

DENEYSEL SIÇAN ENDOMETRİOZİS MODELİNDE BİR İMMUNMODÜLATÖR OLAN PENTOKSİFİLİNİN ADEZYON SKORU ÜZERİNE ETKİSİ

THE IMMUNOMODULATORY EFFECT OF PENTOXIFYLLINE ON THE ADHESION SCORE IN RAT ENDOMETRIOSIS MODEL

Ulaş SOLMAZ¹, Atalay EKİN¹, Emre MAT¹, Levent DERELİ², Volkan TURAN¹, Cenk GEZER¹, Murat ULUKUŞ³, Çağnur ULUKUŞ⁴, Erol TAVMERGEN³

¹Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

²Tavas Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Denizli, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZET

İmmün sistem değişikliklerinin etkin olduğu endometrioziste, bir immunmodulatör olan pentoksifilinin sıçan endometriozis modelinde adezyon skoru üzerine olan etkilerini araştırmaktır.

Çalışmamızda 50 adet gebe olmayan, olgun, dişi, Wistar albino sıçanı kullanıldı. Sıçanlar 10' arlı beş ayrı gruba, rastgele dağıtıldılar. Gruplar; kontrol grubu, intraperitoneal (İP) yüksek doz pentoksifilin grubu (25 mg/kg), İP düşük doz pentoksifilin grubu (12,5 mg/kg), subkutan (SK) yüksek doz pentoksifilin grubu (25 mg/kg) ve SK düşük doz pentoksifilin grubu (12,5 mg/kg) olarak oluşturuldu. Cerrahi müdahaleden dört hafta sonra, vertikal orta hat insizyon yapıldı. Batın içerisindeki adezyonun genişliği, lokalizasyonu ve tipi kaydedildi. Adezyonlar ciddiyetine göre 4 gruba ayrıldı.

İP yüksek doz, İP düşük doz, SK yüksek doz ve SK düşük doz pentoksifilin tedavisi yapılan gruplar tek tek, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, tedavi verilen gruplarda kontrol grubuna göre adezyon skoru istatistiksel olarak düşük bulundu ($p = 0.037$, $p = 0.018$, $p = 0.033$, $p = 0.024$, sırasıyla). Bununla birlikte tedavi grupları tek bir grup altında toplanıp kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da tedavi grubunda adezyon skorunun istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olduğu görüldü ($p = 0.022$).

Endometriozisin patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır, ancak eldeki verilere göre inflamatuvar komponenti kuvvetli bir hastalıktır. Bu çalışmada, bir immunmodulatör olan pentoksifilinin adezyon skorunu azalttığı sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: endometriozis; pentoksifilin; immunmodulatör; adezyon; cerrahi.

Yazının alınma tarihi: 02.03.2015, Kabul tarihi: 09.06.2015, Online basım:01.07.2015

Yazışma adresi

Dr. Ulas Solmaz
Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Gaziler Cad. No: 468, 35120
İzmir, Türkiye
Faks: +90 232 457 96 51.
Cep Telefonu: +90 506 448 63 58
drulassolmaz@gmail.com

ABSTRACT

To investigate the effects of pentoxifylline as an immunomodulator on adhesion scores in endometriosis, the disease that inflammatory changes play a major role in the pathogenesis.

A total of 50 non-pregnant, mature, female Wistar albino rats were included in the present study. The rats were randomly separated into 5 groups: group I control, group II Intraperitoneal (IP) high dose (25 mg/kg) pentoxifylline administered, group III IP low dose (12.5 mg/kg) pentoxifylline administered, group IV subcutaneous (SC) high dose pentoxifylline administered, and group V SC low dose pentoxifylline administered. Four weeks after the surgical intervention, midline vertical abdominal incisions were performed to explore the width, localisation, and type of the intraabdominal adhesions.

When each treatment group (IP high dose, IP low dose, SC high dose, SC low dose) compared to the control group separately; the adhesion scores were significantly lower ($p = 0.037$, $p = 0.018$, $p = 0.033$, $p = 0.024$, respectively). Besides, when all of the rats were divided into two groups as: treatment group regardless of the treatment type and control group, the adhesion scores were also significantly low in the treatment group ($p = 0.022$).

The pathophysiology of endometriosis is not yet clear, however according to the available data it has a strong inflammatory component. In this study it was demonstrated that the immunomodulator pentoxifylline lowered the adhesion scores.

Keywords: endometriosis; pentoxifylline; immunomodulator; adhesion; surgery.

GİRİŞ

Endometriosis, normal olarak uterusu bulunması gereken endometrial gland ve stromaya benzeyen fonksiyonel dokuların uterus dışında overlerde, tubalarda ve pelvis peritonu gibi birçok bölgede varlığı ile tanımlanan bir hastalıktır. Endometriosis üretken çağıdaki yaklaşık her yedi kadından birini etkilemekte ve infertil çiftlerin yaklaşık %30'unda kısırlık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Endometriosis inflamatuvar bir hastalık olduğu ve patofizyolojisinde endokrin, genetik ve çevresel faktörler kadar immün sistem değişikliklerinin de önemli bir rol oynadığı açıktır (1, 2). İnflamatuvar hücreler ve bu hücrelerin salgısal ürünleri, endometriosis patofizyolojisinde önemli araçlar olarak kabul edilmektedir. Endometriosisli kadınlarda, aktive haldeki makrofajlar, endometriyotik lezyonlar ve peritondaki mezotelyal hücreler, aralarında tümör nekroz faktörü (TNF) ve interleokin'in (IL) de bulunduğu çeşitli sitokinler salgırlar. Bu sitokinler, sırasıyla, sitokin ve kemokinleri düzenlemekte olup bunlar arasında IL- 8, monositkemotaktik proteini (MCP1) ve RANTES (regulated on activation, normal T-celle xpressed and secreted) yer alır (3, 4). Bu yüzden, söz konusu bu sitokinlerin modülasyonu, hastalığın seyrini değiştirebilir. Pentoksifilin klasik bir anti-inflamatuvar ilaç olarak görülmesi de, ilacın inflamatuvar hücre işlevinin birçok yönünü etkilediği bilinmektedir. Makrofajlar ve nötrofillerin TNF ve IL-1'e olan inflamatuvar yanıtları in vitro olarak pentoksifilin tarafından zayıflatılmaktadır. TNF mesajcı ribonükleik asit (m-RNA) transkripsiyonu ve translasyonu da pentoksifilin tarafından inhibe edilmektedir (5). Pentoksifilin in vitro ve in vivo olarak fagositozu, toksik oksijen ürünlerinin üretimini ve granülositlerden kaynaklanan proteolitik enzimleri inhibe etmektedir. Yakın zamana ait veriler büyüme hormonu üretiminin de pentoksifilin tarafından düzenlenebildiğini göstermektedir. Klinik ve deneysel çalışmalarda pentoksifilin uygulanmasının, aktive makrofajlar

venötrofillerin neden olduğu inflamatuvar koşulların ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (6). Bu araştırmanın amacı, immün sistem değişikliklerinin etkin olduğu bu hastalıkta, bir immunomodulator olan pentoksifilin'in sıçan endometriosis modelinde adezyon skoru üzerine olan etkinliğini araştırmaktır. Böylece gelecekte, pelvik ağrı ve infertilite gibi iki önemli klinik probleme yol açan bu hastalıkta, pentoksifilin, yan etki insidansı klasik tedavilere göre daha az, daha ucuz ve aynı zamanda ovulatuvar fonksiyonları da baskılamayan yeni bir tedavi şekli olarak kullanılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızda 50 adet gebe olmayan, 190- 220 gr. ağırlıkta, olgun, dişi, Wistar albino sıçanı kullanıldı. Hayvanlar, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi deneysel hayvan laboratuvarından elde edildi. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu'ndan ve Deneysel Cerrahi Ana Bilim Dalı'ndan çalışma için onay alındı. Tüm sıçanlar deneysel cerrahi laboratuvarlarına getirildikten sonra iki hafta süreyle ortama alışabilmeleri için uygun koşullarda bakıldı. Sıçanlar kontrollü bir ortamda 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüleri ile, ayrı ayrı olarak kafeslerde tutularak uygun şekilde beslendiler. Bu hayvanlar cinsel olarak erişkin olup normal uterus histolojisi ile östral siklus değişiklikleri göstermekteydiler (veriler aktarılmamıştır). Hayvanların bakımı ve kullanımı için mevcut kılavuzlar tercih edildi ve izlendi. Operasyon öncesinde, sıçanlar 10' arlı beş ayrı gruba, rastgele dağıtıldılar. Gruplar, kontrol grubu, intraperitoneal (İP) yüksek doz pentoksifilin grubu (25mg/kg; Trental ampul, 100 mg/5ml Aventis Pharma, İstanbul, Türkiye), İP düşük doz pentoksifilin grubu (12,5 mg/kg), subkutan (SK) yüksek doz pentoksifilin grubu (25 mg/kg) ve SK düşük doz pentoksifilin grubu (12,5 mg/kg) olarak oluşturuldu. Endometriosis, Vernon ve Wilson tarafından önerildiği (7) ve Lebovic (8) tarafından modifiye

edildiği üzere, karın duvarı iç yüzeyine ve mezenterik kan damarlarına komşu bulunan ince barsak arteriyel yapılanması üzerine otologuterin doku parçalarının transplantasyonu ile cerrahi olarak indüklendi. Operasyon öncesi, her bir sıçan ketaminin (70 mg/kg Ketalar; Eczacıbaşı, İstanbul, Türkiye) intramuskuler (İM) enjeksiyonu ile anesteziye tabi tutulduktan sonra, abdominal cilt tıraşlandı ve %10'luk povidoneiodine solüsyonu ile operasyon alanı antisepsisi sağlandı. Steril teknikler kullanılarak 5 cm'lik vertikal orta hat insizyonu yapılarak her iki uterus boynuzu görüldü. Sağ uterus boynuzundan 1cm'lik distal kısım çıkarıldı. Segment daha sonra 37 derecedeki fosfat tamponlu salin çözeltisine yerleştirilip uzunlamasına açılarak 5x5 mm'lik iki segment haline getirildi. Bu uterus parçaları, sağ abdominal yan duvarın iç yüzeyine ve mezenterik kan damarlarıyla komşuluğu bulunan arter yapılarına endometriyel yüz peritona gömülecek şekilde 4/0 polyglactin suture (vicryl) kullanılarak transplante edildi. Kontrol grubuna hiçbir ilaç verilmedi. İP yüksek doz pentoksifilin grubunda (25mg/kg; Trental ampul, 100 mg/5ml Aventis Pharma, İstanbul, Türkiye), pentoksifilin tüm abdominal kaviteye serum fizyolojik ile 1: 4 oranında dilue edilerek uygulandı. İP düşük doz pentoksifilin grubunda (12,5mg/kg), pentoksifilin yine serum fizyolojik ile 1:4 oranında dilue edilerek tüm abdominal kaviteye uygulandı. SK yüksek doz pentoksifilin grubunda (25mg/kg) ilk dozu preoperatif olmak üzere dokuz gün boyunca subkutan enjeksiyon olarak uygulandı. SK düşük doz pentoksifilin grubunda (12,5 mg/kg) ise yine ilk dozu preoperatif olmak üzere dokuz gün boyunca subkutan enjeksiyon olarak uygulandı. Abdominal duvarın kapatılmasından önce, kontrol grubu ve SK pentoksifilin gruplarına kurumayı engellemek için karın boşluğuna 1 mLsalin uygulaması yapıldı. Abdominal duvar, periton fasyası ve cilt için 4/0 poliglaktin 910 suture kullanılarak iki tabaka halinde kapatıldı. Operasyon, oda havasının dokuda oluşturduğu kurutma etkisinden dolayı her bir sıçan için 15 dakika ile sınırlandırıldı. Tüm cerrahi müdahaleler, aynı araştırmacı tarafından gerçekleştirildi. Operasyon sonrasında sıçanlar ayrı ayrı kafeslendiler ve dört haftalık bir iyileşme dönemine bırakıldılar. Toplamda yedi fare, cerrahi ile ilişkili komplikasyonlardan dolayı operasyon sonrasında öldü. (Bir tanesi İP yüksek doz grubundan, ikişer tanesi İP düşük doz, SK düşük doz ve SK yüksek doz grubundan idi) Standardize cerrahi prosedürler ve uygulanan protokoller kalan tüm hayvanlarca iyi bir şekilde tolere edildi. Bütün insizyonlar anatomisine uygun iyileşti ve hayvanların hiçbirinde insizyona bağlı herni meydana gelmedi. Cerrahi müdahaleden dört hafta sonra, daha önce tarif edilen anestezi altında vertikal orta hat insizyon yapıldı. Batın içerisindeki adezyonun genişliği, lokalizasyonu ve tipi (film veya fibröz) kaydedildi. Adezyonlar ciddiyetine göre 4 gruba ayrıldı (Saltzman ve ark) (9) (Tablo 1).

Tüm istatistiksel analizler Sigmatatversion3.0 programı kullanılarak yapıldı (Jandel Scientific Corporation; San Rafael, CA). Tedavi grupları ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel farklılığın hesaplanmasında Kruskal-Wallis testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Uygulanan cerrahi prosedürler ve pentoksifilin uygulaması tüm hayvanlar tarafından iyi şekilde tolere edildi. Cerrahi müdahale görmüş olan sıçanların hiçbirinde enfeksiyon kanıtı mevcut değildi. Eksplant taşımakta olan sıçanların hepsinde, endometriozis ile büyük ölçüde uyumlu olacak şekilde lezyonlar mevcut idi. Rastgele biopsi uygulanan lezyonların histolojik kesitlerinde de endometriozis ile uyumlu glandüler ve stroma içeriği mevcut idi. Postoperatif dördüncü haftada tüm hayvanlar sakrifiye edilip batın gözlemi yapılarak, daha önce belirtilen Saltzman kriterlerine (9) göre gruplar arasındaki adezyon skorlaması belirlendi. Gruplar arasındaki adezyon skorları Tablo 2 ve Tablo 3' te özetlendi. Şekil 1'de adezyon skorlama örneklerinin makroskopik görüntüleri izlenmektedir. İP yüksek doz, İP düşük doz, SK yüksek doz ve SK düşük doz pentoksifilin tedavisi yapılan gruplar tek tek, kontrol grubu ile karşılaş tırıldığında, tedavi verilen gruplarda kontrol grubuna göre adezyon skoru istatistiksel anlamlı olarak düşük bulundu ($p = 0.037$, $p = 0.018$, $p = 0.033$, $p = 0.024$, sırasıyla). Bununla birlikte tedavi grupları tek bir grup altında toplanıp (İP ve SK tedavi alan gruplar) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yine tedavi grubunda kontrol grubuna kıyasla adezyon skoru istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu bulundu ($p = 0.022$). Diğer taraftan intraperitoneal ve subkutan tedavi verilen gruplar kendi içlerinde yüksek ve düşük doz açısından adezyon skoru yönünden karşılaştırıldığında, her iki doz grubu açısından istatistiksel farklılık gösterilemedi ($p = 0.53$, $p = 0.25$, sırasıyla). Yine farklı tedavi yolları arasında (intraperitoneal ve subkutan) adezyon skoru açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanamadı ($p = 0.142$).

TARTIŞMA

Farklılaşmış nonspesifik immün işlevlerin endometriozis üzerine etkisine dair artan bilgilerimiz, endometriozisli hastalardaki patolojik olaylara spesifik tedavilerin geliştirilmesi için mantıksal bir zemin oluşturmaktadır (10). Peritoneal eksudatif hücre sayımları endometriozisli bireylerde lenfosit ve aktive makrofajların sayıca artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (11).

Grade	Tanımlama
Grade 0	Adezyon yok
Grade 1	Kolay disseke edilen film adezyonlar (hafif)
Grade 2	Bir alana sınırlı, zor disseke edilen fibrözadezyonlar (orta)
Grade 3	Birçok alanda mevcut olan, zor disseke edilen fibrözadezyonlar (birden fazla bant formasyonu, bağırsak arası adezyonlar, bağırsaklar ile abdominal duvar arasındaki sıkı adezyonlar) (ciddi)

Tablo 1. Adezyon skoru

Denek no.	IP1	IP2	SK1	SK2	Kontrol
1	1	1	-	2	1
2	2	-	1	1	3
3	1	1	1	-	1
4	-	0	1	-	0
5	1	1	-	1	3
6	2	-	2	2	3
7	1	1	2	2	2
8	0	1	1	1	2
9	2	0	3	1	2
10	0	1	1	1	3

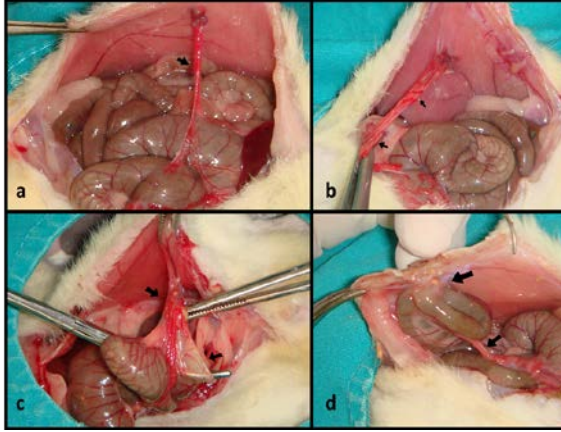
Tablo 2. Farklı uygulama yolları ve dozlardaki pentoksifilin tedavisi sonrasındaki gruplar arasındaki adezyon skorlaması

IP1, Intraperitoneal yüksek doz; IP2, Intraperitoneal düşük doz; SK1, Subkutan yüksek doz; SK2, Subkutan düşük doz. 0, adezyon yok; 1, minimal adezyon; 2, orta derecede adezyon; 3, ciddi derecede adezyon

Adezyon skoru	0 (%)	1 (%)	2 (%)	3 (%)
Tedavi	4 (%2)	20 (%60.6)	8 (%24.2)	1 (%3)
IP1	2	4	3	0
IP2	2	6	0	0
SK1	0	5	2	1
SK2	0	5	3	0
Kontrol	1 (%10)	2 (%20)	3 (%30)	4 (%40)

Tablo 3. Tedavi ve kontrol grupları arası adezyon skoru yüzdeleri.

IP1, Intraperitoneal yüksek doz; IP2, Intraperitoneal düşük doz; SK1, Subkutan yüksek doz; SK2, Subkutan düşük doz. * p = 0.022. p < 0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 1. Adezyon skorlama örneklerinin makroskopik görüntüleri

- a) Grade 1 adezyon (kolay disseke edilen film adezyonlar)
 b) Grade 2 adezyon (bir alana sınırlı, zor disseke edilen fibröz adezyon)
 c) Grade 3 adezyon (birden çok alanda, zor disseke edilen fibröz adezyon)
 d) Grade 3 adezyon (bağırsaklar arası ve bağırsaklar ile abdominal duvar arasındaki sıkı adezyonlar)

Bu çalışmaları göz önünde bulundurduğumuzda, inflamatuvar hücre aktivasyonunu azaltmak için immün yeterlilikli hücelere yönelik nonteratojenik bir immün düzenleyici kullanımı, endometriozis tedavisi için alternatif bir yaklaşım olarak görülmektedir. Biz de bu çalışmada, bir immünmodulator olan pentoksi filinin sıçan endometriozis modelinde adezyon skoru üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Kanter ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, bir immünmodulator olan Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) aşısının enjeksiyonu sonrasında, sıçanların uterus ve lenf bezlerindeki lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerinin kantitatif değişimleri izlenmiştir (12). Uterus ve ileoçekal lenf bezlerinde T lenfosit, makrofaj ve plazma hücre düzeylerinde enjeksiyondan iki hafta sonra artış saptanmıştır. Bu durum BCG aşısının sistemik enjeksiyonunun endometrium, myometrium ve bölgesel lenf bezlerinde hücre ve humoral immünitede bir aktivasyon ortaya çıkardığını göstermiştir. Sonuçta, BCG'nin sistemik enjeksiyonunun immün sistem ile endometriozis ilişkisini araştırmada kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Başka bir çalışmada, bir immünmodulator olan interferon-alfa-2b'nin deneysel sıçan endometriozis modelinde etkisi araştırılmıştır (13). Bu çalışmada, rekombinant insan interferonunun deneysel sıçan modelinde endometriozis odaklarını azalttığı bulunmuştur. İnterferonun peritoneal kavitede lokal antiproliferatif etkisi vardır. İnterferonun antiproliferatif etkisi hızla ortaya çıkarken immünmodulator etkisi geç ortaya çıkmakta ve

endometriozis odaklarının kalıcı olarak implante olmalarını engellemektedir.

Keenan ve arkadaşlarının çalışmasında, immünmodulator olan levamisol ve loksoribinin sıçan endometriozis modelindeki etkileri araştırılmıştır (14). Bu çalışmada sıçanlar, kontrol, intraperitoneal levamisol enjeksiyonu yapılan ve intraperitoneal loksoribin enjeksiyonu yapılan grup olmak üzere 3 ayrı gruba ayrılmıştır. İntraperitoneal enjeksiyonlara üç hafta devam edilmiştir. Sonuç olarak, loksoribin alan gruptaki sıçanlarda endometriozis odaklarında hem stromal hem de epitelyumyal komponentlerde regresyon izlenmiştir. Loksoribin, immün yanıtı artırıcı guanozin analogu olan bir ilaçtır. Guanozin analogları NK hücre aktivitesini arttırmakta, B hücre proliferasyonunu stimüle etmekte, makrofaj ve antikor bağımlı hücresel sitotok sititeyi arttırmaktadır.

Aytan ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, bir immünmodulator olan leflunomidin sıçan endometriozis modelindeki etkileri araştırılmıştır (3). Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer teknikle deneysel sıçan endometriozis modeli oluşturulmuştur. Leflunomid, başlıca antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik aktiviteleri ile romatoid artritte kullanılmakta olan yeni bir immün düzenleyici ilaçtır. Aktif metaboliti olan A77 1726 ise tercihen IL-1 ve TNF- α 'yı baskılama etkisine sahiptir. Sıçanlar iki gruba ayrıldıktan sonra kontrol grubuna salin verilirken, diğer gruba 35mg/kg/gün leflunomid oral olarak yedi gün boyunca uygulanmıştır. Sonuç olarak leflunomidin deneysel sıçan modelinde endometriozis gelişimini negatif yönde etkilediği bulunmuştur. Ayrıca makroskopik olarak uterin eksplantların gelişimi ve sağ kalımını azalttığı izlenmiştir.

Steinleitner ve arkadaşlarının çalışmasında ise endometriozis hamster modelinde pentoksi filinin erken üreme performansı üzerindeki etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır (15). Deneysel hamster modeli oluşturulduktan altı hafta sonra cerrahi müdahale görmüş olan hamsterlar ve kontrol grubu, gebe kısır serum gonadotropini ve insan koryonik gonadotropini (hCG) ile ovulasyon indüksiyonuna maruz bırakılmışlar. Bunu takiben hamsterlar ya pentoksifilin (2,5mg/kg) ya da fosfat tamponlu salinin subkutan olarak sekiz saatte bir uygulandığı perioovulatuvar tedavi gruplarına ayrılmışlardır. Tüm hamsterlar hCG uygulama sıdından hemen sonra, fertilitesi kanıtlanmış olan erkek hamsterlarla birlikte 48 saatlik sürelerle çiftleşme kafeslerine yerleştirilmişlerdir. Daha sonrasında tüm hayvanlar servikal dislokasyonla öldürülmüşlerdir.

Sonuç olarak, cerrahi müdahale grubu ve cerrahi müdahalenin olmadığı kontrol gruplarındaki gebelik oranları %90'nın üzerinde bulunmuştur. Uterus eksplantları bulunan ve salin uygulanan hayvanlarda fertilizasyon önemli ölçüde zayıflamış ve pentoksifilin uygulaması ise bu etkiyi dramatik bir şekilde tersine çevirmiştir. Bu çalışmada perioovulatuvar dönemde pentoksifilin uygulanmasının kemirgen

modelindeki endometrial eksplantların olumsuz etkilerini ortadan kaldırdığı sonucuna varılmıştır.

Balasz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, asemptomatik ya da ılımlı endometriozisli infertil kadınların gelecekteki fertiliteleri üzerine pentoksifilin etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır(4). Temel infertilite araştırmaları ve laparoskopinin tamamlanmasından sonra hastalar çalışmaya alınmıştır. Rastgele ayrılan hastalara 12 aylık dönemde oral pentoksifilin (800 mg/gün) (n=30) veya plasebo (n=30) verilmiştir. 12 ay sonrası pentoksifilin ve plasebo alan gruplarda sırasıyla gebelik oranları %31 ve %18.5 bulunmuştur. Bununla birlikte bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu sonuçlar doğrultusunda bu çalışmada minimal veya ılımlı endometriozisli kadınlarda pentoksifilin ile immünmodülasyonun fertilitate artırıcı etkisi gösterilememiştir.

SONUÇ

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, patofizyolojisi henüz netlik kazanmamış, ancak eldeki verilere göre inflamatuvar komponenti kuvvetli bir hastalık olan endometriozisin tedavisinde, bir immünmodülatör olan pentoksifilin ümit vaat eden bir ajan olduğunu düşünmekteyiz. İmmün düzenleyici ilaçların pelvisin inflamatuvar durumunu azaltma potansiyeli açısından değerlendirilmesi ve incelenmesi gerektiğini ileri sürebiliriz. Bu çalışmalarda kullanılacak ilaçların sistemik yan etkilerden uzak olması, folikülojeniz üzerine zararlı etkisinin bulunmaması ve teratojenik potansiyelinin olmaması gerekmektedir. Bu çalışmalardaki kabul edilebilir sonuçlarla, endometrioziste immün düzenleme ve immün modülasyonun etkilerine dair klinik çalışmaların gerekliliğine işaret edildiğini görmektediriz.

KAYNAKLAR

- 1) Houston DE, Noller K, Melton LJ and Selwyn BJ. The epidemiology of pelvic endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1988; 31(4): 787- 800.
- 2) Missmer SA and Cramer DW. The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North AM*. 2003; 30(1): 1- 19.
- 3) Aytan H, Caglar P, Uygur D, Zeteroglu S, Batioglu S. Effect of immunomodulator leflunomide on the induction endometriosis in experimental rat model. *Fertil Steril*. 2007; 87(3): 699- 702.

- 4) Balasz J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Martinez-Roman S, Manau D, et al. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod*. 1997; 12(9): 2046- 50.

- 5) Sullivan GW, Carper HT, Novick WJ, Mandel GL. Inhibition of the inflammatory action of IL- 1 and TNF on neutrophil by pentoxifylline. *Infect Immun*. 1988; 56(7): 1722.

- 6) Yovich JM, Ediringhe WR, Cummins JM, Yovich JL. Influence of pentoxifylline in pelvic peritoneal macrophages. *Fertil Steril*. 1986; 46: 715.

- 7) Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in therat. *Fertil Steril*. 1985; 44(5): 684- 94.

- 8) Lebovic DI, Kir M, Casey CL. Peroxisome product-activated receptor-gamma induces regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis. *Fertil Steril*. 2004; (82 Suppl 3): 1008- 13.

- 9) Saltzman AK, Olson TA, Mohanraj T, Carson L, Ramakrishnan S. Prevention of postoperative adhesions by an antibody to vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in a murine model. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174(5): 1502- 6.

- 10) Nothnick WB, D'Hooghe TM. Medical management of endometriosis: novel targets and approaches towards the development of future treatment regimens. *Gynecol Obstet Invest*. 2003; 55(4): 189- 98.

- 11) Hill JA, Faris HMP, Schiff I, Anderson DJ. Characterization of leukocyte subpopulations in the peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril*. 1988; 50(2): 216-22.

- 12) Kanter M, Gul A, Meral İ, Koc A, Erdogan E. Morphological quantitative changes in the number of lymphocytes, macrophages and plasma cells in the uterus and lymphnodes of rats exposed to systemic administration of BCG. *Tohoku J. Exp Med*. 2003; 199(4): 219- 28.

- 13) Ingelmo JM, Quereda F, Acién P. Intraperitoneal and subcutaneous treatment of experimental endometriosis with recombinant human interferon-alpha-2b in a murine model. *Fertil Steril*. 1999; 71(5): 907- 11.

- 14) Keenan JA, Williams-Boyce PK, Massey PJ, Chen TT, Caudle MR, Bukovsky A. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with the immunomodulators loxoribine and levamisole. *Fertil Steril*. 1999; 72(1): 135- 41.

- 15) Steinleitner A, Lambert H, Serpa N, Suarez M, Roy S. Immunomodulation in the treatment of endometriosis-associated subfertility: use of pentoxifylline to reverse the inhibition of fertilization by surgically induced endometriosis in a rodent model. *Fertil Steril*. 1991; 56(5): 975- 79.