durumu da göz önünde bulundurularak ön planda tutulmasında fayda vardır.

Cerrahi tedavinin pelvik ağrı üzerine etkinliğinin araştırıldığı iyi dizayn edilmiş bir çalışmada % 60–100 hastada, en azından pelvik ağrı şikayetinde belirgin bir hafifleme olduğu ifade edilmiştir. Pelvik ağrıda hafifleme oranları, şiddetli endometriozisi olan hastalarda daha yüksek olarak bulunmuştur. Ancak her geçen yılda % 10–20 oranında nüks rapor edilmiştir (70).

2.1.11. Endometriozis ve infertilite

Endometriozisin infertiliteye yol açıp açmadığı tartışmalı bir konudur. ASRM’nin açıklamasında orta veya şiddetli düzeydeki endometriozis olgularında hastalık overleri içerisine almış ise ve oluşan adezyonlar tubaovaryen motiliteyi ve ovumun yakalanmasını engelliyorsa fertilite oranının azalabileceği ifade edilirken (54), minimal endometriozisli olgularda lezyonların fertilite üzerine etkisi hala tartışmalıdır. Fertil kadınlarda saptanan endometriozisin % 80’i minimal veya hafif, % 20’i ise orta veya şiddetli endometriozis olarak bildirilmiştir (71). Erken evre ve orta dereceli endometriozisi olan kadınlarda endokrin bozuklukların (72), anovulasyonun (73), korpus luteum yetersizliğinin (74), hiperprolaktineminin (75), luteinized unruptured follicle (LUF) sendromunun (76), ve spontan abortusların (47) daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Endometrioziste infertilite nedenleri şu şekilde sıralanabilir:

Mekanik faktörler: Pelvisteki kitle ve yapışıklıklara bağlı olarak tuba ve over ilişkisinin bozulması, peritubal yapışıklıklara bağlı olarak tuba motilitesinin ve geçirgenliğinin

bozulması, hatta tubanın tamamen tıkanması orta ve ileri derecedeki endometriozisdeki infertiliteyi açıklayabilir.

Ovulatuvar bozukluklar: Endometriozisli hastalarda anovulasyon, luteal faz defekti, luteinize rüptüre olmamış follikül gibi ovulasyon bozukluklarının normal popülasyona göre daha sık görüldüğü iddia edilmektedir. Bunun nedeni olarak endometriomaların mekanik etkisi yanında prostaglandinlerin rolü üzerinde de durulmaktadır. Endometriotik odaklar irritasyona, inflamatuvar olayların oluşmasına ve dolayısıyla prostaglandin sentezinin artmasına neden olur. Artan prostaglandin overde follikülogenezi bozar, korpus luteum fonksiyonunu etkiler ve follikülün çatlamasını engeller. Bunun sonucunda da anovulasyon, lüteinize rüptüre olmamış follikül ve korpus luteum defekti gelişir (76).

İmmünolojik bozukluklar ve peritoneal sıvı değişiklikleri: Peritoneal sıvı içerisinde gamet ve embriyoya toksik olabilecek, sperm hareketi ve spermin zonaya tutunmasını engelleyebilecek toksik faktörlerden bahsedilmiştir (77). Endometriozisli hastalarda periton sıvısında makrofaj sayısının, immünglobulinlerin ve lenfokinlerin düzeyinin arttığı gösterilmiştir.

Abortus: Endometriozisli hastalarda spontan düşük oranı çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Al-Azemi ve arkadaşları endometrioması olan hastalarda IVF sikluslarında daha yüksek doz gonadotropin kullanma ihtiyacı olduğunu fakat kümülatif gebelik ve canlı doğum oranlarının etkilenmediğini bildirmiştir (78). Başka bir çalışmada ise endometriozisi olan hastalarda daha yüksek gebelik kaybı oranları; oosit sayısı ve embriyo kalitesinde azalma olduğu belirtilmiştir (79).

2.1.11. Endometriozis ve rat model

Endometriozisin en önemli komplikasyonu infertilitedir. Endometriozise bağlı infertilitenin patogenezinde suçlanan ovulasyon, fertilizasyon, tubal transport ve implantasyon aşamalarındaki olumsuz değişiklikleri insan üzerinde araştırmak etik zorluklar göstermektedir (80, 81, 82). Ayrıca erken embriyonik gelişim döneminde endometriozisin etkisini insanda kolayca araştırmak mümkün değildir (83, 84), Endometriozise bağlı peritoneal ortam ve endometrial dokuda infertiliteye sebep olabilecek endokrinolojik, immünolojik ve biyokimyasal değişimleri araştırmak için endometriozis öncesinden başlanarak belirli zamanlarda cerrahi girişim gerekliliği de

etik kuralları zorlamaktadır (85). Bu nedenlerle birçok araştırmacı endometriozis çalışmalarını hayvan modelleri üzerinde yapmışlardır.

Endometriozis hayvan modelleri arasında sıklıkla kullanılan model Vernon ve Wilson tarafından tanımlanan endometriozis rat modelidir (13). Bu modelde özet olarak bir uterin hornun çıkarıldıktan sonra uterin dokunun cerrahi olara ototransplantasyonu şeklindedir. Ayrıca daha sonra yapılan çalışmalarda bu endometriozis rat modelin insan endometriozisine en yakın olduğu gösterilmiştir (86).

2.2.1. AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

2.2.1.1. Kimyasal Yapı ve Farmakokinetik

Aromataz enzimi P450 hemoprotein enzim kompleksi süper ailesinin bir üyesidir. Androstenedionun östrona, testosteronun (T) E2'ye hidroksilasyonunun sağlandığı, östrojen üretiminin hız kısıtlayıcı final basamağını katalizler (87). Aromataz aktivitesi overler, beyin, yağ dokusu, kas, karaciğer, meme ve malign meme tümörleri gibi birçok dokuda gösterilmiştir. Uzun yıllardır meme kanseri tedavisinde aromataz inhibitörleri (Aİ) adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. Aİ steroidal ve nonsteroidal yapıda olabilirler. Steroidal inhibitörler yalancı substrat görevi gören androstenedion deriveleri olup, androjen bağlanma alanlarına irreversible bağlanırlar. Aminoglutethimide medikal adrenalectomiye neden olan nonspesifik nonsteroidal birinci kuşak Aİ'dir. Uyuşukluk, mide bulantısı, ciltte kızarıklık ve ateş gibi yan etkileri vardır (88). Formestane daha selektif ve daha az yan etkisi olan ikinci kuşak Aİ'dir, fakat intramusküler uygulanmak zorunda olduğundan lokal reaksiyonlar görülmüştür. Birinci ve ikinci kuşak Aİ'lerin yan etkilerinin fazla olması, potens ve spesifitelerinin yetersiz olması nedeniyle son 10 yılda üçüncü kuşak Aİ'ler geliştirilmiştir.

Üçüncü kuşak Aİ'ler iki nonsteroidal inhibitör (Anastrozole ve Letrozol) ve bir steroidal inhibitörü (exemestan) içerir. Bu ilaçların Kuzey Amerika, Avrupa ve dünyanın birçok yerinde postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde endikasyonu vardır. Letrozol ve Anastrozole reversible, yarışmalı olarak bağlanan, potensleri Aminoglutetimidden yaklaşık 1000 kat fazla olan ajanlardır. Günlük dozları 1-5 mg arasındadır. Çok duyarlı immünoassay yöntemlerle bakıldığında dolaşımdaki östrojen seviyelerini %97 ile %99 arasında düşürdükleri görülür. Üçüncü kuşak Aİ'ler oral

alımdan sonra tama yakın emilir, yarılanma ömürleri yaklaşık 45 saattir (30-60 saat arasında). Karaciğerden atılırlar, yan etkilerinin çoğu hafif gastrointestinal rahatsızlıklardır ve nadiren tedavi gerektirir (89).

2.2.1.2 Aromataz İnhibitörlerinin Santral Etki Mekanizması

Overyan foliküller ve yağ dokusundan dolaşıma salınan ve beyinden lokal olarak üretilen östrojen hipotalamik-hipofizer aksta negatif feedback etki gösterir, hipofizer bezden FSH salınımını azaltır. Mitwally ve Casper'ın (90) varsayımlarına göre; aromataz inhibisyonu ile östrojen üretiminin bloklanması, hipotalamik-hipofizer aksta oluşan negatif feedback etkiyi geçici olarak ortadan kaldıracaktır. Bu durum FSH üretimini arttıracak ve overyan folikül gelişimini stimüle edecektir. Ayrıca östrojenlerin santral olarak çekilmesi aktivinleride arttırır. Aktivinler hipofiz bezinde içinde bulunduğu birçok dokuda üretilir ve direkt olarak FSH sentezine neden olur. Selektif nonsteroidal AI'leri (Letrozol) klomifen sitratdan daha kısa yarılanma ömrüne sahip olan ve vücuttan daha hızlı atılan ilaçlardır. AI'leri klomifen sitrat gibi östrojen reseptörlerini deprese etmediği için santral negatif feedback mekanizması sağlam kalır. Dominant folikül büyür, östrojen seviyeleri artar, normal santral negatif feedback çalışır ve FSH'nın baskılanması ile sonuçlanır. Daha küçük foliküller atreziye gider, çoğu vakada tek dominant folikül ve monoovulasyon oluşur.

Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda FSH'nın aşırı baskılanması overlerde aşırı androjen üretimi ile sonuçlanır. Oluşan androjenler beyinde aromatize olarak östrojene dönüşür. AI'leri overlerde ve beyinde östrojen üretimini azaltır. Bu sayede PKOS'da AI'leri FSH salınımını arttırarak, folikül stimülasyonuna ve ovulasyona sebep olur. FSH salınımı PKOS'lu hastaların kanındaki artmış inhibin seviyelerini de muhtemelen azaltır. AI'leri bir noktadan sonra beyindeki östrojen üretimini bloke etmez, östradiol ve inhibin seviyeleri artarak FSH'yı sınırlar. Bu sayede multiple ovulasyon ve overyan hiperstimülasyon sendromundan kaçınılmış olur (91).

2.2.1.3. Aromataz İnhibitörlerinin Periferik Etki Mekanizması

İkinci bir mekanizma AI'ler ile olan overyan stimülasyonda FSH'ya karşı artmış foliküler sensitivitedir. Aromataz inhibisyonundan dolayı geçici bir intraoveryan androjen birikimi oluşur. Primatlardaki son veriler androjenlerin erken foliküler büyümeyi desteklediği yönündedir. Primatlarda testosteronun foliküler FSH

reseptörlerini ve indirekt olarak foliküler büyümeyi arttırdığı ve güçlendirilmiş FSH etkisi ile östradiol seviyesini arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca androjen birikimi İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) salınımını stimüle ederek, FSH'nın folikülogenezdeki etkisine sinerjistik etki eder (92). PKOS'lu hastalardaki artmış intraoveryan androjen seviyesinin nedeni muhtemelen mevcut olan intraoveryan aromataz eksikliğidir. Yukarıda da belirtildiği gibi androjenler foliküler FSH reseptörlerini arttırarak, PKOS'lu overleri hem ekzojen hem de AI'lerine bağlı azalmış östrojen feedbackine sekonder üretilen, endojen FSH'ya karşı duyarlı kılar. Aromataz inhibisyonuna bağlı FSH yükselmesi rölatif olarak küçük bir yükseliştir çünkü normal çalışan östrojen feedbacki genellikle monofoliküler gelişime izin verir, bu sayede de Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişmesinden de kaçınılmış olunur (93).

2.2.1.4. Aromataz İnhibitörlerinin Optimal Dozu

AI'ler için optimal doz henüz belli değildir. Bugüne kadar olan birçok çalışmada letrozol (2,5 mg/gün) ve Anastrozole (1 mg/gün) postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanıldığı gibi kullanılmıştır. Biljan ve ark. (94) açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda 2,5mg ve 5mg Letrozolü karşılaştırmış ve 5mg verilen grupta daha fazla folikül geliştiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte anlamlı bir fark göstermek için alınan örnek sayısı yeterli değildir. Daha güncel bir çalışmada Healey ve ark. (95) IUI ve süper ovulasyon yapılan hastalarda, ardışık rejimlerde FSH ile 5mg Letrozol+FSH alan grupları karşılaştırdıklarında; Kombine grupta FSH ihtiyacının azaldığını, benzer gebelik oranlarının olduğunu, fakat endometrial kalınlıkta hafif negatif bir etki olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durum yüksek doz Letrozolün östrojen seviyesini düşürmesine bağlanmıştır. Benzer olarak 7,5mg Letrozolün adet 3–7. günleri kullanıldığı bir çalışmada endometrium inceliği klomifen sitrata benzer bulunmuştur (96). Son veriler optimal Letrozol dozunun 2,5-5mg arasında olduğunu, yüksek doz Letrozol verilmesinin, ovulasyon günü yeterli endometrial kalınlığı sağlayan östrojen seviyelerini çok düşürdüğünü göstermiştir. Anastrozole için 1 mg'lık dozun ovulasyon ve optimal folikül gelişimi için az olduğu, fakat optimal dozun bilinmediği söylenebilir (97).

2.2.1.5. Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Klinik kullanımda nonsteroidal Aİ'ler genelde iyi tolere edilir. Meme kanserli yaşlı kadınlarda birkaç ay kullanıldığında ortaya çıkan ana yan etkiler, sıcak basması, baş ağrısı ve bacak kramplarıdır (98). Ovulasyon indüksiyonu için, genç sağlıklı kadınlarda kısa süreli kullanıldıklarında yan etkiler daha azdır. Genel olarak yakınmalar sıcak basması ve premenstrüel sendrom tipi yakınmalardır.

Son çalışmalar anastrozolün hayvan embriyolarında teratojenik etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte gebelik sırasında yanlışlıkla Letrozol alınmasının teratojenik etkileri olabilir (99). Her iki ilacın yarılanma ömrünün kısa olması, erken foliküler fazda alınması, implantasyon zamanına kadar dolaşımdan temizlenmesi gebeliği etkilememelerinin nedenleridir. Bununla birlikte hastalara ilacı verirken gebe olmadıklarından emin olmak gerekir. Özellikle premenopozal hastalarda Aİ'leri kullanılmadan önce serum human koryonik gonadotropin (hCG) seviyesine bakılması önerilir.

2.2.1.6. Aromataz İnhibitörlerinin Gebelik Sonuçları

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ovulasyon indüksiyonu, kontrollü overyan hiperstimülasyon ve IUI'lı tedaviler sonrası elde edilen gebelik sonuçları rapor edilmiştir (100). Bu çalışmada Letrozollü grubun gebelik oranları ile diğer ovulasyon indüksiyonu yöntemlerini içeren gruplar ve spontan gebelik grubunun gebelik oranları karşılaştırılmıştır. İki yıllık bir sürede, tedavileri gebelikle sonuçlanmış 394 infertil çiftle yapılan çalışmada; 2,5 veya 5mg Letrozolle tek başına veya gonadotropinlerle tedavi edilen grupta 133 gebelik, yalnızca klomifen sitrat veya gonadotropinlerle tedavi edilen grupta 113 gebelik, yalnızca gonadotropin alan grupta 110 gebelik, ve 38 spontan gebelik oluşmuştur. Bu çalışmada Aİ'ler ile gebe kalan kadınlarda düşük ve ektopik gebelik oranları diğer gruplarla benzer bulunmuştur. Klomifen sitrat ile karşılaştırıldığında Letrozollü grupta daha az çoğul gebelik bulunmuştur (%22'e %4,3). Bu durum sağlam negatif feedback mekanizması hipotezini desteklemektedir.

2.3.1 METFORMIN

2.3.1.1 Etki mekanizması, Farmakokinetik ve Kullanım Şekli

Metformin, Biguanid grubu bir oral antihiperglisemik ajandır ve tip 2 diabetes tedavisinde kullanılır. Hiperglisemi diyetle düzeltilemezse tek ajan terapisi olarak metformin tercih edilebilir. Metformin, moleküler seviyede adenozin monofosfatla aktive protein kinaz aktivitesini artırır (101). Hepatik glukoz outputunu baskılar, glukozun intestinal emilimini azaltır, periferik dokularda insülin aracılı glukoz kullanımını artırır ve yağ asit konsantrasyonlarını düşürerek ve glukoneogenezi azaltarak antilipolitik etki gösterir (101, 102).

Metformin, oral olarak alındıktan sonra ince barsaklardan hızla emilir ve iki saat sonra plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Yemek, metforminin emilimini ve pik konsantrasyonunu azaltır. Metformin metabolize edilmez ve büyük oranda böbreklerden atılır. Metforminin renal klirensi, kreatin klirensinin yaklaşık üçbuçuk katıdır. Bu da metforminin asıl atılım yolunun tübüler sekresyon olduğunu gösterir. Plazmada eliminasyon yarı ömrü 6 saattir. Metforminin 500mg (Glucophage XR; Bristol Myers Squibb Co, Princeton, NJ, ve Bilim, Glukofen), 850 mg ve 1000 mg tabletlik jenerik formları vardır. Hedef dozu 1500 mg'dan 2550 mg'a kadar değişebilir (101, 103). Günlük 1000 mg'ın altında düzenli bir klinik cevap gözlenmez.

2.3.1.2 Metforminin yan etkileri

En sık yan etkileri; diyare, bulantı, kusma, siskinlik, hazımsızlık ve karında rahatsızlık hissidir. GIS yan etkilerinin, barsaklarda metformin konsantrasyonunun artmasının barsak duvarında laktik asit yapımını artırmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (101). Metformin, gastrointestinal sistem (GIS) yan etkilerini azaltmak için, yemeklerle birlikte verilir. Birçok klinisyen GIS yan etkilerini azaltmak için yemeklerle birlikte ve 500mg/gün dozunda baslar, tedavi tolere edilebilirse dozu öğlen ve akşam yemeklerinde de 500'er mg alınacak şekilde tedrici olarak artırır. Maksimum doz günde üç kere 850 mg'dır (2550 mg).

Metformin kullananlarda nadir görülen bir yan etki de laktik asidozdur. Ortaya çıkması halinde %30-50 mortaldir. Metformin böbreklerden atılır ve metformine bağlı laktik asidoz genellikle böbrek yetmezliği olan ve plazma kreatinini >1.4 mg/dl olan hastalarda görülür. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği ve sepsis gibi durumlarda laktik

asidoz gelisme ihtimali artar (104). Aktif karaciğer hastalığı olanlarda ve daha önce laktik asidoz geçirenlerde metformin kontrendikedir. Metformin tedavisi, sıvı alımının kısıtlanması gereken bütün major cerrahi girişimlerde durdurulmalıdır ve normal sıvı alımı sağlanıncaya kadar ya da böbrek fonksiyonları normale dönünceye kadar tekrar baslanmamalıdır. Metformin alan hastalar Simetidin almamalıdır. Çünkü simetidin renal klirens için metforminle yarisır ve kan metformin düzeyleri yükselebilir (104). Metforminle renal klirens için yarisın diger katyonik ilaçlar: Digoxin, amilorid, kinidin, ranitidin, triamteran, trimetoprim ve vankomisindir.

Metformine baglı laktik asidoz vakalarının yaklaşık % 10'u hastalara intravenöz iyotlu kontrast madde uygulamasını takiben gelismistir (104). Dolayısıyla bazı otörler iyotlu kontrast madde uygulanacak hastalarda 48 saat önce metforminin kesilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Buna karsın bazı otörler ise böbrek fonksiyonları normal olanlarda metformin alırken kontrast maddenin verilebileceğini savunmaktadır.

Metforminle yapılan kontrollü klinik çalışmalarda %10-30 hastada Vit B12 malabsorbsiyonu gelistigi gözlenmistir. Metformin muhtemelen intestinal intrasellüler kalsiyum metabolizmasını etkileyerek ve ileumda kalsiyum bagımlı Vit B12 absorpsiyonunu önleyerek Vit B12 emilimini azaltır. Ancak anemi gelisimi nadirdir (101).

Metformin FDA'ye göre kategori B bir ilaçtır. Bazı klinisyenler gebelerdeki diabetin tedavisinde rutin olarak metformin kullanmaktadır. Ancak birçok klinik deneyim gebelikte kan sekeri regölasyonu için en uygun ajanın insülin olduğu yönündedir.

Hiperinsülinemi endometrial fonksiyonları ve endometrial çevreyi etkileyerek erken gebelik kayıplarına yol açabilir. Serum glikodelin düzeyi, endometrium fonksiyonunu gösteren bir biyobelirteçtir ve erken gebelik kayıpları olan kadınlarda serum glikodelin düzeyi düşüktür (105).

IGFBP-1 ise feto-maternal adhezyon olusumunu kolaylastırarak implantasyonda ve gebeligin devamında önemli rol oynar. PKOS'lu kadınlarda implantasyon oranı düşük ve birinci trimester gebelik kayıp oranı daha yüksektir. Metformin tedavisi artmış plazma glikodelin seviyeleri ve azalmış uterin spiral arter direnç indeksi ile iliskilidir ki bunlar implantasyon ve gebelik sonuçlarını etkileyen faktörlerdir. Ayrıca birinci trimester boyunca metformin uygulamanın spontan abortus riskini azalttığını

gösterilmiştir (105). Jakubowicz ve arkadaşları, hiperinsülinemik insülin direncinin implantasyon oranlarını düşürdüğünü ve birinci trimester gebelik kayıplarını artırdığını öne sürmüşlerdir. 96 PKOS'lu gebe kadının 65'ine gebelik süresince metformin verirken 31 hastaya metformin vermediler. Metformin grubunda erken gebelik kaybı %8.8 oranında görülürken, metformin almayan grupta %41.9 oranında erken gebelik kaybı görüldü ve metformine bağlı herhangi bir teratojenik etki izlenmemiştir. Çalışmanın sonucunu PKOS'lu kadınlarda gebelik süresince metformin uygulaması birinci trimester gebelik kayıplarını azaltır şeklinde yorumlamışlardır (103). Glueck ve arkadaşları benzer sonuçlar bildirdiler (106).

2.3.1.2 Metforminin kullanım alanları

Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde, PKOS'un patogeneğinde insülin direncinin rolü belirlendikten sonra, metformin insülin direncini tedavi etmek için en sık kullanılan ilaç olmuştur. Hiperandrojenizm üzerine olan etkisini; karaciger tarafından üretilen SHBG yapımını arttırıp, bunun sonucunda dolasındaki sT seviyelerini azaltarak sağlar. Aynı zamanda sitokrom P450c17X aktivitesinin etkisini kısıtlayarak, adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmiştir (101, 103).

Böylece metformin; daha düşük T seviyesi, artmış SHBG seviyesi, menstruel siklusa düzelme, kıllanmada azalma, kilo kaybı ve neticede ovulasyonu sağlayarak gebeliğin gerçekleşmesini kolaylaştırıcı etki, gebelik boyunca kullanımında ise ilk trimesterde spontan düşük ve gestasyonel diabetes insidansında azalma sağlamaktadır. Uzun dönemde ise; DM insidansında azalma, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterolde azalma, HDLkolesterolde artma, PAI-1 ve lipoprotein-a düzeyinde azalma sağlamıştır (102, 107). Çalışmalarda metforminin vasküler yapılar üzerine koruyucu etkisinin 26 aya kadar uzadığı tespit edilmiştir (101). PKOS'daki kullanım dozu 2 veya 3 x 850 mg/gündür.

2.3.1.2 Metforminin endometrium üzerine etkileri

Metformin son yıllarda yapılmış bir çalışmada in vitro olarak endometrioiste enflamatuvar etkinin azalmasını, aromataz enzim inhibisyonunu ve endometriotik stromal hücrelerin çoğalmasının önlenmesini sağlamıştır (19). Metformin aromataz enzim inhibisyonuna bağlı endometriois gibi bu enzimi içeren patolojik alanlarda östrojenin etkisini azaltmaktadır. Metformin ayrıca SHBG seviyelerini arttırıp

dolaşımdaki estradiol seviyelerinin sistemik olarak azalmasına neden olmuştur (108). Metforminin endometrial hiperplazi tedavisinde kullanımı ile ilgili vaka-sunumu bildirilmiştir (109). Metformin ile yapılan bir rat modeli çalışmasında endometrial hiperplaziyi gerilettiği ve endometrial hücrelere karşı moleküler düzeyde proliferasyonu durdurduğu gösterilmiştir (110). Ayrıca PKOS'lu hastalarda yapılmış bir çalışmada metformin kullanan hastalarda endometrial proliferasyonun azaldığı ve dolaşımdaki östrojenin normal seviyelere düştüğü gösterilmiştir (111). Başka bir çalışmada ise metforminin PKOS'lu hastalarda hiperinsulineminin neden olduğu aromataz enzim ve lokal östrojen artışına bağlı oluşan endometrial hiperplazileri ve kanseri önlediği gösterilmiştir (112).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Cetinsaya Klinik ve Deneysel Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Araştırmada ağırlıkları 180-260 g olan 8 haftalık dişi Wistar-Albino rat kullanıldı. Yapılan bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruluna ve dünya hayvan hakları bildirgesine uygun olarak yapılmıştır. Hayvan modelinde farklı endometriozis metodları bildirilmiştir. Biz bu çalışmada literatürde belirtilen ve en çok tercih edilen Vernon ve Wilson tarafından tanımlanmış ratlarda cerrahi olarak oluşturulan endometriozis modelini kullandık (13, 81). Çalışmaya başlamadan hemen önce her bir rata 125 mg ampicilin profilaktik olarak verildi. Tüm ratlar, intraperitoneal olarak 50 mg/kg dozda ketamin hidroklorit (Ketalar flakon, Eczacıbaşı), 7 mg/kg xylazine hidroklorit (Rompun, Bayer) kullanılarak anestezi verildikten sonra abdomen traşı yapıldı. Saha temizliği povidoniyot ile sağlandı. Steril kompreslerle abdomen örtüldü. Laparotomi orta hat insizyon ile yapıldı. Uterin hornlar explore edildikten sonra sağ horndan 1 cm eksizyon yapıldı. Elde edilen hornlara lümen tam olarak açılacak şekilde endometrium tabakasına kadar longitudinal kesi yapıldı. Elde edilen dokular 5x5 mm çapta 3 parçaya bölündü. Üç horn parçası endometrial yüzey omentuma bakacak şekilde ayrı ayrı tek bir sütürle (7.0 vicryl absorbabl cerrahi sütür) implante edildi. Abdomen 4.0 vicryl sütür kullanılarak kapatıldı. Tüm operasyon süresince mikro cerrahi prensiplerine ve steriliteye azami dikkat gösterildi, dört hafta süre ile bakımı ve takibi yapılan ratlara hiçbir ilave medikasyon yapılmadı. İlk operasyonu takiben iki rat bu süre içinde öldü. Dört hafta sonra kalan 38 rat aynı cerrahi prosedüre uygun olarak ikinci defa opere edildi ve cerrahi olarak oluşturulan endomeriozis odaklarının alanları hesaplandı (uzunluk x genişlik mm²). Tüm dokuların fotoğrafları çekilerek endometriosis odakları kaydedildi. Tüm ratlar 3 günlük dinlenme periodunu takiben rastgele dört gruba ayrıldı. Grup 1'e

(kontrol grubu, 8 rat) herhangi bir medikasyon yapmadı ve sadece günlük 4 ml su oral lavajla verildi. Grup 2'deki ratlara (düşük-doz metformin grubu, 10 rat) günlük 100 mg/kg oral metformin verildi. Grup 3'deki ratlara (yüksek-doz metformin grubu, 10 rat) günlük 200 mg/kg oral metformin verildi. Group 4'deki ratlara (letrozol grubu, 10 rat) günlük 0.1 mg/kg oral letrozol verildi. Tabletler 1000 mg metformin (Glifor, Bilim) and 2.5 mg letrozol (Femara, Novartis) ezildikten sonra konsantrasyon 10 mg/ml olacak şekilde su ile sulandırıldı. Herbir rat kilosuna göre 4 ml suya tamamlanarak ilaç solüsyonu elde edildi. Tüm medikasyonlar oragastrik tüp kullanılarak verildi. Tedaviler başladıktan dört hafta sonra tüm ratlar yüksek doz ketamin kullanılarak öldürüldü ve üçüncü kez laparotomi yapılarak endometriozis odakları tekrar incelendi. Makroskopik olarak endometriozis odaklarının alanları tekrar hesaplandı (uzunluk x genişlik mm²). Ayrıca Linsky ve ark. tarafından tanımlanan adezyon skorlama sistemine göre endometriozis odaklarına, derecesini ve şiddetini içeren adezyon skorlaması yapıldı (113). Tüm endometriozis implant sahaları, overler ve uterus eksize edilerek formol içerisine konuldu.

Adezyon skorlama sistemine göre adezyon derecesine göre puanlama: 0, adezyon olmaması; 1, alanın % 25'i travmatize olmuş; 2, alanın % 50'i travmatize olmuş; 3, alanın hepsi tutulmuş; şeklinde yapılırken adezyon şiddetine göre puanlama: 0, herhangi bir direnç olmaksızın ayrılma; 0.5, direnç göstererek ayrılma (orta kuvvet gerektiren); 1, keskin diseksiyonla ayrılma şeklindedir. Toplam adezyon skoru ise hem derece hem de şiddeti içerir ve 0-4 arasında tanımlanmıştır (113). Tüm bu ölçümler grupları bilmeyen tek bir operatör tarafından yapılmıştır.

Dokular rutin histopatolojik takip için % 10 formalin ile fikse edildi. Fikse edilen dokulardan parafin bloklar için yaklaşık beş mm'lik kesitlerden 4 kesit alındı ve hematoksilin eosin ile boyandı. Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopu ile incelendi. Endometriozis odakları daha önce tanımlanmış histolojik skorlama yöntemine göre epitelial dokunun varlığına göre sınıflandırıldı (114). Bu sınıflamanın kriterleri: 3, epitelial doku aynen duruyor; 2, epitelial doku lökosit infiltrasyonu ile orta derecede duruyor; 1, epitelial doku çok az kalmış (yer yer epitelial hücre var); 0, hiç epitelial doku yok; şeklinde idi.

Tüm ratların ovarian ve endometrial dokuları değerlendirildi. Kontrol ve tedavi gruplarının ovarian folikül rezervleri ve endometrial değişiklikleri karşılaştırıldı.

Overden ve endometriumdan 5 µm seri kesitler alındı. Bu kesitler hematoxilen eosin ile boyandı. Işık mikroskobu altında incelenen preparatlarda primordial, primer, sekonder ve tersiyerfoliküller sayıldı. Hepsi toplanarak ovarian folikül rezervi hesaplandı (115).

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon ($\bar{x} \pm s.d.$) olarak tanımlandı. Dağılımın normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde ise gruplar arasındaki farklılık Kruskal – Wallis Varyans analizi ile Mann Whitney U testi kullanılarak belirlendi. Aynı grup içerisindeki endometriotik odakların analizi Wilcoxon's signed-rank test ile yapıldı. Gruplardaki histopatolojik değişiklikler ve adezyon skorlaması arasındaki farklılıklar one-way ANOVA kullanılarak gösterildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

40 ratın 38'inde, endometriotik implantlar cerrahi olarak oluşturuldu. Medikal tedavi öncesi, tüm gruplardaki endometriotik implantların ortalama yüzey alanları benzerdi (Tablo 1). Tedavi sonrası ise tüm tedavi gruplarında implantların ortalama yüzey alanı kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu (Tablo 1).

Medikal tedaviye bağlı endometriotik implant yüzey alanı grup 2'de (45.50 ± 10.68 ; $5.90 \pm 2.37 \text{ mm}^2$, $P < 0.05$), grup 3'te (46.80 ± 6.81 ; $4.30 \pm 1.33 \text{ mm}^2$, $P < 0.05$) ve grup 4'te (48.80 ± 9.55 ; $6.90 \pm 3.72 \text{ mm}^2$, $P < 0.05$) anlamlı olarak azalmıştır. Tüm bu tedavi grupları kontrol grubu (43.12 ± 17.27 ; $44.50 \pm 23.37 \text{ mm}^2$, $P > 0.05$) ile kıyaslandığında anlamlı olarak fark vardı (Tablo 1). Endometriotik odakların gruplara göre makroskopik görünümü Şekil 1'de görülmektedir.

Tablo 2. Tedavi sonuçlarının ve çalışma gruplarının kıyaslanması

		Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (100 mg metformin)	Grup 3 (200 mg metformin)	Grup 4 (Letrozole)	P
Ratların sayısı		8	10	10	10	
Implantların ortalama yüzey alanı (mm^2)	Tedavi öncesi	43.12 ± 17.27^a	45.50 ± 10.68^a	46.80 ± 6.81^a	48.80 ± 9.55^a	$> .05$
	Tedavi sonrası	44.5 ± 23.37^a	5.90 ± 2.37^b	4.30 ± 1.33^b	6.90 ± 3.72^b	$< .05$
Implantların histopatolojik skoru		2.5 ± 0.53^a	1.10 ± 0.73^b	$2.00 \pm 0.67^{a,b}$	2.20 ± 1.22^a	$< .05$
Adezyon derecesi		$2.12 \pm 0.35^{a,b}$	$2.20 \pm 0.63^{a,b}$	1.90 ± 0.73^a	2.70 ± 0.48^b	$< .05$
Adezyon şiddeti		0.87 ± 0.23^a	0.40 ± 0.39^b	0.45 ± 0.28^b	0.80 ± 0.25^a	$< .05$
Toplam adezyon skorlaması		$3 \pm 0.46^{a,b}$	$2.6 \pm 0.84^{a,b}$	2.35 ± 0.97^a	3.5 ± 0.70^b	$< .05$

Aynı harfi paylaşan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tüm verilerin power analiz testi $\alpha = 0.050$: 0.766–1.000.

Tablo 3. Tedavi grupları ile kontrol grupları arasındaki endometrial kalınlık ve folikül sayılarının hesaplanması

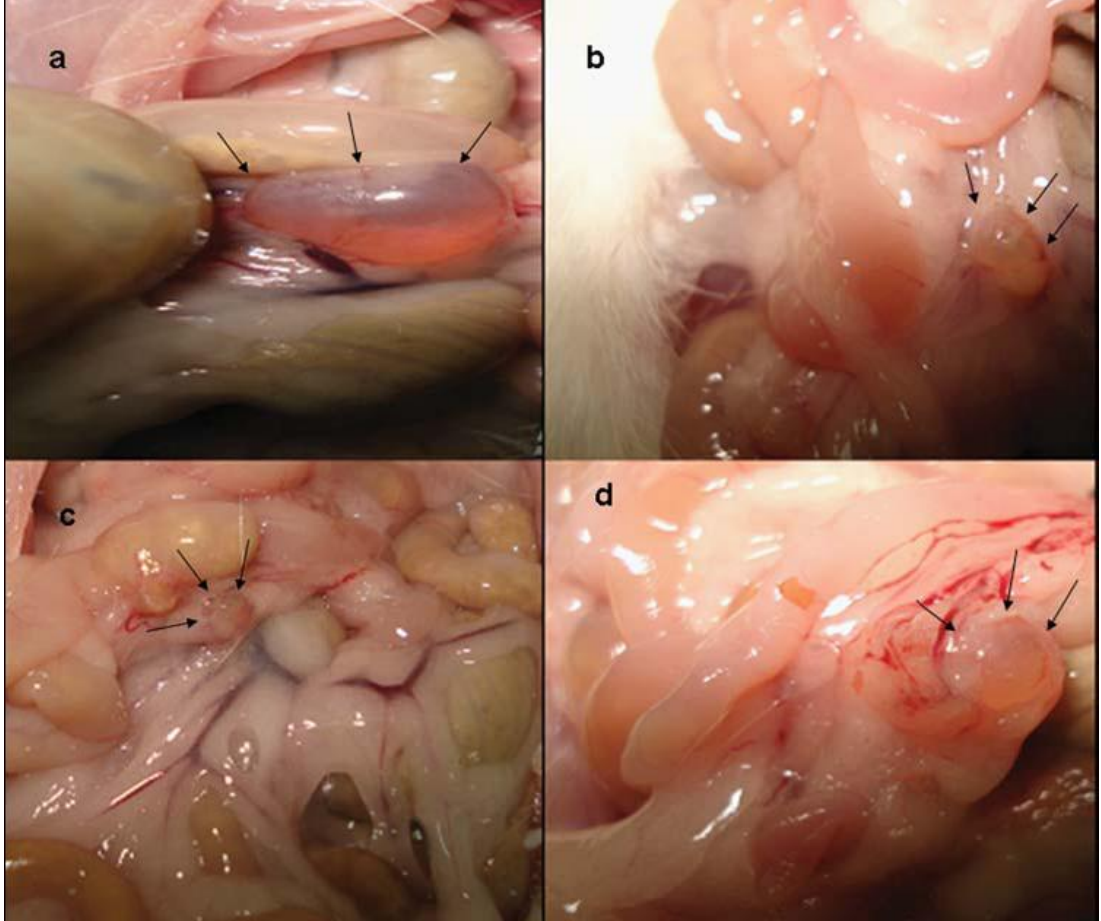
	Grup 1 (Kontrol)	Grup 2 (100 mg metformin)	Grup 3 (200 mg metformin)	Grup 4 (Letrozole)	P
Endometrial kalınlık	1076.62 ± 234.60 ^a	704.67 ± 142.01 ^b	833.75 ± 137.19 ^b	506.00 ± 201.01 ^c	<0.05
Primordial folikül	2.83 ± 1.17 ^{a,b}	1.62 ± 1.06 ^a	1.55 ± 1.01 ^a	2.90 ± 0.99 ^b	<0.05
Primer folikül	2.17 ± 0.75 ^{a,b}	1.56 ± 0.53 ^a	2.78 ± 0.83 ^b	3.20 ± 1.14 ^b	<0.05
Sekonder folikül	2.17 ± 0.41 ^a	1.67 ± 0.71 ^{a,b}	3.67 ± 1.00 ^c	2.50 ± 1.27 ^{a,b}	<0.05
Tersiyer folikül	0.50 ± 0.76 ^a	0.89 ± 1.45 ^{a,b}	1.78 ± 1.09 ^b	0.90 ± 0.88 ^{a,b}	<0.05
Toplam folikül	7.83 ± 1.94 ^{a,b}	5.77 ± 1.86 ^a	9.88 ± 2.62 ^b	9.50 ± 3.10 ^b	<0.05

Aynı harfi paylaşan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tüm verilerin power analiz testi $\alpha = 0.050$: 0.708–1.000.

Tedavi grupları ile kontrol grubunu endometrial kalınlık açısından kıyasladığımızda aralarında anlamlı fark bulunmaktaydı ve tedavi gruplarında kontrol gruplarına göre daha ince bir endometrial kalınlık gözlemlendi. Tedavi gruplarında ise endometrial kalınlık açısından metformin grupları arasında fark gözlenmezken letrozol grubunda metformin gruplarına göre endometrial kalınlık anlamlı olarak incelmişti. Tablo 3'te çalışmamızda folikül sayılarının kontrol ve tedavi grupları arasındaki farklılıkları görülmektedir. Kontrol grubu ile tedavi grupları arasında çok fazla farklılık gözlenmesede sekonder ve tersiyer foliküllerin grup 3'te (200 mg metformin) daha yüksek olması dikkati çekmiştir.

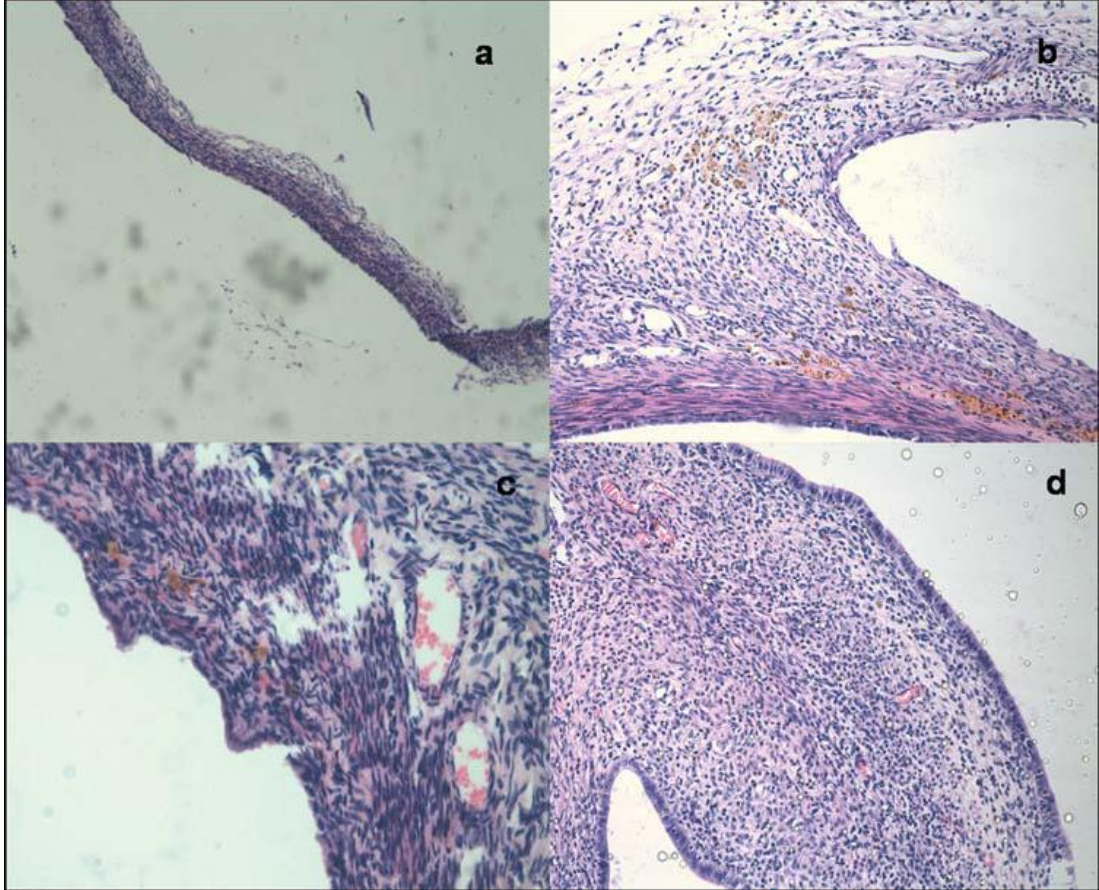
Şekil 1. Endometriotik implantların makroskopik görünüşleri. (a) kontrol grubu, (b) Grup 2, (c) Grup 3 and (d) Grup 4.



Tedavi sonunda implantların histopatolojik değerlendirmesinin ortalama skorlamasında kontrol grubuna ve grup 4'e göre en düşük skor Grup 2'de iken metformin grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Grup 3'ün ve 4'ün histopatolojik skorları kontrol grubu ile kıyaslandığında düşük olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Endometriotik implantların histopatolojik skorlaması ve mikroskopik görünümü Şekil 2'de görülmektedir.

Şekil 2. Endometriotik odakların histopatolojik değerlendirilmesi ve histopatolojik skorlaması (boyama: hematoxylin and eosin; büyütme x20).

(a) Skor 0: epitelial doku yok; (b) Skor 1: epitelial doku çok az kalmış (yer yer epitelial hücre var); (c) Score 2: epitelial doku lökosit infiltrasyonu ile orta derecede duruyor; (d) Score 3: epitelial doku aynen duruyor.



Üçüncü laparotomi sonrası endometriotik implantların adezyon skorlaması yapılmıştır (Tablo 1). Tablo 1’ de gösterildiği gibi metformin grubunda letrozol ve kontrol grubuna göre adezyonların şiddet skorlaması anlamlı olarak azalmıştır. Total adezyon skorlamasında grup 3 ile 4 arasında anlamlı fark bulunurken, grup 3, grup 2 ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir.

5. TARTIŞMA

Endometriozisin medikal tedavisinde sıklıkla amaç endojen östrojen üretimini azaltmaktır. Medroksiprogesteron asetat, danazol, oral kontraseptifler ve GnRH analogları endometriozise bağlı ağrı ile ilişkili semptomların hafiflemesinde ve endometriotik odakların gerilemesinde etkilidir. Fakat bu tedavilerin uzun süreli kullanımına bağlı yan etkileri fazla ve tedavi kesilmesinden sonra endometriozis odaklarının rekürens oranı yüksektir. Ek olarak, endometriozise bağlı infertiliteye de bu tedavilerin herhangi bir faydası bulunmamaktadır (116) Ayrıca fertilite tedavisindeki ajanların yan etki profilleri tam olarak bilinmemektedir.

Sadece ovarian östrojenin üretimini baskılayan GnRH analogları şiddetli endometriozis tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Şiddetli ve orta derecedeki endometriozisli hastalarda GnRH analogları ile tedavi sonrası semptomlar % 50 azalırken 5 yıllık takipte % 75'den fazla rekürens oranları bildirilmiştir (117). Hipoöstrojenik duruma bağlı özellikle ciddi kemik kaybıyla sonuçlanan yan etkilerin fazlalığı nedeniyle uzun süreli GnRH analogu kullanımı pratik değildir (118). Letrozolün de hipoöstrojenik ortama bağlı benzer yan etkileri mevcuttur. Metforminin endometriozise bağlı kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamasına rağmen, ciddi yan etkilerin azlığına bağlı metformin kullanımının daha avantajlı olabileceği düşünülebilir.

Aromataz p-450, androstenedion ve testesterondan östron ve östrodiol dönüşümüne bağlı östrojen biosentezindeki anahtar enzimdir. Aromataz ekspresyonu endometriozis

odaklarında bulunurken endometriotik lezyonu olan hastalarda artmış aromataz aktivitesi bulunmaktadır (119). Bundan dolayı aromataz enzim inhibitörleri son zamanlarda endometriozis tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Aromataz inhibitörleri endometriozise bağlı ağrının azalmasında, endometriotik odakların gerilemesinde ve hayat kalitesinin artmasında faydalı bulunmuştur (120).

Letrozol ve norethindrone asetat kullanılan pilot bir çalışmada endometriozisli premenapozal hastalarda ağrının azaldığı ve endometriotik odakların gerilediği laparoskopik olarak alınan histopatolojik örneklerin incelenmesiyle gösterilmiştir (15). Rat modelinde endometriotik lezyonlara letrozolün etkisi ile ilgili sadece üç çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda da letrozol endometriotik lezyonların boyutu azalmaktadır (121, 122, 123). Bizim çalışmamızda da, bahsedilen çalışmalardaki gibi letrozolün rat modelindeki endometriotik implantların boyutunu azalttığı saptanmıştır. Diğer taraftan letrozolün adezyon oluşumuna etkisi üzerine çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda letrozolün bu etkisi de araştırılmış olup kontrol grubuna göre adezyon skorlamasında letrozol grubunda her hangibir fark bulunamamıştır. Ayrıca letrozolün endometriozise bağlı infertilite tedavisindeki etkileri net olarak bilinmemektedir. Fakat endometriozis odaklarını geriletmesine ve dolaylı olarak endometriozisteki östrojen üretimini ve enflamatuar hücre oranlarını azaltmasına bağlı olarak infertilite tedavisinde faydalı olabileceğini düşünülebilir.

Peritoneal kavitede endometrial dokunun ototransplantasyonu ile ratlarda endometriozis oluşturmak sıkça kullanılan bir metottur (13, 81). Bu otolog endometrial implantlar insandaki lezyonlarla in vivo ortamda benzerlik göstermektedir (86, 124). Bundan dolayı, bu endometriozis rat modeli, endometriozis patofizyolojisinin de içeren çalışmaların da aydınlanmasına izin veren iyi bir yöntemdir.

Bu çalışmayla açıkça gösterdik ki biguanid insulin duyarlaştırıcı olan metformin endometriozis rat modelinde endometriotik implantları etkin bir şekilde geriletmektedir. Endometrioziste etkin bir medikal tedavi seçeneği olan ve klinik kullanımda geçen letrozol kadar bu odakların azaltılmasında etkindir. Bu çalışma deneysel endometriozis

modelinde metforminin etkisinin gösterildiği ve bu etkinin letrozol ile kıyaslandığı ilk çalışmadır.

Endometriotik dokularda artmış aromataz aktivitesi ve lokal östrojen üretimine bağlı olarak progresyon gösterilmiştir (125). Metforminin endometrial bezler üzerine antiproliferatif etkisi bulunmaktadır (19, 126, 127). Metforminin bu antiproliferatif etkisi damarsal düz kas hücrelerinde gösterilmiştir (128). Ayrıca metformin FSH'yı, insuline bağlı progesteron ve granuloza hücrelerinde estradiol üretimini inhibe etmektedir (18). Metformin hem ovarian hem de lokal östrojen üretimini baskılayarak endometriozisi inhibe etmektedir.

Yeni yapılan bir çalışmada, insanın ovarian endometriomasından alınan endometrial stromal dokular kültür ortamına ekilerek 24 saat metformine maruz bırakılmıştır (19). Bu çalışmada metformin inflamatuvar cevabı, östradiol üretimini ve endometrial hücrelerin çoğalmasını azaltmaktadır. Metformin endometriozis odaklarında doz bağımlı olarak cAMP-uyarılmış aromataz aktivitesini azaltmaktadır. Fakat bu çalışmada teknik yetersizliklere bağlı olarak sadece ovarian endometriotik hücreler kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise, metformin grubunun letrozol grubu ile benzer şekilde ovarian olmayan endometriotik dokuları geriletmediği gösterilmiştir.

Insulin duyarlaştırıcı ajan olan metformin, anovulasyonun ve infertilitenin en sık sebebi olan ve üreme çağındaki kadınların % 5-10'unda görülen PKOS'ta kullanılmaktadır (129). PKOS'lu kadınlarda, metformin tedavisi doğal menstrüel siklusu düzeltir ve artmış ovulasyonla, fertilizasyonla ve gebelik oranlarıyla ilişkilidir (130, 131). Bu etkiler insulin seviyelerinin azalmasına, SHBG'nin artması ile azalmış hiperandrojenik duruma bağlıdır (108, 132). Artmış SHBG seviyeleri ile dolaşımdaki östrojen seviyeleri azalmaktadır. Bizim düşüncemize göre, bu çalışmada gösterilen endometriotik odaklardaki gerileme dolaşımdaki ve endometrial dokulardaki östrojen seviyelerindeki azalmaya bağlı olabilir.

Metformin ve letrozolün endometriozise etkilerinin kıyaslanması bu çalışmadaki amaçlarımızdan bir tanesidir. Bu çalışmada endometriotik implantlar metformin ve letrozol gruplarında gerilemiştir. Metforminin endometriozis odağı üzerine etkisi net olarak bilinmemekle birlikte metforminin artmış aromataz aktivitesini azaltma yönündeki etkisi bu sonucu ulaşmamızdaki faktörlerden biri olabilir (19). Çalışmamızda metformin endometriotik odaklar üzerine aromataz inhibitörü grubu kadar etkili bulunmuştur.

Endometrioziste inflamasyona ve skar dokusuna bağlı olarak pelvik organlarda meydana gelen anatomik bozukluklar bu hastalıkta oluşan infertiliteyle ilişkilidir (133). Anatomik problemler endometriozis infertilitesi olan bayanlarda 6–8 kat fazla görülmektedir (90). Endometriozisin cerrahi oluşturulmasından sonra sadece cerrahiye bağlı olmayan endometriozisin doğal seyrinden kaynaklanan adezyon oluşumunda meydana geldiği gösterilmiştir (134). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da endometrial implantlara bağlı olarak adezyon oluşumu gözlenmiştir. Tedavi sonrasında metforminin endometriotik implantların gerilemesine ve adezyonların şiddetinin azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir. Metforminin adezyon üzerine etkisi antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkilerine bağlı olabilmektedir. Fakat adezyon üzerine benzer etkiler letrozolda görülmemektedir.

Letrozol, ovulasyon indüksiyonunda klomifen sitrat (CC) ile kıyaslandığında yan etkiler, ovulasyon ve gebelik oranları açısından daha üstün bulunmuştur (90, 134, 135, 136). Metforminin ovulasyon indüksiyonu üzerine etkisi tartışma konusuyken bir meta-analizde CC'e metformin eklenmesi ovulasyon oranlarını artırmaktadır (135). Endometriozis ile infertilite arasındaki güçlü ilişkiyi düşündüğümüzde, antiendometriotik ilaçlar endometriozisli infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonu için faydalı olabilir. Fakat letrozolün ve metforminin endometriozisli infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonu için kullanımı üzerine her hangibir çalışma bulunmamaktadır.

Aromataz inhibitörleri ovarian granuloza hücrelerindeki aromataz enzimini inhibe ederek overden sentezlenen ve endometriyumun proliferasyonundan sorumlu olan

östrojenin yapımını azaltmaktadır. Yapılmış çalışmalarda aromataz inhibitörlerinin endometriumu incelttiği gösterilmiştir (137, 138, 139). Hatta son zamanlarda benzer mekanizma ile endometrial hiperplazi ve endometrial kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. (138, 140). Bununla birlikte endometriozis rat modelinde, letrozol kullanılmış çalışmaların hiçbirisinde, gerek endometrium gerekse ovarian follikülerin durumuna bakılmamıştır. Benzer şekilde metformin ile ilgili literatürde her hangibir çalışma bulunmamaktadır. Yalnız literatürde metforminin endometrium üzerine etkisini gösteren tek bir çalışma endometrial hiperplazi rat modelinde gösterilmiştir (110). Bu çalışmada endometriumda hücrel proliferasyonu inhibe ederek etki ettiği moleküler olarak gösterilen metforminin ek olarak verilen grupta endometrial hiperplazinin görülmediği tespit edilmiştir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da endometrial kalınlık gerek letrozol gerekse metformin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak incelmış olarak bulunmuştur. Çalışmamızda endometriozis etkisine ek olarak letrozol ve metformin kullanımının ovarian foliküllerin üzerine etkisi de incelenmiş olup kontrol grubu ile tedavi grupları arasında primordial, primer ve total ovarian foliküllerin sayısı açısından çok fazla farklılık gözlenmesede sekonder ve tersiyer foliküllerin grup 3'te (200 mg metformin) daha yüksek olması dikkati çekmiştir.

Over rezervi bayanın fertilite kapasitesinin göstergesidir ve over rezervini belirlemedeki en önemli parametre primordial folikül sayısıdır (141). Over fonksiyonu gibi endometriumda gebelik için önemlidir. Çalışmamızda primordial folikül açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Buna göre çalışmamızda metformin ve letrozolün over rezervi üzerine olumsuz etkisinin olmadığı ortaya konulmuştur. Metformin, PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmada hiperinsulineminin endometrium üzerine olan proliferatif etkisini ve aromataz enzim aktivasyonunu azaltmıştır (111). Metformin ayrıca dolaşımdaki SHBG seviyesinin arttırarak PKOS'lu hastalardaki artmış östrojenin sistemik etkisini azaltmaktadır (108). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde metformin kullanılan her iki grupta kontrol grubuna göre endometriumlar ince bulunmuştur. Aynı şekilde letrozol hem sistemik hem de doku seviyesinde antiöstrojenik etki gösterip endometriumu inceltmektedir ki çalışmamızda da letrozol grubunda endometrium anlamlı şekilde ince bulunmuştur.

Letrozol ve metformin gerek ovulasyon indüksiyonunda gerekse ovulasyon indüksiyonuna iyi cevap vermeyen hastalarda kullanılmaktadır (142). Çalışmalarda infertil hastalarda metformin ve letrozol kullanımının özellikle PKOS'lu hastalarda artmış gebelik oranlarıyla ilişkilidir (142, 143, 144). Son zamanlarda infertil bayanların ve ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastaların yaşı artmaktadır. Artmış yaş endometrium kanseri ve hiperplazi için risk faktörü olarak düşünüldüğünde çalışmamızda da gösterildiği gibi metformin ve letrozolün endometrium üzerine olumlu etkileri dikkate alınmalıdır.

Bu çalışma hem metforminin hem de letrozolün endometriotik odakları geriletmediği göstermiştir. Her iki tedavi modalitesi endometriozis odakları üzerine benzer etki göstermiştir. Ek olarak, metformin hem antiinflamatuvar hem de antiproliferatif etkisiyle endometriozisin tedavisinde etkilidir. Sonuç olarak, özellikle metforminin endometriozis tedavisinde alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılabileceği yönünde araştırma yapılması gerekliliği ortaya konmuştur.

6. SONUÇLAR

Çalışmanın sonuçları şu şekilde özetlenebilir:

1. Rat modelinde uterin horn kullanarak endometriotik odak geliştirilebilmektedir.
2. Metformin ve letrozol rat modelinde endometriozis odaklarını geriletmediği açıkça gösterilmiş olup metformininde letrozol gibi endometriozis tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak araştırılması gerekliliği ortaya konulmuştur.
3. Metformin endometriozis odaklarına bağlı oluşan adezyonun şiddetini azaltmaktadır ve bu etkisiyle endometriozisin neden olduğu adezyona bağlı oluşabilecek infertilite riskini önleyebilir.
4. Metforminin ve letrozolün over rezervine olumsuz etkisi yoktur ayrıca 200 mg metformin grubunda sekonder ve tersiyer folikül sayısı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
5. Metforminin ve letrozolün endometrium üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır ve endometrial hiperplazi ve kanser riski bulunan hasta grubunda (PKOS, ileri yaş, infertil vb.) tercih edilebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Von Rokitansky C. Ueber uterusdrusen-neubildung in uterus and ovarilsarcomen. Z Ges Aerzte Wein 1860; 37: 577–593.
2. Brosens IA, Brosens JJ. Redefining endometriosis: is deep endometriosis a progressive disease? Hum Reprod 2000; 15: 1-3.
3. Matorras R, Rodriquez F, Pijoan IJ, Soto E, Perez C, Ramon O. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women? A.J.O.G-Online 1996; 2: 174.
4. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9: 243-55.
5. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 96: 21–34.
6. Vignali M, Infantino M, Matrone R, Chiodo I, Somigliana E, Busacca M, Vigano P. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. Fertil Steril 2002; 78: 665–678.
7. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Evers JL, Dunselman GA. Pathogenesis of endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol 2004; 18: 233–244.
8. Bulun SE, Zeitoun K, Takayama K, Noble L, Michael D, Simpson E, Johns A, Putman M, Sasano H. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. Endocr Relat Cancer 1999; 6: 293–301.
9. Donnez J, Chantraine F, Nisolle M. The efficiency of medical and surgical treatment of endometriosis associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. Hum Reprod Update 2002; 8: 89–94.

10. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 1–19.
11. The practice Committee of the American Society for reproductive Medicine. Endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2004; 82: 40–5.
12. Garrido N, Navarro J, Garcia-Velasco J, Remoh J, Pellice A, Simon C. The endometrium versus embryonic quality in endometriosis-related infertility. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 95–103.
13. Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril* 1985; 44: 684–694.
14. Wasan KM, Goss PE, Pritchard PH, Shepherd L, Palmer MJ, Liu S, Tu D, Ingle JN, Heath M, Deangelis D. The influence of letrozole on serum lipid concentrations in post-menopausal women with primary breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen (NCIC CTG MA.17L). *Ann Oncol* 2005; 16: 707–715.
15. Ailawadi RK, Jobanputra S, Kataria M, Gurates B, Bulun SE. Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: a pilot study. *Fertil Steril* 2004; 81: 290–296.
16. Bulun SE, Imir G, Utsunomiya H, Thung S, Gurates B, Tamura M, Lin Z. Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 95: 57–62.
17. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16: 481–486.
18. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79: 956–962.
19. Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hasegawa A, Hirata T, Hirota Y, Nose E, Morimoto C, Harada M, Koga K et al. Metformin suppresses interleukin (IL)-1 β -induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3213–3218.
20. Keettel WC, Stein RJ. The viability of the cast-off menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1951; 61: 440–42.
21. Beyth Y, Yaffe H, Levij S, Sadovsky E. Retrograde seeding of endometrium: a sequela of tubal flushing. *Fertil Steril* 1975; 26: 1094–97.
22. Scott RB, Telinde RW. External endometriosis--the scourge of the private patient. *Ann.Surg* 1950; 131: 697–720.

23. Ridley JH, Edwards IK. Experimental endometriosis in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 76: 783-89.
24. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol* 1942; 44: 470.
25. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47: 18-20.
26. Von Recklinghausen F. Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: their origin as remnants of the wolffian body. *Wien Klin Wochenschr* 1896; 8: 530.
27. Sampson J. Metastatic or embolic endometriosis, due to menstrual dissemination of endometrial tissue into venous circulation. *Am J Pathol* 1927; 3: 93.
28. Javert CT. The spread of benign and malignant endometrium in the lymphatic system with a note on coexisting vascular involvement. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 64: 780-806.
29. Simpson JL. Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. 1. Genetics studies. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 137: 327- 31.
30. Dmowski WP, Steele RN, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 377- 83.
31. Aplin AE, Howe A, Alahari SK, Juliano RL. Signal transduction and signal modulation by cell adhesion receptors: the role of integrins, cadherins, immunoglobulin-cell adhesion molecules, and selectins. *Pharmacol Rev* 1998; 50, 197- 263.
32. Halme J, Becker S, Haskill S. Altered maturation and function of peritoneal macrophages: possible role in pathogenesis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 783- 9.
33. Laparoscopic treatment of ovarian endometriomas. Endoscopic surgery for gynecologists. WB Saunders; 1998: 221- 32.
34. Brosens IA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril* 1994; 61: 1034- 38.
35. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril* 1999; 72: 852- 56.
36. Viganò P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18: 177- 200.

37. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum.Reprod.* 2002; 17: 2715- 24.
38. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol.Rev.* 1984; 6: 167- 91.
39. Pokras R, Kozak LJ, McCarthy E. Ambulatory and inpatient procedures in the United States, 1994. *Vital Health Stat* 1997; 13: 1-113.
40. Donnez J, Chantraine F, Nisolle M. The efficiency of medical and surgical treatment of endometriosis associated infertility: arguments in favour of a medico-surgical approach. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 89- 94.
41. Missmer SA, Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 1- 19.
42. Sanfillippo JS. Endometriosis in adolescents, in Wilson EA editör. *Endometriosis.* Alan R. Liss Inc.. New York. 1987: 161- 172.
43. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di NG, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 767- 69.
44. Vercellini P, Trespidi L, De GO, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril* 1996; 65: 299- 304.
45. Cornillie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM, Konincks PR. Deeply infiltrating pelvic endometriosis: histology and clinical significance. *Fertil Steril* 1990; 53: 978- 83.
46. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis. *Fertil Steril* 1985; 43: 351- 2.
47. Wheeler JM, Johnston BM, Malinak LR. The relationship of endometriosis to spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1983; 39: 656- 60.
48. Pittaway DE, Vernon C, Faye JA. Spontaneous abortions in women with endometriosis. *Fertil Steril* 1988; 50: 711- 5.
49. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 243- 55.
50. Surrey E. An economically rational method of managing early-stage endometriosis. *Med.Interface* 1997; 10: 119- 24.
51. Jansen R, Russel F. Nonpigmented endometriosis: clinical, laparoscopic and pathological definition. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 155: 1154- 59.

52. Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertil.Steril.* 1998; 70: 568- 70.
53. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB. Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. *Fertil.Steril.* 1996; 65: 293- 98.
54. American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil.Steril.* 1975; 43: 351-52.
55. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997; 67: 817- 21.
56. Evers JL, Dunselman GA, Land JA, Bouckaert PX. Is there a solution for recurrent endometriosis? *Br.J Clin.Pract.Suppl* 1991; 72: 45- 50.
57. Moghissi KS. Medical treatment of endometriosis. *Clin.Obstet Gynecol* 1999; 42: 620- 32.
58. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, Vendola N, Marchini M, Crosignani PG. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60: 75-79.
59. Moghissi KS, Boyce CR. Management of endometriosis with oral medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 265-67.
60. Harrison RF, Barry-Kinsella C. Efficacy of medroxyprogesterone treatment in infertile women with endometriosis: a prospective, randomized, placebocontrolled study. *Fertil Steril* 2000; 74: 24- 30.
61. Taga M, Minaguchi H. Reduction of bone mineral density by gonadotropinreleasing hormone agonist, nafarelin, is not completely reversible at 6 months after the cessation of administration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 162- 65.
62. Moghissi KS, Schlaff WD, Olive DL, Skinner MA, Yin H. Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil.Steril.* 1998; 69: 1056- 62.
63. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, Farquhar C, Smith SK. Gonadotrophin releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000; CD000346.
64. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Ulmann A, Baulieu EE, Yen SS. Treatment of endometriosis with the antiprogestone mifepristone (RU486). *Fertil Steril* 1996; 65: 23- 28.

65. Waller KG, Shaw RW. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of endometriosis: long-term follow-up. *Fertil Steril* 1993; 59: 511-15.
66. Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 133- 50.
67. Martin DC, Ling FW. Endometriosis and pain. *Clin.Obstet Gynecol* 1999; 42: 664-86.
68. Olive DL, Lee KL. Analysis of sequential treatment protocols for endometriosis-associated infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 613-19.
69. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodriguez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: is it better? *Fertil.Steril.* 1993; 59: 35- 44.
70. Kim AH, Adamson GD. Surgical treatment options for endometriosis. *Clin.Obstet Gynecol* 1999; 42: 633- 44.
71. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6: 544- 49.
72. Bancroft K, Vaughan Williams CA, Elstein M. Pituitary-ovarian function in women with minimal or mild endometriosis and otherwise unexplained infertility. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 1992; 36: 177- 81.
73. Matorras R, Rodriguez F, Perez C, Pijoan JI, Neyro JL, Rodriguez-Escudero FJ. Infertile women with and without endometriosis: a case control study of luteal phase and other infertility conditions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996; 75: 826- 31.
74. Pittaway DE, Maxson W, Daniell J, Herbert C, Wentz AC. Luteal phase defects in infertility patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1983; 39: 712- 13.
75. Hirschowitz JS, Soler NG, Wortsman J. The galactorrhoea-endometriosis syndrome. *Lancet* 1978; 1: 896- 98.
76. Mio Y, Toda T, Harada T, Terakawa N. Luteinized unruptured follicle in the early stages of endometriosis as a cause of unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 271- 73.
77. Coddington CC, Oehninger S, Cunningham DS, Hansen K, Sueldo CE, Hodgen GD. Peritoneal fluid from patients with endometriosis decreases sperm binding to the zona pellucida in the hemizona assay: a preliminary report. *Fertil Steril* 1992; 57: 783- 86.
78. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod* 2000; 15: 72- 75.

79. Yanushpolsky EH, Best CL, Jackson KV, Clarke RN, Barbieri RL, Hornstein MD. Effects of endometriomas on oocyte quality, embryo quality, and pregnancy rates in in vitro fertilization cycles: a prospective, case-controlled study. *J Assist.Reprod Genet.* 1998; 15: 193- 97.
80. Donnez J, Wayembergh Casanas-Roux F, Karaman Y. Effect of ovulation of surgically induced endometriosis in rabbits. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24: 131- 134.
81. Tayyar M, Öztürk F, Polat G, Kaya E. Over endometriozisinin sıçan ovulasyonuna etkisi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1992; 6: 119- 121.
82. Dunselman GA, Land JA, Bouckaert P. Effect of endometriosis on ovulation, ovum pickup, fertilization and tubal transport in the rabbit, *J Reprod Fertil* 1988; 82: 193- 195.
83. Sueldo CE, Kelly E, Montoro L, et al. Effect of Interleukin-1 on gamate interaction and mouse embryo development. *J Reprod Med* 1990; 35: 868- 890.
84. Prough SG, Aksel S, Gilmore SM, et al. Peritoneal fluid tractions from patients with endometriosis do not premote two-cell mouse embryo growth. *Fertil Steril* 1990; 54: 927- 931.
85. Homm RJ, Garza DE, Mathur S. Immunological aspects of surgically induced experimental endometriosis. Variation in response to therapy. *Fertil Steril* 1989; 52: 132- 135.
86. Uchiide I, Ihara T, Sugamata M. Pathological evaluation of the rat endometriozis model. *Fertil Steril* 2002; 78: 782- 786.
87. Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1990; 33: 2933–2944.
88. Santen RJ, Lipton A, Kendall J. Successful medical adrenalectomy with aminoglutethimide: role of altered drug metabolism. *JAMA* 1974; 230: 1661–1665.
89. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of AIs as adjuvant therapy for women with hormone receptorpositive breast cancer: status report. *J Clin Oncol* 2002; 2015: 3317– 3327.
90. Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 61- 78.
91. Roberts VJ, Barth S, El-Roeiy A, Yen SSC. Expression of inhibin/activin system messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1434– 1439.

92. Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, Bondy CA. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod* 1999; 612: 353– 357.
93. Casper RF, Mitwally MF. Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 760– 771.
94. Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5 and 5.0 mg of letrozol (LE) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2002; 78: 55- 58.
95. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozol on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 806: 1325- 1329.
96. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozol versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82: 1561– 1563.
97. Al-Omari, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 85; 289- 291.
98. Hamilton A, Piccart M. The third-generation nonsteroidal AIs: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 377– 384.
99. Tiboni GM. AIs and teratogenesis. *Fertil Steril* 2004; 81: 1158– 1159.
100. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an AI for induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 381– 386.
101. Robert L. Barbieri. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Am College of Obstet and Gynecol* 2003; 101: 785- 93.
102. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 633- 67.
103. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524- 29.
104. Bloomgarden ZT, Futterweit W, Poretsky L: Use of insulin sensitizing agents in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Practice* 2001; 7: 279- 86.

105. Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004; 115: 125- 33.
106. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75: 46- 52.
107. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1149- 54.
108. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139- 146.
109. Shen ZQ, Zhu HT, Lin JF. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 465- 7.
110. Erdemoglu E, Güney M, Giray SG, Take G, Mungan T. Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a mouse model of endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009; 145: 195- 9.
111. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatuk CL, Williams NI, Dodson WC. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 402- 407.
112. Randolph JF Jr, Kipersztok S, Ayers JW, Ansbacher R, Peegel H, Menon KM. The effect of insulin on aromatase activity in isolated human endometrial glands and stroma. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1534- 9.
113. Linsky CB, Diamond MP, Cunningham T, Constantine B, De-Cherney AH, diZerega GS. Adhesion reduction in a rabbit uterine horn model using an absorbable barrier TC-7. *J Reprod Med* 1987; 32: 17– 20.
114. Keenan JA, Williams-Boyce PK, Massey PJ, Chen TT, Caudle MR, Bukovsky A. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immune modulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril* 1999; 72: 135– 141.
115. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 847- 849.
116. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000155.

117. Surrey ES, Hornstein MD. Prolonged GnRH agonist and add-back therapy for symptomatic endometriosis: long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 709– 719.
118. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotrophin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000; 74: 964– 968.
119. Meresman GF, Bilotas M, Abello V, Buquet R, Tesone M, Sueldo C. Effects of aromatase inhibitors on proliferation and apoptosis in eutopic endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 84: 459– 463.
120. Nawathe A, Patwardhan S, Yates D, Harrison GR, Khan KS. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *Br J Obstet Gynecol* 2008; 115: 818– 822.
121. Fang Z, Yang S, Gurates B, Tamura M, Simpson E, Evans D, Bulun SE. Genetic or enzymatic disruption of aromatase inhibits the growth of ectopic uterine tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3460–3466.
122. Bilotas M, Meresman G, Stella I, Sueldo C, Baran~ao RI. Effect of aromatase inhibitors on ectopic endometrial growth and peritoneal environment in Metformin, letrozole and endometriosis in a mouse model of endometriosis. *Fertil Steril* 2010; 8: 58-63.
123. Yildirim G, Attar R, Ozkan F, Kumbak B, Ficicioglu C, Yesildaglar N. The effects of letrozole and melatonin on surgically induced endometriosis in a rat model: a preliminary study. *Fertil Steril* 2010; 9: 21- 26.
124. Sharpe-Timms KL. Using rats as a research model for the study of endometrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 955: 318– 327.
125. Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 49– 56.
126. Session DR, Kalli KR, Tummon IS, Damario MA, Dumesic DA. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 405- 407.
127. Shen ZQ, Zhu HT, Lin JF. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2008;112:465–467.
128. Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes* 2005; 54: 2227– 2234.

129. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853– 861.
130. Vela'zquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 392– 395.
131. Vandermolen DT, Ratts VS, EvansWS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75: 310– 315.
132. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decrease in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617– 623.
133. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002; 78: 280– 285.
134. Mohammadzadeh A, Heidari M, Ghoraii HS, Zarnani AH, Ghaffari Novin M, Akhondi MM, Jarahi AM, Mohammadzadeh F. Induction of endometriosis by implantation of endometrial fragments in female rats. *Iran J Reprod Med* 2006; 4: 63– 67.
135. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitizing drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD003053.
136. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Int Med Res* 2006; 34: 73– 76.
137. Breast International Group (BIG) 1-98 Collab- orative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gel- ber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747- 57.
138. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1105- 1109.
139. Oner. G, Ozcelik B., Ozgun T, Türkyılmaz Ç, Uludag S, Serin S. Endometrial histologic changes in breast cancer patients receiving endocrine therapy. *Turkiye Clinics J Gynecol Obst* 2009; 19: 25– 29.

140. Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Montanari G, Nalli G, Luerti M. Prospective endometrial assessment of breast cancer patients treated with third generation aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 599– 603.
141. Lass A. Assessment of ovarian reserve: is there still a role for ovarian biopsy in the light of new data? *Hum Reprod* 2004; 19: 467- 9.
142. Sohrabvand F, Ansari Sh, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 2006; 21: 1432- 5.
143. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2001; 265: 124- 7.
144. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001; 75: 310- 5.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Gökarp ÖNER 'e ait **RAT MODELİNDE METFORMİN VE LETROZOLÜN ENDOMETRİOZİS ODAKLARINA ETKİSİ VE BU İKİ TEDAVİ MODALİTELERİNİN SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI** adlı çalışma, jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih :

İmza

Başkan..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza

Üye..... İmza