

# SELEKTİF ESTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRÜ OLAN BAZEDOKSİFENİN RAT MODELİNDE OLUŞTURULAN ENDOMETRİOZİS TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ

## THE ROLE OF SELECTIVE ESTROGEN MODULATOR BAZEDOXIFENE IN THE TREATMENT OF ENDOMETRIOSIS IN A RAT MODEL

Senem Mine KESKİN<sup>1</sup>, Hacer Cavidan GÜLERMAN<sup>1</sup>, Özlem MORALOĞLU<sup>1</sup>, Özlem UZUNLAR<sup>1</sup>, Şebnem ÖZYER<sup>1</sup>, Ayla AKTULAY<sup>1</sup>, Muzaffer ÇAYDERE<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara

Geliş Tarihi: 12.01.2013 Kabul tarihi: 12.02.2013

### Özet

**Amaç:** Endometriozisin gelişiminde rol aldığı kesin olarak gösterilmiş tek faktör östrojendir. Bu çalışmanın amacı; ratlarda deneysel olarak oluşturulan endometriozis modelinde, üçüncü jenerasyon selektif östrojen reseptör modülatörü olan bazedoksifenin endometriotik odaklar üzerindeki etkisini histopatolojik ve immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak araştırmaktır.

**Gereçler ve Yöntem:** Bu randomize, plasebo kontrollü, deneysel araştırma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Hayvanları Laboratuvar'ında yürütülmüştür. Araştırma için 20 adet Wistar Albino türü dişi rat kullanılmıştır. Ototog endometrial dokunun sağ pelvik yan duvara implante edilmesiyle ratlarda deneysel endometriozis modeli oluşturulmuştur. Otuz günlük iyileşme periodundan sonra endometriozis odakları ikinci laparotomiyle değerlendirilmiş ve ratlar randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Tedavi grubu olan Grup I' e (n=10) 3 mg/kg Bazedoksifen oral olarak günde bir kez otuz gün boyunca verilmiştir. Kontrol grubu olan Grup II' ye (n=10) ise herhangi bir medikal tedavi verilmemiştir. Otuz gün sonra üçüncü laparotomi gerçekleştirilerek tedavi ve kontrol gruplarındaki endometriotik odaklar çevre dokuyla birlikte histolojik ve immünohistokimyasal inceleme için çıkarılıp patolojik incelemeye gönderilmiştir. Histopatolojik skor epitelyal tabakanın korunması esasına göre değerlendirilmiştir. İlaveten endometrial implantların, VEGF, MMP-2 ve MMP-9 için immünohistokimyasal incelemeleri de yapılmıştır.

**Bulgular:** Tedavi alan grup ile kontrol grubunun endometriotik lezyon hacimleri karşılaştırıldığında tedavi alan grupta kontrol grubuna göre lezyon hacimlerinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır. (p<0.05) Histolojik skorlamada kontrol grubuna göre tedavi alan grupta skorlar belirgin olarak düşük saptanmıştır (p<0.05). İmmünohistokimyasal skorlarda ise kontrol ve tedavi grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p> 0.05).

**Sonuç:** Bazedoksifenin endometriotik odakların hacmi ve histopatolojik yapıları üzerinde geriletici bir etkisi olduğu görülmüştür. Bazedoksifen, endometriozis tedavisinde yeni bir alternatif olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometriozis, bazedoksifen, rat model, selektif östrojen reseptör modülatörleri

### Abstract

**Aim:** The only factor that is proved on the pathogenesis of endometriosis is estrogen. The aim of this study is to investigate the effect of bazedoxifene, a third generation selective estrogen receptor modulator, on the endometriotic implants in the rat endometriosis model by using histopathological examination and immunohistochemical assays.

**Materials and Method:** This randomized, placebo-controlled, experimental study was conducted in the Animal Research Laboratory at Ankara Education and Research Hospital. The study was performed on 20 Wistar female albino rats. Experimental endometriosis model was constituted with implantation of autologous endometrial tissue on the right side of the pelvic wall. The endometriotic implants were examined by second laparotomy after 30 days, and the rats were divided randomly into two groups. Group 1 received 3 mg/kg Bazedoxifene (n=10) per oral, once a day, for 30 more days. Group 2 (n=10) was the control group and did not receive any medical treatment. After 30 days of treatment period, the third laparotomy was performed, endometriotic lesions volumes were measured, and endometriotic foci were extracted for histopathological and immunohistochemical evaluation. Histopathological scoring was evaluated according to preservation of epithelial layer. In addition, endometrial implants were evaluated immunohistochemically for VEGF, MMP-2 and MMP-9.

**Results:** The volumes of the lesions were smaller in the group which was treated with bazedoxifene than the ones in the control group which was statistically significant (p<0.05). The histopathological scores decreased after the treatment which was also statistically significant (p<0.05). There were no significant differences among the groups with respect to immunohistochemical parameters (p> 0.05).

**Conclusion:** Bazedoxifene treatment was seen to have a regressive effect on the volumes and histopathological structure of endometriotic implants. Bazedoxifene could be regarded as a new alternative in the treatment of endometriosis.

**Keywords:** Endometriosis, bazedoxifene, rat model, selective estrogen receptor modulators.

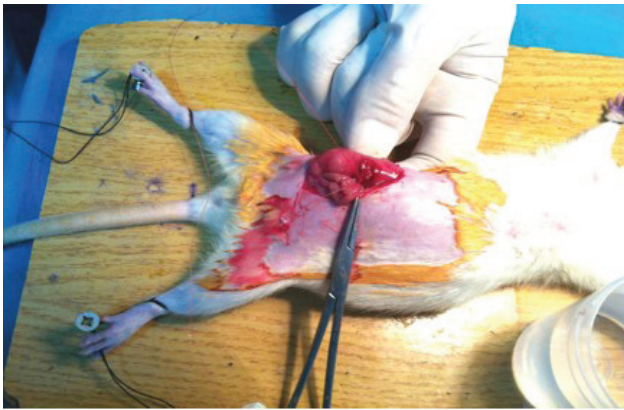
## Giriş

Endometriozis gelişim ve büyümesi östrojen bağımlıdır ve bugün için hem östrojen üretiminin hem de metabolizmasının, endometrioziste hastalığı ilerletecek şekilde değişikliğe uğradığına dair güçlü kanıtlar vardır (1). Son yıllarda endometriozisin patogenezinin özellikle moleküler düzeyde daha iyi anlaşılması ile yeni ilaç tedavileri üzerine yoğunlaşmıştır. Bazedoksifen üçüncü jenerasyon bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür, uterus ve meme üzerinde stimüle edici etkisi olmayan bir ajandır.

Bu çalışmanın amacı; ratlarda deneysel olarak endometriozis oluşturmak ve bir selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olan Bazedoksifen'in endometriotik odakların tedavisindeki etkisini histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak araştırmaktır. Doku selektif etkisi sebebiyle, endometriuma spesifik antagonist etkisi sayesinde endometriozis tedavisi için iyi bir alternatif olabilir (2,3).

## Gereçler ve Yöntem

Araştırma için deney hayvanları, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne bağlı Deney Hayvanları Ünitesi'nden sağlandı ve araştırma aynı üniteye yürütüldü. Ağırlıkları 201-267 gram arasında değişen 20 adet dişi Wistar Albino sıçanı kullanıldı. Tüm işlemler için Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulundan ve Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alındı. Çalışma için seçilen ratlar, bireysel olarak kafeslenerek operasyon öncesi 1 hafta ortama uyum sağlamaları bekledi. Kafeslerde altlık materyali olarak ince sarı saman kullanıldı ve bakım odasında ısı  $24 \pm 1$  C 0, nem oranı %  $55 \pm 5$  ve ışık/zaman ayarı 12/12 saat olarak belirlendi.



**Resim 1.** Sağ pelvik yan duvara yerleştirilen implantın görünümü.

Homojenizasyon sağlamak amacıyla, fare resimleri smear değerlendirmesi ile estrus fazında olduğu saptanan ratlara ketamin hidrokloride (i.m 40 mg/kg % 10 alfamin) ve xylazine hidroklorid (i.m 2 mg/kg % 2 alfazin) anestezisi altında operasyon yapılarak, endometriozis modeli oluşturmak amacıyla, otolog endometrial

doku batın sağ yan duvarına implante edildi (Figür1). Postoperatif 30. günden sonra ratlara ikinci laparotomi yapılarak endometriozis oluşup oluşmadığı belirlendi, endometriotik odakların makroskopik özellikleri kayıt edildi ve endometriotik odakların hacim ölçümleri yapıldı. Bir haftalık iyileşme periodunun ardından ratlar randomize olarak 2 gruba ayrıldı; Grup I ' e (n =10) (tedavi grubu) 3 mg/kg Bazedoksifen (Conbriza® 20 mg tablet, Pfizer, Collegeville, PA) gavaj yoluyla günde bir kez otuz gün boyunca verildi. Grup II ' ye (n =10) ise (kontrol grubu) 30 gün boyunca yine gavaj yolu ile aynı miktarda serum fizyolojik uygulandı. İlacın uygulama sıklığı ve süresi önceki çalışmalar göz önünde bulundurularak belirlenmiştir (4,5,6).

Otuz gün sonundaratlaraüçüncülaparotomiuygulandı. Endometriotik odakların makroskopik özellikleri kayıt edildi ve hacim ölçümleri yapıldı. Endometriotik odaklar histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme amacıyla çıkartıldı. Ratlar yüksek doz anestezi ile sakrifiye edildi. Gruplar; endometrial odakların makroskopik özellikleri, hacimleri, histopatolojik ve immünohistokimyasal sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Örnekler Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji laboratuvarında değerlendirildi. Dehidrate edilip parafin bloklara gömüldükten sonra 4-6 mikronluk kesitler hazırlanıp hematoksil-eozin boyası uygulandı. Preparatlar ışık mikroskopisi altında incelendi.

Endometriozisin histolojik tanısı endometrial glandüler doku ve stromanın morfolojik olarak identifikasyonu esasına dayanır. Bu çalışmada önceki çalışmalardaki geliştirilmiş metot esas alınarak endometriozis odaklarındaki epitelyal hücre persistansı semikantitatif olarak değerlendirildi (5,6). Endometriotik odakların histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeleri gruplardan habersiz aynı patolog (M.Ç) tarafından yapıldı. Histolojik skorlama 0-3 olarak yapıldı. Tedavi ve kontrol gruplarının skorları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

## Endometriotik implantların immünohistokimyasal incelemesi

Parafin bloklara gömülen dokulardan 5 mikronluk kesitler alınarak bir gece boyunca 37°C ve 1 saat 60°C de inkübe edildi. Her olgu için negatif kontrol kullanıldı. Pozitif kontrol için primer antikor (1/300 dilüe edilmiş şekilde) preimmünsera ile birlikte kullanıldı. Matrix Metalloproteinaz 2 ( MMP-2) ( MMP2-507 Lyophilised Concentrated Monoclonal Antibody, Leica Biosystems, Wetzlar, Germany ) , Matrix Metalloproteinaz 9 (MMP-9) (MMP9-439 Lyophilised Concentrated Monoclonal Antibody, Leica Biosystems, Wetzlar, Germany ) ve Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (Cat # RB-222-P /Labvision/NeoMarkers Corporation, Fremont CA, USA) antikorları kullanım klavuzuna göre streptavidine – biotine peroxydase complex metodu kullanılarak uygulandı. Tüm olgular Leica DMI 4000 B ışık mikroskobu (Leica, Wetzlar, Germany) ile değerlendirildi. Her spesimen 40X büyütmede bakıldı.

VEGF anjiojenezin güçlü ve spesifik bir uyarıcısıdır, endotel hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder ve aynı zamanda monositler için kemoreaktandır. Pozitif VEGF boyanan epitel hücrelerini VEGF boyama yoğunluğuyla yüzdelere çarpımından toplamından VEGF boyama için H SCORE =  $\sum Pi(I+1)$  (histolojik skor) elde edilmiştir. H SCORE =  $\sum Pi(I+1)$ . Burada, I boyama yoğunluğunu göstermektedir (0= ekspresyon yok, 1=hafif, 2=orta, and 3=yoğun) ve Pi her yoğunluk için boyanan hücre yüzdesidir (5).

Pozitif MMP-2 ve MMP-9 boyanan epitel ve stroma hücrelerinin MMP-2 ve MMP-9 boyama yoğunluğuyla yüzdelere çarpımından toplamından epitel ve stroma için ayrı ayrı H SCORE (histolojik skor) elde edilmiştir

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS for Windows 20.0 paket programında yapılmıştır. Değerlendirmelerde; gruplararası karşılaştırmalarda normal dağılan nicel veriler için Student's t testi, dağılmayanlar için Mann-Whitney U testi, kategorik veriler için Fisher-Exact testi, her grupta zamana bağlı değişimlerin karşılaştırmasında normal dağılan veriler için Paired t testi, dağılmayanlar için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Nicel veriler için tanımlayıcı değer olarak ortalama  $\pm$  standart sapma ( normal dağılan veriler için ), Medyan ve Interquartil Range (IQR ), kategorik veriler için frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

### Bulgular

Tüm ratlar cerrahi işlemleri iyi tolere etti, her laparotomi aşamasında insizyonları intakttı ve ratların hiçbirinde insizyonel herni görülmedi. Tedavi grubunda, tedaviye bağlı olarak ratların genel durumunda herhangi bir olumsuz etki gözlenmedi, tedaviden ve operasyonlardan dolayı kayıp olmadı. Kontrol grubunda da ratların genel durumlarında herhangi bir olumsuzluk izlenmedi, operasyonlara bağlı bir kayıp olmadı.

Nodül oluşumu açısından tedavi ve kontrol grupları ikinci laparotomi ve üçüncü laparotomi sırasında karşılaştırıldığında Fisher-Exact testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Hidrosalpenks oluşumu açısından tedavi ve kontrol grupları ikinci laparotomi ve üçüncü laparotomi sırasında karşılaştırıldığında Fisher-Exact testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ). Endometriotik odaklarda damarlanma artışı açısından tedavi ve kontrol grupları ikinci laparotomi sonrası ve üçüncü laparotomi sonrası karşılaştırıldığında Fisher-Exact testine göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Tedavi grubunda ikinci laparotomi sonrası (tedavi öncesi) endometriotik odakların ortalama hacmi 11,87 mm<sup>3</sup> iken, tedavi sonrası gerileyerek 4,93 mm<sup>3</sup> olmuştur. Kontrol grubunda ise, ikinci laparotomi sonrası endometriotik lezyonların ortalama hacmi 1,23 mm<sup>3</sup> iken, üçüncü laparotomi sonrası lezyonların ortalama hacmi artarak 15,87 mm<sup>3</sup> olmuştur. Wilcoxon testine göre; tedavi grubundaki tedavi öncesi ve tedavi sonrası endometriotik odakların ortalama hacmindeki azalma ve kontrol grubundaki ikinci

ve üçüncü laparatomiler arasındaki ortalama hacimde artma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Tedavi sonrası üçüncü laparotomide biyopsi ile alınan endometriotik lezyonların histopatolojik incelenmesinde tedavi grubunda ortalama histopatolojik skor 1 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubundaki ortalama histopatolojik skor ise 3 olarak hesaplanmıştır. Mann-Whitney U testine göre tedavinin histopatolojik skora etkisi anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) ( Tablo 1).

VEGF H Skoru ortalama düzeyi hem tedavi hem de kontrol grubunda ortalama 2 olarak hesaplanmıştır Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $>0,05$ ) (Tablo 2) . MMP-2 epitel ve stromadaki H Skoru ortalama düzeyi hem tedavi hem de kontrol grubunda ortalama 1 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $>0,05$ ) (Tablo 2).

MMP-9 H Skoru tedavi grubunda hem epitelde hem de stromada ortalama olarak 1 olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda ise epitelde ortalama 1 iken stromada ortalama olarak 1,5 bulunmuştur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $>0,05$ ) (Tablo 2) .

**Tablo 1.** Tedavi ve kontrol gruplarının endometriotik lezyonlardaki histopatolojik skor düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup I (Tedavi grubu) (n=10)	Grup II (Kontrol grubu) (n=10)	P
Endometriotik Odaklardaki Histopatolojik Skor Medyan (IQR)	1(1,25)	3(1)	<0,001

+ : Mann-Whitney U test

**Tablo 2.** Tedavi ve kontrol grubunun VEGF, MMP-2 VE MMP-9 H skoru düzeylerinin karşılaştırılması

	Grup I (Tedavi grubu) (n=10)	Grup II (Kontrol grubu) (n=10)	P
VEGF H Skoru Medyan (IQR)	2(2)	2(2)	2(2)
MMP-2 H Skoru Medyan (IQR) Epitel Stroma	1(0) 1(0,25) p>0,05¥	1(1) 1,5(1,25) p>0,05¥	>0,05+ >0,05+
MMP-9 H Skoru Medyan (IQR) Epitel Stroma	1(0,25) 1(0,25) p>0,05¥	1(1) 1,5(1) p>0,05¥	>0,05+ >0,05+

+ : Mann-Whitney U test, ¥ : Wilcoxon testi

## Tartışma

Endometriozis toplumda oldukça sık görülen, dismenoreden infertiliteye uzanan geniş spektrumlu bir kliniğe sahip; hem jinekoloji hem de nadir de olsa üroloji, göğüs hastalıkları, dermatoloji gibi başka branşları da ilgilendiren kronik bir rahatsızlıktır. Tamamen kür sağlayacak bir tedavi henüz geliştirilememiştir. Mevcut tedaviler genellikle ağrıyı bloke edici ve endojen steroid üretimini azaltmaya yöneliktir. Hormonal tedaviler yan etkileri sebebiyle uzun süreli olarak kullanılamamaktadır. Tedavide günümüzde en sık tercih edilen medikal ajanlar GnRH agonistleri, oral kontraseptifler, progestinler, danazoldür. Tüm bu medikal tedaviler uzun süreli kullanımda yan etkilerinden dolayı hastalar tarafından tolere edilememekte, endometriozise bağlı semptomlar tekrarlamakta ve hastalığın ilerlemesi durdurulamamaktadır. Bu yan etkilerin en az olduğu ve endometriozisin ilerlemesini durduracak tedavilere ihtiyaç vardır. Over ve periferik dokulardan üretilen östrojenin endometriotik odaklardaki faaliyeti durdurulur ise endometriozis tedavi edilebilir. Yeni tedavi modalitelerinin test edilmesinde endometriozis modeli oluşturulan deneysel çalışmalar çok yararlı birer araçtır. Etik nedenlerden dolayı bu çalışmaları insanlarda yapmak mümkün olmamaktadır. Bu çalışmada da endometriozisi tedavi edebileceğini düşündüğümüz bazedoksifenin etkinliğini göstermek için, ratlarda endometriozis Vernon MW ve arkadaşlarının önerdiği şekilde otolog endometrial dokunun peritoneal kaviteye sütüre edilmesi yoluyla indüklenmiştir (7).

Selektif östrojen reseptör modülatörleri arasında FDA onaylı yalnızca tamoksifen ve raloksifen vardır. Endometriozis tedavisi için çeşitli selektif östrojen reseptör modülatörleri deneysel olarak oluşturulan endometriozis modellerinde kullanılmıştır ancak yan etkilerin en aza indirildiği üçüncü kuşak SERM olan bazedoksifenin endometriotik odakların tedavisindeki etkinliğini gösteren yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Yao Z. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada overektomize ratlarda oluşturulmuş bir endometriozis modelinde bir gruba oral raloksifen, bir gruba östrojen verilmiş, bir gruba da hiç bir hormonal veya medikal tedavi verilmemiştir. Çalışmanın sonucunda, östrojen alan rat grubunda endometriotik lezyonların ortalama hacimleri büyürken, hiç bir hormonal tedavi almayan overektomize ratlarda endometriotik odakların hacimlerinde en fazla gerileme saptanmıştır, raloksifenle tedavi edilen ratlarda da endometriotik odak hacimlerinin azaldığı görülmüştür (8). Altıntaş D. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deneysel olarak oluşturulan endometriozis modelinde oral olarak verilen raloksifen ve anastrozol kontrol grubuyla karşılaştırılmış, endometriotik odakları tedavide her ikisinin de etkili olduğu gösterilmiştir (9).

Crabtree JS. ve arkadaşlarının overektomize farelerde yaptığı bir çalışmada; oral olarak uygulanan bazedoksifen, raloksifen, lasofoksifenin fare uterusu ve meme dokusundaki etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Fare uterusunda bazedoksifen'in en fazla antagonist ve en az

agonistik etkide olduğu görülmüştür (10). Bryan J. ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada overektomize farelerde bazedoksifen, raloksifen, lasofoksifenin fare meme dokusundaki etkileri karşılaştırıldığında bazedoksifenin en az meme stimülasyonu yaptığı gösterilmiştir (11). Kulak J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; farelerde deneysel olarak indüklenen endometrioziste sekiz hafta boyunca haftada beş kez intraperitoneal olarak bazedoksifen verilmiştir. Makroskopik, histopatolojik ve genetik incelemeler sonucunda bazedoksifen ile tedavi grubunda hiçbir aktif endometriozis odağına rastlanmamış, endometriotik lezyonların yüzey alanı ölçümlerinin ortalaması azalmış; ayrıca bazedoksifenle tedavi edilen grupta over hacminde değişiklik olmamış, uterus ıslak ağırlığı azalmış ve uterusu gen ekspresyonunun PCR ile azalmış olduğu saptanmıştır (12). Bu deneysel çalışmada bazedoksifenin uygulama sıklığı ve süresi önceki çalışmalar göz önünde bulundurularak belirlenmiştir (2,12,13). Otuz günlük tedavi sonunda kontrol grubuyla karşılaştırılan tedavi grubunda makroskopik olarak endometriotik lezyonlarda nodül oluşumu, damarlanma ve hidrosalpenks görünümünde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Ancak bazedoksifenle tedavi edilen grupta lezyon hacimleri yaklaşık %60'a kadar azalmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ) Tedavi edilen grupta histopatolojik bulgular yine tedavinin etkinliğini göstermektedir. Tedavi verilen grupta histopatolojik skor değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p<0,001$ ).

Sonuç olarak; bu çalışmada ratlarda deneysel olarak oluşturulan endometriozis modelinde üçüncü jenerasyon bir SERM olan bazedoksifenin endometriozisteki etkinliği morfolojik ve histopatolojik olarak gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çalışma sayısı azdır. Bazedoksifenin ratlarda endometriotik odaklarda küçülme sağladığını ve histopatolojik olarak endometriotik implantları geriletliğini gösteren bu çalışma başka deneysel çalışmalarla desteklendikten sonra, bazedoksifen insanlarda endometriozis tedavisinde kullanılabilir.

## Kaynaklar

1. Sidell N, Han SW, Parthasarathy S. Regulation and modulation of abnormal immune responses in endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;955:159–73.
2. Wheeler JM, Malinak LR. Recurrent endometriosis: incidence, management, and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146(3):247-53.
3. Taylor E, Williams C. Surgical treatment of endometriosis: location and patterns of disease at reoperation. *Fertil Steril* 2010; 93:57-61.
4. Kulak J Jr, Fischer C, Komm B, Taylor HS. Treatment with bazedoxifene, a selective estrogen receptor modulator, causes regression of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 152(8):3226-32. 2011doi: 10.1210/en.2010-1010. Epub 2011 May 17.
5. Komm BS, Kharode YP, Modine PV, Harris HA, Miller CP, Lyttle CR. Bazedoxifene acetate: a selective

estrogen receptor modulator with improved selectivity. *Endocrinology* 2005;146:3999-4008.

6. Ronkin S, Northington R, Baracat E, et al. Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;105(6):1397-404.

7. Morello KC, Wurz GT, DeGregorio MW. Pharmacokinetics of selective estrogen receptor modulators. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:361-72.

8. Chris P. Spencer, MD, Edward P. Morris and Janice M. Selective estrogen receptor modulators: Women's panacea for the next millennium? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 763-70.

9. Maeda K, Ohkura S, Tsukamura H. Physiology of the reproduction. In: Krinke GJ, editor. *The laboratory rat (Handbook of experimental animals)* London:Academic Press; 2000.p.148-149

10. Yao Z, Shen X, Capodanno I, et al: Validation of rat endometriosis model by using raloxifene as a positive control for the evaluation of novel SERM compounds. *J Invest Surg* 2005;18:177-83.

11. Oba G, Aslan S, Yılmaz M. Gebelik ve siklus dönemlerinin belirlenmesi amaçıyla ratlarda vajinal sitolojinin kullanılması. *Ankara Üniv Vet Fak Derg* 2001;48:51-7.

12. Osteen KG, Igarashi TM, Bruner-Tran KL. Progesterone action in the human endometrium: induction of a unique tissue environment which limits matrix metalloproteinase (MMP) expression. *Front Biosci* 2003 Jan 1;8:d78 86.

13. D'Hodge TM, Hill JA. Endometriosis. In *Novak Gynecology* 12th ed. Williams and Wilkins Baltimore 1996; 26: 887- 914.

**Sorumlu yazar:**

Doç. Dr. Özlem Moraloğlu

Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

Tel: 0 532 685 51 57

E-mail: ozlem.moraloglu@hotmail.com