

## بررسی اثر ملاتونین در کاهش درد لگنی زنان مبتلا به اندومتريوز مراجعه کننده به بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

هانیه حسینعلی زاده<sup>۱</sup>، شهلا چایچیان<sup>۲،۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی پزشکی علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۲</sup> استاد گروه زنان، مرکز تحقیقات روش های کم تهاجمی در زنان، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

<sup>۳</sup> مرکز تحقیقات روش های پیشرفته و کم تهاجمی پزشکی پارس، بیمارستان پارس، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

### چکیده

**سابقه و هدف:** اندومتريوز، نوعی بیماری التهابی و پاتولوژیک وابسته به استروژن است که به واسطه واکنش‌های التهابی شدید و استرس اکسیداتیو، منجر به درد لگنی می‌شود. داروی ملاتونین، به دلیل دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، به عنوان آلترناتیو مناسبی برای کاهش درد مزمن لگنی در زنان مبتلا به اندومتريوز، در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی تصادفی، ۴۰ بیمار مبتلا به اندومتريوز با درد لگنی (نمره  $VAS \geq 7$ ) به صورت تصادفی به دو گروه هم‌جمعیت مداخله و کنترل تقسیم شدند و به مدت ۸ هفته به ترتیب ملاتونین ۵ میلی‌گرم و پلاسبو با مشخصات ظاهری مشابه دریافت کردند. نمره درد گروه‌ها، قبل شروع درمان، در پایان ۴ هفته اول و دوم اندازه‌گیری و داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS22 تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** میانگین نمره درد دیسمنوره قبل شروع درمان در دو گروه، تفاوت معنی‌داری نداشت، ولی ۸ هفته پس از شروع درمان، در گروه کنترل  $0.99 \pm 5.86$  و در گروه مداخله  $1.57 \pm 3.95$  بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد. میانگین نمره درد مزمن لگنی نیز بدون تفاوت معنی‌دار قبل شروع درمان، ۸ هفته پس از شروع درمان در گروه کنترل  $2.1 \pm 5.57$  و در گروه مداخله  $1.60 \pm 3.57$  بود که نشان دهند تفاوت معنی‌دار بین دو گروه بود. میزان مصرف داروهای آنالژزیک، در گروه ملاتونین به طور معنی‌داری نسبت به گروه پلاسبو کاهش داشت.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت، داروی ملاتونین در مقایسه با پلاسبو، بیشتر باعث کاهش درد مزمن لگنی و دیسمنوره و همچنین کاهش استفاده از داروهای آنالژزیک در زنان مبتلا به اندومتريوز می‌شود.

**واژگان کلیدی:** اندومتريوز، ملاتونین، پلاسبو، درد مزمن لگنی.

### مقدمه

حضور بافت اندومتريال در خارج از حفره رحم که واکنش التهابی مزمن ایجاد می‌کند، به عنوان بیماری اندومتريوز شناخته می‌شود. این بیماری بانوان در سنین باروری را تحت تاثیر قرار می‌دهد و نتیجه اصلی آن درد لگنی و نازایی است

(۱). اندومتريوز یک بیماری با طیف گسترده است که شیوع آن ۱۰ درصد جمعیت عمومی زنان گزارش شده است و ۳۰ تا ۴۵ درصد از بیماران با نازایی و درد مزمن لگنی مراجعه می‌کنند (۲، ۳). اندومتريوز یک بیماری ناتوان کننده است که بر فعالیت اجتماعی، شغلی و سایکولوژیک فرد تاثیر منفی می‌گذارد (۲). بنابر آمار FDA در سال ۲۰۱۵، بار مالی بیماری اندومتريوز در جهان حتی از بیماری دیابت بیشتر است و این بیماری علی‌رغم درمان‌های دارویی موجود، عود بسیار زیادی دارد و همچنین در سال ۲۰۰۸ ACOG اعلام کرد که هر

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، شهلا چایچیان  
(email: shchaichian@gmail.com)

کد IR.IAU.TMU.REC.1395.117

تاریخ دریافت مقاله: ۹۷/۱۲/۲۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۷/۴/۱۱

www.SID.ir

نگرفته باشند و یا در صورت انجام جراحی، حداقل سه ماه و حداکثر یک سال از جراحی سپری شده باشد. معیارهای خروج از مطالعه موارد زیر بودند: بیماران با تشخیص قبلی یا فعلی بدخیمی، بیماران با میوم رحمی، بیماری‌های التهابی لگن، حاملگی، بیماران با سابقه بیماری‌های نورولوژی و آنکولوژی، بیماران IHD، بیماران با نارسایی کبد و کلیه، آمی شدید و دیابت، مصرف داروهای آنتی دپرسانت، ضد سرعت و ضد انعقادی، کسانی که در ۶ ماه گذشته مصرف الکل و مواد مخدر داشته‌اند، کسانی که در طی سه ماه گذشته تحت هورمون تراپی بوده‌اند، کسانی که درد قبل از شروع درمان آنها کمتر از ۷ بود.

بیماران در ۲ گروه و در طول یک بازه زمانی ۸ هفته‌ای (۵۶ روزه)، درمان خوراکی ذیل را قبل از خواب دریافت کردند. گروه مداخله ( $n=20$ ) تحت درمان با قرص ملاتونین ۵ میلی-گرم قرار گرفتند. گروه کنترل ( $n=20$ )، پلاسبو با همان ویژگی‌های ظاهری ملاتونین را دریافت کردند. تمام بیماران مجاز بودند تا از داروی آنالژژیک مفنایمیک اسید برای کاهش دردشان در صورت نیاز استفاده کنند. از بیماران درخواست شد دفعات و میزان دریافت داروی ضد درد را در طول دوره درمان ثبت کنند و اطلاعات ثبت شده توسط بیماران در هر مرحله از درمان ارزیابی شد. مجموع دوز آنالژژیک دریافت شده در پایان دوره درمان برای آنالیز توسط محقق در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مشخصات دموگرافیک و پایه‌ای بیماران در دو گروه تحت درمان با ملاتونین و پلاسبو تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P>0/05$ ).

همان گونه که در جدول ۱ و نمودار ۱ مشاهده می‌شود، میانگین نمره درد دیسمنوره قبل از شروع درمان در گروه تحت درمان با پلاسبو  $7/40 \pm 0/74$  و در گروه تحت درمان با ملاتونین  $7/80 \pm 0/61$  بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P>0/05$ ). میانگین نمره درد دیسمنوره ۴ هفته پس از شروع درمان در گروه تحت درمان با پلاسبو  $5/75 \pm 1/33$  و در گروه تحت درمان با ملاتونین  $5/75 \pm 1/33$  بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ( $P<0/05$ ). میانگین نمره درد دیسمنوره ۸ هفته پس از شروع درمان در گروه تحت درمان با پلاسبو  $5/86 \pm 0/99$  و در گروه تحت

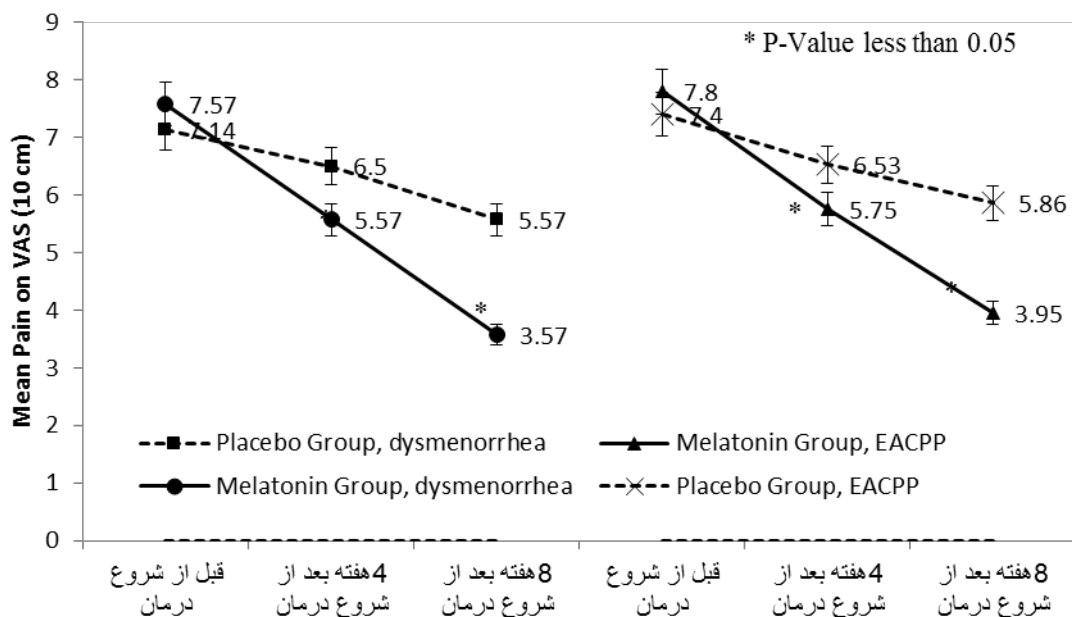
بیمار مبتلا به اندومتريوز در طول عمر تنها یک مرتبه مجاز به انجام عمل جراحی جهت درمان است و همین موضوع اهمیت درمان‌های دارویی را دوچندان می‌کند. سالهاست که از انواع درمان‌های هورمونی جهت درمان این بیماری استفاده می‌شود، اما با توجه به عوارض جانبی این گروه از داروها، امروزه تمایل پزشکان به تجویز داروهای نوظهور با عوارض کمتر بیشتر شده است که با توجه به مطالعات اخیر یکی از این داروها ملاتونین است. برای مثال، در مطالعه کارآزمایی بالینی که توسط شوارتنر و همکارانش با هدف بررسی اثر ملاتونین در مقایسه با پلاسبو بر روی درد لگنی همراه با اندومتريوز انجام شد، ۴۰ خانم ۱۸ تا ۴ ساله به صورت تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند؛ یکی از گروه‌ها تحت درمان با ملاتونین ( $10\text{ mg}$ ) به مدت ۸ هفته و گروه دیگر تحت درمان با پلاسبو با مشخصات ظاهری مشابه با ملاتونین به مدت ۸ هفته قرار گرفتند. نمره درد بیماران به وسیله VAS که از ۰ تا ۱۰ بر اساس شدت درد نمره‌بندی شده است، اندازه‌گیری شد. در این مطالعه، شدت درد دیسمنوره و درد مزمن لگنی بیماران اندازه گرفته شد. نتایج نشان داد که در مقایسه با پلاسبو، درمان با ملاتونین، درد لگنی مزمن را حدود  $39/8$  درصد و درد دیسمنوره را حدود  $38/51$  درصد بیشتر کاهش می‌یابد؛ همچنین نیاز به استفاده از ضد دردها حدود ۸۰ درصد کم می‌شود. با توجه به مطالب ارایه شده برآن شدیم تا در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده به بررسی اثر ملاتونین با دوز  $5\text{mg}$  بر درد ناشی از اندومتريوز بپردازیم.

### مواد و روشها

در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده سه سو کور، قبل از مداخله به کلیه آزمودنی‌ها توضیحاتی در مورد هدف مطالعه و نحوه مداخله و اینکه در مطالعه به یکی از دو گروه درمانی تعلق خواهند گرفت، داده شد. سپس بعد از ارائه توضیحات، از آزمودنی‌ها رضایت نامه آگاهانه گرفته شد. به آزمودنی‌ها، اجازه خروج از مطالعه در هر کدام از مراحل داده شد و فرد مختار بود در هر مرحله از پژوهش از ادامه همکاری خودداری کند و از مطالعه خارج شود، و این عدم همکاری هیچ‌گونه مشکلی در روند درمان وی ایجاد نمی‌کرد. معیارهای ورود به مطالعه شامل موارد زیر بود: محدوده سنی ۱۸ تا ۴۵ سال، ابتلا به بیماری اندومتريوز اثبات شده stage ۳ و ۴ همراه با درد لگنی متوسط تا شدید به مدت بیشتر از ۶ ماه، دارای سیکل قاعدگی ۲۱ تا ۳۵ روز، بیماران با  $VAS \geq 7$ ، تحت عمل جراحی قرار

جدول ۱. میانگین نمره درد دیسمنوره و درد مزمن لگنی در دو گروه تحت درمان با ملاتونین و پلاسبو

بازه اطمینان		P-Value	میانگین نمره درد قاعدگی (انحراف معیار)		
بالا	پایین				
میانگین نمره درد مزمن لگنی در دو گروه تحت درمان با ملاتونین و پلاسبو					
۰/۰۶	-۰/۸۷	۰/۰۹	۷/۴۰ (۰/۷۴)	تحت درمان با پلاسبو	قبل از شروع درمان
۱/۵۶	۰	۰/۰۴	۷/۸۰ (۰/۶۱)	تحت درمان با ملاتونین	۴ هفته پس از شروع درمان
۲/۸۵	۰/۹۷	<۰/۰۰۰۱	۶/۵۳ (۰/۷۴)	تحت درمان با پلاسبو	۸ هفته پس از شروع درمان
			۵/۷۵ (۰/۷۴)	تحت درمان با ملاتونین	
			۵/۸۶ (۰/۹۹)	تحت درمان با پلاسبو	
			۳/۹۵ (۱/۵۷)	تحت درمان با ملاتونین	
میانگین نمره درد دیسمنوره و پلاسبو					
۰/۰۷	-۰/۹۳	۰/۰۹۲	۷/۱۴ (۰/۳۶)	تحت درمان با پلاسبو	قبل از شروع درمان
۱/۶۱	۰/۲۵	۰/۰۰۹	۷/۵۷ (۰/۷۸)	تحت درمان با ملاتونین	۴ هفته پس از شروع درمان
۲/۹۸	۱/۰۲	<۰/۰۰۰۱	۶/۱۵ (۰/۶۵)	تحت درمان با پلاسبو	۸ هفته پس از شروع درمان
			۵/۵۷ (۱/۱۲)	تحت درمان با ملاتونین	
			۵/۵۷ (۱/۰۲)	تحت درمان با پلاسبو	
			۳/۵۷ (۱/۶۰)	تحت درمان با ملاتونین	



نمودار ۱. میانگین نمره درد دیسمنوره و درد مزمن لگنی در دو گروه تحت درمان با ملاتونین و پلاسبو

تحت درمان با پلاسبو  $5/57 \pm 1/02$  و در گروه تحت درمان با ملاتونین  $3/57 \pm 1/60$  بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت ( $P < 0/05$ ).

باتوجه به جدول ۲ و نمودار ۲ و ۳، میزان استفاده از داروی آنالژزیک در یک روز قبل از شروع درمان در گروه تحت درمان با پلاسبو ۶۰٪، یک بار در روز، ۳۳٪، دو تا سه بار در روز و ۱۷٪، بیش از سه بار در روز و این مورد در گروه تحت درمان با ملاتونین ۴۵٪، یک بار در روز، ۵۰٪، دو تا سه بار در روز و ۴۵٪، بیش از سه بار در روز بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. میزان استفاده از داروی آنالژزیک در یک روز ۴ هفته پس از شروع درمان در گروه تحت درمان با

درمان با ملاتونین  $3/95 \pm 1/57$  بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت ( $P < 0/05$ ). میانگین نمره درد مزمن لگنی قبل از شروع درمان در گروه تحت درمان با پلاسبو  $7/14 \pm 0/36$  و در گروه تحت درمان با ملاتونین  $7/57 \pm 0/87$  بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P > 0/05$ ). میانگین نمره درد مزمن لگنی ۴ هفته پس از شروع درمان در گروه تحت درمان با پلاسبو  $6/15 \pm 0/65$  و در گروه تحت درمان با ملاتونین  $5/57 \pm 1/12$  بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت ( $P < 0/05$ ). میانگین نمره درد مزمن لگنی ۸ هفته پس از شروع درمان در گروه

جدول ۲. استفاده از داروی آنالژژیک در یک روز در افراد مورد بررسی در دو گروه تحت درمان با ملاتونین و پلاسبو

گروه	عدم استفاده	یکبار در روز	دو تا سه بار در روز	بیش از سه بار در روز	P-Value	فاصله اطمینان		
						پایین	بالا	
قبل از شروع درمان	۰	٪ ۶۰/۱۰۰	٪ ۳۳/۳۰	٪ ۶/۷۰	۰/۶۰	۰/۷۳	۰/۷۶	
	۰	٪ ۴۵/۵۰	٪ ۵۰/۱۰۰	٪ ۴/۵۰				
۴ هفته پس از شروع درمان	۰	٪ ۶۰/۱۰۰	٪ ۴۰/۱۰۰	۰	۰/۰۴	۰/۰۴	۰/۰۵	
	٪ ۴/۵۰	٪ ۸۶/۴۰	٪ ۹/۱۰	۰				
۸ هفته پس از شروع درمان	۰	٪ ۷۳/۳۰	٪ ۲۶/۷۰	۰	<۰/۰۰۰۱	۰	۰	
	٪ ۷۲/۷۰	٪ ۲۷/۳۰	۰	۰				
استفاده از داروی آنالژژیک در یک سیکل در افراد مورد بررسی در دو گروه تحت درمان با ملاتونین و پلاسبو								
قبل از شروع درمان	۰	٪ ۶/۷۰	٪ ۴۶/۶۰	٪ ۴۶/۷۰	۰/۸۷	۰/۸۶	۰/۸۸	
	۰	٪ ۴/۵۰	٪ ۴۱/۱۰۰	٪ ۵۴/۵۰				
۴ هفته پس از شروع درمان	۰	٪ ۱۳/۳۰	٪ ۵۳/۳۰	٪ ۳۳/۴۰	۰/۰۳	۰/۰۳	۰/۰۴	
	٪ ۴/۵۰	٪ ۴۰/۹۰	٪ ۵۰/۱۰۰	٪ ۴/۵۰				
۸ هفته پس از شروع درمان	۰	٪ ۳۳/۳۰	٪ ۶۰/۱۰۰	٪ ۶/۷۰	<۰/۰۰۰۱	۰	۰/۰۰۱	
	٪ ۵۴/۵۰	٪ ۳۱/۸۰	٪ ۱۳/۶۰	۰				

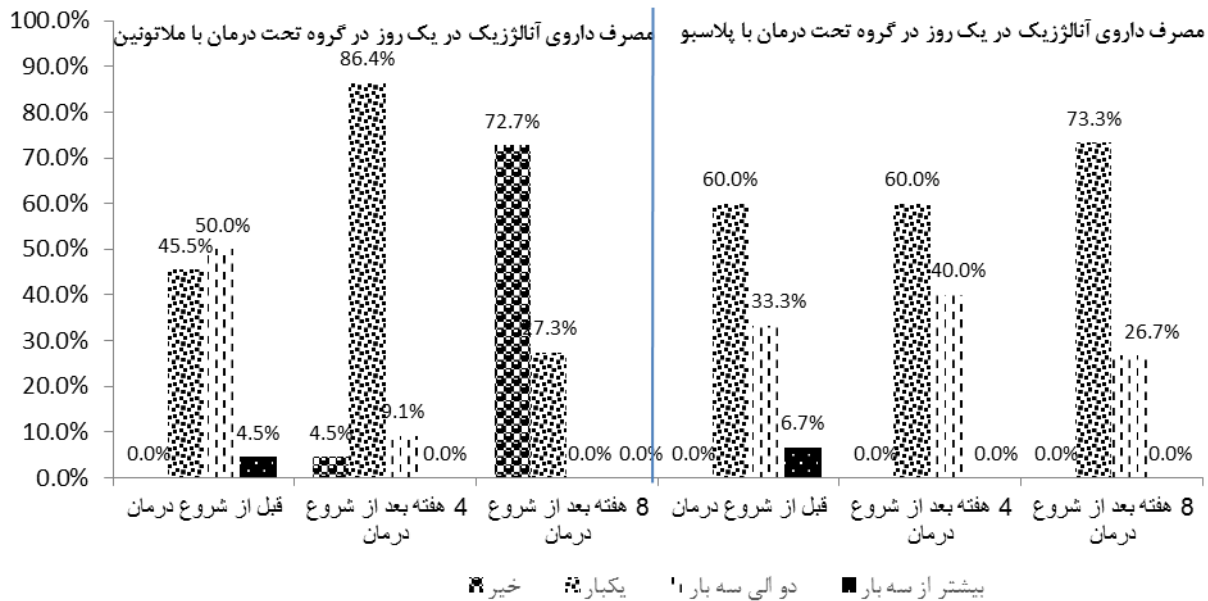
سه بار و ٪۴/۵ بیش از سه بار و ٪۴/۵ افراد تحت درمان با ملاتونین هیچ داروی آنالژژیکی استفاده نکرده بودند که تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه وجود داشت. میزان استفاده از داروی آنالژژیک در یک روز ۸ هفته پس از شروع درمان در گروه تحت درمان با پلاسبو، ٪۳۳/۳ افراد یک بار، ٪۶۰ دو تا سه بار، ٪۶/۷ بیش از سه بار و در گروه تحت درمان با ملاتونین ٪۳۱/۸ افراد یک بار و ٪۱۳/۶ دو تا سه بار و ٪۵۴/۵ افراد تحت درمان با ملاتونین هیچ داروی آنالژژیکی استفاده نکرده بودند که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت.

### بحث

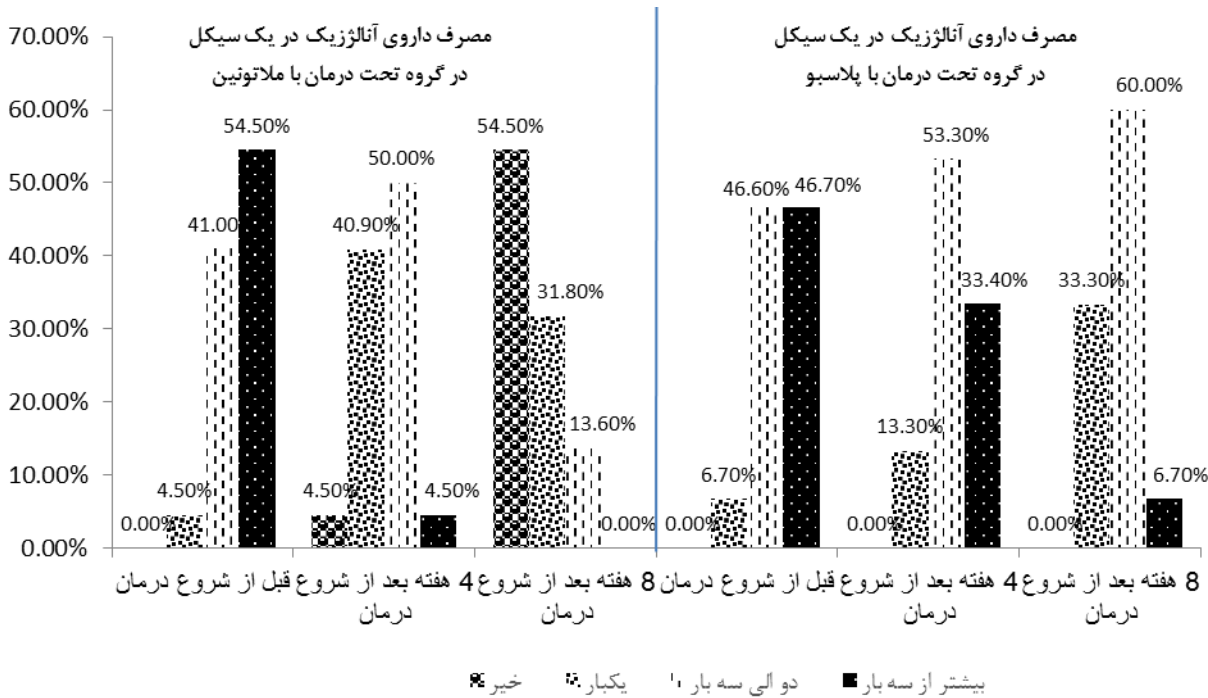
این کارآزمایی بالینی با کد به منظور بررسی اثر ملاتونین در کاهش درد لگنی زنان مبتلا به اندومتريوز انجام شد و نتایج نشان داد که میانگین درد لگنی و دیسمنوره در افرادی که تحت درمان با ملاتونین بودند، در پایان هفته چهارم و هشتم به طور معنی داری کمتر از گروه تحت درمان با پلاسبو بود. همچنین میزان استفاده از داروهای آنالژژیک در یک روز و در یک سیکل در گروه تحت درمان با ملاتونین در پایان هفته چهارم و هشتم به طور معنی داری کمتر از گروه تحت درمان با پلاسبو بود.

پلاسبو، ٪۶۰ افراد یک بار در روز، ٪۴۰ دو تا سه بار در روز و در گروه تحت درمان با ملاتونین ٪۸۶/۴ افراد یک بار در روز، ٪۹/۱ دو تا سه بار در روز و ٪۴/۵ افراد تحت درمان با ملاتونین هیچ داروی آنالژژیکی استفاده نکرده بودند که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت. میزان استفاده از داروی آنالژژیک در یک روز ۸ هفته پس از شروع درمان در گروه تحت درمان با پلاسبو، ٪۷۳/۳ افراد یک بار در روز، ٪۲۶/۷ دو تا سه بار در روز و در گروه تحت درمان با ملاتونین ٪۲۷/۳ افراد یک بار در روز و ٪۷۲/۷ افراد تحت درمان با ملاتونین هیچ داروی آنالژژیکی استفاده نکرده بودند که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت.

میزان استفاده از داروی آنالژژیک در یک سیکل، قبل از شروع درمان، در گروه تحت درمان با پلاسبو ٪۶/۷ افراد یک بار در روز، ٪۴۶/۶ دو تا سه بار در روز، ٪۴۶/۷ بیش از سه بار در روز و در گروه تحت درمان با ملاتونین ٪۴/۵ افراد یک بار در روز، ٪۴۱ دو تا سه بار در روز، ٪۵۴/۵ بیش از سه بار در روز بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. میزان استفاده از داروی آنالژژیک در یک سیکل، ۴ هفته پس از شروع درمان، در گروه تحت درمان با پلاسبو، ٪۱۳/۳ افراد یک بار، ٪۵۳/۳ دو تا سه بار، ٪۳۳/۴ بیش از سه بار و در گروه تحت درمان با ملاتونین ٪۴۰/۹ افراد یک بار، ٪۵۰ دو تا



نمودار ۲. مصرف داروی آنالژزیک در یک روز در گروه تحت درمان با ملاتونین و پلاسبو



نمودار ۳. مصرف داروی آنالژزیک در یک سیکل در گروه تحت درمان با ملاتونین و پلاسبو

جهت پایین آوردن شدت درد است. با توجه به آخرین اطلاعات در دسترس ما، تاکنون تنها یک مطالعه کارآزمایی بالینی انسانی جهت بررسی اثر ملاتونین در کاهش درد لگنی زنان مبتلا به اندومتريوز انجام شده است که در این مطالعه شوارتر و همکارانش (۴) به مدت هشت هفته ملاتونین با دوز ۱۰ میلی گرم به گروه مداخله، و پلاسبو با مشخصات ظاهری مشابه به گروه کنترل تجویز کردند که نتیجه به این صورت

بنابراین می توان نتیجه گرفت که داروی ملاتونین در مقایسه با پلاسبو نه تنها از نظر آماری به طور معنی داری باعث کاهش بیشتر درد مزمن لگنی و دیسمنوره و همچنین کاهش استفاده از داروهای آنالژزیک در زنان مبتلا به اندومتريوز می شود، بلکه این یافته در مشاهدات کلینیکی و بالینی نیز در عمل دیده شد. این نتایج بیانگر این است که ملاتونین دارای اثر مستقیم در مسیره های درد یا سطوح مواد شیمیایی القا کننده درد

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۳ Koc و همکارانش (۶) بر روی موش‌های آزمایشگاهی انجام دادند به این نتیجه رسیدند که اثر پینه‌آلکتومی در پیشرفت ضایعات اندومتریوتیک کاشته شده در موش‌ها به وسیله ملاتونین معکوس می‌شود.

در سال ۲۰۱۳ در مطالعه‌ای که Cetin Kaya و همکارانش (۷) بر روی موش‌های آزمایشگاهی انجام دادند نتیجه گرفتند که حجم و گرید هیستوپاتولوژی ضایعات اندومتریوتیک به طور معنی‌داری در گروهی از رت‌ها که تحت درمان با ملاتونین بودند نسبت به گروه کنترل کاهش داشت.

با توجه به یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت که داروی ملاتونین در مقایسه با پلاسبو بیشتر باعث کاهش درد مزمن لگنی و دیسمنوره و همچنین کاهش استفاده از داروهای آنالژژیک در زنان مبتلا به اندومتریوز می‌شود.

بود که ملاتونین در مقایسه با پلاسبو درد لگنی را حدود ۸/۳۹ درصد بیشتر کاهش می‌داد. همچنین ملاتونین نیاز به استفاده از داروهای آنالژژیک را حدود ۸۰ درصد کاهش داده بود که نتایج فوق‌کاملاً هم‌جهت با نتایج به دست آمده در مطالعه حال حاضر است. در مطالعه ما، جهت کاهش عوارض داروی ملاتونین به جای دوز ۱۰ میلی‌گرم، برای اولین بار از ملاتونین با دوز ۵ میلی‌گرم استفاده شد، با این وجود نتایج مطالعه ما بسیار مشابه نتایج با دوز ۱۰ میلی‌گرم بود. همچنین نتایج و یافته‌های مطالعه حاضر همسو و هم‌جهت با نتایج مطالعات قبلی بر روی حیوانات است. در سال ۲۰۰۸ در مطالعه‌ای که Guney و همکارانش (۵) بر روی موش‌های آزمایشگاهی انجام دادند، نتیجه گرفتند که ملاتونین باعث پسرقت و حتی آتروفی در ضایعات اندومتریوتیک می‌شود.

## REFERENCES

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20:2698-704.
2. Mehedintu C, Plotogea M, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med life*. 2014;7:349-57.
3. Houston DE. Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev* 1984;6:167-91.
4. Schwertner A, Dos Santos CCC, Costa GD, Deitos A, de Souza A, de Souza ICC, et al. Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2013;154:874-81.
5. Güney M, Oral B, Karahan N, Mungan T. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin. *Fertil Steril* 2008;89:934-42.
6. Koc O, Gunduz B, Topcuoglu A, Bugdayci G, Yilmaz F, Duran B. Effects of pinealectomy and melatonin supplementation on endometrial explants in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153:72-6.
7. Cetinkaya N, Attar R, Yildirim G, Ficicioglu C, Ozkan F, Yilmaz B, et al. The effects of different doses of melatonin treatment on endometrial implants in an oophorectomized rat endometriosis model. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291:591-8.