



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



Endometrioziste Medikal Tedaviler

Guideline Düzenleme Kurulu

Dr. Elif Göknur Topçu

Dr. Şebnem Alanya Tosun

Dr. Tolga Karacan

Dr. Yusuf Aytaç Tohma

Dr.Dilek Buldum

Dr. Nilüfer Akgün

Dr. Cihan Kaya

Dr. Ümit İnceboz

Akış Şeması

1. Endometriozis tedavisinde kullanılan analjezikler
2. Endometrioziste Kombine Oral Kontraseptiflerin Yeri
3. Endometrioziste Progestinlerin Yeri
4. Endometrioziste Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Analogları
5. Endometrioziste Aromataz inhibitörleri ve Danazol kullanımı
6. Endometriozisin Medikal Tedavisinde Yeni Seçenekler
- 7.Kaynaklar



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



1. Endometriozis tedavisinde kullanılan analjezikler

Endometriozis histolojik olarak endometrial glandüler doku ve stromanın uterus dışındaki bölgelerde varlığı olarak tanımlanmaktadır (1). Kesin tanının laparoskopik olarak konulması nedeni ile endometriozis sıklığı ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Üreme çağındaki kadınların %5 ile 10'unu etkilediği düşünülmekle birlikte (2) kronik pelvik ağrısı olan kadınlarda bu oranın %70'e kadar çıkabildiği bildirilmiştir. (3) Endometriozisin klinik bulguları hastalara göre değişiklik gösterebilmektedir. Bazı hastalar tamamen asemptomatik olup hastalık varlığının farkında olmaz iken bazı hastalarda dismenore, kronik pelvik ağrı, disparoni, dizüri ve diskezi gibi klinik semptomlar görülebilmektedir (4, 5).

Semptomların ek sık nedeni sıklık, menstruasyondan bir kaç gün önce başlayıp menstruasyon sonrası bir iki gün içerisinde geçen pelvik ağrı (dismenore)'dir.

Semptom spektrumlarının değişken olması nedeni ile atipik pelvik ağrı varlığında bile klinisyenler endometriozisten şüphelenmelidirler (2). Yapılan geniş bir olgu-kontrol çalışmasında endometriozisli kadınların tanı almadan önceki üç yıl içerisinde aile hekimlerine %25'i dismenore, %24'ü idrar yolu semptomları, %16'sı pelvik ağrı, %11'i cinsel ilişkide ağrı ve %2'si diskezi şikayetleri ile başvurduğu bildirilmiştir (6). Endometriozisli hastalarda normal popülasyona göre pelvik ağrı 13 kat, dismenore 10 kat, cinsel ilişki sırasında ağrı 7 kat ve diskezi şikayeti 2 kat artmıştır (6).

Yukarıda belirtilen hastalığa bağlı şikayetler ışığında endometriozisin kadınların hayat kalitesini ve günlük aktivitesini önemli ölçüde etkilediği ortadadır (7). Semptomatik



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



hastaların medikal tedavisinde analjezikler, hormonal tedaviler ya da bu tedavilerin kombinasyonları kullanılabilir.

Pelvik ağrı şikayeti olan birçok hastada endometriozis şüphesi varlığında invaziv bir işlem olan laparoskopi ile kesin tanı konulmadan önce analjezik ve hormonal tedaviler önerilebilir (8). Ampirik tedavinin kullanımı özellikle dismenore ve pelvik ağrı şikayeti olan adölesanlarda yaygındır. Ancak ampirik bir tedaviye başlamadan önce pelvik ağrı semptomlarının nedeni araştırılmalı ve olası diğer tanılar dışlanmalıdır.

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) yan etkilerinin sınırlı olması ve ulaşılmasının kolay olması nedeni ile endometriozisli hastalarda en çok kullanılan ilk basamak tedavidir (9). Endometriozis hastalarında artmış prostaglandinlerin ağrıya neden olduğuna inanılmaktadır. NSAİİ'ler siklo oksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin üretimini azaltan ve krampları hafifleten analjeziklerdir. COX enzimleri araşidonik asitten prostoglandin ve tromboksan gibi prostanoidlerin oluşumunu sağlayan ve diğer adı prostaglandin-endoperoksit sentaz (PTGS) olan izoenzimlerdir. COX-1 enzimi vücutta çoğu hücrede bulunup tromboksan sentezinde görev alırken COX-2 ise inflamasyon ile ekspresyonu artan ve prostasiklin sentezinde görev alan bir enzimdir. NSAİİ'ler ağrı şiddetini azaltırken ektopik endometrium dokusu üzerine herhangi bir etkisi olmadığını söyleyen yayınlar mevcuttur (10). Attar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Naproksen Sodyum'un doz ve zaman bağımlı olarak endometrial hücre proliferasyonunu da azalttığını belirtmiştir (11). Endometriozis ilişkili ağrıda NSAİİ ve plasebo tedavisini karşılaştıran iki randomize kontrollü çalışmada NSAİİ'lerin tedavide daha etkili olduğu bildirilmiştir (9). NSAİİ'lerin primer dismenore tedavisinde yerini araştıran bir sistematik derlemede niflumik asit dışındaki NSAİİ'lerin ağrının giderilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (kanıt düzeyi IA)



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



(12). Bir başka incelemede seçici siklo-oksijenaz-2 inhibitörleri rofecoxib, lumiracoxib ve etoricoxib'in, primer dismenore tedavisinde naproksen kadar etkili ve plasebodan daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır (13). Bununla birlikte, bu ilaçların güvenilirliği konusunda endişelerin ortaya çıkması üzerine üreticiler birçok ülkede rofecoxib'i piyasadan çekmiştir (kanıt düzeyi IB). Yakın zamanda yapılan bir Cochrane derlemesinde primer dismenore tedavisinde NSAİİ'lerin etkili tedavi sağladığı bildirilmiştir (14). Avrupa İnsan Üremesi ve Embryoloji Derneği (ESHRE) endometriozis yönetimi kılavuzunda endometriozis ilişkili ağrıda klinisyenlerin NSAİİ ve diğer analjeziklerin kullanımını önermektedir (8). Hastalara NSAİİ reçete ederken ovulasyonun engellenmesi, gastrik ülser riski ve kardiyovasküler hastalık dahil olmak üzere sık kullanımla ilişkili yan etkiler hastayla görüşülmelidir. Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir incelemede parasetamolün ağrıyı azaltmada plasebodan daha etkili olmadığı saptanmıştır (15). Ağrı önlemede günde üç kez 1000 mg parasetamol kullanımı ile ibuprofen veya naproksenin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her üç ajan arasında önemli bir fark saptanmamıştır (13). Yakın zamanda daha az hasta sayısı ile yapılan bir randomize kontrollü çalışmada ise parasetamolün (asetaminofen) günde dört kez 1000 mg kullanılmasının primer dismenore tedavisinde plasebodan daha üstün olduğunu göstermiştir (16).

Non-steroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), yan etkilerinin sınırlı olması ve ulaşımının kolay olması nedeni ile endometriozisli hastalarda en çok kullanılan ilk basamak tedavidir.

Sonuç olarak endometriozise bağlı ağrı tedavisinde hastalar bireysel olarak değerlendirilmeli, tedavi planlamasında hasta semptomları ve beklentileri dikkate alınmalıdır. Mevcut veriler NSAİİ'lerin ağrı tedavisinde etkin olduğunu göstermektedir. NSAİİ'ler



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



endometriozis ilişkili ağrı dışında etkili olmamakla birlikte birbirlerine bilinen bir üstünlükleri bulunmamaktadır. ancak uzun dönem ve yüksek dozda kullanımda ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda dikkatli olunmalıdır.

2. Endometrioziste Kombine Oral Kontraseptiflerin Yeri

Kombine oral kontraseptifler (KOK), değişen oranlarda östrojen ve progesteron içeren ve endometriozis ile ilişkili ağrı tedavisinde birçok kadın tarafından ilk basamak tedavide kullanılan ajanlardır. KOK'ler uzun dönem kullanılabilen, iyi tolere edilebilen ve göreceli olarak maliyet etkin medikal tedavilerdendir (17, 18). Gebelik planlamayan hastalarda kontrasepsiyonu amacı ile kullanılabilirdiği gibi, over ve endometriyum kanseri riskini de azaltmaktadırlar.

Uzun dönem kombine oral kontraseptif kullanımının endometriozis ile ilişkili ağrıyı azalttığına dair veriler mevcuttur (19-21). Harada ve ark.'nın düşük doz oral kontraseptif ve plaseboyu karşılaştırdığı, çift kör randomize bir çalışmada dismenore ve non-siklik pelvik ağrı tedavisinde etkin oldukları ve endometrioma boyutlarında küçülme sağladıkları belirtilmiştir (22). Buna karşın, Cochrane derlemesinde, KOK kullanımının plaseboya üstünlüğü ile ilgili yetersiz kanıt olduğu, kullanım önerisinin genellenemeyeceği kanısına varılmıştır (23). Bir başka çalışmada noretindron asetat ve dienogest başta olmak üzere sadece progesteron içeren ajanların hem endometriotik lezyonların anatomik yayılımını önlemede, hem de endometriozis ile ilişkili ağrı semptomlarını azaltmada KOK'lere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir. (24). KOK'de bulunan östrojenin endometriozis riskini arttırdığına dair veriler de bildirilmiştir. (25, 26). Çalışmalar arasında östrojen-progesteron kombinasyonu, doz, takip süresi, örneklem büyüklüğü farklılıkları ve ağrıyı değerlendirmek için kullanılan araçların çeşitliliği çalışma sonuçlarını yetersiz kılmaktadır.



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



Güncel pratikte, 20 mcg etinil estradiol içeren KOK preparatlarının tüm siklus boyunca ara vermeden kullanılmasını önerilmektedir. Hem devamlı hem de siklik kullanılan KOK rejimleri endometriozis ile ilişkili ağrıyı azaltmakta etkin görünürken (22, 27), iki sistematik derlemede devamlı kullanılan KOK rejiminin ağrı semptomlarını azaltmakta siklik KOK rejimine göre daha etkin olduğu bildirilmektedir (17,28). Endometriozis oluşum patogenezinde, sadece retrograd menstruasyonun değil, ovulasyonun da endometriozise yol açabileceği; ovaryan endometriomanın gelişen folikül veya korpus luteumdan geliştiği de öne sürülmektedir (29). Kombine oral kontraseptiflerin ovaryan fonksiyonun baskılanması, desidualizasyon, endometriyal doku atrofisi ve arasıdonik asitin prostaglandine dönüşümünün azaltılması gibi etkileri bulunmaktadır (4). Bu mekanizma ile devamlı kullanılan KOK'lerin daha etkin olduğu düşünülmektedir (4).

Klinisyenler endometriozis ile ilişkili dismenore ve kronik pelvik ağrıyı azaltmak amacıyla ile, NSAİİ'lerden başka KOK'leri de tercih edebilirler. Bu durumlarda etkinlik açısından siklik KOK kullanımı yerine devamlı kullanım önerilmektedir.

Endometriozis nedenli cerrahi sonrası semptom ve lezyon rekürrensini önlenmesi amacıyla yapılan çalışmalarda uzun dönem devamlı KOK kullanımının hem semptom (özellikle dismenore), hem de lezyon rekürrensini önlenmesinde etkin olduğu sonucuna varılmıştır (30). Postoperatif rekürrens ilişkili semptomlar olarak dismenore, kronik pelvik ağrı ve disparoni tanımlanmıştır. Kısa dönem (6 ay) siklik veya devamlı KOK kullanımının rekürrensi önlemede başarısız olduğu gösterilmiştir (31). Aksine, 24 ay ve üzeri postoperatif KOK kullanımının hem ağrıyı (dismenore ve kronik pelvik ağrı) hem de lezyon rekürrensini önlemede başarılı olduğu, etkinin devamlı KOK kullanan grupta siklik KOK kullanan gruba göre daha çabuk ortaya çıktığı bildirilmiştir (21). Bir diğer çalışmada, postoperatif 24 aydan



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



uzun süreli monofazik KOK kullanımının VAS skorunu belirgin azalttığı, bu etkinin devamlı kullanımda siklik kullanıma göre daha etkin olduğu belirtilmiştir (32, 33). Yine postoperatif semptom rekürrensini önlemek amacıyla kullanılan KOK'lerin, levonorgestrelli rahim içi araca göre daha etkin bulunmuş ancak levonorgestrelli rahim içi araç kullanımında hasta memnuniyetinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (34). İlginç biçimde, 6 ay takip süreli bir başka çalışmada devamlı KOK, siklik KOK ve plasebonun postoperatif disparoni semptomunu önleme açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada, plasebonun hormonal tedavilere göre daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak psikososyal durum ile eşler arası ilişkinin de disparoniye neden olabileceği bildirilmiştir (35).

Postoperatif 2 yıl veya daha uzun süre KOK kullanımının endometrioma rekürrensini önlemede etkin olduğu, ancak bu etkinin KOK kullanımının kesildikten sonra kaybolduğu, özellikle düzensiz KOK kullanımında rekürrensin arttığı sonucuna varılmıştır (31). Postoperatif lezyon rekürrensi açısından siklik veya devamlı KOK kullanımı karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmayan çalışmalar olsa da, devamlı kullanımın üstün olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (21, 33). Yine lezyon rekürrensini önlenmesinde GnRH analogunu takiben KOK kullanımı, tek başına GnRH analogu kullanımından daha etkin bulunmuştur (36).

Sonuç olarak hem endometriozis ilişkili semptomların tedavisinde hem de postoperatif rekürrenslerin önlenmesinde KOK'ler etkin tedaviler gibi görünmektedir. Özellikle devamlı kullanılan KOK rejimlerinin siklik KOK kullanımlarına kıyasla daha etkin olduğu düşünülmektedir.

Endometriozis nedenli konservatif cerrahi sonrası hem semptom hem de lezyon rekürrensini önlemede uzun süreli KOK kullanımı önerilmektedir. Etkinliği arttırmak amacıyla devamlı kullanım tercih edilmektedir.



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



3. Endometrioziste Progestinlerin Yeri

Endometriozis semptomlarının yönetiminde kullanılan medikal tedaviler amenoreyi sağlayarak ağrıyı hafifletmeyi amaçlar ve küratif olmaktan ziyade semptomatik/baskılayıcı olarak işlev görürler (37). Hastalık kronik doğası gereği uzun dönem medikal tedaviye ihtiyaç duyabilir. Bu nedenle ideal hormonal tedavi; uzun dönem kullanılabilmesi, iyi tolere edilmeli, uygun maliyetli olmalı ve hastada risk oluşturmamalıdır. Hiçbir medikal seçenek, diğerinden ağrıyı hafifletme veya yok etme açısından üstün değildir (38). Kadınların en fazla üçte ikisinde etkilidir (39). Semptomlar çoğunlukla tedavi bırakıldığında geri döner (37). Kullanımları, yan etki profili, tahmini tedavi süresi, yaş, gebelik isteği, kullanım yolu, seksüel fonksiyon, hayat kalitesi ve maliyet düşünülerek bireyselleştirilir (38). Güncel literatürde şu an için ilk basamak medikal tedavi seçimi konusunda bir çok görüş vardır (40). Endometriozis ilişkili ağrıda ilk basamak hormonal tedaviler; östrojen/progestin kombine oral kontraseptifler ve sadece progesteron içeren ilaçlardır (41). İkinci ve üçüncü sıradaki preparatlar GnRH agonist (\pm addback tedavi) aramatoz inhibitörleri, progestin içeren intrauterin sistemler, androjen deriveleri (örn.danazol) ve diğer östrojen-progestin formülasyonlarını (vajinal halka ve transdermal yama) içerir (37,42).

Progestinler birçok randomize-kontrollü çalışma tarafından, endometriozisle ilişkili ağrı tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış, uzun dönem kullanılabilen, yan etki profili az ve iyi tolere edilebilen monoterapilerdir (43-45). Östrojen kullanımının kesin veya rölatif kontrendike olan hastalarda (derin ven trombozu hikayesi, 35 yaşından büyük sigara kullananlar, kardiyovasküler hastalık hikayesi, koagulasyon faktör anormallikleri, migren, orak hücreli anemi vs.) iyi bir seçimdir (46).



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



Progesterinlerin etkileri çeşitli mekanizmalar ile oluşur;

a) FSH ve LH sekresyonunu azaltarak ovaryen steroidlerde süpresyon (47): Anovulasyonun ve amenorenin indüklenmesi ve rölatif olarak hipoöstrojenik bir ortamın yaratılması sağlanır. Genel olarak progesterinler ile yapılan tedavide kemik yoğunluğunu koruyacak yeterli düzeyde endojen östrojen vardır (43).

b) Anti-inflamatuar ve anti-angionetik aktivite (43): Progesteron aracılı hücre proliferasyonu ve inflammatuar sitokinlerin üretiminin inhibisyonu (48). Oksidatif stresin azaltılması (49).

c) Metalloproteinaz seviyesinde azalma: Endometriotik implant invazyonunun azaltılması (43).

d) Azalmış aromatoz aktivitesi (48).

e) 17-beta hidroksisteroid dehidrogenaz (HSD) enzim aktivasyonu ve ekspresyonun azaltılması (48).

d) Östrojenin indüklediği mitozun inhibisyonu ve östrojen reseptörlerinde değişimler (48, 50).

Progesterinler birçok randomize-kontrollü çalışma tarafından, endometriozisle ilişkili ağrı tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış, uzun dönem kullanılabilen, yan etki profili az ve iyi tolere edilebilen monoterapilerdir

Endometriozis tedavisinde kullanılabilen/araştırılan progesterinler;

3.1. Mikronize edilmiş progesteron

Mikronize progesteronun, endometriozis tedavisinde kullanımı ile ilgili bir kant bulunmamaktadır. Mikronize progesteronun, rat endometriozis modelinde kullanıldığı bir



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



pilot çalışmada, preparatın endometriotik implantların regresyonu üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmış (51). En büyük avantajı negatif metabolik etkileri (vasküler sistem, lipid ve karbonhidrat metabolizması ve pıhtılaşma faktörleri üzerine) olmadığından metabolik sendromlu hastalarda kullanımı uygundur (52).

3.2. Didrogesteron

Doğal progesteronun retro-izomeri olan bir retroprogesterondur. Klinik olarak östrojenik, androjenik, glukokortikoid ve mineralokortikoid aktivitesinin olmadığı varsayılır. Yapısal ve farmakolojik olarak endojen progesterona benzerdir. Ovulasyonu inhibite etmez ve siklik kullanımda hastalarda düzenli menstrüasyon görülebilir (53, 54). Çalışmalarda 10-60 mg arasında, devamlı veya adet 5-25 günleri arasında siklik olarak kullanılır. Aynı şekilde metabolik sendromlu hastalarda kullanımı uygundur (52).

3.3. Noretidron asetat (NETA)

Diğer bir adıyla noretisteron asetat (NETA) oral aktif olan 19-nortesteron türevidir. Zayıf östrojenik ve androjenik aktivitesi vardır (38). Karaciğerde parsiyel olarak (0.4-1%) etinil-östradiola çevrilir. Bu östrojenik etki, NETA'nın progestojenik etkisini güçlendirir, kalsiyum metabolizması ve kemik metabolizması üzerine pozitif etkiye neden olur (49). NETA endometrium üzerine kuvvetli etkiye sahiptir ve progestojenik aktivitesi 'kuvvetli' olarak sınıflandırılmıştır. Metabolik olarak lipoprotein-kolesterol dağılımında minimal değişiklik ile beraber HDL seviyesini azaltır (55, 56). Endometriozis tedavisinde dienogest ile birlikte en çok araştırılan iki ilaçtan birisidir. Disparoni, dismenore, kronik pelvik ağrı ve diskeziye etkili olduğu kanıtlanmıştır (50). FDA tarafından endometrioziste devamlı kullanımda 5mg/gün olarak onaylıdır. Çok sayıda çalışmada azaltılmış 2.5mg/gün dozunda kullanılmış ve bu dozlarda etkili olduğu, daha az yan etki ve daha iyi tolerabilite ile ilişki



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



olduğu gösterilmiştir (47,50,55). NETA'ya bağlı en sık yan etki kilo alımıdır (49). Bir çalışma NETA'ya bağlı kırılma kanamalarını %25 olarak rapor etmiştir (47). NETA, adölesan ve genç yaştaki hasta grubunda da ağrı skorlarını azaltabilir (49). Dionegeest ile direkt olarak karşılaştırıldığında, endometriozisle ilişkili ağrı, seksüel disfonksiyon ve hayat kalitesi üzerine dienogest kadar etkili olduğu gösterilmiştir (55).

3.4. Dienogest

Endometriozis tedavisinde FDA tarafından tek başına kullanım onayı yoktur. Avrupa, Japonya, Avustralya ve Singapur'da tek başına kullanımı için onay verilmiştir (57, 58). Endometriozis tedavisinde standart dozu günlük 2mg'dır ve sadece oral yoldan kullanılabilir (37). Endometriozis tedavisinde, NETA ile birlikte en çok araştırılan iki progestinden biridir. 19-nortestesteron türevi 4. jenerasyon bir progesteron molekülüdür. Diğer nortesteron türevlerinden (desogestrel, gestoden, norgestimat-gözardı edilebilir androjenik etkili-) farklı olarak antiandrojenik etkilidir. Dahası östrojenik, mineralokortikoid ve glukortikoid özellikleri yoktur (59). Diğer yeni progesteronlar gibi hızlıca absorbe edilir ve vücutta dağılır (maksimum serum düzeyine 1-4 saat içinde ulaşır). Progesteron reseptör aktivitesi düşük olmasına endometrium ve servikal mukus üzerine güçlü progestojenik etkiye sahip olması ilacın yüksek intrasellüler konsantrasyonlara ulaşabilmesi ile açıklanır (59). Ovulasyon inhibisyon etkisi rölatif olarak düşüktür ve kontrasepsiyon üzerine etkisi yeteri kadar değerlendirilmemiştir (59). Bundan dolayı kontraseptif için ek bariyer yöntemleri gibi hormonal olmayan korunma yöntemleri ile birlikte kullanımı önerilmektedir (37). Östrojen (E2) plazma düzeyini komplet olarak süprese etmez (37).

Kemik dansitesi üzerine etkisi tartışmalıdır. 2 mg/gün'lük dienogest'in 1 yıllık kullanım sonunda, çalışma popülasyonunun %20-75'inde lumbar kemiklerde dansitenin



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



%0.5-2.7 arasında azaldığı saptanmıştır (58). Ek olarak adölesan grupta, 2mg/gün dienogest ile 52 haftalık tedavi, endometriozisle ilişkili ağrı semptomlarını geriletmesine rağmen, azalmış kemik yoğunluğu ile ilişkiydi (58). Buna karşın 24 haftalık tedavi sonrasında kemik dansitesi üzerine etkisi olmadığı gösteren çalışmalar da mevcuttur (60). Karbonhidrat ve lipid metabolizması üzerine anlamlı etkisi yoktur yada minimal etkisi vardır (61).

Çalışmalarda uzun dönem kullanımda güvenilirliğinin, etkisinin ve tolerabilitesinin klinik olarak yeterli olduğu gösterilmiştir (62). Dismenore, disparoni ve kronik pelvik ağrı gibi endometriozis ilişkili ağrı semptomlarında, endometrioma boyutunda, postoperatif endometrioma rekürrensi ve ağrı rekürrensünün azaltılmasında etkilidir (63). Rektovajinal endometriozisin neden olduğu ağrı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Ek olarak hayat kalitesini ve seksüel fonksiyonları arttığı vurgulanmıştır (45). GnRH agonistleri ile kıyaslandığında, eşit etkili ve daha iyi tolerabilite profiline sahiptir (44). 2 mg/gün dozunun 65 haftaya kadar uzatılmış kullanımları güvenli bir profile sahiptir (58). İlaç kullanımında tedavi devamsızlığına yol açan en sık şikayet, düzensiz kanamadır-metroraji- ve bunun tedavi süresinin uzatılması ile azaltılabileceği gösterilmiştir (61). Gebelikle ilişkili spesifik bir risk veya reproduktif toksisite tanımlanmamış olup, gebelik üzerine zararlı etkisinin olup olmadığı ile ilgili mevcut herhangi bir bilgi yoktur. Gebelikte kullanımı önerilmemektedir (61).

3.5. Depo medroksiprogesteron asetat

Depo formunda 17 OH-progesteron türevi olan efektif bir kontrasepsiyon yöntemidir. Her üç ayda bir intramüsküler (DMPA-IM) veya subkutan (DMPA-SC) şekilde uygulanır (49). Yeni subkutan form (DMPA-SC) (104 mg/0.65 ml), intramüsküler formdan (DMPA-IM) (150 mg/ml) yaklaşık %30 daha az doz içerir ve içeriğinde farklı yardımcı maddelere



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



sahiptir (64). Her iki uygulama yolunun da endometriozis semptomları üzerine iyileştirici etkileri prospektif randomize çalışmalar ile kanıtlanmıştır (64). Yeni form, eskisine nazaran daha az yan etki ve daha iyi tolerabilite ile ilişkilidir (46). En sık yan etkileri; intermenstrüel kanama, bulantı, sıcak basması, meme hassasiyeti, şişkinlik ve baş ağrısıdır (46). DMPA'nın endometriozisle ilişkili ağrı semptomlarını azaltmada efektif olduğu gösterilmesine rağmen, tedaviye başlama konusundaki en büyük ikilem kemik yoğunluğu üzerinedir. Kemik yoğunluğu, tedavinin ilk 2-4 yılı arasında başlangıç seviyesinin % 5 altına düşer (46). Bir derlemede, DMPA-IM'nin kemik yoğunluğunu kullanım süresi boyunca geçici olarak azaltabileceği, buna rağmen tedavi sonrası kemik yoğunluğun tamamen geri geleceği ve adölesan grupta dahi tedaviye başlama konusunda sınırlamaya gerek olmadığı yönünde görüş bildirilmiştir (65). İlaça bağlı kırılma kanamaları hayat kalitesini negatif yönde etkileyebilir (39).

3.6. Siproteron asetat

Temel olarak anti-androjenik özellikte 17-hidroksiprogesteron türevi bir progestindir. 6 ay boyunca oral devamlı olarak kullanılan 12mg/gün dozu, dismenore, derin disparoni ve non-menstrüel pelvik ağrıyı azaltmış, hayat kalitesi ve psikiyatrik profilde anlamlı düzelmeye neden olmuştur (66).

3.7. Levonorgestrel salgılayan intrauterin araç

Günlük 20 mcg salgılayan bu sistem, ovulasyonu inhibe etmez, endometrial dokuda atrofi ve psödo-desidualizasyon sağlar ve amenoreye neden olur. Sistemin avantajları; tekrarlayan uygulamalardan sakınılması, uzun dönem kullanımda artmış uyumluluk ve azalmış yan etki profilidir. İlk 3 ayda, kanama düzensizlikleri, spotting ve menoraji sıktır (67). 52 mg LNG-IUS'nin endometrioziste kullanımının ağrıyı efektif olarak azalttığı



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



kanıtlanmış ve en az GnRH analogları kadar etkili olabileceği belirtilmiştir (68). LNG-IUS'nin, dienogest ile benzer ağrı skorlarına sahip olduğu ve hasta uyumunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (69).

3.8. Desogestrel

Öncül moleküldür, oral alımdan sonra aktif metabolit olan etonogestrele çevrilir. Devamlı olarak 75 mcg/gün oral yolla alınır (49). Desogestrel içeren kontraseptif ilacın, endometriozisle ilişki ağrıları üzerine olan iyileştirici etkisi kanıtlanmıştır (69).

3.9. Etonogestrel içeren subdermal implant

68 mg etonogestrel (ENG) içerir. Etkif uzun dönem (3-5 yıl) kullanılan bir kontraseptif yöntemdir. Endometrioziste kullanımı, ağrıda anlamlı azalma, hayat kalitesinde artma ve seksüel fonksiyonlarda düzelme ile ilişkidir (49).

Sonuç olarak bütün sentetik progestinler endometrial lezyonlarda, antimitotik aktivite ve endometrial büyüme inhibisyonu ve nihai olarak dezüdüalizasyon ve atrofiye yol açarak endometriozis semptomlarında efektif bir iyileşmeye yol açtığı düşünülmektedir.

4. Endometrioziste Gonadotropin Salgılatıcı Hormon Analogları

Endometriozisin medikal tedavisinde gonadotropin salgılatıcı hormon analoglarının kullanılmasındaki amaç diğer hormonal tedavilerde olduğu gibi endometriotik dokunun baskılması ve ağrının kontrol edilmesidir. Bu nedenle tedavide hem gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri hem de antagonistleri kullanılmıştır.

4.1. Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonistleri (GnRH-a), endojen GnRH'nın bir veya birkaç amino asitinin endopeptidaz tarafından parçalanması sonucu oluşmakta ve sonuç olarak yarı ömrü artarak reseptörlere daha uzun süre bağlı kalmaktadırlar (70). GnRH-a'leri,



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



flare etkileri görüldükten sonra gonadotropin (hem lüteinleştirici hormon (LH) hem de folikül uyarıcı hormon (FSH)) salgılanmasında bir azalmaya yol açmaktadır. Bunun sonucunda, foliküler büyümeyi ve yumurtlamayı bastırarak dolaşımdaki östradiol ve progesteronun düşmesine neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu hipoöstrojenik durum, endometriyotik lezyonların gerilemesine neden olmaktadır (71).

GnRH-a'ler, ağrı semptomlarında oral kontraseptifler ile ilk tedavide başarısız olan veya tıbbi geçmişi nedeniyle oral kontraseptif kullanılamayacak kadınlar için bir alternatiftir. Literatürde, GnRH-a'lerin endometriozis olan kadınlarda pelvik ağrıda önemli azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Ancak altı aydan fazla kullanımda, kemik kaybı, lipid profilinde bozulma, vajinal atrofi ve kuruluk, sıcak basması gibi hipoöstrojenizmin ikincil yan etkilerinin olabileceğinin akılda tutulması gerekliliği belirtilmiştir (73). Bu nedenle, add-back tedavinin uygulanmasının, semptomatik rahatlama sağlayacağı ve kemik kaybı oranını azaltacağı belirtilmiştir. Add-back tedavi için FDA (Food and Drug Administration) onaylı tek ajan, bir progestin olan noretindron asetattır. Ancak bu amaçla düşük doz östrojen veya östrojen ve progesteron kombinasyonları da kullanılmaktadır (74).

GnRH-a'lar endometriozise bağlı ağrı semptomlarını azaltmanın yanında, postoperatif dönemde rekürrensi azaltmada ve yardımcı üreme tedavisi alacak olan hastalarda endometriozisin etkilerini baskılamak amacıyla kullanılmaktadır (75, 76). Yapılan çalışmalarda, postoperatif dönemde GnRH-a tedavisinin en az 6 ay uygulanması gerekliliğine vurgu yapılmıştır(75). Yardımcı üreme tedavileri uygulanacak hastalarda ise, randomize kontrollü çalışmalarda, evre III-IV endometriozisli hastalarda GnRH-a ultra uzun protokolünün uygulanmasının klinik gebelik oranını artırabileceği bildirilmiştir (76).

4.2. Gonadotropin salgılatıcı hormon antagonistleri



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



GnRH-a'ları ile karşılaştırıldığında, GnRH antagonistleri flare etkisi olmaması ve daha düşük derecede hipoöstrojenizm ve daha iyi bir yan etki profiline sahip olması ile birlikte eşdeğer semptomatik iyileşmeye sahiptirler (50). Bu nedenle, endometriozise bağlı ağrı semptomunun tedavisinde son yıllarda bu ajanlarda kullanılmaya başlanmıştır. GnRH antagonistlerinin bir diğer avantajı ise oral yol ile kullanılabilmesidir (77).

Sonuç olarak endometriozis tedavisinde GnRH analogları özellikle KOK kullanamayacak hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılabilir. GnRH agonist tedavileri en az 6 ay kullanımda etkili olurken add-back tedavilerle olası yan etkiler azaltılabilir. GnRH antagonistlerine ait oral tedaviler olsa da etkinliği ile ilgili daha çok veriye ihtiyaç vardır.

Endometriozis tedavisinde GnRH analogları özellikle KOK kullanamayacak hastalarda alternatif tedavi olarak kullanılabilir. GnRH agonist tedavileri en az 6 ay kullanımda etkili olurken add-back tedavilerle olası yan etkiler azaltılabilir.

5. Endometrioziste Aromataz inhibitörleri ve Danazol kullanımı

Endometriozis nedeni ile oluşan ağrı tedavisinde progesteronlar, KOK'ler ve GnRH analoglarına alternatif olarak aromataz inhibitörleri (Aİ) ve danazol tedavisinin de kullanılabilceği bildirilmiştir. (78) Bugün kullanılan progesteron, KOK ve GnRH analogları sonrası hastaların % 30-50' sinde tedavi sonrası ağrıda azalma bildirilmiştir. (78) Hastaların ortalama % 5-25'inin tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle tedaviyi bırakmaları (79) yeni tedavi stratejilerini gündeme getirmiştir. Bu bağlamda Aİ ve Danazol alternatif tedavi seçenekleri olarak düşünülmüştür. (80)

5.1.Aromataz inhinitörleri



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



Aİ'nin esas etki mekanizması overler ve adrenal bezlerde bulunan androjenlerin östrojenlere dönüşümünü katalizleyen sitokrom P450'yi inhibe etmektir (81). Bu ajanlar overler, beyin ve periferik yağ dokusunda östrojen üretimini inhibe etmenin yanı sıra, endometriotik lezyonlarda bulunan lokal östrojen oluşumunu da düzenleyen ajanlardır (82). Endometrioziste periferik dokularda östrojen üretimi adrenal kökenli dolaşımdaki androstenedionun estrona aromatisasyonunu içerir (83). Bu mekanizma over fonksiyonunun baskılanmasına yanıt vermeyen endometriozis hastalarındaki kliniği açıklamaktadır.

Östrojen reseptörü alfa (ER- α) ve Beta (ER- β) olmak üzere, % 55 homolog ünite içeren, iki reseptör içerir. ER- α ötopik endometriumda bulunur ve menstrüel siklusun proliferatif fazında rejenarasyonu ve proliferasyonu düzenler. Ayrıca endometriyal hücrelerin proliferasyonunu ve progesterona yanıt vermesini sağlar (84). Ektopik endometriumda ise ötopik endometriuma kıyasla benzer veya daha az ER- α varken ER- β daha fazladır. ER- β disregulasyonu ve hiperaktivasyonu hücrenin immun sistemden kaçmasına ve daha uzun yaşamasına olanak sağlar (85). Ayrıca ER- β sinyali menstrüel siklusun proliferatif fazında rejenarasyon ve proliferasyonu düzenleyerek implantların invazyonu ve progresyonunu indükleyebilir (86).

Periferik dokulara ek olarak over aromataz fonksiyonunu gösteren bir başka durum ise endometriotik odakların kendi içerisinde bulunan aromataz aktivasyonudur (87). Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve immünohistokimya çalışmaları, hastaların hem ötopik hem de ektopik endometriyumunda aromataz aktivitesi olduğunu, ancak sağlıklı kadınların ötopik endometriyumunda aromataz aktivitesinin olmadığını bildirmiştir (87, 88). Endometriotik implantlarda aromataz varlığı endometriotik doku ile peritoneal ve



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



endometrioma sıvısında daha yüksek estradiol konsantrasyonu nedenini açıklayabilir (89, 90). Ayrıca östrojenler, nükleer reseptör SF-1'i indükleyerek aromataz aktivitesini uyaran prostaglandin E2 seviyelerini yükselten siklooksijenaz tip 2 (COX-2) enziminin ekspresyonunu indükler (91). Bu nedenlerle Aİ'lerin, overlerde, periferik dokularda ve endometriotik implantlarda östrojen üretimini baskılayarak endometriozis tedavisinde kullanımı amaçlanmıştır.

Oral yoldan kullanılan Aİ'ler farklı moleküler yapıya ve farmakolojik özelliklere sahip olsa da benzer etkinliğe sahiptirler (92). 1973 yılında bulunmuş olan 1. kuşak Aİ, Aminoglutetamid ve Megesterol asetat olup aromataz enzim inhibitör etkinliği % 90'dır. 2. kuşak aromataz enzim inhibitörleri %92 etkinlikte olan Formestane ve Fadrozol'dur. Son olarak 3. kuşak Aİ, Anastrozol, Letrazol ve Eksemestan, > % 95 etkinlikte aromataz enzim inhibisyonu yapmaktadır (92). Eksemestan (Aromasin 25 mg / 30 tablet) aromataz enziminin aktif bölgesi için androjenlerle doğrudan rekabet ederek enzimi kovalent bağlar ve geri dönüşsüz inaktivasyona neden olur. Özellikle postmenopozal dönem östrojen reseptörü pozitif olan meme kanserinde steroid yapıda Aİ olarak kullanılır (92). Letrazol (Femera 2.5 mg/ 30 tablet) ve Anastrozol (Arimidex 1mg/ 28 tablet) steroidal olmayan Aİ'lerdir. Bağlanma yerleri için androjenlerle rekabet ederek aromataz enzimine reversible şekilde bağlanan triazolollerdir (92).

Şiddetli endometriozise bağlı ağrısı olan kadınlarda letrazol, anastrozol gibi Aİ'ler kullanılmıştır (93, 94). GnRH analogları ve Aİ kullanımına bağlı oluşan hipöstrojenik durum menopoz semptomları (sıcak basması, vajinal kuruluk, artralji vb) ve kemik kaybına (osteopeni, osteoporoz ve kırık) yol açabilir (95). Ek olarak Aİ'ler kardiyovasküler toksisite,



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



lipid profilinde değişiklik, yorgunluk, unutkanlık ve uyku bozukluklarına yol açabilir (96). İlaç dozu 3. kuşak Aİ olan anastrozolda günde 1 mg oral veya letrazolde günde bir kez 2.5 mg oral tablettir (97). Bu ajanların postmenopozal kadınlarda tek başına, premenapozal hastalarda ise diğer ovulasyonu baskılayan ilaçlarla kombine edilerek uygulanmaları önerilmektedir. Bunun nedeni Aİ'lerin negatif feed-back ile gonadotropin salınımını indüklemesi ve foliküler gelişimi uyararak overlerde fonksiyonel kistler meydana getirebilmesidir. Çalışmalarda tek başına iki ay 2 mg / gün letrazol kullanan kadınların % 24.3'ünde, triptorelin grubununa kıyasla daha fazla fonksiyonel kist saptanmıştır (82). Premenopozal evre IV endometriozisi olan hastalarla yapılan bir diğer çalışmada letrazol 2.5 mg / gün ve desogestrel 75 ug / gün tedavisi altı ay süresince verilmiş tüm hastalarda fonksiyonel over kisti gelişmiş, ve en büyüğü ortalama 5.0 ± 1.3 cm çapta raporlanmıştır. Hastaların % 66.7'sinde birden fazla over kisti gelişmiştir (98). Bu durumu engellemek amacıyla özellikle malignite olgularında bilateral ooferektomi veya GnRH analogları ile over süpresyonu gerekebilir (99). Aİ'lere bağlı görülebilecek foliküler gelişimi baskılamak amacı ile premenapozal hastalarda bir GnRH analogu veya OKS ek tedavisi önerilmektedir. GnRH analoglarını veya OKS'leri kullanamayan kadınlar için, günde 5 mg oral noretindron asetat (NETA) başka bir alternatiftir (100).

Aİ'leri inceleyen bir sistemik derlemede (82) endometriozis tedavisinde anastrozol ve letrazol kullanılan tüm çalışmalar ele alındığında; letrazol 2,5mg/gün (8 çalışmada 6 ay, 1 çalışmada 2 ay, 1 çalışmada ise 12 ay), 5mg/gün 3 ay süreyle veya 0,25mg/gün oral+ 2g vajinal olarak kullanım protokolleri saptanmıştır (82). Anastrozol için ise bu 1mg/gün 6 ay veya 3 ay süreyle verilmiştir (82). Tüm çalışmalarda osteopenisi olan hastalar dahil edilmemiştir. Aİ tedavisine ek olarak kalsiyum ve D vitamini tedavisi birlikte verilmiş



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



olmasına rağmen tedavi sonrasında kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nun belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (82). Özellikle Aİ yanında GnRH verilen hastalarda sadece GnRH verilen hastalara göre daha fazla oranda KMY'nda azalma saptanmış olup Aİ ile beraber NETA veya KOK verilen çalışmaların hiçbirisinde KMY'da azalma görülmemiştir (82). Sonuç olarak Aİ yan etkilerini azaltmak amacıyla (fonksiyonel kist oluşumu, menapozal semptomlar, KMY azalması) NETA veya KOK tedavilerinin ilk seçenek add-back olarak kullanılması önerilebilir (82).

Bunun yanında Aİ vajinal kullanımının daha düşük dozda etkili olduğu ve daha az yan etki ile ilişkili bildirilmiştir (82). Özellikle rektovajinal endometriozisi olan hastalarda lokal etkinin sağladığı avantajlar önemlidir. Çalışmalarda rektovajinal endometriozisi olan 10 premenapozal kadına 6 ay boyunca vajinal 0,25mg anastrozol (kalsiyum ve D vitamini ile beraber) verilmiştir. Hastaların kronik pelvik ağrı ve disparoni şikayetlerinde değişme olmamış ancak dismenore şikayetlerinde farklılık anlamlı oranda azalmıştır. KMY, gonadotropin ve estradiol seviyelerinde değişiklik saptanmamıştır (101). Yapılan diğer çalışmaların sonuçları da değerlendirildiğinde, Aİ içeren bir vajinal ring kullanımının endometriozis tedavisinde alternatif bir yöntem olabileceği belirtilmiştir (82).

Aİ'nin etkinliği ilk olarak histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi geçirmiş hastalarda şiddetli endometriozise bağlı ağrı semptomlarını azalttığı yönünde bildirilmiştir (102). Bunun dışında, birkaç olgu sunumunda Aİ'lerin postmenopozal rekürrenslerin tedavisinde etkili olduğu ve ayrıca postmenopozal meme kanseri gelişimi açısından da bu ilaçların güvenli olduğu bildirilmiştir(103). Premenapozal hastalarda yapılan bir sistematik derlemede progestin, OKS veya GnRH analogu tedavisi ile Aİ'nin birlikte kullanımının,



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



lezyonların boyut ve ağrı skorlarını azalttığı görülmüştür (104). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada GnRH analogları ile beraber kullanıldığında, tek başına GnRH analoguna kıyasla özellikle ağrı şikayetini önemli ölçüde azalttığı sonucuna varılmıştır(104). Bu çalışmada kombine tedavi alan hastalarda semptom nüksünün görülmesine kadar geçen sürenin daha uzun olduğu, yaşam kalitesi ve KMY'deki değişiklikler açısından gruplar arasında benzer sonuçlar olduğu görülmüştür (104). Bununla birlikte bir diğer randomize olmayan çalışmada rektovajinal endometriozisi ve ağrısı olan hastalara uygulanan letrazol ve NETA kombinasyonun, ağrıyı ve derin dispareniyi azaltmada tek başına NETA'a göre daha etkili olduğu ancak kombine tedavinin daha yüksek bir yan etki ve maliyet ile ilişkili olduğu saptanmıştır (105). Letrazol ile NETA veya letrazol ve triptolein kombinasyonları birbiriyle kıyaslandığında ağrı skorlarında her iki ilaç kombinasyonunda da benzer azalma saptanmıştır (106). Endometriotik nodüllerde letrazol ve triptorelin alan grupta daha büyük bir azalma göstermiştir. Ancak tedaviye bağlı artralji, libido kaybı, sıcak basmaları ve depresyon gibi yan etkiler artmıştır(106). Ayrıca triptorelin grubunda KMY'da istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür (106).

Sonuç olarak; endometriozis tedavisinde Aİ'nin tüm dokularda östrojen üretimini azalttığı ve sadece overden östrojen üretimini inhibe eden ilaçlara göre daha etkili olabildiği bildirilmiştir. Özellikle progestin, GnRH analogları ve KOK'dan yeterli fayda görmeyen hastalar için iyi bir alternatif tedavi seçeneği olabilir. Ancak Aİ kullanımı henüz başlangıç aşamasındadır ve kullanımı kısıtlıdır (82). Aİ'lerinin yan etkilerini azaltmak için Aİ kullanımı sırasında NETA veya KOK ile kombine edilmesi önerilir (82). Ancak Aİ kullanılırken en uygun add-back tedavi (kalsiyum ve D vitamini dahil) henüz net olarak tanımlanmamıştır. Aİ'lerinin NETA tedavisi ile kombinasyon şeklinde kullanımı sadece NETA kullanımına



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



göre ağrı azalmasında ve endometrioma hacminin küçülmesinde daha etkili olsa bile daha fazla yan etkiye sahip olduğu unutulmamalıdır (82). En çok araştırılan ve efektif olarak gösterilen Letrazol 2,5mg/gün+NETA 2,5mg/gün altı ay süre ile kullanımıdır (82). Endometriotik implantlarda aromataz enzimi aktivitesi olup olmadığı son çalışmalarda tartışma haline gelmiştir. Bu belirsizliği aşmak için, cerrahi uygulanan hastalarda spesimende aromataz enzimi olup olmamasına göre tedavi şekillendirilebilir. Ayrıca obez ve postmenopozal kadınlar gibi periferik östrojen üretimi olan hastalarda AI iyi bir seçenek olabilir. Ancak bu ilaçlar kullanılmadan önce AI'nin ilaç prospektüsünde endometriozis hastalığı için bir kullanım endikasyonu olmadığı konusunda hastaya bilgi verilmelidir. Gelecekte en uygun dozu, uygun add-back tedaviyi, yeni kullanım yollarını, tedavi süresini tanımlayan çalışmaların yapılması ile AI'den hastaların fayda görmesi artabilir.

5.2.Danazol

Bir 17 alfa-etiniltestosteron türevi olan Danazol, gonadotropin salgılanmasının baskılanması, ovaryen östrojen üretiminin ve steroidogenezin inhibisyonu ve serbest testosteron seviyelerinde artış gibi etkilerle endometriotik implantların büyümesini durdurur (107). Androjenik etkisinin yanı sıra, danazolün ayrıca apoptozu ve sitotoksiteyi indüklediği ve lösemik hücrelerde apoptozu düzenleyen proteinlerin ekspresyonunu etkilediği ve kronik lenfositik lösemide apoptozun indüklenmesine yol açtığı gösterilmiştir(108) .Danazol sentetik bir steroid olup, oral yoldan alınır, karaciğerde metabolize olur ve pik plazma konsantrasyonuna 400 mg tabletin oral yoldan uygulamasından sonra 2 ila 8 saat içinde ulaşır (109). Danazol, endometriozis ve miyoma uteri, fibrokistik meme hastalığı ve menoroji gibi diğer jinekolojik hastalıkların yönetiminde



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



kullanılmıştır ve bunun için progestojenler, NSAID'ler ve oral kontraseptifler gibi diğer tıbbi tedavilerden daha fazla etkililik göstermiştir (109). Günümüzde, kortikosteroidlere veya diğer tedavilere yanıt vermeyen kalıcı / kronik immün trombositopeni (ITP), amegakaryositik trombositik purpura, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, miyelofibrozis gibi çeşitli hematolojik hastalıklarda, kalıtsal anjiyoödemde kullanılmaktadır (109). Danazol, oral 50, 100 ve 200 mg'lık tabletler şeklinde olup hafif endometriozis için günde iki kez 100 veya 200 mg tablet, orta- şiddetli endometriozis için ise günde iki kez 400 mg tablet önerilmektedir. Yan etkileri uzun süre günde 200 mg'dan fazla dozlarda görülebilmektedir (109). Tedavi genellikle altı ay boyunca günde 400 ila 800 mg arasında değişen bölünmüş dozlarda oral yoldan uygulanır (109). Histopatolojik olarak doğrulanmış endometriozisi olan kadınları içeren beş çalışmanın dahil edildiği sistematik bir derlemede, altı aylık danazol tedavisinin endometriozis ile ilişkili ağrının giderilmesinde plasebodan daha etkili olduğu saptanmıştır (110). Ayrıca Cochrane derlemesinde endometriozis ve ağrı tedavisinde sadece GnRH analogları, levonorgestrel salgılayan intrauterin sistem (LNG-RİA) ve danazol tedavisi etkili bulunmuştur (111). GnRH analogları ile danazol'un kıyaslandığı derlemede dismenoreyi azaltmada GNRH analogları ile arasında farklılık saptanmamış (RR 0.98, 95% CI 0.92 to 1.04) ancak tüm ağrıyla ilişkili şikayetler değerlendirildiğinde ise GnRH analoglarının danazolden daha üstün oldukları (RR 1.10, 95% CI 1.01 to 1.21) saptanmıştır (111). Farquhar ve ark. danazol ile yapılan tedavinin (cerrahiye ek olarak kullanılması dahil), plasebo ile karşılaştırıldığında endometriozise bağlı ağrıyı hafifletmede etkili olduğunu bulmuştur (ortalama fark (MD) -3.4, % 95 CI -4.8 ila -1.8). Ancak laparoskopik skorlarda da iyileşme olmasına rağmen danazol alan kadınların yan etki yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (110). Çalışmalardan birinde ağrı skorlarındaki iyileşmenin,



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



tedavinin kesilmesinden sonraki altı ay süresince de devam edecek kadar etkili olduğu saptanmıştır (112). Bununla birlikte yapılan bir sistematik derlemede, özellikle rektovajinal endometriozisi olan kadınlarda vajinal danazol ile semptomlarda iyileşme bildirilmiştir (113).

Danazol, endometriozise bağlı ağrının tedavisinde etkili olsa da, androjenik yan etkileri nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır. Özellikle akne, kas krampları, ödem, kilo alımı (vücut ağırlığının %5'i), lekelenme şeklinde anormal vajinal kanama, hirsutizm ve seste kalınlaşma gibi yan etkileri bildirilmiştir (110). Ayrıca bir kaç çalışmada danazol ile tedavi edilen endometriozis hastalarında artmış over neoplazileriyle ilgili kaygıyı ön plana çıkarılmıştır (114, 115). Bunun nedenini hastalıkta kanserle ilişkili mutasyonların (CAM'ler) birkaç raporu göz önüne alındığında danazol kullanımının CAM taşıyan endometriotik hücreler lehine bir "negatif seçim" oluşturabileceğini ve böylece overian neoplazileri artırabileceğine dair görüşü yinelenmiştir (115). Bu yan etkileri azaltmak amacıyla vajinal danazol veya danazol içeren rahim içi araç gibi yöntemler sistemik androjen etkilerini sınırlayıp ağrı skorlarında azalma sağlayabilir, ancak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (113, 116). Ayrıca danazolün karaciğer hasarına neden olabilmesi özellikle geriatrik ve diyabetik popülasyonda hepatotoksisiteye neden olan diğer ilaçlarla, hiperlipidemide kullanılan statin türevi ilaçlar ile rabdomyoliz yapabilmesi nedeniyle kullanırken dikkat edilmelidir (109).

Sonuç olarak, endometriozis tedavisinde premenopozal hastalarda Aİ'lere ek olarak GnRH analogu veya OKS tedavisi faydalı gibi görünmektedir. Postmenopozal hastalarda tek başına Aİ'lerinin ağrı ve nüks kontrolünde yeterli olduğu bildirilmiştir. Danazol, tarihsel olarak endometriozis tedavisinde kullanılmıştır, ancak son zamanlarda sayısız hematolojik



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



hastalıkta kullanımı daha fazladır. Danazol tedavisi her ne kadar faydalı gibi görünse de yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır.

6. Endometriozisin Medikal Tedavisinde Yeni Seçenekler

Endometriozis tedavisinde kullanılan medikal tedavilerin farklı derecelerde başarı oranları bulunmaktadır. Mevcut tedavilerin uzun süreli kullanımı ile çeşitli yan etkiler görülebilir. Bunun dışında tedavilerin bırakılması sonrası nükslerin görülmesi de söz konusudur. Bu nedenle, daha az yan etki profiline sahip daha güvenilir ve etkin yeni tedavi arayışları devam etmektedir. Bunlar arasında anti-anjiyogenez tedaviler, statinler, TNF-alfa blokerleri, PPAR- γ inhibitörleri ve pentoksifilin gibi çeşitli tedaviler bulunmaktadır. (50)

6.1. Anti-Anjiyogenez Faktörleri

Anjiyogenez endometriotik lezyonların oluşmasında önemli bir oynamaktadır. Çalışmalarda, endometriotik lezyonların vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiyojenik faktörleri salgıladığı ve periton sıvısının da anjiyojenik faktörler açısından zengin olduğu gösterilmiştir. Teorik olarak, yeni kan damarlarının oluşmasını engellemek, yeni lezyonların büyümesini durdurabilir ve eski lezyonlar gerileyebilir. Bu düşünce ile endometriozis tedavisinde anti-anjiyojenik faktörlerin rolünü anlamak amacı ile çeşitli araştırmalar yapılmaktadır.(117) TNP-470 (Fumagilin analogu) , Endostatin (endojen anti-anjiyojenik aktiviteye sahip proteolitik bir kollajen fragmenti) , Anginex (kan damarlarının büyümesini durduran ve apoptozunu indükleyen bir sentetik peptid) ve bir anti-VEGF antikoru olan Avastin gibi ajanlar, hayvan modellerinde endometriotik lezyonların boyutunu azaltmada başarılı olsa da insan çalışmaları ile ilgili veriler sınırlıdır.

Dopamin reseptör 2 agonistleri olan Kabergolin ve Kinagolid' in VEGF2'nin defosforilasyonu ile anjiyogenezi azalttığı gösterilmiştir. Fare modelinde, ergot türevli



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



dopamin agonisti (Kabergolin) ve ergot olmayan dopamin agonisti (Kinagolid) ile tedavi, anjiyogenezi inhibe etmede ve endometriotik lezyonların boyutunu azaltmada etkili bulunmuştur (118) Gomez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, endometriozis ile ilişkili hiperprolaktinemisi olan 9 kadın incelenmiştir.(119) Bu kadınlara ilk önce endometriotik lezyonların yarısının eksize edildiği ve diğer yarısının işaretlendiği cerrahi bir prosedür uygulanmıştır. Ardından 18-20 hafta boyunca Kinagolid verilmiş ve ardından ikinci bir laparoskopi yapılmıştır. Lezyonun boyutunda ve VEGF/VEGF2 oranında, pro-anjiyojenik sitokinlerin ve plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI-1) seviyelerinde önemli bir azalma olduğu belirtilmiştir.

6.2.Statinler

Tipik olarak hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan statinler, kolesterol için bir öncül olan 3-hidroksi-3 metilglutaril - koenzim A'nın mevalonata dönüşümünü sağlayan enzimi bloke ederek kolesterol seviyelerini düşüren bir ilaç grubudur. Anti-inflamatuar, antianjiyojenik ve antioksidan özellikleri nedeni ile endometrioziste kullanılabilecekleri düşünülmüştür. İn vitro doku kültürlerinde ve endometriozis hayvan modellerinde atorvastatin, simvastatin, mevastatin ve lovastatin test edilmiştir.(120) Sharma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, atorvastatin ile tedavi edilen endometriotik hücrelerde inflammatuar ve anjiyojenik genlerin (COX-2, VEGF, RAGE ve en - RAGE) artmış inhibisyonunu bildirmiştir. Ayrıca anti-inflamatuar genlerin (PPAR-γ ve LXRA ve IGFBP-1) ekspresyonunun da arttığını bildirmişlerdir. (121)Başka bir çalışmada, simvastatin'in , matris metalloproteinaz-3'te (MMP-3) doza bağlı bir azalmaya ve bir fare modelinde endometriotik lezyonların sayısına ve boyutunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (122).

Statinlerin, anti-inflamatuar, antianjiyojenik ve antioksidan özellikleri nedeni ile endo



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



6.3.TNF Alfa Blokerleri

Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF alfa 'nın endometriozisi olan kadınlarda, hastalığın evresi ile direkt ilişkili olarak peritoneal sıvıda artmış olduğu tespit edilmiştir. TNF alfa 'yı hedef alan ajanlar, romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi enflamatuar durumların tedavisinde başarıyla kullanılmıştır. TNF alfa 'ya karşı monoklonal bir antikor olan infliximab ve TNF alfa 'yı nötralize etme yeteneğine sahip bir füzyon proteini olan etanersept, endometriozis tedavisinde aktif olarak incelenmektedir. Hayvan modellerinde, bu ajanlarla yapılan tedavinin, inflamatuvar sitokin seviyelerinde bir azalma ile birlikte endometriotik implantların boyutunu ve sayısını azalttığı gösterilmiştir. (123) Bununla birlikte, insanlarda bu ajanların etkinliği konusunda çok az kanıt vardır. Endometriozis tedavisinde bu ajanların kapsamını tam olarak anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6.4.Peroxisome Proliferator- Activated Receptor Gamma Ligands (PPAR-γ)

PPAR'lar, inflamasyon, lipid ve glikoz metabolizmasında önemli bir role sahip olan, ligandla aktive edilmiş nükleer reseptörlerdir. PPAR-γ ligandları anti-inflamatuar özelliklere sahiptir ve aromataz enzimini inhibe ederek östrojen biyosentezini azaltırlar. Deneysel modellerde, hücre proliferasyonunu inhibe ettikleri, apoptozu arttırdıkları ve anjiyojenik faktör VEGF'yi etkileyerek endometriotik lezyonların büyümesini inhibe ettikleri gösterilmiştir. (124) Hayvan modellerinde rosiglitazon ve pioglitazon endometriotik lezyonların hacmini, ağırlığını ve boyutunu azaltır. İnsan çalışmaları devam etse de rosiglitazon'un kardiyovasküler yan etkileri konusunda endişeler bulunmaktadır.

6.5.Pentoksifilin



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org



Son zamanlarda endometriozis tedavisinde çalışılan bir başka ajan da pentoksifilindir. Şu anda kaludikasyo intermittens tedavisinde kullanılan pentoksifilin, fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek stenotik arterlerde vasküler yapının iyileştirilmesine yardımcı olur. Ayrıca, TNF alfa'yı bloke ederek inflamatuvar mediatörlerin salınımını baskılar. Endometriozis fare modellerinde fertilitayı iyileştirmede ve lezyonların boyutunu azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir(125)İnsan çalışmaları sınırlı olup bir meta-analize göre pentoksifilin ile tedavi edilen kadınlarda pelvik ağrı veya klinik gebelik oranlarında anlamlı bir iyileşme olmadığını göstermiştir(126) Mevcut kanıtlar endometriozis ile ilişkili ağrı veya infertilitede pentoksifilin rutin kullanımını desteklememektedir ve daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, endometriozis tedavisinde kullanılabileceği düşünülen anti-anjiogenez tedaviler, statinler, TNF-alfa blokerleri, PPAR-γ inhibitörleri ve pentoksifilin gibi çeşitli tedaviler bulunmaktadır. Her ne kadar devam eden çalışmalarında başarılı sonuçlar elde edilmiş olsa da günlük pratikte kullanabilmeleri için daha çok güvenilir çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. Kaynaklar

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet. 2004; 364(9447):1789–99.
2. Fraser IS. Recognising, understanding and managing endometriosis. J Hum Reprod Sci. 2008;1(2):56-64. doi:10.4103/0974-1208.44112
3. Carter JE. Combined hysteroscopic and laparoscopic findings in patients with chronic pelvic pain. J Am Assoc Gynecol Laparosc. 1994;2:43–47.
4. Hickey M, Ballard K, Farquhar C. Endometriosis. BMJ. 2014 Mar 19;348:g1752. doi: 10.1136/bmj.g1752. PMID: 24647161.



endometriozis.org
info@endometriozisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



5. Kapoor D, Rivlin M. Endometriosis. Medscape Reference; 2012. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/271899> (Accessed Apr, 2013).
6. Ballard KD, Seaman HE, de Vries CS et al. Can symptomatology help in the diagnosis of endometriosis? Findings from a national case-control study—part 1. BJOG 2008;115:1382-91.
7. Davies B. The best practice in treatment. Living with Endometriosis - The Way Forward (oral presentation, London, UK) 2003; Vol. April 30.
8. ESHRE Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis
9. Brown J, Crawford TJ, Allen C et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for pain in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017;1(1):CD004753. Published 2017 Jan 23. doi:10.1002/14651858.CD004753.pub4
10. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD001751.
11. F. Attar, A. Bilir et al. The Effect of Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (Naproxen Sodium) on Endometrial Stromal Cell Proliferation. Fertility and Sterility Vol. 74 No 3
12. Marjoribanks J, Proctor ML, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea (Cochrane Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4. Art. No.: CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751
13. Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhoea. Clinical Evidence 2429-2448. Online resource.
14. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7.
15. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 105, 780-789.



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



16. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F2alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Jan;196(1):35.e1-5.

17. Zorbas KA, Economopoulos KP, Vlahos NF. Continuous versus cyclic oral contraceptives for the treatment of endometriosis: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 292:37.

18. Bedaiwy MA, Allaire C, Yong P, Alfaraj S. Medical Management of Endometriosis in Patients with Chronic Pelvic Pain. *Semin Reprod Med* 2017; 35:38.

19. Harada T, Kosaka S, Elliesen J, et al. Ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen for the management of endometriosis-associated pelvic pain: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2017; 108:798.

20. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, et al. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril* 2011; 95:1568.

21. Seracchioli R, Mabrouk M, Frascà C, et al. Long-term oral contraceptive pills and postoperative pain management after laparoscopic excision of ovarian endometrioma: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 94:464.

22. Harada T, Momoeda M, Taketani Y, et al. Low-dose oral contraceptive pill for dysmenorrhea associated with endometriosis: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Fertil Steril* 2008; 90:1583.



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



23. Brown J, Crawford TJ, Datta S, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5:CD001019.
24. Casper RF. Progestin only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril* 2017; 107:533-6.
25. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, et al. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:159–70.
26. Chapron C, Souza C, Borghese B, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26: 2028–35.
27. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 60:75.
28. Muzii L, Di Tucci C, Achilli C, et al. Continuous versus cyclic oral contraceptives after laparoscopic excision of ovarian endometriomas: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:203.
29. Vercellini P, Somigliana E, Vigano P, et al. “Blood On The Tracks” from corpora lutea to endometriomas. *Br J Obstet Gynecol* 2009;116:366–71.
30. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril* 2015; 104: 793-801.



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



31. Muzii L, Maneschi F, Marana R, et al. Oral estroprogestins after laparoscopic surgery to excise endometriomas: continuous or cyclic administration? Results of a multicenter randomized study. *J Minim Invasive Gynecol* 2011;18:173–8.
32. Vlahos N, Vlachos A, Triantafyllidou O, Vitoratos N, Creatsas G. Continuous versus cyclic use of oral contraceptives after surgery for symptomatic endometriosis: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2013;100:1337–42.
33. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, Pietropaolo G, Pasin R, Crosignani PG. Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. *Fertil Steril* 2003;80:560–3.
34. Morelli M, Sacchinelli A, Venturella R, Mocciaro R, Zullo F. Postoperative administration of dienogest plus estradiol valerate versus levonorgestrel-releasing intrauterine device for prevention of pain relapse and disease recurrence in endometriosis patients. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39: 985–90.
35. Sesti F, Capozzolo T, Pietropolli A, Marziali M, Bollea MR, Piccione E. Recurrence rate of endometrioma after laparoscopic cystectomy: a comparative randomized trial between post-operative hormonal suppression treatment or dietary therapy vs. placebo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147:72–7.
36. Park HJ, Koo Y, Yoon BK, Choi D. Postoperative Long-term Maintenance Therapy with Oral Contraceptives after Gonadotropin-releasing Hormone Analog Treatment in Women with Ovarian Endometrioma. *J of Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:34-9.



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



37. Bizzarri N, Remorgida V, Maggiore UR et al. Dienogest in the treatment of endometriosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(13):1889-902.
38. Barra F, Scala C, Ferrero S. Current understanding on pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of progestins for treating pain associated to endometriosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):399-415.
39. Vercellini P, Frattaruolo MP, Somigliana E et al. Surgical versus low-dose progestin treatment for endometriosis-associated severe deep dyspareunia II: effect on sexual functioning, psychological status and health-related quality of life. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1221-30.
40. Falcone T, Flyckt R. Clinical Management of Endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):557-571.
41. Pluchino N, Mamillapalli R, Wenger JM et al. Estrogen receptor- α immunoreactivity predicts symptom severity and pain recurrence in deep endometriosis. *Fertil Steril.* 2020 ;113(6):1224-1231.
42. Gezer A, Oral E. Progestin therapy in endometriosis. *Womens Health (Lond).* 2015;11(5):643-52.
43. Casper R. Progestin-only pills may be a better first-line treatment for endometriosis than combined estrogen-progestin contraceptive pills. *Fertil Steril.* 2017;107(3):533-536.
44. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod.* 2010;25(3):633-41.
45. Caruso S, Iraci M, Cianci S et al. Effects of long-term treatment with Dienogest on the quality of life and sexual function of women affected by endometriosis-associated pelvic pain



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



J Pain Res. 2019;12:2371-2378.

46. Simon MA, Shulman LP. Subcutaneous versus Intramuscular Depot Methoxyprogesterone Acetate: A Comparative Review. *Women's Health*. 2006;191-197.
47. Schweppe KW. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas*. 2009;65:23-7.
48. Gheorghisan-Galateanu AA, Gheorghiu ML. Hormonal Therapy In Women Of Reproductive Age With Endometriosis: An Update. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2019;15(2):276-281.
49. Buggio L, Somigliana E, Barbara G et al. Oral and depot progestin therapy for endometriosis: towards a personalized medicine. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(15):1569-1581.
50. Rafique S, Decherney AH. Medical Management of Endometriosis. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(3):485-496.
51. Karşlıoğlu T, Karasu AFG, Yıldız P. The Effects of Micronized Progesterone and Cabergoline On a Rat Autotransplantation Endometriosis Model: A Placebo Controlled Randomized Trial. *J Invest Surg*. 2020;6:1-5.
52. Mueck AO, Seeger H. Progestogens and target tissues: vascular systems. *Maturitas*. 2009;62(4):356-61.
53. Rižner TL, Brožič P, Doucette C et al. Selectivity and potency of the retroprogesterone dydrogesterone in vitro. *Steroids*. 2011;76(6):607-15.
54. Trivedi P, Selvaraj K, Mahapatra PD et al. Effective post-laparoscopic treatment of endometriosis with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:73-6.



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



55. Vercellini P, Bracco B, Mosconi P et al. Norethindrone acetate or dienogest for the treatment of symptomatic endometriosis: a before and after study. *Fertil Steril*. 2016;105(3):734-743.
56. Huvinen E, Holopainen E, Heikinheimo O. Norethisterone and its acetate - what's so special about them? *BMJ Sex Reprod Health*. 2020;12:bmjsrh-2020-200619.
57. Grandi G, Mueller MD, Bersinger NA et al. The association between progestins, nuclear receptors expression and inflammation in endometrial stromal cells from women with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(9):712-715.
58. Kuhl H. Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs*. 1996;51(2):188-215.
59. Murji A, Biberoğlu K, Leng J et al. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(5):895-907.
60. Lang J, Yu Q, Zhang S et al. Dienogest for Treatment of Endometriosis in Chinese Women: A Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(2):148-155.
61. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health*. 2011;3:175-184.
62. Chandra A, Rho AM, Jeong K et al. Clinical experience of long-term use of dienogest after surgery for ovarian endometrioma. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(1):111-117.
63. Seo JW, Lee DY, Kim SE et al. Comparison of long-term use of combined oral contraceptive after gonadotropin-releasing hormone agonist plus add-back therapy versus dienogest to prevent recurrence of ovarian endometrioma after surgery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019;236:53-57.



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





64. Crosignani PG, Luciano A, Ray A et al. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod.* 2006;21(1):248-256.
65. Kaunitz AM, Arias R, McClung M. Bone density recovery after depot medroxyprogesterone acetate injectable contraception use. *Contraception.* 2008;77(2):67-76.
66. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77(1):52-61.
67. Angioni S, Cofelice V, Pontis A et al. New trends of progestins treatment of endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(11):769-73.
68. Collinet P, Fritel X, Revel-Delhom C et al. Management of endometriosis: CNGOF/HAS clinical practice guidelines - Short version. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018;47(7):265-274.
69. Lee KH, Jung YW, Song SY et al. Comparison of the efficacy of dienogest and levonorgestrel-releasing intrauterine system after laparoscopic surgery for endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(9):1779-1786.
78. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Human reproduction.* 2014;29(3):400-12.
79. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert opinion on drug safety.* 2016;15(1):21-30.
80. Ferrero S, Evangelisti G, Barra F. Current and emerging treatment options for endometriosis. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2018;19(10):1109-25.





81. Vercellini P, Somigliana E, Viganò P, Abbiati A, Daguati R, Crosignani PG. Endometriosis: current and future medical therapies. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2008;22(2):275-306.
82. Garzon S, Laganà AS, Barra F, Casarin J, Cromi A, Raffaelli R, et al. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis: a systematic review about efficacy, safety and early clinical development. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2020.
83. Ferrero S, Remorgida V, Maganza C, Venturini PL, Salvatore S, Papaleo E, et al. Aromatase and endometriosis: estrogens play a role. Annals of the New York Academy of Sciences. 2014;1317(1):17-23.
84. Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, Dyson M, Xue Q, Attar E, et al., editors. Role of estrogen receptor- β in endometriosis. Seminars in reproductive medicine; 2012: NIH Public Access.
85. Vetvicka V, Laganà AS, Salmeri FM, Triolo O, Palmara VI, Vitale SG, et al. Regulation of apoptotic pathways during endometriosis: from the molecular basis to the future perspectives. Archives of gynecology and obstetrics. 2016;294(5):897-904.
86. Han SJ, Lee JE, Cho YJ, Park MJ, O'Malley BW. Genomic Function of Estrogen Receptor β in Endometriosis. Endocrinology. 2019;160(11):2495-516.
87. Laganà A, Unfer V. D-Chiro-Inositol's action as aromatase inhibitor: rationale and potential clinical targets. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2019;23(24):10575-6.
88. Velasco I, Rueda J, Acien P. Aromatase expression in endometriotic tissues and cell cultures of patients with endometriosis. MHR: Basic science of reproductive medicine. 2006;12(6):377-81.





89. Huhtinen K, Desai R, Ståhle M, Salminen A, Handelsman DJ, Perheentupa A, et al. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(11):4228-35.
90. Ferrero S, Gillott DJ, Remorgida V, Anserini P, Leung K-Y, Ragni N, et al. Proteomic analysis of peritoneal fluid in women with endometriosis. *Journal of Proteome research*. 2007;6(9):3402-11.
91. Attar E, Tokunaga H, Imir G, Yilmaz MB, Redwine D, Putman M, et al. Prostaglandin E2 via steroidogenic factor-1 coordinately regulates transcription of steroidogenic genes necessary for estrogen synthesis in endometriosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(2):623-31.
92. Committee Opinion No. 663: Aromatase Inhibitors in Gynecologic Practice. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;127(6):e170-e4.
93. Agostinho L, Cruz R, Osório F, Alves J, Setúbal A, Guerra AJIi. MRI for adenomyosis: a pictorial review. 2017;8(6):549-56.
94. Verma A, Konje JC. Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;143(2):112-5.
95. Hong A, Kim J, Lee K, Kim T, Im S, Moon H, et al. Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporosis International*. 2017;28(4):1413-22.





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



96. Amir E, Seruga B, Niraula S, Carlsson L, Ocaña A. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(17):1299-309.
97. Bulun S, Zeitoun K, Takayama K, Noble L, Michael D, Simpson E, et al. Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocrine-related cancer*. 1999;6(2):293-301.
98. Remorgida V, Abbamonte LH, Ragni N, Fulcheri E, Ferrero S. Letrozole and desogestrel-only contraceptive pill for the treatment of stage IV endometriosis. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*. 2007;47(3):222-5.
99. Augusto TV, Correia-da-Silva G, Rodrigues CM, Teixeira N, Amaral C. Acquired resistance to aromatase inhibitors: where we stand! *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25(5):283-301.
100. Amsterdam LL, Gentry W, Jobanputra S, Wolf M, Rubin SD, Bulun SE. Anastrozole and oral contraceptives: a novel treatment for endometriosis. *Fertility and sterility*. 2005;84(2):300-4.
101. Hefler LA, Grimm C, van Trotsenburg M, Nagele F. Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertility and sterility*. 2005;84(4):1033-6.
102. Takayama K, Zeitoun K, Gunby RT, Sasano H, Carr BR, Bulun SE. Treatment of severe postmenopausal endometriosis with an aromatase inhibitor. *Fertility and sterility*. 1998;69(4):709-13.
103. Lindsay SF, Luciano DE, Luciano AA. Emerging therapy for endometriosis. *Expert opinion on emerging drugs*. 2015;20(3):449-61.



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisdernegi.org



104. Patwardhan S, Nawathe A, Yates D, Harrison G, Khan K. Systematic review of the effects of aromatase inhibitors on pain associated with endometriosis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2008;115(7):818-22.
105. Ferrero S, Camerini G, Seracchioli R, Ragni N, Venturini P, Remorgida V. Letrazole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Human Reproduction*. 2009;24(12):3033-41.
106. Ferrero S, Venturini PL, Gillott DJ, Remorgida V. Letrazole and norethisterone acetate versus letrazole and triptorelin in the treatment of endometriosis related pain symptoms: a randomized controlled trial. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2011;9(1):1-7.
107. Olive DL, editor *Medical therapy of endometriosis*. Seminars in reproductive medicine; 2003: Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA
108. Podhorecka M, Macheta A, Chocholska S, Bojarska-Junak A, Szymczyk A, Goracy A, et al. Danazol induces apoptosis and cytotoxicity of leukemic cells alone and in combination with purine nucleoside analogs in chronic lymphocytic leukemia. *Annals of hematology*. 2016;95(3):425-35.
109. Ashfaq S, Can AS. Danazol. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
110. Selak V, Farquhar CM, Prentice A, Singla AA. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001(4).



endometriosis.org
info@endometriosisdernegi.org





111. Brown J, Farquhar C. Endometriosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(3):Cd009590.
112. Telimaa S, Puolakka J, Kauppila A. Placebo-controlled comparison of danazol and high-dose medroxyprogesterone acetate in the treatment of endometriosis. *Gynecological Endocrinology.* 1987;1(1):13-23.
113. Godin R, Marcoux V. Vaginally administered danazol: an overlooked option in the treatment of rectovaginal endometriosis? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2015;37(12):1098-103.
114. Cottreau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clinical Cancer Research.* 2003;9(14):5142-4.
115. Guo S-W. Reply: Possible treatment associated cancer in endometriosis. *Human reproduction update.* 2020;26(5):775-7.
116. Cobellis L, Razzi S, Fava A, Severi FM, Igarashi M, Petraglia F. A danazol-loaded intrauterine device decreases dysmenorrhea, pelvic pain, and dyspareunia associated with endometriosis. *Fertility and sterility.* 2004;82(1):239-40.
117. Laschke M.W. , Menger M.D. Anti-angiogenic treatment strategies for the therapy of endometriosis, *Human Reproduction Update*, Vol.18, No.6 pp. 682–702, 2012 Advanced Access publication on June 19, 2012 doi:10.1093/humupd/dms026.
118. Delgado-Rosas F, Gomez R, Ferrero H, et al. The effects of ergot and non-ergot-derived dopamine agonists in an experimental mouse model of endometriosis. *Reproduction.* 2011; 142(5):745–755. [PubMed: 21862695].





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



119. Gomez R, Abad A, Delgado F, et al. Effects of hyperprolactinemia treatment with the dopamine agonist quinagolide on endometriotic lesions in patients with endometriosis-associated hyperprolactinemia. *Fertil Steril.* 2011; 95(3):882–888 e881. [PubMed: 21055747].
120. Yilmaz B, Ozat M, Kilic S, et al. Atorvastatin causes regression of endometriotic implants in a rat model. *Reprod Biomed Online.* 2010; 20(2):291–299. [PubMed: 20113969].
121. Sharma I, Dhawan V, Mahajan N, et al. In vitro effects of atorvastatin on lipopolysaccharide-induced gene expression in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril.* 2010; 94(5):1639–1646 e1631. [PubMed: 19944411].
122. Bruner-Tran KL, Osteen KG, Duleba AJ. Simvastatin protects against the development of endometriosis in a nude mouse model. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(7):2489–2494. [PubMed: 19366846].
123. Cayci T, Akgul EO, Kurt YG, et al. The levels of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in the rat endometriosis model. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011; 37(8):1041–1047. [PubMed: 21481092].
124. Lebovic D.I., Kir M. ,Casey C.L. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *Fertil Steril.* 2004; 82: 1008-1013.
125. Perello M, Gonzalez-Foruria I, Castillo P, et al. Oral Administration of Pentoxifylline Reduces Endometriosis-Like Lesions in a Nude Mouse Model. *Reprod Sci.* 2016.
126. Song, Lu D., Li, HY., et al. Pentoxifylline for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1:CD007677. [PubMed: 22258970].



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org





endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



Her On Kadından Biri Endometriozis



endometriosis.org
info@endometriosisderneği.org



Her On Kadından Biri Endometriozis