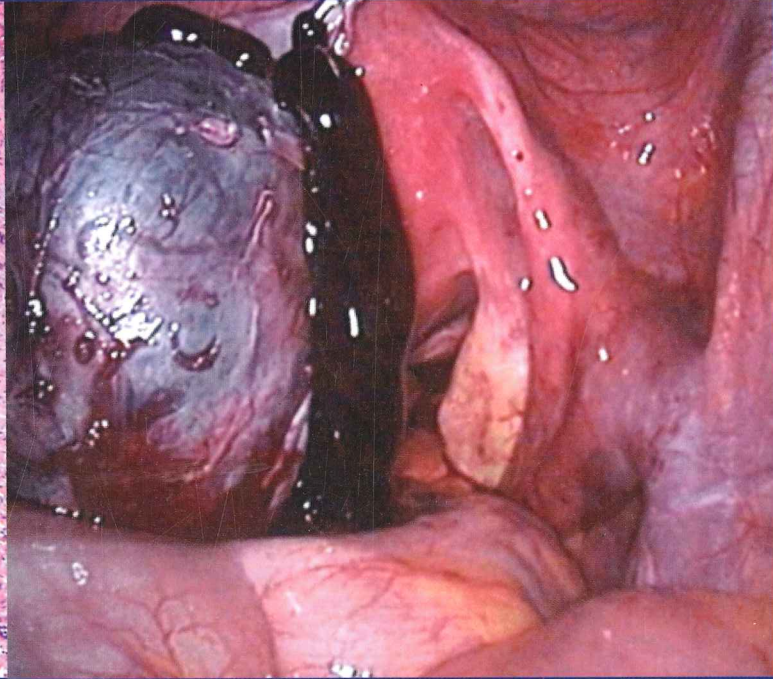
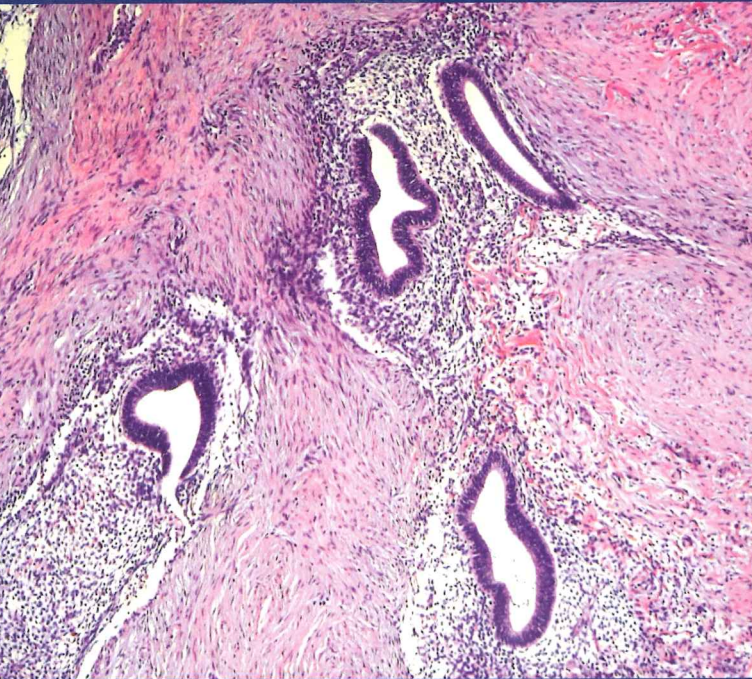


ENDOMETRİOZİS

Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar

JUAN A GARCIA-VELASCO
BOTROS R M B RIZK



Çeviri Editörü
Prof. Dr. Engin ORAL

JAYPEE

ENDOMETRİOZİS

**Güncel Yönetim
ve
Gelecek Akımlar**



ENDOMETRİOZİS

Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar

Juan A García-Velasco

MD PhD

Medikal Direktör

IVI, Madrid, İspanya

Doçent

Rey Juan Carlos Üniversitesi
Madrid, İspanya

Botros RMB Rizk

MD MA FACOG FACS HCLD FRCOG FRCS (C)

Profesör ve Başkan

Reproduktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bölümü

Medikal ve Bilimsel Direktör

ABD IVF Programı

Güney Alabama Üniversitesi Tıp Fakültesi
Alabama, ABD

Çeviri Editörü

Prof. Dr.Engin Oral

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Reproduktif Endokrinoloji Bilim Dalı



JAYPEE BROTHERS MEDICAL PUBLISHERS (P) LTD

St Louis (USA) • Panama City (Panama) • New Delhi • Ahmedabad • Bengaluru
Chennai • Hyderabad • Kochi • Kolkata • Lucknow • Mumbai • Nagpur

Jitendar P Vij
Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd

Tarafından yayınlanmıştır.

Şirket Ofisi

4838/24 Ansari Road, Daryaganj, New Delhi 110 002, India,
Phone: +91-11-43574357, Fax: +91-11-43574314

Lisanslı Ofis

B-3 EMCA House, 23/23B Ansari Road, Daryaganj, New Delhi 110 002, India
Phones: +91-11-23272143, +91-11-23272703, +91-11-23282021,
+91-11-23245672, Rel: +91-11-32558559 Fax: +91-11-23276490, +91-11-23245683
e-mail: jaypee@jaypeebrothers.com, Website: www.jaypeebrothers.com

Şubeler

- q 2/B, Akruiti Society, Jodhpur Gam Road Satellite
Ahmedabad 380 015 Phones: +91-79-26926233, Rel: +91-79-32988717
Fax: +91-79-26927094 e-mail: ahmedabad@jaypeebrothers.com
- q 202 Batavia Chambers, 8 Kumara Krupa Road, Kumara Park East
Bengaluru 560 001 Phones: +91-80-22285971, +91-80-22382956
+91-80-22372664, Rel: +91-80-32714073
Fax: +91-80-22281761 e-mail: bangalore@jaypeebrothers.com
- q 282 Illrd Floor, Khaleel Shirazi Estate, Fountain Plaza, Pantheon Road
Chennai 600 008 Phones: +91-44-28193265, +91-44-28194897
Rel: +91-44-32972089 Fax: +91-44-28193231 e-mail: chennai@jaypeebrothers.com
- q 4-2-1067/1-3, 1st Floor, Balaji Building, Ramkote Cross Road
Hyderabad 500 095 Phones: +91-40-66610020
+91-40-24758498, Rel: +91-40-32940929
Fax: +91-40-24758499, e-mail: hyderabad@jaypeebrothers.com
- q No. 41/3098, B & B1, Kuruvi Building, St. Vincent Road
Kochi 682 018, Kerala Phones: +91-484-4036109, +91-484-2395739
+91-484-2395740 e-mail: kochi@jaypeebrothers.com
- q 1-A Indian Mirror Street, Wellington Square
Kolkata 700 013 Phones: +91-33-22651926, +91-33-22276404
+91-33-22276415, Rel: +91-33-32901926
Fax: +91-33-22656075, e-mail: kolkata@jaypeebrothers.com
- q Lekhranj Market III, B-2, Sector-4, Faizabad Road, Indira Nagar
Lucknow 226 016 Phones: +91-522-3040553, +91-522-3040554
e-mail: lucknow@jaypeebrothers.com
- q 106 Amit Industrial Estate, 61 Dr SS Rao Road, Near MGM Hospital, Parel
Mumbai 400012 Phones: +91-22-24124863, +91-22-24104532,
Rel: +91-22-32926896 Fax: +91-22-24160828, e-mail: mumbai@jaypeebrothers.com

Kuzey Amerika Ofisi

1745, Pheasant Run Drive, Maryland Heights (Missouri), MO 63043, USA, Ph: 001-636-6279734
e-mail: jaypee@jaypeebrothers.com, anjulav@jaypeebrothers.com

Orta Amerika Ofisi

Jaypee-Highlights Medical Publishers Inc. City of Knowledge, Bld. 237, Clayton, Panama City, Panama Ph: 507-317-0160

Endometriozis: Güncel Yönetim ve Gelecek Akımlar

© 2010, Jaypee Brothers Medical Publishers

Her hakkı saklıdır. Bu yayının hiçbir bölümü, öncesinde editörlerden ve yayıncı kuruluştan yazılı izin alınmaksızın çoğaltılamaz, geri dönüşüm sisteminde depolanamaz veya herhangi bir şekil veya yolla yayınlanamaz: elektronik, mekanik, fotokopi, kayıt veya diğer şekiller.

Bu kitap, yazarların sağladığı materyalin orijinal olduğuna yönelik iyi niyetle basılmıştır. Materyalin doğruluğundan emin olmak için gerekli her türlü çaba sarf edilmiştir ama yayıncı, yazarı, ve editörler kazara olan herhangi bir hata(lar)dan sorumlu tutulamaz. İhtilaf halinde tüm yasal konular sadece Delhi yasalarıyla çözümlenecektir.

İlk Baskı: 2010
ISBN 978-81-8448-808-1

Türkçe hakları için: IntroMed (www.intro-med.com)

Çevirenler

Abdullah Karaer

Y.Doç.Dr.
İnönü Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Adil Hakan İlhan

Uzman.Dr.
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi 1.Kadın Hastalıkları
ve Doğum Kliniği Başasistanı

Banu Kumbak Aygun

Doç.Dr.
Fırat Üniversitesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
IVF Üniversitesi

Bariş Ata

Uzman.Dr.
Uludağ Üniversitesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Üremeye
Yardımcı Tedaviler Merkezi

Begüm Aydoğan

Dr.
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Berfu Demir

Uzman. Dr.
Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Berna Haliloğlu

Doç. Dr.
Maltepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Bülent Berker

Prof. Dr.
Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Engin Oral

Prof. Dr.
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı,
Reproduktif Endokrinoloji Bilim
dali

Eray Çalışkan

Doç. Dr.
Kocaeli Üniversitesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim
Dalı

Ercan Yılmaz

Y. Doç. Dr.
İnönü Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Erkan Alataş

Prof. Dr.
Pamukkale Üniversitesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Gonca İmir Yenicesu

Doç. Dr.
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Hakan Çakmak

Uzman Dr.
Kaliforniya Üniversitesi San
Francisco (UCSF)
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı
Reproduktif Endokrinoloji ve
İnfertilite Bilim Dalı

Hulusi Bülent Zeyneloğlu

Prof. Dr.
Başkent Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı Üremeye
Yardımcı Teknikler Merkezi

İbrahim Yalçın

Dr.
Ankara Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

İlknur Çitil

Uzman Dr.
International Hospital
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Bölümü
Üreme Sağlık Merkezi

Koray Elter

Prof. Dr.
Trakya Üniversitesi Tıp
Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

Bölüm 33

Yakın Zamanda Piyasaya Sunulabilecek Yeni İlaçlar

Çeviri: Koray Elter

GİRİŞ

Önceki bölümlerde, endometriozisin asemptomatik bir tablodan (genellikle sadece infertilite araştırması sırasında saptanır) ciddi ağrıya varan geniş bir semptom spektrumuna sahip, çok sık rastlanan bir hastalık olduğunu belirtmiştik. Endometriozis, endometrium dokusunun periton boşluğunda, ektopik olarak, östrojene duyarlı büyümesi ile karakterizedir. Periton boşluğundaki her organ potansiyel bir hedef olabilmekte ise de, sıklıkla yerleştiği yerler periton yüzeyi ve overlerdir. Bazen, akciğerler veya çok nadiren kollar ve beyin gibi daha uzak dokulara da yerleştiği gösterilmiştir. Fizyopatolojik etkilerinin sonucu, endometriozis, tipik olarak dışı vuran belirti ve bulgulara sahiptir ve bu itibarla sıklıkla, lezyonun yerine ve/veya şiddetine göre değişen ağrı ile karakterize olmakla birlikte aynı zamanda sık rastlanan bir infertilite sebebidir. Yakın zamana kadar, teşhiste faydalı olabilecek güçlü biyolojik belirteçlerin olmayışı, laparoskopiyi doğru teşhis için kullanılabilecek tek araç olarak bırakmış ve bu durum da, tedavide “kara kutu” yaklaşımının yaygınlaşmasını sağlarken yeni tedavi şekillerinin geliştirilmesine engel olmuştur.

Önceki bölümlerde gördüğümüz gibi, halen, bu hastalıkta uygulanabilecek çok çeşitli tedaviler bulunmaktadır ve bunlar temelde 3 başlık altında toplanabilir; cerrahi, ağrı tedavisi ve hormonal tedaviler. Laparoskopi yoluyla uygulanabilecek bir cerrahi yaklaşımın hem tanısal hem de terapötik değeri vardır. Günümüzde endometriozis sık rastlanan bir infertilite sebebidir ve güncel tedavi yaklaşımında cerrahinin hala önemli bir rolü vardır. Gebelik isteği olan kadınlarda, cerrahi, gebeliği engelleyen hormonal tedavilerden bağımsız olduğu için, iyi bir tedavi seçeneğidir. Terapötik cerrahi çoğu zaman kısa vadeli bir çözümdür ve takibinde, bu olguların %36’sında mükerrer cerrahi ihtiyacı doğmaktadır. Bu nedenle cerrahi tedavi sıklıkla endokrin tedaviyle kombine kullanılmaktadır. Son olarak, histerektomilerin önemli bir kısmına endometriozis sebep olmaktadır. Bu tedavi şekli, son derece invaziv ve ağır bir yaklaşımdır ve bu nedenle de, yeni tedavi şekillerini önererek, uzak durmaya çabalamamız gereken bir durumdur.

Son 20 yılda, endometriozisde uygulanan medikal tedavi yöntemlerinde çok az değişiklik olmuştur. Mevcut güncel tedavilerin çoğu, ağrıyı azaltmak gibi, semptomatik rahatlamaya yönelik fayda sağlarken, ilaç sektörü, primer endikasyonu endometriozis olan ilaç geliştirmeyi gözardı etmiştir. Ağrıyı azaltmanın gerçekten de önemli olduğu aşikar olmasına rağmen, fertilité, o anda hasta için önemli olmasa da, hasarın telafi edilemeyecek noktaya gelmeden önlenmesi de bir öncelik olmalıdır. Buna ek olarak, çoğu tedavi, östrojene bağımlı endometrium gelişimini bloke

ederek hastalığın ilerlemesini engellemeye yöneliktir, ki zaten bu doku östrojene aşırı duyarlıdır. Hastalığın ilerlemesini hedefleyen güncel medikal tedavilerin tümü, etki mekanizması olarak endokrin yollardan istifade etmektedir ve aslında çoğu, onkolojik endikasyonları için kullanıma sunulmuşken endometriozisde kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçların hormonlarda yaptığı değişiklikler, total yoksunluğa kadar varabilen geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilmekte, ki bu da sevimsiz yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu tip tedavilerin çoğunluğu çocuk isteği ile bağdaşmaz, ve bazen de, kalıcı olmayan erken menopoza sebep olabilir.

Medikal tedaviye günümüzdeki yaklaşımın bir nedeni, uzun zamandır kabul gören, hastalığın retrograd menstruasyon (RM) sonucu geliştiği dogmasıdır. RM'un, yani endometrial dokunun menstruasyon sırasında tubalardan periton boşluğuna geçerek endometriozise sebep olduğu tezi 1927 yılında Sampson tarafından ortaya atılmıştır.¹ Bu fikir kısmen doğruysa da, yıllar boyunca, endometriozisin oluşumunda, mekanik bir etkiden çok anatomik sebeplerin rol oynadığı fikrini oluşturmuştur. Sonuçta, endometriozise eğilimi olan hastaların dokuları arası fark olmadığı da düşünüldüğünden, adetleri kesilmeden tedavi olamayacakları fikri genel kabul görmüştür. Ancak, yakın geçmişte, kadınların %90'ında RM'un olduğu gözlenmiştir.² Bu yüksek RM insidansı, hastalıklı olguları normal kadınlardan ayıran özelliğın, endometrial dokunun peritona geçişinin olmadığı fikrini desteklemektedir. Endometriozisin, endometrial doku kaynağı olarak RM pasajına bağımlı olduğu şüphe götürmezken, bu dokunun agresif büyümesi, yaşaması ve semptomatik hale gelmesi için ek bazı faktörler gereklidir. Dolayısıyla, RM insidansı ile endometriozis arasındaki çelişki, büyüme faktörlerindeki artışın veya apoptotik sinyallerde azalmanın bu hastalıkta rol oynadığını göstermektedir. Güncel kanıt endometriozisin fizyopatolojisinde, lökositleri ve özellikle de makrofajları içeren güçlü bir enflamatuvar / bağışıklık unsurunun rol oynadığını göstermektedir. Bu gözlemlere ek olarak, gerek lokal gerekse de dolaşımdaki kemokinlerdeki artış da söz konusudur. Bağışıklık sisteminin, RM'a verdiği cevapta farklılıklar gözükmemektedir; endometriozisi olmayan kadınlarda bağışıklık sistemi periton boşluğundaki endometrial dokuyu tamamen yok edebilirken, endometriozisi olan olgularda yoğun bir immun cevap oluşmakta, ancak ektopik endometrial doku yok edilememektedir. Buna ek olarak, bazı araştırmacılar, endometriozisin, anatomik olarak endometriozis ile ilişkisi olmayan, fakat bunun yanında bağışıklık sistemi bozuklukları ile karakterize, bazı hastalıklarla beraberlik gösterdiğini gözlemiştir.³ RM'dan endometriozise ilerlemeyi, ağır hormonal tedavilere gerek duymadan engelleyebilecek muhtemel moleküler hedefler bilinmesine rağmen, doku implantlarının büyüme ve sebat etmesini açıklayacak cevaplar hala tam bilinmemektedir. Endometriozisin tedavisi araştırma-geliştirme açısından ihmal edilmiştir ve endometrial hücrelerin uterus dışında sebat etmesini önleyecek yeni tedavilerin geliştirilmesine net bir ihtiyaç vardır.

Günümüzde geliştirilmekte olan tedaviler

İlaç geliştirme

Bu bölümün esas odak noktası endometriozisdeki yeni hedeflerdir. Ancak, geliştirilmiş olan güncel tedavilerin çoğu, özellikle de GnRH analogları, anti-anjiogenez (VEGF) ve aromataz inhibitörleri, önceki bölümlerde derinlemesine tartışılmıştır. Önceki bölümlerdeki içerikle örtüşmemesi için, bu bölümde aynı konulardan bahsedilmeyecek, bunun yerine fizyopatolojideki daha erken hedeflerin üzerinde durulacaktır. Buna bir istisna GnRH analogları konusudur, ki bu konuya da, örnek olsun diye değinilecektir.

İlaç geliştirme, hiç de şaşılacak bir şekilde, maliyet ve risk ile yönetilir; buna bağılı olarak, ilaçlarla ilgili çalışmalar, daha önce kullanılmış olan biyokimyasal yolların ve hedeflerin araştırılması üzerine kurulmuştur. GnRH analoglarının durumu, aşağıdaki tartışmadan da anlaşılacağı üzere, bu durum için iyi bir örnek teşkil etmektedir. Yeni hedeflerin ve sonucunda başarılı tedavi projelerinin geliştirilebilmesi, sadece ilacın faydalı olup olmayacağına değil, aynı zamanda, satışının, Ar-Ge ve üretim maliyetlerini karşılayıp karşılamayacağına da bağılıdır. İlaç geliştirmenin ortalama maliyetinin, klinik aşamada başarısız olan çok sayıda proje (projelerin

%20'sinden fazlası) de dahil edildiğinde, bir milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir.^{4,5} Endüstrinin, uğraştığı hedefler konusunda muhafazakar olması şaşırtıcı değildir. İlaç denemelerinin çoğu ya faydalı olmadıklarından ya da toksik olduğundan dolayı başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. İlaç geliştirmenin son aşamalarındaki klinik denemeler için yapılan yatırımın çoğu büyük bir risk altındadır. Bu nedenledir ki, denenmiş, mevcut metabolik yolların kullanılması ve mevcut ilaçların geliştirilmesi ilk planda denenmektedir.

GnRH Analogları

Endometrial dokunun, östrojenin kontrolü altındaki gelişiminin net olarak bilinmesi, bu steroid etkileşiminin, halen daha, endometriozis tedavisinde esas hedef olmasını sağlamaktadır. Ablasyon, ne şekilde olursa olsun, yan etkilerinden dolayı tatminkar sonuçlar vermemektedir. Ancak, menopoz ve/veya infertilite gibi olumsuz etkilere mal olsa da, semptomlarda ciddi bir azalmanın olduğu da bir gerçektir. Belki de, ablasyon tedavisinde bir ara formül bulunabilir; ilaç profili geliştirilebilir ve bu tedavilerin diğer kontrendikasyonları ortadan kaldırılabilir.

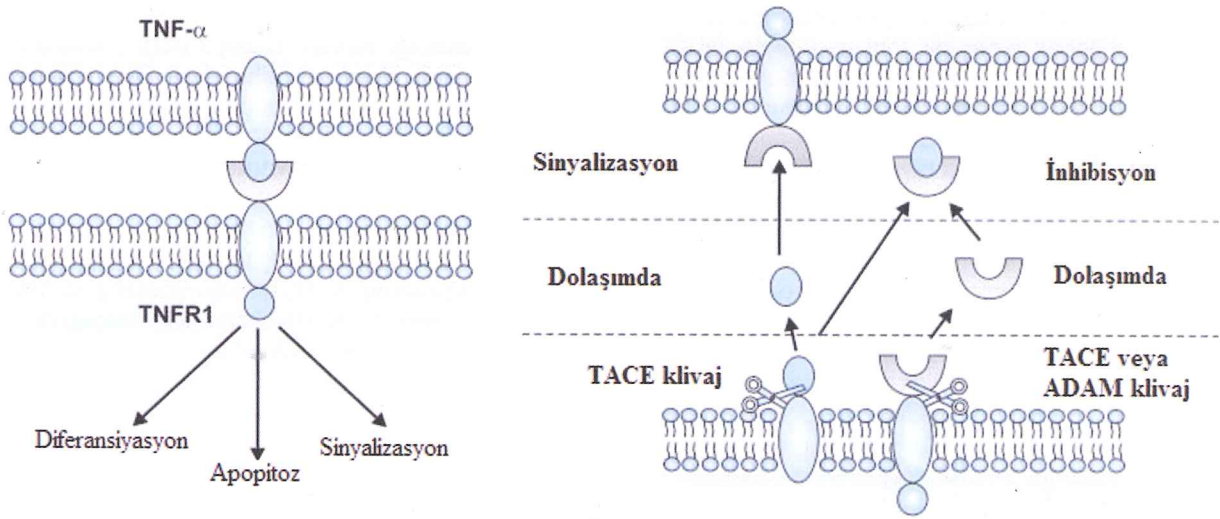
Endokrin tedavi, endometrium gelişimini bloke etmekte, bazen de lezyon büyüklüklerini azaltmada, oldukça etkindir. Ancak, etkileri endometriyal doku ile sınırlı değildir. Bu kitabın başka bir bölümünde tartışılmış olsa da, halen daha ilaç geliştirmede rolü olan GnRH analoglarının kullanımından bahsetmek önemlidir. GnRH analogları, hipofiz üzerine direkt etki ederek gonadotropinlerin günlük-ritmik salınımını bloke etmektedir. Sonuç olarak, analoglar erken menopoza benzer bir şekilde, tam bir ablasyona ve neticede de ateş basması, şişkinlik, yağ dağılımının değişmesi ve infertiliteye sebep olmaktadır. Günümüzde endometriozisde ruhsatlı olarak kullanılan peptidler, Goserelin ve Löprolid, GnRH reseptör (GnRHR) agonistlerine örnektir. Agonistlerin, ilk önce hipofiz reseptörlerini desensitize ederek ve daha sonra da, ilacın kullanımına devam edilmesiyle, geri-bildirim olmaması sonucu reseptör sayısını azaltarak ("down-regulasyon") etki gösterdikleri anlaşılmaktadır. Agonistlerin bu amaçla kullanımının olumsuz yanı, başlangıç safhasında oluşan uyarıcı ("flare-up") etki sonucu gonadotropin salınımındaki artış ve buna bağlı olarak büyümede artışın gözlenmesidir. Agonist tedavisinin, GnRHR sayısında azalmaya ("down-regulasyon") ve sonucunda da steroid üretiminde azalmaya sebep olabilmesi için birkaç gün süre geçmelidir. Tedavinin sona ermesiyle de, tedavi ile inhibe edilen biyokimyasal süreçlerin eski haline gelmesi zaman almaktadır. Son yıllarda, setoreliks ve degareliks gibi yeni bazı GnRHR antagonistleri geliştirilmiştir.⁶ Antagonistlerin, agonistlere göre avantajı, antagonistlerin tatbikini takiben, gonadotropin salınımında, agonistlerde görülen ilk aşamadaki uyarıcı etki olmadan, hızla gelişen azalmaya, neticesinde de endometrial lezyon büyüklüğünde hızlı bir küçülmeye ve ağrıda da hızlı bir azalmaya sebep olmasıdır. Bu tedavi, aynı zamanda, agonistlere göre, reseptörler yok olmadığından dolayı, daha hızlı geriye dönüşüm özelliğine sahiptir. Agonistlerden farklı olarak, GnRH reseptör antagonistleri doz şema ve tedavi protokolleri açısından değişik seçenekler sunabilme imkanına sahiptir. Olumlu tedavi edici etkilerini gösterebilmesi için yüksek dozlarda kullanımı gereken ve reseptör desensitizasyonu yapan bu agonist analoglar ucuz olmasına rağmen esnek kullanım imkanı sunmamaktadır. İlk kullanılan antagonistlerde, yapılarının insana yabancı özelliklerinden dolayı, histamin salınımına bağlı yan etkiler gözlemlendi. Ancak, bu sorunlar son geliştirilen antagonistlerde ortadan kaldırıldı. Hem agonistlerin hem de antagonistlerin ortak bir olumsuz yanı yapılarının peptid olmasından dolayı uygulama şekillerinin parenteral olmasıdır.

Lezyonun Yaşamasını ve Büyümesini Sağlayan Faktör Hedefleri

Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa (TNF- α)

Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa (TNF- α) enflamatuvar cevabın gelişiminde, hem kanda dolaşan, hem de yüzeysel bir faktör olarak bulunabilen önemli bir anahtar ajandır (Şekil 33-1). İki adet TNF- α reseptörü bulunmaktadır; TNF- α tip I (TNFR1) ve TNF- α tip II (TNFR2), birincisinin intraselüler inaktif bir parçası var iken, ikincisinin fonksiyonunu anlayabilmek zordur. İki reseptör farklı şekillerde eksprese olmakta, ve bu da, duruma bağlı hücre büyümesi, ölümü, migrasyonu

ve diferensiasyonuna sebep olmaktadır.⁷ Günümüzde, hastalığın gelişiminde, bağışıklık sisteminin rolüne ilginin artmasıyla, TNF- α , endometriozis tedavisi için önemli, alternatif bir hedef haline gelmiştir. Esas olarak makrofajlar tarafından üretilen TNF- α 'nın yerel ekspresyonu endometriozisde artmıştır ve böylece, hem enflamatuvar cevapta hem de IL-1, IL-6 ve gama interferon gibi sitokinlerin artan ekspresyonlarında rol oynadığı bilinmektedir. TNF- α 'nın, MMP-1 ve MMP-3 ekspresyonlarını arttırarak, endometrial invazyon gelişiminde de rol oynadığı bildirilmiştir. Endometriozisde yüksek düzeylerde bulunan TNF- α 'nın, sperm yaşamı üzerine olumsuz etkileri olduğu da gösterildiğinden, fertiliteye direk etkileri olması muhtemeldir. Bazı çalışmalarda, TNF blokerlerinin etkileri araştırılmıştır, ancak sonuçları karışıktır.^{8,9} Değişik blokerlerin denendiği bu çalışmalarda, en ciddi yan etki olarak sepsis ve akciğer enfeksiyonlarının şiddetinde artış saptanmıştır. TNF- α 'yı hedefleyen ve halen araştırılmakta olan ajanlardan birkaçı; Oncept, çözünebilir rekombinant TNFR1 reseptörü; Etancept, TNF- α blokeri; rekombinant TNFRII reseptörü ile insan IgG1'in Fc parçasının kombinasyonu; ve insan IgG1 Fc parçaları ile kombine insanlaştırılmış fare anti-TNF antikoru Infliximab olarak sayılabilir.¹⁰

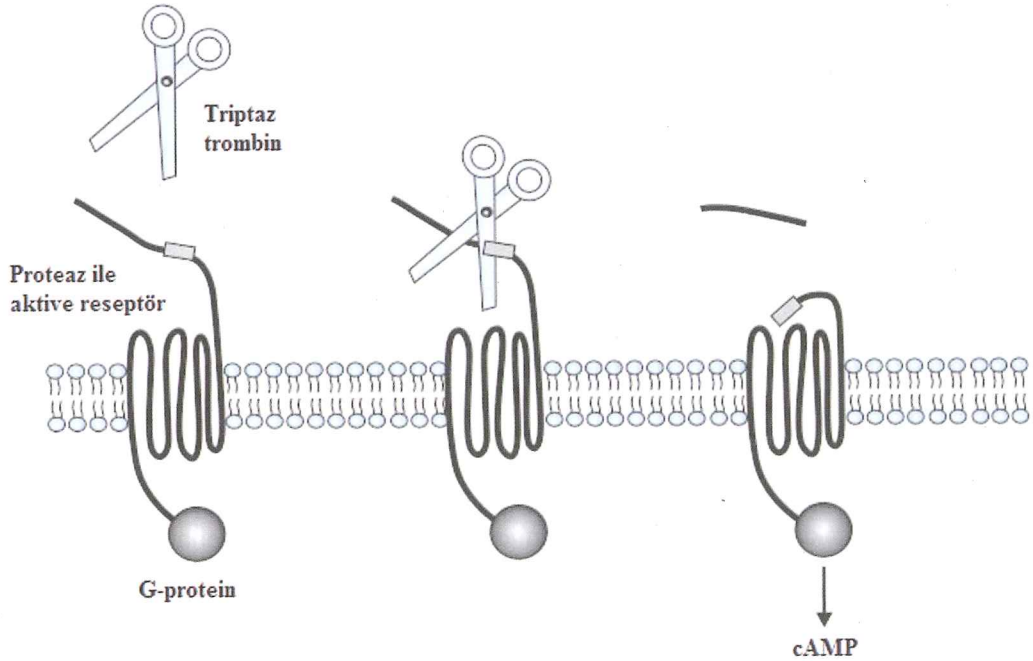


ŞEKİL 33-1: TNF- α sinyalizasyonu (A) Yüzeğe bağlı TNF- α ve TNFR ile hücre temas-aracılı sinyalizasyon. (B) TNF- α ekstrasellüler domainin TACE tarafından klivajı ile dolaşımda TNF- α ve periferik aktivite oluşur. TNFR reseptörünün TACE veya bir başka ADAMs ile klivajı da dolaşımdaki TNF- α 'nın çözünür endojen inhibitörüne yol açar.

TNF bloker tedavisinin, erken evrede lezyonların sayı ve büyüklüklerinde bir azalmaya ve hastalık şiddetinin azalmasına sebep olduğu gözükmekte ise de, ileri evre olgularda faydasının olmadığı anlaşılmaktadır. GnRH analoglarında olduğu gibi monoklonal antikorlarda da, bu potansiyel ilaçların popüler olmasını engelleyebilecek, stabilite ve uygulama şekli ile ilgili sorunlar vardır. Bu tedavi şekli ile potansiyel risk faktörleri de çalışmalarda gözlenmiştir. Babun ve maymunlardaki testler, bu tedavinin bağışıklık sistemini baskılayabileceğini ve böylece de pnömoni insidansında artışa sebep olabileceğini göstermiştir. Hayvan çalışmalarından çıkan diğer bir kuvvetli gözlem de TNF blokerlerin şiddetli kalp ve karaciğer etkilerinin olabileceğidir. Hepsi beraber değerlendirildiğinde bu tedavilerin araştırma-geliştirme açısından daha zamana ihtiyacı vardır.

Tümör Nekrotizan Faktör-Alfa Dönüştürücü ("Converting") Enzim (TACE)

Endometriozisdeki TNF- α yolunu hedef almanın bir diğer yolu da, aynı zamanda bir şedaz ("sheddase") ve **A Disintegrin And Metalloproteinase** (ADAM) protein ailesinin bir üyesi olan Tümör Nekrotizan Faktör - Alfa Dönüştürücü ("Converting") Enzimi (TACE, ADAM-17) inhibe etmek olabilir. TACE, selektif bir şekilde, TNF- α 'yı hücre yüzeyinden ayırarak serbest dolaşan bir forma dönüşmesini sağlar. TACE aynı zamanda TNF- α yüzeysel reseptörleri, TNFR1 ve TNFR2'yi de ayırabilir ve bu ayrılan reseptörler dolaşımdaki TNF- α 'nın endojen inhibitörleri olarak fonksiyon gösterirler (Şekil 33-2). TNF- α 'nın klivajından farklı olarak reseptörlerin klivajı TACE enzime özel değildir.⁷ Endometriozisdeki artmış fonksiyonuna sebep olarak, artmış TACE ekspresyonu gösterilmiştir.¹¹ Ancak, TACE inhibitörlerinin kullanılabileceği bu hedef, sınırlı sayıda olguda gözlenmiştir ve ne yazık ki, bu basamağın endometriozis gelişimindeki patolojik rolünü destekleyecek temel kanıt yoktur. Endometriozisde, TACE enzimini hedefleyen tedavilerin geliştirilmesi için süren bir çalışmanın olmadığını sanmaktayız. TNF biyokimyasal yolunun şartlara göre değişen işleyişinden dolayı, bu tedavi yönteminin yan etkiler açısından, TNF- α blokerlerine göre gelişime daha açık olduğu ve büyüme faktörlerini içeren yolları kesip apoptotik yolları açık tutabileceği gözükmektedir. TACE enziminin hedef olarak kullanılmasında önemli olabilecek diğer bir fonksiyonu da MUC1'in klivajında oynadığı roldür. Yüzeye bağlı musinler, lubrikasyonda, doku hidrasyonunda, ve en önemlisi de, enzimlere ve mikroplara karşı direnç gelişmesinde önemli rol oynadıkları üreme dokularında, özellikle de uterusda, fazla miktarlarda bulunmaktadır. Geliştirilebilecek herhangi bir TACE inhibitör tedavisinin şu anda araştırılmakta olan diğer TNF- α biyokimyasal yoluna yönelik tedavilere göre kesin bir avantajı bu grupta ileride bir oral tedaviyi geliştirebilecek küçük molekül ilaçların varlığıdır.



ŞEKİL 33-2: Trombin veya mast hücre triptaz ile PARs aktive olur. N-terminus domaininin klivajı, self-aktivasyon domaininin ortaya çıkmasına ve bunu takiben de sinyalizasyona neden olur.

Telomeraz

Telomeraz, immunohistokimya ile ekspresyonunun ektopik endometrial dokuda gösterilmesi ile, yakın zamanda endometriozis tedavisi için hedef olarak önerilmiştir. Bu ekspresyonun, endometriozis olgularındaki RM lezyonlarının artmış survilerinden ve proliferasyonundan özellikle sorumlu olduğu öne sürülmüştür.¹² Telomerazın direk inhibisyonunun, toksik etkilerinden dolayı, endometrioziste faydalı olabileceği düşünülmemekteyse de, lezyona yönelik tedavi ile telomeraz ekspresyonunun selektif olarak azaltılması mümkün olabilir.

Siklooksijenaz-2 (COX-2)

Endometriozisin önemli bir özelliği ağrıdır ve bu nedenden nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçlar (NSAID) ilk basamak tedaviyi oluşturlar. Endometriozis insidansının %10 gibi bir yüksek oranda olduğu düşünülürse, bu NSAID tedavisinin kendi kendini sınırlamış olması muhtemeldir. Asetilsalisilik asit, endometasin, ibuprofen gibi jenerik, kombine siklooksijenaz (COX) 1 ve 2 inhibitörleri, ağrı kesici ve NSAID fonksiyonlarından dolayı daha önceleri güncel tedavi olarak sunulmuşlardır. Ancak, selektif COX-2 antagonistleri de endometriozis araştırmalarının bir alanını oluşturmaktadır.¹⁰ Günümüzde saptanmış olan iki farklı COX enziminin biyolojik dağılımları farklıdır; COX-1'in yapıcı olduğuna ve prostaglandinlerin bazal düzeylerinden sorumlu olduğuna inanılırken, COX-2'nin indüklenebilir olduğu ve prostaglandinlerin etkilerinin çoğunu düzenlediği bilinmektedir. Prostaglandinlerin lokal etkileri, enflamasyon, trombosit agregasyonu, damarlarda dilatasyon ve konstriksiyon ve hücre proliferasyonudur. Yeni araştırmalarda, lezyonlarda siklooksijenaz-2 (COX-2) ekspresyonunun, ve beraberinde periton makrofajlarının arttığı gösterilmiştir. COX-2, prostaglandinlerin, ve özellikle de endometrial dokunun yaşaması için gerekli olan prostaglandin E2'nin (PGE2) oluşumundan sorumludur. COX-2 ekspresyonunun düzenlenmesi östrojen etkisi altındadır. Bu da, endometrioziste, PGE2'nin aromataz ekspresyonunu ve bu vesileyle de östrojen üretimini artırdığı, bir pozitif geribildirim oluşumuna sebep olmaktadır. Bu nedenledir ki, bu biyokimyasal yolu bozmak için, COX-2 inhibitörleri olan Nimesulid ve Valdekoksisib RO-346 ve aromataz inhibitörü olan Anastrozol gibi birkaç ilaç çalışılmaktadır. Bugüne kadar endometriozis geliştirilen hayvan modellerinde COX-2 inhibitörleri için karmaşık sonuçlar elde edilmiştir.^{13,14} Ne yazık ki, COX-2 inhibitörlerinin kronik kullanımı ile ilgili, son çalışmalarda, inme ve kalp krizi prevalanslarını artırabileceği gözlenmiştir. Bu tedaviye yaklaşımda, gözlenen bu yan etkileri tabii ki düşünmemiz gerekirken, bunların, bu endikasyon için düşünülen diğer tedavilerden daha az bir risk olma ihtimalinin de kuvvetli olduğunu düşünmemiz gerekir.

Relaksin

Relaksin peptidinin fonksiyonu ilk defa 1926 yılında Frederick Hisaw tarafından tanımlanmıştır. Birkaç üyeden oluşan bu peptid ailesi ile ilgili gelişmelerin yavaş seyretmesindeki sebep bu peptidleri bağlayan reseptörlerin ortaya çıkarılmasında yaşanmış olan problemlerdir; LGR7 ve LGR8 reseptörleri ile eşleştirilmeleri 2002 yılında gerçekleştirilebilmiştir. Reseptörlerin ortaya çıkarılmasının gecikmesine sebep olan bir problem, peptidin insuline benzer yapısıdır. Sonunda, insülin reseptörü gibi tek birimden oluşarak yayılan bir reseptör yerine, 7 trans-membran GPCR (G protein eşli reseptör) yapıda bir reseptör olduğu anlaşılmıştır.

Menstrual siklustaki sekretuar fazda H2 relaksin receptörü LGR7 ekspresyonu artmaktadır. Relaksin peptidi H2, gebelikte lokal immun cevabın azalmasından ve VEGF reseptörlerinin endometrial ekspresyonunu artırarak plasental implantasyonu kolay kabul eden bir oluşumdan, ve dolayısıyla da, stabilite artışından sorumludur.¹⁵ Birkaç şirket, küçük bir LGR7 agonist molekülü geliştirmeye çalışmışlarsa da, muhtemelen, reseptörlerinin FSH reseptörüne benzerliğinden dolayı halen başarı sağlanamamıştır. Ancak, antagonistlerin geliştirilmesi daha kolaydır ve bu nedenle de gelecekteki hedefin bu olması muhtemeldir.¹⁶

Serotonerjik Modölatörler

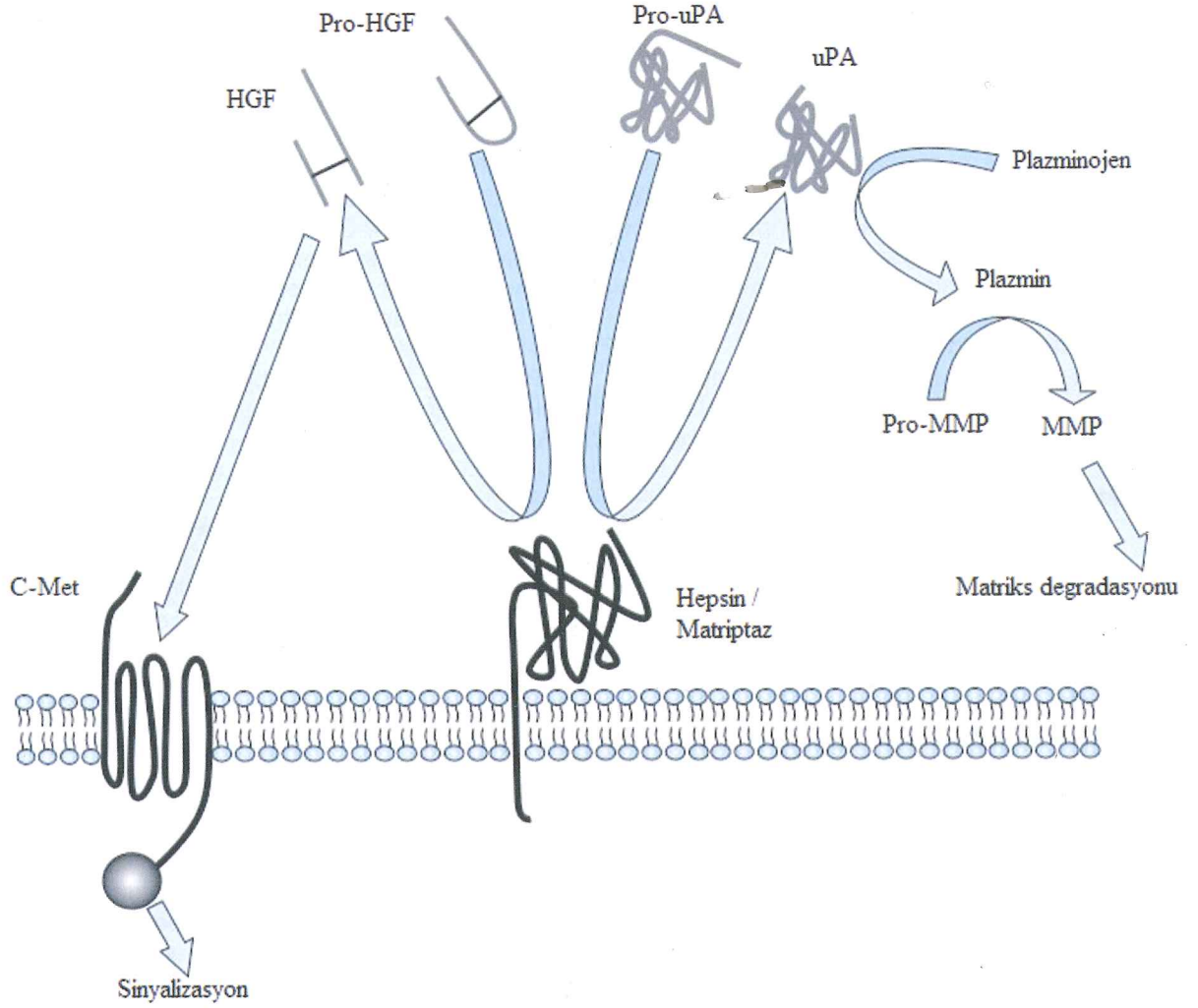
Melatonin, epifizde üretilir ve yağ peroksidasyonunun durdurulmasına ve MMP-9 aktivite ve ekspresyonunun zamana bağımlı bir şekilde azalmasına sebep olur. Daha önce sıçanlarda gösterilen sonuçların benzerleri fare modelinde de elde edilmiş ve melatonin uygulaması ile peritonda endometriozis gelişimine karşı bir direncin geliştiği ve mevcut lezyonların da gerilediği gözlenmiştir.¹⁷ Büyük bir olasılıkla bu etkinin nedeni, FSH'nın günlük ritmik salınımının engellenmesi, ve neticesinde östradiol salınımının azalmasıdır.

Peroksizom Proliferatör-aktive Reseptörler (PPAR)

Periton makrofajlarının, peroksizom proliferatör-aktive reseptörlerini (PPAR), özellikle de PPAR- α ve PPAR- γ 'yı, eksprese ettiği gösterilmiştir. Endometrial hücre kültürlerinde, PPAR- γ 'ya bağlanan moleküllere cevap olarak IL-6, IL-8 ve koloni stimulan faktör-1 (CSF-1) ekspresyonlarının arttığı gözlenmiştir.¹⁸ PPAR'ine bağlanan Rosiglitazonun, muhtemelen VEGF'yi azaltarak anjiojenezi azalttığı gösterilmiştir. Rosiglitazonun, endometriozis lezyon oluşumunu azalttığı ve oluşmuş lezyonları da küçülttüğü gösterilmiştir.¹⁹ Rosiglitazonun babunlarda menstruasyon siklusunu olumsuz etkilemeden endometriozisi geriletmediği, farelerde de fertilitede bir azalmaya neden olmadığı gösterilmiştir. Fertiliteye olumsuz etkisinin olmaması bu tedavinin diğer hormonal tedavilere göre önemli bir avantajıdır.

Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF)

Metastazlardaki fonksiyonuna bağlı olarak aynı zamanda yayılma ("scatter") faktörü (SF) olarak da bilinen Hepatosit Büyüme Faktörü (HGF), tirozin kinaz (TK) reseptör ailesine ait olan c-Met reseptörüne bağlanır (Şekil 33-3). HGF, mezenkimal hücreler tarafından, inaktif uzun bir form olarak üretilir ve bu formun klivajı ile birbirlerine tek disülfid bağı ile bağlı olan alfa ve beta zincirleri oluşur. Organ rejenerasyonundaki fizyolojik fonksiyonuna ek olarak, HGF epitel hücrelerinin çoğuna direk etki eder. HGF'nin, onun popüler bir onkolojik hedef gelmesine de sebep olan, hücre büyümesi, yaşamı, anjiojenez, invazyon ve metastaz gibi, birçok hücre fenotipik değişikliği etkilediği bilinmektedir. Endometriozis lezyonlarının yakınındaki stromada artmış bir HGF immun reaktivitesi bulunduğu gösterilmiştir.²⁰ Endometriozisde, IL-6 ve TNF- α 'ya cevap olarak HGF salınımının da olduğu gösterilmiştir, ve endometriozis olgularından elde edilen makrofajlar, kontrol grubu kadınlarından elde edilenlerle karşılaştırıldığında, östradiol cevap olarak anlamlı olarak daha fazla HGF üretmektedirler. Halen, onkolojik endikasyonlarda bazı ikinci jenerasyon selektif c-Met antagonistlerinin klinik deneyleri sürmektedir. HGF, gelecekte endometriozis için muhtemel bir hedef olsa da, TK reseptör ailesinin büyüklüğü, selektiviteyi önemli bir sorun olarak ortaya çıkarmaktadır.



ŞEKİL 33-3: Hepsin veya matriptaz HGF sinyalizasyonunun lokal aktivasyonuna neden olabilir. MMP'leri aktive etmek için hepsin, aynı zamanda uPA ve plazmin yolu üzerinden de etki edebilir, ki bu da, lokal matrks degradasyonu ile sonuçlanır.

Proteaz Hedefler

Matrks Metalloproteinazlar (MMP)

Endometriozis, şiddetli invazyon potansiyeli olan bir patolojidir, ve bunu destekleyecek şekilde, artmış lokal MMP, özellikle de MMP-2 (jelatinaz A), MMP-3 (stromlisin) ve MMP-9 (jelatinaz B) ekspresyonu ile beraber seyredir.²¹ Son zamanlarda, derin infiltran tip endometriozisi bulunan Çin'in kuzeyinden olan kadınlarda, MMP-2'de, promotör polimorfizmi bulunduğu gösterilmiştir. Yüzeysel endometriozis ile MMP-12 (makrofaj elastaz) ve MMP-13 (interstisyel kolejenaz-3) arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir ($P = 0.004$). MMP-12 ve MMP-13 ile derin endometriozis arasında bir ilişkinin gösterilememiş olması ilginçtir ki bu da, bu polimorfizmlerin nedensel bir etkiden çok, hastalığı sınırlamada rol oynadığını göstermektedir.²² MMP inhibitörlerinin bu hastalıkta kullanımı ile ilgili sorun, test edildikleri diğer endikasyonlardaki ile aynıdır. MMP'lar, patolojik mekanizmada son basamakta bulunmakla birlikte, zannedildiği derecede substrata özgün değildir. Diğer endikasyonlar için yapılan çalışmalarda, hem modellerde hem de klinikte, diğer MMP ailesi üyelerinin ekspresyon veya aktivitesinin arttığı ve/veya endojen inhibitörlerin azaldığı ve bu şekilde de ilacın etkisinin dengelendiği gözlenmiştir. Geniş spektrumlu inhibitörlerin toksisiteleri bu endikasyonda kullanımı sınırlayabilir. Bu ilaçların,

aynı zamanda, ne enflamasyonu ne de serin proteaz ve büyüme faktörüne bağlı doku morfolojisindeki değişiklikleri azaltabilme etkileri bulunmamaktadır.

Triptaz

Bir serin proteazı olan triptaz, mast hücrelerinde çok miktarda bulunmaktadır ve bu nedenle de, hücre belirteci olarak kullanılmaktadır. Triptazın, protein aktive reseptör-2 (PAR-2)'nin klivajında rol oynadığı gösterilmiştir. PAR reseptörleri, liganının bağlanması ile prepeptid bölümünün selektif klivajı sonrasında kendi kendini aktive eden, G protein eşlenmiş bir reseptör (GPCR) ailesidir (Şekil 33-3). Triptazın, PAR-2'ni klivajı sonrasında endometrial stromadan IL-6 ve IL-8 salınımına neden olduğu gösterilmiştir.²³ Endometriozis bölgelerinde mast hücre sayıları artmakta, ve aktive ve degranüle mast hücre sayıları, derin infiltran lezyonlarda yüksek korelasyon göstermektedirler.²⁴ Hem PAR-1 hem de PAR-2 reseptörleri, ağrı ve enflamasyondaki fonksiyonlarından dolayı, ki PAR-1'nin klivajı trombin ile gerçekleşebilir, endometriozis tedavisinde gelecekteki muhtemel hedefler olarak gösterilmektedir.²⁵ GPCR'lar gibi PAR reseptörleri de tedavide iyi birer hedef olabilir.

Hepsin ve Matriptaz

MMP hedeflerinde araştırılan biyolojik yollardan farklı olarak, bu serin proteazlar, bu hastalığın ilerlemesinde rol oynayan ve daha aşikar olarak terse giden yolların, aktif olarak hedef alınmasında kullanılabilirler. Bu yollara önemli bir örnek, yukarıda da bahsedildiği gibi, HGF'nin lokal aktivasyonunda rol oynayan proteazlardır. HGF, inaktif uzun bir yapısal formda bulunmakta ve matriptaz veya, daha çok yeni olarak bulunan, hepsin ile selektif klivajı sonrasında birbirine disülfid bağı ile bağlı dimerik bir yapıya dönüşmektedir (Şekil 33-3). Literatürdeki bilgiler, endometriozis ile her iki enzim arasında da direk bir bağ bulunduğunu göstermese de, HGF'nin endometriozisdeki rolü, en az birinin rol oynadığını göstermektedir. Literatür ve basılmamış olan bazı verilerde, histolojik kesitlerde, Hepsinin endometriuma, matriptazın da ağırlıklı olarak uterusu lokalize olduğu görülmektedir. C-Met hedefinin, toksisitesinden dolayı endometriozisde hedef olarak kullanılması zor gözükse de hepsin/matriptaz, aynı biyolojik yolda daha kolay bir hedef olabilir. HGF aktivasyonundaki rolüne ilave olarak, Hepsinin, diğer bir substratının ürokinaz plazminojen aktivatör (uPA) olduğu gözlenmişti ki bu sayede, çok sayıda MMP'nin inhibisyonunu sağlayacak muhtemel ve patolojik bir yolun üyesi olan Hepsinin hedef olabileceği aşikardır. Günümüzde matriptaz inhibitörleri üzerinde çalışan şirketler vardır ve matriptazın, hepsin ile olan yapısal benzerliği düşünüldüğünde, aynı şirketlerin hepsin inhibitörleri ve her ikisini de inhibe eden çiftli inhibitörler üzerinde de çalıştıkları, henüz daha çok erken safhalarda olsalar da, kuvvetle muhtemeldir.

Sonuç

Literatürde, endometriozis ile ilgili tedavilerin geliştirilmesi ile ilgili, potansiyel ve yeni, çok sayıda hedefin incelendiği açıkça gözükmektedir. Ancak, endometriozisde, hala daha, diğer hastalıklarda kullanılan ilaçlar, "ikinci el" olarak kullanılmaktadır. Sonuç olarak, eldeki tedavilerin çoğu, yan etkileri çok olan ağır tedavilerdir. Ne yazık ki, endometriozisin geniş ve potansiyel bir pazar olduğu bilinse de, günümüzdeki tedavilerin çoğu, mükemmelden uzak olmakla birlikte, kullanılan ve esas jenerik olarak bulunan ilaçlardır. Bu endikasyonda, günümüzde dolaylı tedavilerin varlığına bağlı olarak, karşılanmayı bekleyen tıbbi bir ihtiyacın olduğu açıktır. Araştırılan yeni ilaçlar, üçüncü jenerasyon endokrin ilaçlar olarak, geçmişteki tedavilerden çok daha gelişmiştir ve bu hastalıktan mağdur olanlara yeni seçenekler sunacaktır. Endometriozis tedavisinin, hastalığın invaziv doğasından dolayı, halen daha, kanser ve bazı kronik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar ile çakıştığı gözükmektedir. Oldukça büyük bir pazarı olan ve karşılanmamış tıbbi bir ihtiyacı karşılayabilecek gerçek ismarlama bir tedavi elde etmek için, küçük çaptaki bir şirket için bile ilgisini çekmeye ihtiyaç bulunmasına rağmen endometriozisde hala bir fırsat vardır. Bunun sonucu olarak, orta ölçekli ilaç şirketlerine bu kadar uygun düşen başka bir endikasyon muhtemelen hiçbir zaman olmamıştır. İlaçların başarısızlığının esas nedeni ya ilaçların işe yaramaması ya da çok toksik olmasıdır. Her yeni ilacın, halka sunulma başarısına ulaşabilmesi için, karşılanmamış tıbbi bir ihtiyacı karşılaması veya mevcut tedavilerin, özellikle de ucuz ve lisanssız jenerik ilaçların kısmen faydalı olduğu durumlarda, ciddi anlamda

geliştirilmesi yoluyla elde edilmesi gerekmektedir. Pazarlanabilirlik ve fonksiyon açısından düşünülmesi gereken bir husus da minimal ilaç ürün profilidir; hastalığın ciddiyeti düşünüldüğünde, nasıl bir protokolle, hangi sürede, hangi dozda ve hangi yoldan uygulanabileceği kabul edilebilir? Gelişmeye yönelik çalışan orta ölçekli farmakolojinin, bu iyi çalışılmamış endikasyonda yeni hedeflere yönelebilmek için araştırmalarda çıkan yeni akademik fikirleri klinikte gözlenen bilgilerle birleştirerek, endometriozisde liderliği ele alması bir fırsattır ve buna ihtiyaç vardır. Bu orta ölçekli yaklaşım seçeneği, gerekli olan yüksek kaliteli ürünün gelişmesini sağlayabilir ve böylece ortaya çıkacak paket büyük ilaç şirketleri için şüphesiz ki çok çekici olacaktır.

Kaynaklar

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14: 422-69.
2. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, et al. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 151-54.
3. Matorras R, Ocerin I, Unamuno M, et al. Prevalence of endometriosis in women with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Lupus* 2007; 16: 736-40.
4. Smith C. Drug target validation: Hitting the target. *Nature* 2003; 422: 341-47.
5. Mark Moran. Cost of Bringing New Drugs To Market Rising Rapidly. *Psychiatric News* 2003; 38: 25.
6. Broqua P, Riviere PJ, Conn PM, et al. Pharmacological profile of a new, potent, and long-acting gonadotropin-releasing hormone antagonist: Degarelix. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 95 - 102.
7. Bradley JR. TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008;214:149-60.
8. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, et al. Anti- TNFalpha treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 2008; 23: 2017 - 23.
9. Kyama CM, Overbergh L, Mihalyi A, et al. Effect of recombinant human TNF-binding protein-1 and GnRH antagonist on mRNA expression of inflammatory cytokines and adhesion and growth factors in endometrium and endometriosis tissues in baboons. *Fertil Steril* 2008; 89: 1306-13.
10. Kyama CM, Mihalyi A, Simsa P, et al. Non-Steroidal Targets in the Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1006-17.
11. Gottschalk C, Malberg K, Arndt M, et al. Matrix metalloproteinases and TACE play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Adv Exp Med Biol* 2000;477:483-86.
12. Kim CM, Oh YJ, Cho SH, et al. Increased telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in the endometrium of patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2007; 22: 843-49.
13. Laschke MW, Elitzsch A, Scheuer C, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibition induces regression of autologous endometrial grafts by down-regulation of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis and stimulation of caspase-3-dependent apoptosis. *Fertil Steril* 2007; 87: 163 - 71.
14. Hull ML, Prentice A, Wang DY, et al. Nimesulide, a COX-2 inhibitor, does not reduce lesion size or number in a nude mouse model of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 350-58.
15. Kaczmarek MM, Blitek A, Kaminska K, et al. Assessment of VEGF-receptor system expression in the porcine endometrial stromal cells in response to insulin-like growth factor-I, relaxin, oxytocin and prostaglandin E2. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 291: 33-41.
16. Gui Y, Zhang J, Yuan L, et al. Regulation of HOXA-10 and its expression in normal and abnormal endometrium. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 866-73.
17. Paul S, Sharma AV, Mahapatra PD, et al. Role of melatonin in regulating matrix metalloproteinase-9 via tissue inhibitors of metalloproteinase-1 during protection against endometriosis. *J Pineal Res* 2008; 44: 439-49.
18. Wanichkul T, Han S, Huang RP, et al. Cytokine regulation by peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human endometrial cells. *Fertil Steril* 2003; 79: 763-69.
19. Hornung D, Waite LL, Ricke EA, et al. Nuclear peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma have opposing effects on monocyte chemotaxis in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3108-14.
20. Ishimaru T, Khan KN, Fujishita A, et al. Hepatocyte growth factor may be involved in cellular changes to the peritoneal mesothelium adjacent to pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81: 810-18.
21. Salata IM, Stojanovic N, Cajdler-Łuba A, et al. Gelatinase A (MM-2), gelatinase B (MMP-9) and their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in serum of women with endometriosis: Significant correlation between MMP-2, MMP-9 and their inhibitors without difference in levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in relation to the severity of endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 326-30.
22. Borghese B, Chiche JD, Vernerey D, et al. Genetic polymorphisms of matrix metalloproteinase 12 and 13 genes are implicated in endometriosis progression. *Hum Reprod* 2008; 23: 1207-13.
23. Hirota Y, Osuga Y, Hirata T, et al. Possible involvement of thrombin/protease-activated receptor 1 system in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3673-79.
24. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006; 86: 1336-43.
25. Hirota Y, Osuga Y, Hirata T, et al. Activation of protease-activated receptor 2 stimulates proliferation and interleukin (IL)-6 and IL-8 secretion of endometriotic stromal cells. *Hum Reprod* 2005; 20: 3547-53.