

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ENDOMETRİOSİS’TE İMPLANTASYON
DEĞİŞİKLİKLERİNİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ZÜLAL ÖNER
ANATOMİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NİHAT EKİNCİ**

MALATYA-2011

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**ENDOMETRİOSİS’TE İMPLANTASYON
DEĞİŞİKLİKLERİNİN
İMMÜNOHİSTOKİMYASAL ANALİZİ**

ZÜLAL ÖNER

**DANIŞMAN
PROF. DR. NİHAT EKİNCİ**

**Bu tez, İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
Tarafından 2010/91 proje numarası ile desteklenmiştir.**

MALATYA-2011

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Bu çalışma jürimiz tarafından Anatomi Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı, Danışman Prof. Dr. Nihat EKİNCİ



Üye Prof. Dr. Önder ÇELİK



Üye Yrd. Doç. Dr. Aymelek ÇETİN



ONAY :

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu...../...../2011 tarih ve 2011/.....sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ali OTLU
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda yüksek lisans tezi olarak hazırlanan bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nihat EKİNCİ'ye bana göstermiş olduğu her türlü bilimsel destek, sabır ve emekten dolayı Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. M. Reşat ÖZERCAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Çalışma süresince yardımlarını esirgemeyen, bilgilerinden yararlandığım Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Önder ÇELİK'e, Anabilim Dalımız Öğretim Üyeleri Sayın Yrd. Doç. Dr. Evren KÖSE'ye, Sayın Yrd. Doç. Dr. Aymelek ÇETİN'e ve Uzm. Dr. Hilal IRMAK SAPMAZ'a teşekkür ederim.

Bilimsel Araştırma ve Projeleri Birimi'ne katkılarından dolayı sonsuz teşekkür ederim. İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına ve İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi çalışanlarına yardımlarından dolayı çok teşekkür ederim.

Öğrenim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme ve her zaman yanımda olan yardım ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Serkan ÖNER'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, deneysel olarak oluşturulan endometrial odaklar üzerine r-hFSH, u-FSH ve aromataz inhibitörlerinin etkilerinin immünohistokimyasal analizler ile belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen, 60 adet, Sprague Dawley türü dişi sıçan kullanıldı. Tüm hayvanlarda anestezi altında cerrahi yöntemle endometriyozis odakları oluşturuldu. Bunu takiben sıçanlar 21 gün boyunca herhangi bir tedavi verilmeksizin gözlemlendi. Bu süre sonunda 14 adet rat öldü. Daha sonra hayvanlar kontrol grubunda 10, diğer gruplarda 12 adet olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı. Grup I kontrol olarak kullanıldı ve hiçbir işlem yapılmadı. Grup II'ye, 22. günden itibaren 3 gün boyunca intraperitoneal (i.p) yol ile günde iki defa azalan dozda r-hFSH verildi. Grup III'e, 22. günden itibaren grup II'deki hayvanların aynı süre ve dozunda i.p yol ile u-FSH verildi. Grup IV'e ise 22. günden itibaren 3 gün boyunca gavaj ile grup II ve III'ye uygulanan doz ve sürelerde aromataz inhibitörü verildi. Tedavi sonrasında laparotomi ile odaklar çıkarıldı. Odaklar rutin histolojik boyama (Hematoksilen-Eozin, H.E) ve immünohistokimyasal olarak Ki67, CD34 ve VEGF boyamaları yapıldı.

BULGULAR: Histolojik olarak odak çapları sadece u-FSH verilen grup ile aromataz inhibitörü verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, aromataz inhibitörü verilen grupta yer alan odakların çapları azalmış olarak tespit edildi. Bez sayısı açısından r-hFSH, u-FSH ve aromataz inhibitörü verilen gruplar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu görülmüştür. İmmünohistokimyasal değerlendirmede ise Ki67 ekspresyonu çoktan aza doğru K > u-FSH > Aromataz inhibitörü > r-hFSH şeklinde idi. CD34 ve VEGF boyanmaları ise kontrol grubunda daha fazla sayıda proliferen endotel hücreleri ve kapillerler olduğunu göstermiştir.

SONUÇ: Endometriyozisli hastalarda in vitro fertilizasyon yapmak için kullanılan FSH preparatları endometriotik odaklarda makroskopik ve mikroskopik düzeyde büyümeyi azaltmakta veya ilerlemesini engellemektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Endometriyozis, r-hFSH, u-FSH, aromataz inhibitörü, immünohistokimya.

ABSTRACT

IMMUNOHISTOCHEMICAL EVALUATION OF IMPLANTATION CHANGES OF ENDOMETRIOSIS

PURPOSE: In this study, we aimed to determine the effects of r-hFSH, u-FSH and aromatase inhibitors on endometrial focuses which were experimentally composed by immunohistochemical analyses.

MATERIAL AND METHOD: 60 Spraque Dawley female rats that weighed between 200 and 250 g were involved in the study. Endometriosis focuses were composed on all of the rats by surgical methods under anesthesia. Then, they were followed for 21 days without any treatment. In the end of this time 14 rats died and the rest of them were divided into four groups randomly where the control group included 10 rats and the other groups included 12 rats. Group I was considered as the control group and no treatment was given. Group II was given r-hFSH intraperitoneally (i.p) after 22nd day for 3 days twice a day in decreasing doses. Group III was given u-FSH by the same method and dosed as in Group II. Group IV was given aromatase inhibitor for 3 days after 22nd day by gavage in the same doses and time as in Group II and Group III. In the end of treatment, the focuses were excised by laparotomy. The focuses were stained with routine histological dyes (Hematoxylin-Eosin, H.E) and immunohistochemical staining with Ki67, CD34 and VEGF was performed.

RESULTS: The histological examinations of the focus diameters showed statistically significance only in the group where u-FSH was given and the group where aromatase inhibitor was given, and it was noticed that the focus diameters decreased in the group that aromatase inhibitor was given. When compared for the number of gauzes, the groups where r-hFSH, u-FSH and aromatase inhibitor were used showed statistically significant decrease. In the immunohistochemical evaluation, the expression of Ki67 was as follows: K > u-FSH > Aromatase inhibitor > r-hFSH. The staining of VEGF and CD34 showed that more proliferated endothelial cells and capillaries were present in the control group.

CONCLUSIONS: The FSH extracts which are used in order to obtain in vitro fertilization in the patients with endometriosis cause neither macroscopic nor microscopic enlargement on the endometriotic focuses.

KEYWORDS: Endometriosis, r-hFSH, u-FSH, aromatase inhibitor, immunohistochemistry.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. DİŞİ GENİTAL DUKTUS VE BEZLERİNİN GELİŞİMİ	2
2.2. UTERUS	2
2.2.1. UTERUS ANATOMİSİ	2
2.2.1.1. UTERUS’U TAŞIYAN YAPILAR	4
2.2.1.2. SIÇANLARDA UTERUS ANATOMİSİ	6
2.2.2. UTERUS HİSTOLOJİSİ	7
2.2.3. UTERUS’UN DAMAR VE SİNİRLERİ	9
2.3. KADINDA HORMONAL SİSTEM	11
2.3.1. OVARİUM HORMONLARININ FONKSİYONLARI	14
2.3.2. KADINLARDA MENSTRUAL SİKLUS	15
2.3.3. SIÇANLARDA MENSTRUAL SİKLUS	18
2.4. ENDOMETRİYOZİS	18
2.4.1. GENEL BİLGİLER	18
2.4.2. ENDOMETRİYOZİSİN HİSTOGENEZİ İLE İLGİLİ TEORİLER	19
2.4.2.1. RETROGRAD MENSTRUASYON TEORİSİ	19
2.4.2.2. ÇÖLOMİK METAPLAZİ TEORİSİ	20
2.4.2.3. VASKÜLER LENFATİK YAYILIM TEORİSİ	20
2.4.2.4. OTOİMMUN TEORİ	20
2.4.2.5. HEREDİTER FAKTÖR	20

2.4.2.6. ÇEVRESEL FAKTÖRLER	21
2.4.2.7. ENDOKRİN FAKTÖRLER	21
2.4.3. SEMPTOM VE BULGULAR	21
2.4.3.1. PELVİK ENDOMETRİYOZİS	21
2.4.3.2. EKSTRAPELVİK ENDOMETRİYOZİS	22
2.4.4. ENDOMETRİYOZİSİN TANISI	22
2.4.4.1. FİZİK MUAYENE	22
2.4.4.2. LABORATUAR YÖNTEMLERİ	23
2.4.4.3. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	24
2.4.4.4. TANIDA CERRAHİ YÖNTEMLER	24
2.4.5. ENDOMETRİYOZİSİN TEDAVİSİ	24
2.4.5.1. BEKLEME TEDAVİSİ	25
2.4.5.2. MEDİKAL TEDAVİ	25
2.4.5.3. CERRAHİ TEDAVİ	28
2.4.6. KULLANILAN İLAÇLAR	28
2.4.6.1. RECOMBINANT HUMAN FSH (R-hFSH)	28
2.4.6.2. UROFOLLITROPIN FSH (u-FSH)	29
2.4.6.3. AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ (LETROZOL)	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. DENEY HAYVANLARININ BAKIMI	31
3.2. DENEYSEL ENDOMETRİYOZİS OLUŞTURMA VE TEDAVİ PROGRAMI	31
3.3. HİSTOLOJİK UYGULAMALAR	34
3.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMA	34
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
4. BULGULAR	37
4.1. HİSTOLOJİK SONUÇLAR	37
4.1.1. IŞIK MİKROSKOBİK BULGULAR	37
4.1.2. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR	42
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57

EKLER	71
EK. 1: Deney Hayvanları Etik Kurulu Kararı	71
ÖZGEÇMİŞ	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

lig.	: Ligamentum
m.	: Musculus
a.	: Arteria
aa.	: Arteriae
n.	: Nervus
nn.	: Nervi
r.	: Ramus
rr.	: Rami
v.	: Vena
vv.	: Venae
GnRH	: Gonadotropin serbestleştirici hormon
FSH	: Folikül uyarıcı hormon
LH	: Luteinleştirici hormon
E1	: Östron
E2	: Östradiyol
E3	: Östriyol
HRT	: Hormon replasman tedavisi
GİS	: Gastrointestinal sistem
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
CT	: Bilgisayarlı tomografi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
İVP	: İntravenöz pyelografi
OKS	: Oral kontraseptifler
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktörü
TNFα	: Tümör nekrozis faktör
IL-1	: İnterlökin-1
R-hFSH	: Recombinant human FSH
u-FSH	: Ürofollitropin FSH
IVF	: İnvitro fertilizasyon
GIFT	: Gamet intrafollipiyan transfer

i.p	: İnteraperitoneal
ZIFT	: Zigot intrafolliyan transfer
hCG	: Human koryonik gonadotropini
PKOS	: Polikistik over sendromu
ER	: Östrojen reseptörü
PR	: Progesteron reseptörü
YÜT	: Yardımcı üreme teknikleri
PGE2	: Prostaglandin E2
COMT	: Katekol-O-Metiltransferaz
HSD	: Hidroksisteroid dehidrogenaz
KOH/KOS	: Kontrollü over hiperstimülasyonu / stimülasyonu
SH	: Standart hata
H.E	: Hematoksilen-Eozin

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Kadın iç genital organlarının sagittal planda görünümü	3
Şekil 2.2. Kadın iç genital organlarının ön taraftan görünüşü	5
Şekil 2.3. Sıçan uterus'u ve komşu yapıların yakın plan görünümü	6
Şekil 2.4. Kadın iç genital organlarının arterleri; arka taraftan görünüş	10
Şekil 2.5. Ovarium, tuba uterina ve uterus'un yapısı	13
Şekil 2.6. Menstrual siklus	18
Şekil 4.1. Kontrol grubunda Hematoksilen-Eozin ile boyanmış endometriyozis odaklarına (E) ait histolojik yapı. X100	40
Şekil 4.2. R-hFSH verilen gruba ait Hematoksilen-Eozin ile boyanmış endometriyozis odakları (E) ve bez epitelinin (BE) görünümü. X200	40
Şekil 4.3. U-FSH verilen gruba ait Hematoksilen-Eozin ile boyanmış endometriyozis odakları (E). X40	41
Şekil 4.4. U-FSH verilen gruba ait Hematoksilen-Eozin ile boyanmış endometriyozis odağında bez sayısının azaldığı hatta bazı preparatlarda hiç bez yapısının olmadığı dikkati çekmekte. X200	41
Şekil 4.5. Aromataz inhibitörü verilen gruba ait Hematoksilen-Eozin ile boyanmış endometriyozis odağı. Odak içerisinde bez yapısının olmadığı görülmekte. X40	42
Şekil 4.6. Ki67 ile boyanan kontrol grubuna ait bez epiteli (BE) ve Ki67 pozitifliği gösteren stromal hücreler (SH). X200	43
Şekil 4.7. R-hFSH verilen grupta Ki67 pozitifliğini gösteren stromal hücrelerin (SH) kontrol grubuna göre daha az sayıda olduğu dikkati çekmekte. Ki67 ile boyanan R-hFSH grubuna ait bez epiteli (BE). X200	43
Şekil 4.8. Ki67 ile boyanan u-FSH grubuna ait bez epiteli (BE) ve kontrol grubuna göre oldukça azalan sayıda bulunan Ki67 pozitifliğini gösteren stromal hücreler (SH) görünmekte. X200	44

Şekil 4.9. Ki67 ile boyanan Aromataz inhibitörü verilen gruba ait bez epiteli (BE) ve Ki67 pozitifliği gösteren stromal hücreler (SH). X200	45
Şekil 4.10. CD34 ile boyanan kontrol grubuna ait kapillerlerin (K) sayıca fazla ve çaplarının büyük olması gözlenmekte. X200	46
Şekil 4.11. CD34 ile boyanan R-hFSH verilen gruba ait kapillerlerin (K) sayılarının az ve lümenlerinin küçüldüğü dikkati çekmekte. X200	46
Şekil 4.12. CD34 ile boyanan u-FSH grubuna ait kapillerler (K) kontrol grubuna göre daha az sayıda ve çaplarının küçük olması görülmekte. X200	47
Şekil 4.13. CD34 ile boyanan Aromataz inhibitörü verilen gruba ait kapillerlerin (K) sayıca az ve çaplarının küçük olması dikkati çekmekte. X200	48
Şekil 4.14. VEGF ile boyanan kontrol grubuna ait proliferen endotel hücreler (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerler (K). X200	49
Şekil 4.15. VEGF ile boyanan R-hFSH grubunda proliferen endotel hücreler (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerlerin (K) kontrole göre daha az sayıda olduğu dikkati çekmekte. X200	49
Şekil 4.16. VEGF ile boyanan u-FSH grubunda proliferen endotel hücrelerin (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerlerin (K) azaldığı dikkati çekmekte. X200	50
Şekil 4.17. VEGF ile boyanan Aromataz inhibitörü verilen gruba ait azalmış sayıda proliferen endotel hücreler (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerler (K). X200	51

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Sıçanlarda menstrual siklus	18
Tablo 3.1. Süperovulasyon Sağlanmış Ratların Tedavi Protokolü	33
Tablo 3.2. Histolojik takip serileri	34
Tablo 3.3. İmmünohistokimyasal boyanma yoğunluğunun derecelendirilmesi	35
Tablo 4.1. Gruplara ait endometriyozis çap ölçümleri	37
Grafik 4.1. Gruplara ait endometriyozis çap ölçümleri	38
Tablo 4.2. Gruplara ait endometriyozis ait bez sayıları	39
Grafik 4.2. Gruplara ait endometriyozis ait bez sayıları	39

1. GİRİŞ

Endometriyozis lokal ve sistemik enflamasyon ile karakterize, infertiliteye ve dolayısı ile de yardımcı üreme teknikleri kullanımına yol açan bir hastalıktır. Endometriyozisin etyolojisinde kompleks ve multifaktöriyel birçok sebep bulunmaktadır. En sık kabul gören retrograd menstrüasyon teorisidir. Buna göre adet kanı tuba uterina'lerden karın boşluğuna kaçar ve içerdiği endometrial dokular burada yerleşerek canlılıklarını korurlar. Hormonların etkisi ile büyüyen ve kalınlaşan doku, hormonlardaki azalmayla beraber kanayabilir. Uterus'un içindeki endometrial dokunun aksine bu hatalı yerleşmiş dokudan köken alan kanın dışarıya akışı yoktur. Ortaya çıkan kan birikerek kistleşebilir ya da çevre dokularda yapışıklıklara yol açabilir.

Bu hastalık, batın içinde yapışıklık yaparak, tuba uterina'ların ve ovarium'ların fonksiyonunu bozarak, ovulasyonu engelleyerek, ovumun tuba uterina tarafından yakalanmasına mani olarak ve immünolojik nedenlerle infertilite yapabilir. Tuba uterina'ya yerleştiği zaman ya burayı tamamen kapatır ya da iyice daraltarak buradan spermiumun veya ovumun geçişini engeller. Endometriyozisli olgularda uygulanan yardımcı üreme tekniklerinde, diğer etyolojik nedenlere kıyasla sonuçların daha başarısız olduğu kabul edilir. Bu olgularda oosit kalitesinin kötü olması yanı sıra embriyoların implantasyonunun bozuk olduğu tezi de ileri sürülmektedir.

Endometriyozisli olgularda, endometriyozis lezyonlarına yönelik medikal tedavinin fertilitte üzerine olumlu herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Bu çalışma infertil hastalarda ovarium'larda süperovulasyon sağlamak amacıyla kullanılan R-hFSH, u-FSH ve aromataz inhibitörünün (letrozol) odaklar ve endometrial histoloji üzerine etkilerinin VEGF, Ki67 ve CD34 üzerinden araştırılması ve implantasyon başarısızlığının olası sebeplerinin saptanması amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Dişi Genital Duktus ve Bezlerinin Gelişimi

Gebeliğin 7. haftasında hem erkek hem de dişi primordial genital duktuslara sahiptir. Dişi embriyo testosteron hormonuna sahip olmadığı için mezonefrik duktuslar geriler (1) ve Müllerian İnhibitör Madde yokluğundan dolayı da paramezonefrik duktuslar gelişir (2). Her ne kadar erkek seksüel gelişiminin uyarılması için testosteron gerekli ise de dişi cinsiyet gelişiminde overlerin veya hormonlarının varlığı şart değildir. Dişi genital yollarının çoğunluğu paramezonefrik duktus tarafından oluşturulur. Tuba uterina'lar paramezonefrik duktusların birleşmemiş kranial bölümlerinden gelişir. Duktusların kaudal birleşmiş kısımlarından ise uterovaginal primordium farklanır. Bu yapı adından da anlaşılacağı gibi uterus ve vagina'nın üst kısmını oluşturur. Endometrial stroma ve myometrium komşu splanknik mezenşimden gelişmektedir (2).

Paramezonefrik duktusların birleşmesi ile eş zamanlı olarak, iki peritoneal katlantı da birleşir, böylece sağ ve sol ligamentum (lig.) latum uteri'ler ile excavatio rectouterina ve excavatio vesicouterina meydana gelir. Uterus uzunluğu boyunca yanlarda lig. latum uteri'ler arasında mezenşim proliferer olur ve differensiyel olarak gevşek bağ dokusu ve düz kastan oluşan hücresel bir doku olan perimetrium'u oluşturur (2).

2.2. UTERUS

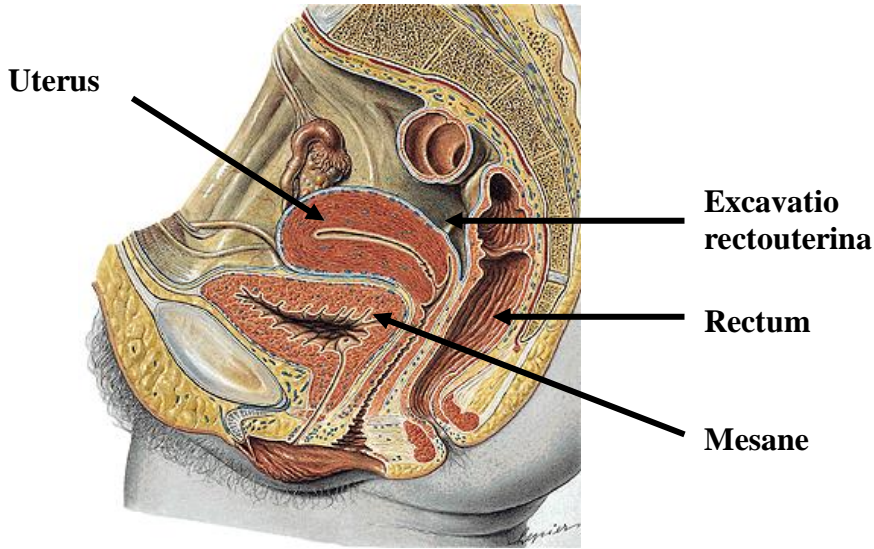
2.2.1. UTERUS ANATOMİSİ

Uterus, pelviste mesane ile rektum arasında yerleşmiş kalın duvarlı müsküler bir organdır (3, 4). Mesane ve rektumun distansiyonuna bağlı olarak pozisyonu değişir. Ayakta duran bir kadında mesane ve rektum boş olduğu zaman uterus hemen hemen horizontal bir pozisyonundadır (4, 5). Uterus ile vagina arasında açıklığı öne bakan 90°'lik bir açı bulunur. Buna anteversiyon açısı denir (Şekil 2.1.). Mesane dolu olduğu zaman uterus arkaya itilir.

Normal sınırların dışında uterus'un arkaya yatmasına retroversiyon, yana yatmasına lateroversiyon ve eksenini etrafında dönmesine de torsio uteri denir (4-8).

Uterus ortalama 7.5 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde, 2.75 cm kalınlığında ve 30-40 gr ağırlığındadır (3, 4, 6, 8).

Uterus corpus uteri ve cervix uteri olmak üzere iki ana bölümden oluşur. Corpus uteri üst 2/3'lük kısmı, cervix uteri ise alt 1/3'lük kısmı oluşturur. Bu iki bölüm arasında isthmus uteri adı verilen ara bir bölüm bulunur ki bu bölge canalis cervicis ile uterus boşluğunun birleşme yerine uyar (3-8). Isthmus uteri iç yüzden açık şekilde fark edilebildiği halde dış yüzden pek belirgin değildir (4).



Şekil 2.1. Kadın iç genital organlarının sagittal planda görünümü (Sobotta'dan modifiye edilmiştir).

Corpus uteri:

Corpus uteri'nin tuba uterina'ların bağlandığı yerin üst tarafında kalan bölümüne fundus uteri adı verilir (4-8). Corpus uteri'nin mesane ile komşu olan alt yüzüne facies vesicalis denir. Bu yüzü örten periton mesanenin üst yüzüne atarken iki organ arasında oluşturduğu çıkmaza excavatio vesicouterina denir.

İnce bağırsaklarla komşu olan üst yüzüne facies intestinalis adı verilir. Bu yüzü örten periton arka-aşağıda vagina'nın arka yüzünün üst bölümünü de örttükten sonra rektuma geçerek ikisi arasında bir çıkmaz oluşturur. Bu çıkmaza excavatio rectouterina (Douglas çıkmazı) denir. Bu çıkmazda genellikle ince bağırsak kıvrımları bulunur (4).

Corpus uteri'nin içindeki boşluğa *cavitas uteri* adı verilir. *Cavitas uteri*'nin dip kısmından *ostium uteri*'ye kadar olan uzunluğu yaklaşık 6.5 cm kadardır. Üçgen şeklinde olan *cavitas uteri* kesitlerinde ince bir yarık şeklinde görülür. Tabanı *fundus uteri*'ye tepesi ise *canalis cervicis uteri*'ye doğru yönelmiştir. Ön köşelerine *tuba utarina*'lar açılır ve buradaki deliklere *ostium uterinum tubae uterinae* adı verilir (3, 4, 6, 8).

Cavitas uteri'yi *vagina*'ya bağlayan kanala *canalis cervicis uteri* denir (4, 6-8). Bu kanalın orta bölümü geniş olup iki ucu dardır. *Canalis cervicis uteri*'nin ön ve arka duvarında uzunlamasına seyreden birer adet çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılardan yan taraflara doğru uzanan plikalara, *plicae palmatae* adı verilir. Şekli itibariyle hurma ağacına benzeyen plikaların tümüne *arbor vitae uterinae* denilmektedir (4).

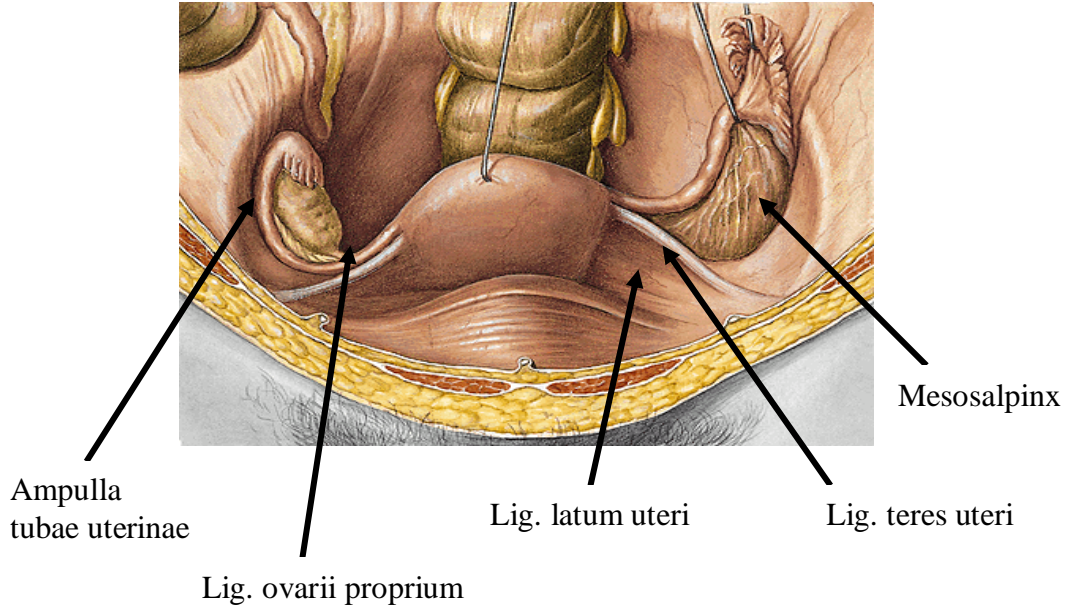
Cervix uteri:

Yaklaşık 2 cm uzunluğunda olan bu bölüm *isthmus uteri* ile *vagina* arasında yer almaktadır. *Cervix uteri*'nin *vagina* içerisine giren bölümüne *portio vaginalis cervicis*, yukarısında kalan bölümüne ise *portio supravaginalis cervicis* adı verilir. *Portio vaginalis cervicis*'in *vagina*'dan görülebilen deliğine *ostium uteri* denilir (3, 4, 6-8). *Ostium uteri* hiç doğurmamışlarda yuvarlak, doğum yapmışlarda ise transvers bir yarık şeklindedir. Bu deliği önden *labium anterius*, arkadan *labium posterius* sınırlar (4).

Portio vaginalis uteri ile *vagina* duvarı arasında oluşan çıkmaza *fofnix vaginae* adı verilir. *Fornix vaginae* *pars anterior*, *pars posterior* ve iki lateral bölümden oluşmaktadır. En derin çıkmazı *pars posterior*'dur. *Koitusta* *menin*in büyük kısmının atıldığı yer olması nedeniyle bu bölüme *receptaculum seminis* de denilmektedir. *Ostium uteri* buraya doğru yönelmiştir ve bu sebeple *spermium uterus*'a kolaylıkla geçebilir (4).

2.2.1.1. UTERUS'U TAŞIYAN YAPILAR

Uterus'un 5 bağı vardır ve bunların üç tanesinin taşıyıcı özelliği bulunmaktadır. *Uterus*'u başlıca *musculus (m.) levator ani*, *lig. transversum cervicis*, *lig. pubocervicale* ve *lig. sacrocervicale* taşımaktadır. *Lig. latum uteri* ve *lig. teres uteri* gevşek bağlardır. Bu nedenle *uterus*'u taşımada görevleri yoktur (4- 6, 8) (Şekil 2.2.).



Şekil 2.2. Kadın iç genital organlarının önden görünüşü (Sobotta'dan modifiye edilmiştir).

Lig. transversum cervicis: Cervix uteri'nin alt, vagina'nın da üst bölümlerini örten bu ligament daha sonra bu organların yan kenarlarında bir araya gelerek pelvisin yan duvarlarına doğru uzanır (4-6, 8). Yelpaze gibi yayılan bu ligament, pelvis duvarında m. levator ani, m. coccygeus ve m. piriformis'in fasyalarına yapışarak sonlanır. Ön tarafa uzanan lifleri lig. pubovesicale ile arka tarafa uzanan lifleri ise lig. sacrocervicale ile devam etmektedir. İçerdiği düz kas lifleri ve arteria (a.) vaginalis ile yakın komşuluğu bu bağı kuvvetli yapan etkenlerdir (4).

Lig. pubocervicale: Şerit şeklinde olan bu iki bağ cervix uteri'yi pubisin arka yüzüne bağlar. Bu bağın mesaneye tutunmuş olan liflerine de lig. pubovesicale denir.

Lig. sacrocervicale: Lig. transversum cervicis'in arka bölümünün bir devamıdır. Fibromusküler yapıda olan bu bağ cervix uteri'yi sacrum'a bağlar (4-6, 8).

Lig. latum uteri: Uterus'un yan kenarı ile pelvis yan duvarları arasında uzanan iki yapraklı peritondur. Lig. latum uteri pelvis boşluğunu ön ve arka olmak üzere iki bölüme ayırır ki öndeki bölümde mesane, arkadaki bölümde rektum bulunur. Lig. latum uteri'nin uterus'a yakın olan bölümüne mesometrium, tuba uterina'ya yakın olan bölümüne mesosalpinx ve ovarium'a yakın olan bölümüne mesovarium adı verilir.

Lig. latum uteri içerisinde aşağıdaki yapılar bulunur:

Parametrium

A. uterina

Tuba uterina

Lig. teres uteri (lig. rotundum)

Epoöphoron ve paroöphoron

Ovarium

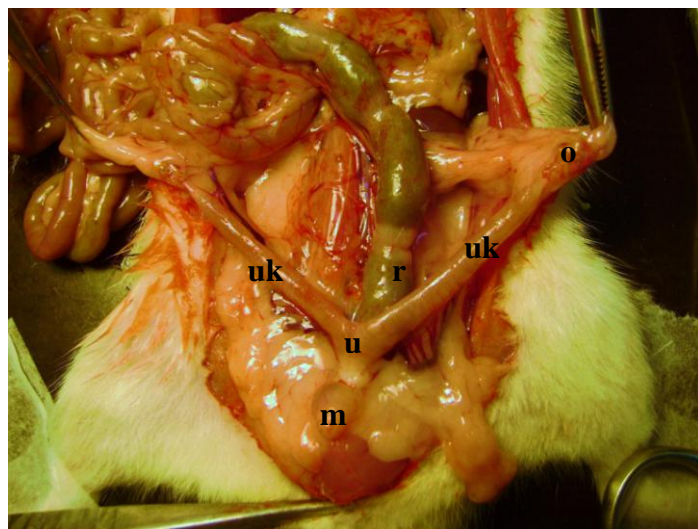
Ureter

Lig. ovarii proprium (4, 7).

Lig. teres uteri (lig. rotundum): 10-12 cm uzunluğunda yassı bir bağ olan lig. teres uteri Gubernaculum'un artığıdır (4, 6, 8). Cornu uteri'nin biraz aşağısından ve ön kısmından başlar lig. latum uteri içerisinde pelvisin yan duvarına doğru uzanır. İliak damarlar ve lig. inguinale'yi çaprazlayarak yukarı çıktıktan sonra canalis inguinalis'ten geçer ve labium majus pudendi'de dağılır. Uterus'un yerinde tutulmasında önemli bir fonksiyonu yoktur (4).

2.2.1.2. SIÇAN'LARDA UTERUS ANATOMİSİ

Siçan uterus'u çift kornulu olup, bu iki kornu caudal tarafta birleşmiştir ve vajinaya iki ayrı serviksle açılır. Pelvis ve abdomen boşluğunda bulunur. Önde vesicae urinaria, arkada rektum ile komşuluğu vardır. Bağırsaklar tarafından sarılmıştır. Kranial kısımda ovarium'lar bulunmaktadır (9, 10) (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Siçan uterus'u ve komşu yapıların yakın plan görünümü

(o: ovarium, r: rektum, uk: uterus kornu, u: corpus uteri, m: mesane)

Uterus duvarı üç katmandan oluşur: Tunica serosa (perimetrium), tunica muscularis (myometriyum) ve tunica mucosa (endometrium) (9).

Gebelik döneminde hacim, şekil ve pozisyon olarak değişikliğe uğrayan uterus, doğumdan sonra eski durumuna döner. Uterus'un bu değişiklikleri esnasında myometriyum hücrelerinin sayısı ve büyüklük olarak arttığı görülür (9).

2.2.2. UTERUS HİSTOLOJİSİ

Histolojik olarak uterus duvarı üç tabakadan oluşur. Bu tabakalar dıştan içe doğru tunica serosa, tunica muscularis, tunica mucosa'dır (11-15).

Tunica Serosa (Perimetrium)

Uterus'un en dış tabakasıdır. Peritoneum'dan oluşur (4, 5). Periton uterus'un facies intestinalis ile fundus uteri'nin tümünü, facies vesicalis'in ise cervix uteri'ye kadar olan bölümünü örter. Facies intestinalis'in 1/4 alt bölümünü örten periton uterus'a gevşek olarak bağlıdır ve aralarında gevşek bağ dokusu ve geniş venler yer alır (4, 6, 8). Fundus ve corpus'un arka yüzleri visceral periton ve bağ dokusundan oluşan seroza ile kaplıdır. Mesaneye komşu ön yüzü ise adventitia ile kaplıdır (11, 13).

Tunica Muscularis (Myometriyum)

Uterus'un en kalın tabakası olan myometriyum, bağ dokusu ile ayrılmış düz kas liflerinden oluşmaktadır (11-15). Uterus'un kas tabakası, fundus ve orta hatta daha kalın, tuba uterina'ların bağlandığı yerlerde ise biraz incedir. Bir kısım lifleri tuba uterina'nın kas lifleri ile devam ederken, bir kısım lifleri de lig. teres uteri, lig. ovarii proprium, lig. latum uteri ve lig. sacrouterinum içinde uzanır (4).

Birbiri içerisine geçmiş üç tabakadan oluşur; dışta ve içte longitudinal, ortada ise sirküler kas lifleri yer alır (11, 15).

Çok miktarda kan ve lenf damarları içeren orta tabakaya stratum vasculare denir (11-13, 15). Dış kas tabakasında bir miktar elastik life de rastlanır. Uterus cerviks'e doğru daralırken kas dokusu da incelik ve yerini fibröz bağ dokusuna bırakır. Cerviks duvarında çok miktarda elastik lifler bulunur (13).

Östrojen hormonunun etkisi ile myometriyum'un kalınlığı değişir. Düz kasların uzunluğu 40-90 µm arasında değişir ve östrojenin en düşük olduğu dönem (adet döneminin sonu)'de en kısadır. Düz kaslar östrojen yokluğunda atrofiye olur. Gebelik döneminde hormonlar çok yükselir ve kasların uzunluğu yaklaşık 10 kat

artar, uterus'un hacmi ise 24 kat artar. Bu büyümede kasların hipertrofisi, hiperplazisi ve kaslar arasında artan bağ dokusunun da rolü vardır. Kollajen miktarı 10 kat artar. Hamilelik sonrası kasların boyu hızla kısalır büyük bir kısmı apoptozisle ölür, artmış olan kollajen yıkılır ve uterus eski haline döner (13).

Kaslar hormonlara cevap verir; corpus luteum ve plasenta'dan salgılanan relaksin kasılmayı önlerken, doğum esnasında salınan oksitosin ve prostaglandinler kaslarda kasılmayı sağlayarak doğumu gerçekleştirir (13).

Tunica Mucosa (Endometrium)

Düz bir örtü şeklinde olan tunica mucosa dışta myometrium'a yapışık durumdadır. Endometrium tuba uterina'yı da döşemektedir. Fimbria ovarica'da peritoneum ile ostium uteri'de de vagina mukozası ile birleşir (4).

Endometrium; epitel ile basit tübüler bezler ve bazen onların daha iç kısımlarındaki dallanmalarını içeren lamina propria'dan ibarettir (11-13). Epitel hücreleri tek katlı prizmatik, silyalı ve salgı yapıcı hücreler içerir. Silyaların genellikle hareket yönü cerviks'e doğrudur. Lamina propria çok sayıda bez içeren kalın bir bağ dokusu tabakasıdır. Lamina propria içinde yüzey epitelinden başlayarak lamina propria boyunca uzanan çok sayıda uterus bezi bulunur. Uterus bezleri, bazal bölümleri dallanabilen basit tübüler bezlerdir. Bezler arasında bağ dokusu-stroma yer alır. Mezenşim dokusuna benzeyen bağ dokusu çok sayıda yıldız şekilli, geniş oval nükleuslu hücreleri, makrofajları, lenfosit ve granüler lökositleri içeren, retikulum liflerinden zengin özel bir bağ dokusudur (11, 13).

Endometrium, stratum fonksiyonale (fonksiyonel tabaka) ve stratum bazale (bazal tabaka) olmak üzere iki kısımdan oluşur (11-15).

Stratum fonksiyonale, 2/3'lük üstteki kalın bölümdür. Endometrium'un menstruasyon esnasında dökülen tabakasıdır. İki kısımda incelenir; lumene yakın olan pars compacta ve bezlerin lumenlerinin yer aldığı pars spongiosa'dır.

Stratum bazale, 1/3'lük alt kısımdır. Bezlerin son kısımlarını içerir. Bu tabaka menstrual kanamayla atılmaz. Burası endometrium'un tekrar oluşması için yeni bir epitel ile lamina propria'yı sağlar. Bazal tabakası içinde, dip kısımda bulunan uterus bezlerinin tabanları bölünen hücrelerin kaynağıdır ve endometrium'un genişlemiş bağ dokusu içerisine göç ederek menstruasyondan sonra uterus'un yeni epitelini sağlarlar (11-15).

Endometrium'da bulunan kan damarları bu tabakanın çoğunun periyodik dökülmesinde özel öneme sahiptir. Lig. latum uteri'yi uzunlamasına geçerek uterus'a gelen aa. uterinae'lar myometrium'un damardan zengin vasküler katında karşı taraf arterlerle anastomoz yaparak aa. arcuatae'yı yaparlar. Mukozaya doğru ilerleyen aa. arcuatae endometrium-myometrium sınırında düz arterleri verirler ve bazal tabakanın beslenmesini sağlarlar. Fonksiyonel tabakaya doğru devam edenler, dal vermez ve a. spiralis'i oluştururlar. Fonksiyonel tabakanın alt kısmında arteriyolleri verir ve epitelyum altında ise yoğun bir kılcak damar ağı yapar. Bu kanlanma oluşan blastosistin erken dönemde beslenmesi için son derece önemlidir (13).

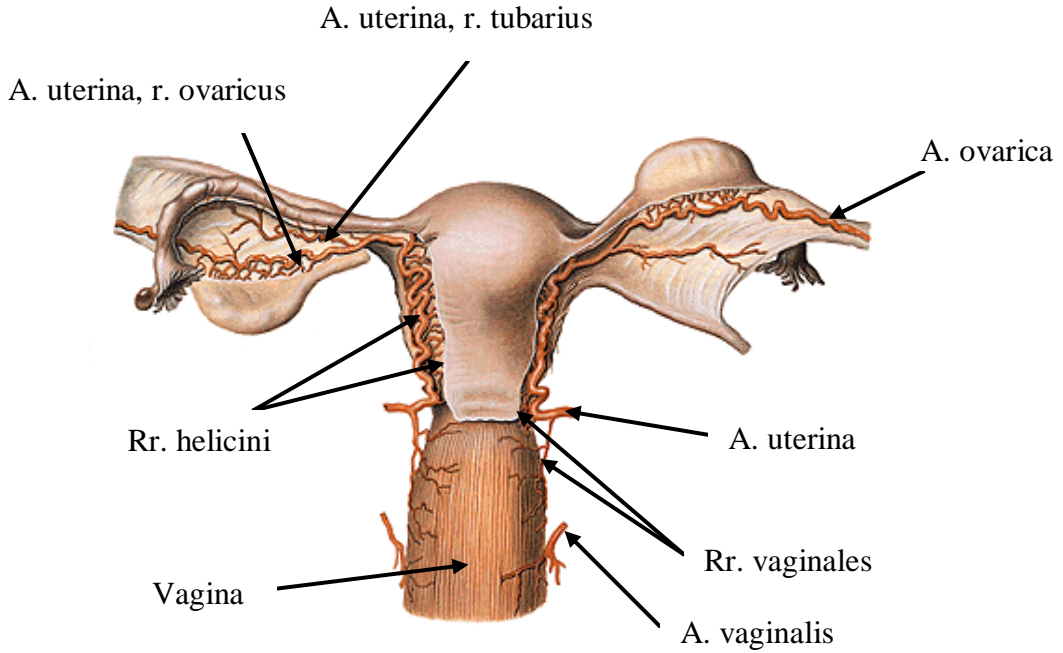
Cerviks Uteri: Cerviks, uterus'un geri kalan kısımlarından histolojik yapı olarak farklılık gösterir. Mukus sekresyonu yapan basit prizmatik epitel içerir, vagina'ya açılan dış yüz aynı vajen epitelini gibi çok katlı yassı epitel özelliğindedir. Cerviks düz kas lifi, yoğun bağ dokusu ve elastik lamellerden ibarettir. Doğum esnasında oluşan yumuşama ve silinme buradaki kollajenin erimesiyle gerçekleşir (13).

Cerviks'in mukozası yaygın olarak dallanmış müköz özellikte servikal bezler içerir. Bu mukoza menstruasyon esnasında dökülmemesine rağmen, bezleri menstruasyon siklusu esnasında yapısal küçük değişikliklere uğrar. Bu bez kanalları tıkanığı zaman ise biriken sekresyon Nabothian Kistlerini oluşturan bir şişmeye sebep olur. Luteal dönem ve gebelik esnasında progesteron'un etkisi ile servikal müköz bezler çoğalarak daha yoğun kıvamlı ve bol müköz salgı yaparlar. Bu sayede uterus'a mikroorganizma ve spermatozoon geçişi engellenir. Mukustaki lizozim enzimi bakteri duvarını yıkar ve savunmayı sağlar. Ovulasyon sırasında ise daha sulu kıvamdadır ve spermatozoonların geçişini kolaylaştırır (13).

2.2.3. UTERUS'UN DAMAR VE SİNİRLERİ

Uterus'un Arterleri

Uterus'u a. iliaca interna'nın dalı olan a. uterina ve aorta abdominalis'in dalı olan a. ovarica besler. A. ovarica ile a. uterina'nın terminal dalları birbirleriyle uterus yan duvarında lig. latum uteri'nin iki yaprağı arasında anastomoz yapar (Şekil 2.4.). Bu anastomoz kavşından çıkan dallar da uterus'u besler (3-6, 8).



Şekil 2.4. Kadın iç genital organlarının arterleri; arka taraftan görünüş (Sobotta'dan modifiye edilmiştir).

Uterus'un Venleri

Uterus'un venleri lig. latum uteri içerisinde ve genellikle lateralde seyrederek (3). Cervix uteri'nin yan taraflarında plexus venosus uterinus'u oluşturur. Bu pleksustan çıkan venler venae (vv.) uterinae'yi oluşturur ve vena (v.) iliaca interna'ya açılır (3-8).

Uterus'un Lenfatik Drenajı

Corpus ve fundus uteri'den gelen lenf damarlarının büyük bir kısmı ovarium'un lenf damarları ile birlikte nodi lymphatici aortici laterales ve nodi lymphatici preaortici'ye açılır. Bir kısmı ise nodi lymphatici iliaci externi'ye veya lig. teres uteri'yi takip ederek nodi lymphatici inguinales superficiales'e açılır. Cervix uteri'nin lenf damarları ise nodi lymphatici iliaci interni ve nodi lymphatici sacrales'e açılır (3, 4).

Uterus'un Sinirleri

Uterus'un sinirleri plexus hypogastricus inferior'dan ve büyük ölçüde de plexus uterovaginalis'in ön ve orta bölümlerinden gelir. Parasempatikleri nervi (nn.) splanchnici pelvici'den (S2-4), sempatikleri ise plexus hypogastricus inferior ve

plexus uterovaginalis aracılığı ile (T11-12 ve L1) gelir. Plexus uterovaginalis'deki liflerin çoğu vasomotor etki gösterir. Afferentleri plexus hypogastricus inferior'da sempatik liflerin yanında yukarı doğru çıkarak 10.-11. torakal ve 1. lumbal segmentlerden medulla spinalis'e girerler (3-5).

2.3. KADINDA HORMANAL SİSTEM

Kadın hormonal sistemi, erkekte olduğu gibi, üç ayrı hormondan oluşur. Bunlar;

- 1- Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH)
- 2- Ön hipofiz hormonlarından folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormonu (LH). Bu hormonların her ikisi de hipotalamusta sentezlenen GnRH'a yanıt olarak salgılanır.
- 3- Ovaryum hormonları, östrojen ve progesteron. Bu hormonlar ön hipofiz bezinden salgılanan iki hormona yanıt olarak, ovarium tarafından salgılanır.

Bu hormonların sekresyon miktarları kadında aylık seksüel siklus sürecinde değişkenlik gösterir (16).

Gonadotropin Serbestleştirici Hormon (GnRH):

Dış uyarılara karşı hipotalamus, gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) sentezleyerek hipofiz dokusuna yönlendirmektedir (17). Hipotalamustan salınan GnRH, hipofizin ön lobundan gonadotropin hormonlarının; LH ve FSH sentez ve salımını artırmaktadır (1, 17).

Gonadotropin hormonlar, gonadları (ovarium ve testisler) uyararak üreme işlevinin ve steroid yapılı cinsiyet hormonlarının sentezinin kontrol edilmesini sağlamaktadır (17).

Ovulasyonda LH ve FSH'in Önemi:

LH folikül büyümesinin son fazında ve ovulasyon anında gerekli bir hormondur. Bu hormon olmadığında, çok büyük miktarlarda FSH olsa bile folikül ovulasyon evresine kadar gelişemez.

Ovulasyondan yaklaşık iki gün önce, henüz tam bilinmeyen nedenlerle adenohipofizin LH sekresyon hızı belirgin şekilde yükselir (16). Bu artış ovulasyondan 16 saat önce 6-10 kat kadardır. FSH da aynı süreç içinde 2-3 kat kadar artar (16, 17). Böylece iki hormon aynı anda birlikte etki ederek ovulasyon öncesi son birkaç gün içinde folikülün hızla şişmesini sağlar. LH ayrıca granüloza ve teka

hücreleri üzerinde de spesifik etkilere sahiptir. Bu hücreleri öncelikle daha çok progesteron ve daha az östrojen salgılayan hücrelere dönüştürür. Birkaç saat içinde ovulasyon için gerekli iki önemli olay gelişir:

1- Teka eksterna (folikülün kapsülü) lizozomlardan proteolitik enzimleri salgılamaya başlar. Bu enzimler kapsül duvarının çözülmesine ve duvarın zayıflamasına neden olur. Böylece tüm folikül daha fazla şişer ve stigma dejenere olur.

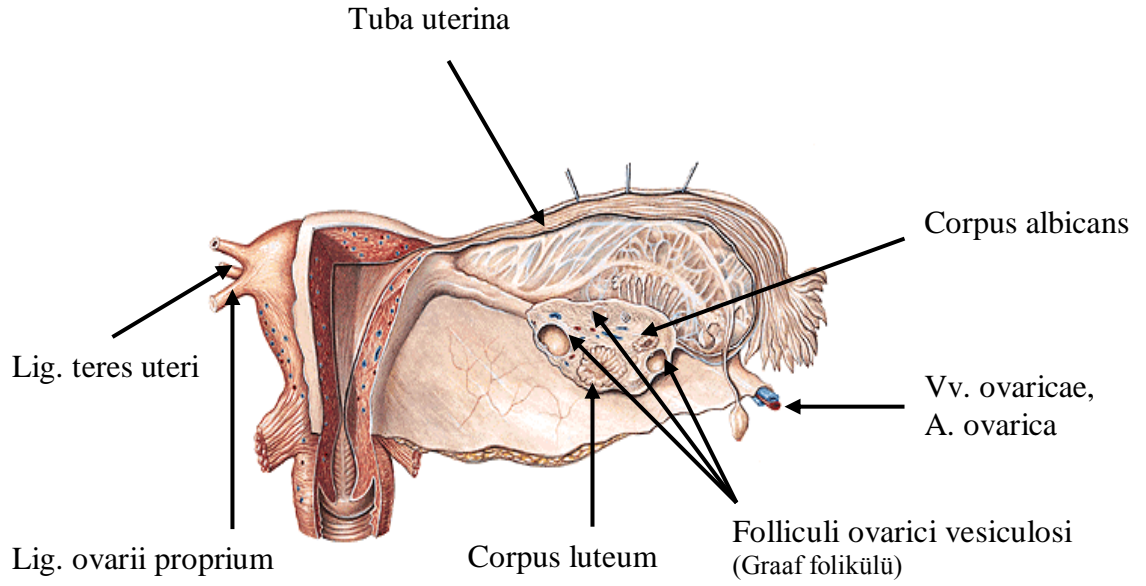
2- Aynı anda, folikül duvarında hızla yeni kan damarları oluşurken foliküler dokuda prostaglandinler (vazodilatasyon etkisi yapan lokal hormonlar) salgılanır.

Bu iki etki, folikülün şişmesine katkısı bulunan plazma transüstasyonuna yol açar. Nihayet folikülün şişmesi ve eş zamanlı olarak stigmanın dejenerasyonu folikülün yırtılmasına ve ovumun dışarı atılmasına neden olur.

Ovumun folikülden atılmasını izleyen ilk birkaç saat içinde, geride kalan granüloza ve teka interna hücreleri hızla lutein hücrelerine dönüşür. Hücrelerin çapları iki katı ya da daha fazla miktarlarda genişler, içlerine dolan lipid inklüzyonları nedeni ile sarımsı bir renk kazanırlar. Bu sürece luteinizasyon ve toplam hücre kütesine de corpus luteum adı verilir (1, 16, 17). İyi gelişmiş bir vaskülarizasyon aynı zamanda corpus luteum'un da gelişmesini sağlar (16).

Corpus luteum'da granüloza hücreleri çok yoğun düz endoplazmik retikulum'a sahiptir. Bu yapılar büyük miktarlarda kadın seks hormonları olan progesteron ve östrojen oluştururlar. Teka hücreleri kadın seks hormonlarından çok androstenedion ve testosteron gibi androjenleri sentez ederler. Ancak bunların çoğunluğu granüloza hücrelerinde kadın hormonlarına dönüştürülür (16, 17).

Eğer ovulasyon ile atılan ovum döllenmez ise corpus luteum gerileyerek ovulasyondan yaklaşık 9 gün sonra dejenere olup ortadan kalkar. Buna menstruasyon corpus luteum'u denir. Hücreleri küçülen ve vaskülarizasyonu zayıflayan corpus luteum'da yağlı dejenerasyon gelişir. Genişleyen bağ dokusunda hiyalinizasyon izlenir. Corpus luteum kademeli olarak beyaz bir skar dokusu olan corpus albicans'a dönüşür. Ovulasyonla atılan ovum döllenirse corpus luteum gelişerek gebelik corpus luteum'unu oluşturur. Hücreler gebeliğin orta dönemlerine kadar büyümeye devam ederler. Daha sonra yavaşça gerileyerek, doğumdan sonra hızla dejenere olur (11, 17) (Şekil 2.5.).



Şekil 2.5. Ovarium, tuba uterina ve uterus'un yapısı (Sobotta'dan modifiye edilmiştir).

LH ile hemen hemen aynı özelliklere sahip bir başka hormon, koryonik gonadotropin'dir. Plasentadan salgılanan bu hormon corpus luteum'a etki ederek yaşamını uzatır ve genellikle gebeliğin ilk 2-4 aylık süresinde devamını sağlar (16).

Ovarium siklusunun luteal fazında, corpus luteum'dan salgılanan özellikle östrojen ve daha küçük ölçüde progesteron adenohipofiz üzerinde kuvvetli etki yaparak, FSH ve LH'nun düşük dozda salgılanmasına neden olur. Ayrıca, luteal hücreler az miktarda da olsa inhibin hormonu salgılar (16, 17). Bu hormon erkekte Sertoli hücrelerinden salgılanan inhibinle aynı etkiye sahiptir (16). İnhibin adenohipofiz'den özellikle FSH salgısını baskılar (17). FSH ve LH'nin kanda düşük konsantrasyonlara inmesi ve bu hormonların kaybolması halinde corpus luteum tamamen dejenere olur. Bu olaya corpus luteum'un involusyonu adı verilir. İnvolusyon olayı, corpus luteum'un yaşamında tam 12. günde yani normal kadın seksüel siklusunun yaklaşık 26. gününde ve menstruasyonun başlamasından 2 gün önce gelişir. Corpus luteum'dan östrojen, progesteron ve inhibin hormonları salgılanmadığı anda adenohipofiz üzerindeki inhibe edici etki ortadan kalkar ve bez tekrar birkaç kat FSH ve birkaç gün sonra da daha yavaş artışlarla LH salgılamaya

başlar. FSH ve LH yeni bir ovarium siklusunu başlatmak üzere yeni foliküllerin büyümesini başlatır (16).

2.3.1. OVARIUM HORMONLARININ FONKSİYONLARI

Ovarium'un seks hormonları östrojenler ve progestinler'dir.

Östrojenler:

Östrojenler çocukluk döneminde çok az miktarlarda salgılanırlar; pubertede ise salgılanan miktar hipofiz gonadotropik hormonların etkisi altında 20 kat ya da daha yüksek oranda artış gösterir (16, 17). Bu sırada, kadının cinsel organları da çocukluk görüntüsünden erişkininkine dönüşür (16). Ovarium'lar, tuba uterina'lar, uterus ve vagina'nın boyutları birkaç kat artar (16, 17). Mons pubis ve labia major'da yağ birikmesi ve labia minor'un genişlemesi ile dış genital organlar büyür (16).

Östrojenler vagina epitelini kübik şekilden, çok katlı yassı epitel şekline dönüştürerek, puberte öncesine göre travma ve enfeksiyonlara karşı daha dirençli hale getirir. Endometrial stromada belirgin proliferasyona ve implante ovumun beslenmesine yardımcı olacak olan endometrial bezlerde büyük gelişmelere yol açar (16).

Gebe olmayan normal bir kadında, östrojenler büyük miktarlarda ovarium'lardan ve az miktarlarda da adrenal korteksten salgılanır. Gebelikte ise çok büyük miktarlarda plasentadan salgılanır (16, 17).

Kadın plazmasında önemli miktarlarda, üç tip östrojen yer alır. Bunlar, β -östradiyol (E2 ya da 17β -östradiyol), östron (E1) ve östriyol (E3)'dür. Ovarium'lardan salgılanan en önemli östrojen β -östradiyol'dür (16, 17). Fakat östradiyol'den daha az biyolojik etkisi olan östron da önemli miktarda üretilir (17). Östron çoğunlukla, adrenal korteks ve ovarium teka hücrelerinden salgılanan androjenlerin periferik dokulardaki dönüşümlerinden kaynaklanır. Östriyol zayıf bir östrojen'dir ve özellikle karaciğerde, östradiyol ve östron'un oksidasyon ürünü olarak ortaya çıkar (16).

β -östradiyol'ün östrojenik kuvveti östron'a göre 12 kat, östriyol'e göre ise 80 kat daha fazladır. Bu göreceli üstünlük, β -östradiyol'ün östrojenik etkisinin diğer iki hormona oranla kat kat yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle β -östradiyol'ün en önemli östrojen olduğu, buna karşın östron'un östrojenik etkisinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu söylenebilir (16).

Karaciğer östrojenler'i, glukuronidler ve sülfatlar halinde bağlar. Bağlı ürünlerin 1/5'i safra ile geri kalanın çoğu ise idrarla atılır (1, 16, 17). Bunun yanında, karaciğer güçlü etkili östrojenler, östradiyol ve östron'u tümüyle etkisiz östrojen olan östriyol'e dönüştürür. Bu nedenle, karaciğer fonksiyonlarının zayıflaması halinde vücutta östrojen aktivitesi artarak bazen hiperöstrinizm'e yol açar (16).

Progestinler:

Progestinler içinde en önemli olanı progesteron'dur. Ancak küçük miktarlarda bulunan bir başka progestin, 17- α -hidroksiprogesteron'dur. Bu hormon progesteron ile birlikte salgılanır ve onunla aynı etkiye sahiptir. Bu nedenle pratik olarak, progesteron tek önemli progestin olarak kabul edilmektedir (16).

Progestinler uterus'u gebeliğe ve meme bezlerini de laktasyona hazırlar (16). Progesteron'un en önemli fonksiyonu kadın cinsel siklusunun ikinci yarısında endometrium'da sekresyonla ilgili değişimleri başlatarak uterus'u döllenmiş yumurtanın implantasyonuna hazırlamaktır (16, 17). Progesteron'un endometrium üzerindeki bu etkisine ek olarak, uterus kontraksiyonlarının şiddetini ve frekansını azaltıcı etkiye sahiptir. Bu şekilde implante ovumun atılması engellenir (16).

Progesteron sentezi, menstrual siklusun luteal fazında ve gebeliğin 6-8. haftasına kadar corpus luteum'da, gebeliğin 6-8. haftasından sonraki dönemde ise tamamen plasentada gerçekleşmektedir (17).

Progesteron hormonu, salgılandıktan birkaç dakika sonra tümüyle, progesteron etkisi olmayan diğer steroidlere yıkılır (16). Aktif olarak karaciğer tarafından yıkıma uğratılmaktadır (1, 16, 17). Progesteron karaciğerde iki indirgenme reaksiyonuyla önce pregnanedion'a ve daha sonra ise pregnanediol'e yıkılmaktadır (17). Pregnanediol, büyük oranda glukuronik asitle ve çok düşük oranda da sülfat grupları ile konjuge edilerek suda kolay çözünen bir forma dönüştürülmekte ve idrarla vücut dışına atılmaktadır (1, 17).

2.3.2. KADINLARDA MENSTRUAL SIKLUS

Hipofizin ön lobunun uyarısı altında ovarium'lardan salgılanan hormonların (östrojen ve progesteron) etkisi ile endometrium'da döngüsel değişiklikler meydana gelir. Buna menstrual siklus denir (13). Menstrual siklus süresi değişebilir, ancak ortalama süre 28 gündür (13, 15, 17).

Menstrual siklus ekseriya 12-15 yaşları arasında başlar, 45-50 yaşa kadar devam eder. Menstrual siklus, ovum üretimi için ovarium'daki değişimlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve dişinin sadece menstrual sıklusa sahip olduğu yıllar esnasında döllenebileceğini gösterir (11, 13). Bu seksüel aktivitenin menapozla sonlanması anlamında değildir, sadece fertilitenin bitmesidir (14).

Pratik olarak menstrual siklusun başlangıcı menstrual kanamanın görüldüğü günler olarak bilinir. Menstrual akıntı kan damarlarından gelen kanın dejenere endometrium'la karışımından ibarettir (14).

Menstrual siklus proliferatif dönem, sekretuar dönem, iskemik dönem ve menstrual dönem olmak üzere dört dönemde incelenir (11, 15).

Proliferatif (folliküler) Dönem: Menstrual kanamanın 5. gününden itibaren başlar ve 15. veya 16. güne kadar devam eder. Uterus mukozası ve uterus bezleri FSH etkisi ile kalınlaşır (18) ancak salgı yapmaz (1, 18). Proliferasyon fazının sonunda, endometrium 2-3 mm kalınlığa ulaşır (13). Mukozayı besleyen kan damarları genişler (18).

Sekretuar (Luteal) Dönem: Menstrual siklusun 15.-16. günlerinde başlar ve bir sonraki menstrual sıklusa kadar devam eder (18). Bu dönem corpus luteum tarafından salgılanan progesteron hormonunun etkisi altındadır (11, 18). Bezlerde hipertrofiye ve stromada ödeme bağlı olarak endometrium 5-6 mm kalınlığa ulaşır. Bezlerden glikoprotein yapıda salgı lumene verilir. İmplantasyon meydana gelmeden önce bu madde embriyonik beslenme için büyük bir kaynak oluşturur (11).

Spiral arterlerin uzayıışı ve kıvrılması devam ederek endometrium'un yüzeyel kısmı içine uzanır. Embriyonun uterus'a implante olması neticesinde stroma hücreleri de bez hücrelerine benzer şekilde genişleyerek, glikojenden zengin desidua hücrelerine dönüşürler. Desidua hücreleri implantasyon bölgesinin altında yoğunlaşarak maternal plasentanın önemli bir bölümü olan Desidua Bazalis'i oluştururlar. Bu hücrelerin embriyonun beslenmesi için uygun ortam oluşturdukları ve gebeliğin sonunda plasentanın uterus duvarından kolay ayrılmasını sağladıkları düşünülmektedir (11).

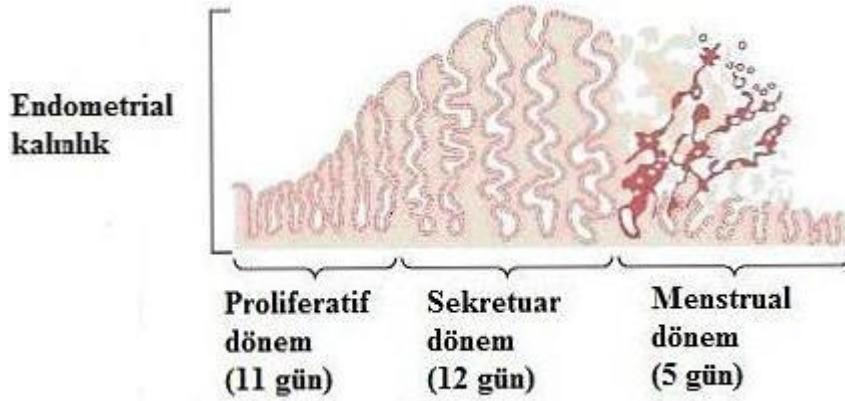
Sekretuar dönemin sonlarında endometrium'da üç farklı bölge izlenebilir;

- 1) Kompakt tabaka: Hafif ödemli olup yüzeye yakın olan ince bölümdür. Bezlerin düz boyun kısımlarını içerir.
- 2) Spongiyöz tabaka: Yoğun şekilde ödemli olan lamina propria'nın bağ dokusu ile sarılı kıvrımlı bezler içerir. Bu tabaka kompakt tabaka ile birlikte fonksiyonel tabaka adını alır. Fonksiyonel tabaka menstruasyon sırasında atılan bölümdür.
- 3) Bazal tabaka: Bu bölüm ince bir tabaka olup bezlerin alt kısmını içerir. Menstruasyon ile atılmayan, siklik değişime en az uğrayan ve doğurucu tabakadır (11).

İskemik (premenstrual) Dönem: Fertilizasyon gerçekleşmez ise corpus luteum, hormon üretmeye 10 gün devam eder. Menstruasyondan hemen önceki kısa süreli olan bu dönem progesteron seviyesinde düşmeye bağlı olarak gerçekleşir. Spiral arterlerde ani büzüşmeye bağlı olarak fonksiyonel tabakada iskemi gelişir. Endometrium'da nekroz başlar ve kısmi olarak dökülür. Yoğunlaşan stromada lökosit infiltrasyonu görülür (11, 12, 15).

Gebelik olmuşsa, endometrium'un lamina propria'sındaki stromal hücreler büyür ve artan progesteron düzeyine yanıt olarak lipid ve glikojen depolar (15).

Menstrual Dönem: İki gün içinde uzun süreli arteriyel kontraksiyonlar sonucunda yüzey epitelinde dökülme ve arter duvarında yırtılma başlar. Fonksiyonel tabaka nekroza uğrayıp dökülür. Saatler sonra kıvrımlı arterler genişler. Yırtılan damarlar sonucu ortaya çıkan arteriyel ve venöz kan, nekrotik endometrium dokusu, bez epitelinin ve stromanın hücreleri dışarı atılır. Dökülen miktar farklı dönemler içinde farklı kadınlarda hatta aynı kadında bile değişebilir. Dökülen fonksiyonel tabakanın altında kalan bazal tabaka, menstruasyonun bitmesinden hemen sonra gelişerek endometrium'u yeniler. Böylece siklus tekrarlanır (11-15, 17) (Şekil 2.6.).



Şekil 2.6. Menstrual siklus (Guyten&Hall Tıbbi Fizyoloji'den modifiye edilmiştir).

2.3.3. SIÇANLARDA MENSTRUAL SIKLUS

Tablo 2.1. Siçanlarda menstrual siklus

	SEKSÜEL SIKLUS	PROÖSTRUS	ÖSTRUS	META ÖSTRUS	DİÖSTRUS
SÜRE	4-5 GÜN	12 SAAT	12 SAAT	20 SAAT	57 SAAT

- Puberte** : 40.-60. günler (Ağırlığı 200-275 gr)
Gebelik Süresi : 20-22 gün
Yavru Sayısı : Ortalama 9 (1-20)
Doğum Ağırlığı : Ortalama 5-6 gr

2.4. ENDOMETRİYOZİS

2.4.1. Genel Bilgiler

Endometriyozis dismenore, disparoni, pelvik ağrı ve infertilite gibi sosyal, cinsel ve üretgenlik açısından olumsuz sonuçlara neden olabilen önemli bir jinekolojik hastalıktır. Amerika Birleşik Devletlerinde jinekolojik kökenli hastaneye yatma nedenleri arasında üçüncü sırada yer almaktadır (19).

Endometriyozis ilk kez 1860 yılında Rokitansky tarafından tanımlanmıştır. Bu hastalık, endometriyal stroma ve bez yapılarının cavitas uteri dışında bulunması ile karakterize jinekolojik bir patolojidir. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %10-20'sinde, infertilite problemi olan kadınların ise yaklaşık %40-50'sinde bulunduğu gösterilmiştir (20). Diğer taraftan inatçı dismenore ve pelvik ağrısı olan adölesanların da %50'sinin endometriyozisi olduğu belirtilmektedir (21). Asemptomatik endometriyozis sıklığı ise tubal ligasyon uygulanan kadınlarda ortalama olarak %4 oranında bulunmuştur (19). Endometriyozisin siyahlarda beyazlara oranla daha az izlendiği, en yüksek oranda ise Asyalı'larda görüldüğü belirtilmektedir (22).

Hastanın yaşı endometriyozis riskinin belirlenmesinde önemlidir. Endometriyozis östrojen'e bağlı, ortalama 25-59 yaşlarında ortaya çıkan bir hastalıktır (23, 24). Erken adölesan dönemde, özellikle servikal atrezi, obstrüktif rüdimanter horn gibi parsiyel veya komplet obstrüktif müllerian anomalisi olanlarda ciddi retrograd menstrüel kanamaya bağlı olarak görülebilmektedir (24-27). Menopoz sonrası semptomatik endometriyozis nadir görülür ve bu yaş grubunda hormon replasman tedavisi (HRT) alanlarda görülme ihtimali daha fazladır (24, 28). Adet kanamasının miktarı ve süresi de endometriyozis için risk faktörleri arasındadır. Kısa menstrüel periodu olan (27 günden az), kanaması 7 günden uzun süren ve menstrüel kanama öncesi lekelenme tarzı kanama şikayeti olan kadınlarda daha sık görülmektedir (24, 29).

2.4.2. ENDOMETRİYOZİSİN HİSTOGENEZİ İLE İLGİLİ TEORİLER

Endometriyozisin histogenezinden sorumlu 7 adet teori öne sürülmektedir.

2.4.2.1. Retrograd Menstruasyon Teorisi

Endometriyozis patogenezini açıklamaya yönelik birçok teori öne sürülmüştür. İmplantasyon teorisi ya da Sampson Teorisi olarak da bilinen retrograd menstruasyon teorisi hastalığın patogenezini aydınlatmada halen geçerliliği en fazla olan teoridir. Bu teoriye göre adet kanının tuba uterina'lar aracılığı ile karın boşluğuna ters yönde akması ve karın içerisinde endometrial dokuların yerleşmesidir. Bu teori tuba uterina'lar yoluyla retrograd menstruasyonun varlığı, reflüye uğrayan endometrial hücrelerin canlı olması ve bu hücrelerin peritona yapışabilme ve

ardından invazyon, implantasyon ve proliferasyon süreçlerini gerçekleştirebiliyor olmaları gibi varsayımlara da dayandırılmıştır (30, 31).

Endometriyotik implantların pelvisle ilgili anatomik bölgelerde, sıklık sırasına göre overler (%54.9), posterior lig. latum uteri (%35.2), anterior excavatio rectouterina (%34.8), posterior excavatio rectouterina (%34) ve lig. sacrouterina'larda (%28) bulunmaktadır (24).

2.4.2.2. Çöломik Metaplazi Teorisi

Çöломik metaplazi teorisi ise yirminci yüzyıl başlarında Meyer adlı araştırmacı tarafından ortaya çıkarılmıştır. Bu teori, pelvik peritonu örten hücrelerin metaplazisi sonucu endometriyozisin meydana geldiğini ileri sürmektedir (endometriyum, periton ve over yüzey epitelinin kaynağı olan çöломik epitelin metaplazi gösterip bu dokularda endometriyotik lezyonları oluşturacağını açıklamıştır). Bu teoriye göre, enfeksiyöz, hormonal veya diğer tetikleyici stimuluslar endometriyozisle sonuçlanacak metaplazi sürecini başlatabilmektedir. Embriyolojik çalışmalar pelvik periton, ovarium'un germinal epiteli ve müllerian kanalların çöломik duvar epitelinden meydana geldiklerini göstermiştir. Bu tip transformasyonun ovarium yüzeyindeki endometriyozisi meydana getirebileceği belirtilmektedir (24).

2.4.2.3. Vasküler ve Lenfatik Yayılım Teorisi

Vasküler yayılım teorisi Sampson tarafından ortaya atılmıştır. Lenfatik yayılım teorisi ise 1924 yılında Halban tarafından öne sürülmüştür. Bu teoriye göre endometrial hücreler ekstrauterin bölgelere kan damarları ve lenfatik sistem yoluyla veya kontaminasyonla (abdominal insizyonda veya epizyotomi skarında) yayılmaktadır (32).

2.4.2.4. Otoimmün Teori

Demovski (1987) ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Bu teoriye göre endometriyozisli hastalarda bozulmuş immun yanıt sonucu periton boşluğuna geçen hücreler temizlenememektedir. Hastalık pelvik kaviteden kaynaklanan canlı endometrial hücrelerin azalmış immünolojik klirensi (klirens: belirli bir organın belirli bir maddeyi kandan uzaklaştırma yeteneği) sonucu gelişebilmektedir (32).

2.4.2.5. Herediter Faktör

Endometriyozisli kadınların birinci derece akrabalarında endometriyozis görülme olasılığı 7 kat daha fazlayken, monozigot ikizlerde dizigotlara oranla daha fazla sıklıkla görülmektedir (33, 34).

2.4.2.6. Çevresel Faktörler

Son yıllarda özellikle tetraklorobenzodioksinler gibi çevresel toksinlere maruziyetin endometriozis patogenezinde katkıda bulunan faktörlerden biri olduğu ileri sürülmektedir (35). Çevresel faktörler ile insandaki endometriozis arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıdaki çalışmada ise endometriozis ile poliklorinatlı bifenillere maruziyet arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (24, 36).

2.4.2.7. Endokrin Faktörler

Östrojen endometriozis için esansiyeldir. Hastalığın daha çok reproduktif yaşlardaki kadınları etkilemesi, semptomların menopoza birlikte gerilemesi, östrojen replasman tedavisi başlanan bazı postmenopozal hastalarda semptomların yeniden ortaya çıkışı, endometriozisin östrojen'den kaynaklanan bir hastalık olduğunu göstermektedir (24, 31).

2.4.3. SEMPTOM VE BULGULAR

2.4.3.1. Pelvik Endometriozis

Endometriozis pelviste sıklıkla overler ve peritonla kaplı excavatio rectouterina ve lig. sacrouterina'da bulunmaktadır. Genital sistem endometriozisinin en sık semptomları dismenore (ağrılı menstruasyon), disparoni (ağrılı birleşme), kronik pelvik ağrı ve infertilitedir (24, 31, 37, 38).

Endometrioziste dismenore en sık başvuru nedenidir. Dismenore, menstruel kanama boyunca ve sonrasında devam eder. Alt abdominal ve derin pelvis ağrısı şeklindedir. Bilateral olup bel ve uyluk bölgesine yayılır tarzda hissedilir. Künt bir ağrı şeklinde tarif edilir. Rektal basınç, mide bulantısı ve diyare epizodları ile ilişkili olabilir. İntermenstruel ağrı olabileceği gibi ağır vakalarda ağrı tüm menstruel siklus boyunca bulunabilir.

Genel popülasyonda yapılan randomize bir çalışmada, kadınların %60'ından fazlası hayatlarının bir dönemi disparoni şikayeti olduğunu ifade ederken, %33'ü kalıcı rahatsızlıktan söz etmektedir. Endometriozisteki disparoni şikayeti adetten hemen önce daha sık ve özellikle rektovajinal septum ve rektovajinal endometrioziste daha sıklıkla görülmektedir (24).

2.4.3.2. Ekstrapelvik Endometriyozis

Ekstrapelvik endometriyozis, pelvis dışında bulunan endometriyotik lezyonlar olarak tanımlanır.

En sık gastrointestinal sistem (GIS) tutulumu görülür, sıklıkla da colon sigmoideum, colon descendens ve rektumda görülmektedir. Bu lezyonlar intestinal obstrüksiyon şeklinde karşımıza çıkabileceği gibi ağrı, distansiyon, diyare, konstipasyon ve rektal kanamaya da neden olabilir (24, 39).

Anterior excavatio rectouterina ve mesane üstü endometriyozis tutulumunun sık görüldüğü periton alanlarıdır. Bu bölgelerdeki lezyonlar disüri (idrar yapma güçlüğü, ağrılı idrar yapma), urgency (acil idrara çıkma isteği), sık idrara çıkma, suprapubik ağrı ve disparoni şikayetine neden olabilir. Mesane duvarına invazyonda hematüri görülebilir. Üreter tutulumu genellikle tek taraflıdır. Hiç semptom vermeyeceği gibi siklik ağrı oluşturabilir, hatta obstrüksiyonla hidronefroza kadar ilerleyen kronik böbrek hastalığına neden olabilir (39, 40).

Akciğer ve göğüs duvarı endometriyozisi genellikle menstruasyonla bağlantılı pnömotoraks, hemotoraks, hemoptizi semptomları ile ortaya çıkar (40).

Periferal sinir tutulumunda kas-iskelet sistemi hastalıklarını taklit edebilir ve siklik ağrıya neden olur. Serebral endometriyozisde perimenstruel baş ağrıları ve hatta nöbetler görülebilir (24).

2.4.4. ENDOMETRİYOZİSİN TANISI

Endometriyozis, klinik bulguların değişken olmasının yanı sıra semptom ve bulgularının hastalık için tanı koydurucu değerinin yüksek olmaması nedeniyle tanısı zor koyulabilen bir hastalıktır. Öncelikle detaylı bir anamnez ve fizik muayene şarttır, sonrasında yardımcı tanı yöntemleriyle tanıya yaklaşılabılır. Fakat kesin tanı histopatolojik olarak lezyonların tespiti ile konulmaktadır (41, 42).

2.4.4.1. Fizik Muayene

Hastanın ilk başvurusunda tanı koyulması ve hastanın takibi için fizik muayene bulguları önemlidir. Hafif endometriyozis olgularında jinekolojik muayenede hiçbir bulgu elde edilemeyebilir. İdeal olarak jinekolojik muayene, hastalığın tanı ve lokalizasyon tesbitinin en kolay olduğu menstrual dönemde yapılmalıdır (24).

Hasta eğer pelvik endometriyozis dışında fokal siklik semptomlar tarif ediyorsa muayeneye ona göre göğüs ve abdominal muayene eklenerek genişletilebilir.

Pelvik muayenede dış genital organlar ve vajinal yüzey genellikle normaldir. Spekulum muayenesinde bazen forniks posterior'da endometriyozisin tipik mavi veya kırmızı lezyonları, dokunmakla kanamalı hipertrofik lezyonları bulunabilir. Sıklıkla hastalığı düşündürecek pozitif fiziksel bulgular bimanual ve rektovajinal muayene sırasında saptanır. Uterus palpasyonda fikse, retrovert veya hassas olabilir. Endometriyomalar (çikolata kisti) adneksiyel kitle şeklinde ele gelebilir. Genellikle uterus'a veya pelvik yan duvara fikse olmuş şekilde palpe edilirler. Bununla birlikte hastalık nedeniyle yapışıklık gösteren tuba uterina ve ovarium'lar, kronik endometrit vakalarında olduğu gibi palpasyonla tespit edilen kitlelere benzer bir yapıda karşımıza çıkabilirler. Hassas kitle, nodül ve fibrozisin tespiti vajen distali, excavatio rectouterina, lig. sacrouterina ve rektovajinal septum palpasyonu ile yapılabilir (42, 43).

Fizik muayenede tespit edilen hiçbir bulgu endometriyozis için spesifik ve tanı koydurucu olmadığı gibi normal bir pelvik muayene de endometriyozis tanısını ekarte ettirmez (42).

2.4.4.2. Laboratuvar Yöntemleri

Endometriyozis tanısı için yeni laboratuvar testlerinin ve görüntüleme yöntemlerinin çok geniş araştırılmasına rağmen halen kolay uygulanabilen, noninvazif bir tanı testi bulunamamıştır. Vakaların çoğunda tanı ancak laparoskopik olarak lezyonların histopatolojik incelenmesine dayanmaktadır (24).

CA-125: Endocerviks, endometrium, tuba uterina, periton, pleura ve pericardium gibi çöломik epitel ve Müller sistemi epitelinden kaynaklanan dokulardan açığa çıkan yüksek moleküler ağırlıklı glukoprotein yapısında bir hücre yüzey antijenidir (24). Genellikle sağlıklı kadınlarda geç luteal fazda salınımı artar. Bunun yanında, endometriyozisli hastaların serumunda, adet kanında ve periton sıvısında da ekspresyonu artmış olarak bulunur (44).

100 IU/ml ve üzerindeki değerler yaygın adezyon ve rüptüre endometriyoma olduğunu gösteren bir bulgudur (24). Ca-125 endometriyozis dışında akut pelvik inflamatuvar hastalık, adenomyozis, uterine leiomyom, menstruasyon, gebelik,

epitelial ovarium kanseri, pankreatit ve kronik karaciğer hastalığı gibi pek çok hastalıkta da yüksek seviyelerde bulunabilir (45, 46).

2.4.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri endometriyozisin tanısında ve hastalığın yaygınlığının belirlenmesinde nadiren yardımcı olabilir. Çünkü adezyonların ve yüzeysel peritoneal/ovarium implantlarının görüntülenmesinde yeterli bilgi verememektedir. Görüntüleme yöntemleri ile endometriyoma olabilecek adneksiyel kitleler değerlendirilebilir. Pelvik endometriyozisde en sık kullanılan tanıya yönelik görüntüleme yöntemi halen transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ve manyetik rezonans (MRI) görüntülemesidir (38, 47-50). Bunlar dışında bilgisayarlı tomografi (CT) pleura ve beyin gibi nadir görülen endometriyotik odakların tespitinde, çift kontrast baryum enema bağırsak infiltrasyonlarının tanınmasında, intravenöz pyelografi (IVP), sistoskopi ve üreteroskopi ise mesane ve üreteral tutulumdan şüphe ediliyorsa kullanılan yöntemler arasındadır (38, 50).

2.4.4.4. Tanıda Cerrahi Yöntemler

Endometriyozis kesin tanısı laparoskopik değerlendirme ile eksize edilen lezyonların histopatolojik olarak incelenmesi ile yapılır. Açıklanamayan alt abdominal ağrısı olan veya endometriyozis semptomları gösteren hastalarda kesin tanı için laparoskopik inceleme yapılmalıdır (38, 51).

Peritoneal implantların klasik görünümü mavi-siyah barut yanığı lezyonlar şeklindedir. Fakat peritoneal implantların büyük çoğunluğu pigment içermeyen, atipik, tanınması zor lezyonlar olarak genellikle kırmızı veya beyaz görülür. Kırmızı lezyonlar oldukça vaskülarize ve proliferatif özelliğe sahiptir ve endometriyozisin erken evresini gösterir. Buna karşılık beyaz lezyonlar fibröz doku içerir ve zayıf kanlanma gösterir. Metabolik olarak inaktiftirler ve muhtemelen iyileşmiş veya latent lezyonları işaret eder (32, 52-54).

2.4.5. ENDOMETRİYOZİSİN TEDAVİSİ

Günümüzde endometriyozis tedavisinde uygulanan birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Ancak hangi tedavinin hangi hastaya uygun olduğuna karar verebilmek için hastanın yaşı, semptomlarının şiddet ve süresi, fertilitate arzusu, menopozal durumu gibi birçok faktörün göz önüne alınması gerekmektedir (55, 56).

2.4.5.1. Bekleme Tedavisi

Minimal hastalığı olan kadınlar ve perimenopozal kadınlar herhangi bir medikal veya cerrahi tedavi uygulamadan takip edilmektedir (24).

2.4.5.2. Medikal Tedavi

Tıbbi tedavide amaç; reproduktif çağıdaki kadınlarda ovulasyonu baskılamak, adetleri uzun bir süre durdurmak ve hastalığı geriletmektir (57). Medikal tedavi ile hastaların %80-90'ında semptomlarda bir miktar iyileşme sağlansa da gelecekteki fertilité üzerine etkisi bilinmemektedir (38, 51).

Medikal tedavinin birçok çeşitleri vardır:

I-Oral Kontraseptif Ajanlar (OKS)

Bu ajanlar siklik olarak veya ara verilmeksizin endometrial dokuda önce desidualizasyon ve sonrasında aylarca devam eden atrofi oluşturmak amaçlı kullanılmaktadır. Hafif ağrı semptomu olan hastalarda bu tedavi ile daha az ağrılı periyodlar ve hastalığın ilerlemesinde yavaşlama sağlanabilir (55, 58, 59).

II- Progestagenler

Ağrı şikayetine karşı progestinlerin etkisi mükemmelé yakın olmaktadır ve kullanılabilir en ucuz maliyetli ajandır. %80 kadında parsiyel ve tam olarak ağrı semptomunda iyileşme sağlanmaktadır (55). Progestinler, endometriyotik doku büyümesini erken dönemde desidualizasyon ve sonrasında atrofi oluşturarak engeller (60). Bu etki endometriyumdaki östrojen reseptörleri üzerine supresif etkilerinden kaynaklanmaktadır. Hipofiz bezi gonadotropin sekresyonu ve overyan hormon üretimini engeller (51). Bunun dışında bir diğér etkisi de moleküler düzeyde ektojik endometriyumun implantasyon ve büyümesinde önemli olan metalloproteinaz ve enzimleri inhibe etmektedir (61).

III-Danazol

Amerika'da endometriyozis tedavisinde kullanımı onaylanmış ilk ilaç danazol'dur (24). Danazol endometriyal implantlar üzerine direk androjenik ve antiprogestasyonel etkiler gösterir ve endometriyozise karşı hipöstrojenik hipoprogestasyonel hormonal bir ortam oluşturmuş olur (51, 62).

IV-GnRH Analogları

GnRH analogları, hipofiz bezinde GnRH reseptörlerine bağlanır ve daha uzun süre burada kalırlar. Menopoza benzer bir durum yaratır ve hipoöstrojenik ortam sağlanarak, endometriyal atrofi ve amenore oluşturulur.

Ağrı semptomlarının iyileştirilmesinde ve endometriyotik implantların boyutlarının küçülmesinde diğer medikal tedaviler kadar etkindir. Fakat bu ilaç da diğerleri gibi gebelik oranlarını artırmamaktadır (63).

V-Add-back Tedavisi

Beyin, kemik ve diğer hormonlardan etkilenen dokuların östrojen ihtiyacı, endometriyum ve endometriyozise oranla daha azdır (64). Buradan yola çıkarak GnRH analoglarının endometriyozis dokusu üzerine olan etkileri dışındaki diğer organlara olan yan etkilerini en aza indirmek amaçlı add-back tedavi denilen düşük doz steroid hormon verilmesi hastaları pek çok yan etkiden korumaktadır. GnRH analoglarının düşük dozları ile kombine edilerek verilen östrojen, progestinler, bifosfonat, paratiroid hormon, kalsitonin kemik mineral densitesindeki kaybı minimale indirmektedir (65, 66).

Gene GnRH analoglarının neden olduğu vasomotor semptomların giderilmesinde östrojen ve progestin add-back tedavisinin yarar sağladığı gösterilmiştir (24, 65, 67).

VI-Deneysel Medikal Tedavi Ajanları

Bu ajanların çoğunun klinik kullanımı henüz onaylanmamış veya popülerite kazanmamıştır (24).

VII- Ru486 (Mifepriston)

Antiprogesteron (68-70) ve antiglukokortikoid etkiyle ovulasyon ve endometriyal bütünlüğü bozarak etki gösterir (24, 69).

VIII- Selektif Progesteron Reseptör Modulatörleri

Progesteron'un parsiyel antagonistidir. Bu agonist-antagonist etkisi endometriyal büyümeyi engellerken (71) progesteron'un diğer sistemik yan etkilerinin oluşmasını engeller. Halen çalışılmakta olan bu ajanın ağrı tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (24, 72).

IX-Selektif Östrojen Reseptör Modulatörleri

Östrojen benzeri moleküllerdir; bazı dokularda östrojen etkisi gösterirken bazı dokularda antagonist etkilidirler (60, 73).

X-GnRH Antagonistleri

GnRH agonistleri gibi, GnRH antagonistleri de GnRH analoglarıdır ve hipofiz bezinde reseptörleri azaltarak (down regülasyon), gonadotropin salgılanmasında azalma ve ovarian steroid salgılanmasında süpresyon (baskılanma, engellenme) yaparlar (38).

XI-Aromataz İnhibitörleri

Aromataz C19 androjenleri östrojenlere çeviren bir enzimdir. Normal endometrium aromataz ekspresyonu göstermese de son yıllarda yapılan çalışmalarda; endometriyozis implantlarında aromataz aktivitesinin saptanması ile endometriyozis dokularının kendi östrojenini üretebildiği gösterilmiştir (74, 75). Endometriyotik dokuların kendi östrojenlerini üreterek, implantların büyümesini sağlayan bu yolun aromataz inhibitörleri ile kırılması tedavinin temelini oluşturmaktadır. Rodent modellerinde başarılı sonuçlar alınmıştır (76).

XII-TNF α İnhibitörleri

TNF α inhibitörleri endometriyozis hastalarında ekspresyonu yüksek olan, peritoneal makrofajların toplanması ve salgı yapmasında ve endometriyozis patogeneğinde etkili olduğu düşünülen bir sitokindir (24, 77).

XIII-Anjiogenez İnhibitörleri

Endometriyozisin patogeneğinde anjiyogenetik faktörler önemlidir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) endometriyozis patogeneğinde etkili (78) ve en çok çalışılmış faktördür, erken anjiyogenezden sorumlu tutlmaktadır. Bu molekülün salgılanmasının engellenmesi endometriyozis tedavisinde önemli olabilir (38).

XIV-Matriksmetalloproteinaz İnhibitörleri

Endometriyozis patolojisinde tanımlanmış ve endometriyotik dokunun peritoneal yüzeylere ilk implantasyonu sırasında etkili proteinazlardır. Günümüzde bu proteine karşı inhibitör maddenin fareler üzerinde kullanıldığı tek çalışmada deneysel adenomyoz oluşması engellenmiştir (24, 31, 79, 80).

XV-Pentoksifilin

İmmunomodülatör bir ajandır, makrofaj ve granülositlerden salınan proteolitik enzim ve toksik oksijen radikallerinin salınmasını engelleyerek fagositozu inhibe eder. TNF α (tümör nekrozis faktör) yapımını engeller ve hem TNF α hem de interlökin-1 (IL-1) inflamatuvar aktivitesini azaltır. Endometriyozisde bozulmuş immün cevabı düzeltebileceği düşünülen bu ilaç, fertilité üzerine etkisi yapılan bir randomize kontrollü çalışmada anlamlı bulunmamıştır (81).

2.4.5.3. Cerrahi Tedavi

Endometriyozis semptomları şiddetli, dayanılmaz ve akut olduğunda, medikal tedaviye rağmen semptomların azalmadığı veya daha kötüleştiği durumlarda ve ileri derecede hastalıkta cerrahi tedavi endikedir (42, 51). Pelvik organların anatomik olarak distorsiyona uğraması, endometriyotik kist varlığı, bağırsak ve üriner sistem obstrüksiyonu gibi durumlarda medikal tedaviden önce cerrahi tedavinin düşünülmesi gerekmektedir.

Endometriyozis cerrahi tedavisinin amacı; cerrahi sırasında tespit edilen tüm endometriyotik lezyonların ve adezyonların, peritoneal lezyonların, ovarium kistlerinin, derin rektovajinal implantların eksizyonu ve koagülasyonu ile normal pelvik anatomisinin oluşturulmasıdır.

Endometriyozis için cerrahi tedavi konservatif ve definitif (tam) diye iki kısma ayrılır. Konservatif cerrahi uterus'un ve over dokusunun olabildiğince korunduğu cerrahidir (42). Definitif cerrahi ise total abdominal histerektomi, bilateral salfengooferektomi ve implant ve yapışıklıkların çıkarılması işleminden oluşmaktadır (51).

2.4.6. KULLANILAN İLAÇLAR

2.4.6.1. RECOMBINANT HUMAN FSH (R-hFSH)

FSH ve LH hipofizin ön lobundan salgılanır. Bu gonadotropinler hem erkekler hem de kadınlarda seks hormonlarının sekresyonunu ve gonadların normal fonksiyonunu stimüle ederler. Kadınlarda folikül ve ovum gelişmesini ve olgunlaşmasını uyarır, erkeklerde ise spermatogeneziste rol oynar (16).

R-hFSH klomifen tedavisine cevap vermeyen kadınlarda anovulasyona bağlı (polikistik over hastalığı dahil) infertilite tedavisinde, invitro fertilizasyon (IVF), gamet intra follipiyen transfer (GIFT) ve zigot intra follipiyen transfer (ZIFT) gibi yardımla

üreme teknolojileri için superovulasyon yapılan hastalarda multifoliküler gelişmenin uyarılmasında; LH preparatları ile birlikte ciddi LH ve FSH eksikliği olan kadınlarda foliküler gelişmenin uyarılması ile doğuştan veya edinsel hipogonadotropik hipogonadizm gösteren erkeklere spermatogenez stimülasyonu için hCG (human koryonik gonadotropini) ile birlikte endikedir (82).

Kadınlarda infertilite tedavisi için doz ve uygulama programı her hastanın ihtiyacına göre belirlenmelidir. Hasta idrarının östrojen aktivitesi ve folikülün ultrasonik incelemesi veya her ikisi ile değerlendirilir. Menstrual sikluslu hastada tedavi, menstrual siklusun ilk 7 günü içerisinde başlanmalıdır. Tedaviye 7-14 gün subkütan veya intramusküler enjeksiyonla 75-100 ünite/gün ile başlanır. Yeterli düzeyde cevap alınmazsa doz 7-14 gün aralıklarla artırılır ve tedavi sonlandırılır (17, 82).

2.4.6.2. UROFOLLITROPIN FSH (α -FSH)

Urofollitropin postmenopozal kadınların idrarından elde edilen menopozal gonadotropin içeren kuru preparattır. Anovulasyon (polikistik over sendromu dahil); IVF, GIFT ve ZIFT gibi yardımcı üreme teknikleri sırasında çoklu folikül geliştirilmesi amacıyla kontrollü over hiperstimülasyonu ile erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizme bağlı spermatogenez bozukluğunda endikedir (82).

Folikül stimüle edici aktiviteye sahipken luteinlan aktiviteden yoksundur. Urofollitropin polikistik over sendromunda (PKOS) luteinleyici hormon aktivitesi gerekmeyen hastalarda kullanılır. Bu ilaç hastanın cevabına göre subkütan veya intramusküler olarak verilir. Başlangıç olarak 75-150 ünite/gün dozunda verilir. Östrojen düzeyi veya foliküllerin ultrasonik görünümü ile tespit edilerek uygun cevap elde edildiğinde tedavi sonlandırılır. 4 haftadan sonra cevap alınmazsa urofollitropin tedavisi sonlandırılır ve tedavi diğer siklusta devam eder (17).

2.4.6.3. AROMATAZ İNHİBİTÖRÜ (LETROZOL)

Letrozol bir nonsteroidal aromataz inhibitörüdür. Sitokrom P450 enziminin alt ünitesi olan heme kompetitif olarak bağlanmak suretiyle aromataz enzimini inhibe eder; bunun sonucunda bütün dokularda östrojen biyosentezi azalır. Metastatik ve lokal ileri meme kanserli, hormon reseptörü (ER ve/veya PR) pozitif veya hormon reseptör durumu bilinmeyen, postmenopozal durumdaki kadın hastalarda ilk basamak tedavisinde endikedir. Premenopozal kadınlarda letrozol kullanılması

kontraendikedir ve infertilite için letrozol ile tedavi edilen kadınların bebeklerinde konjenital anomaliler tespit edilmiştir (17, 82).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanlarının Bakımı

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 10.08.2009 tarih ve 2009/15 nolu karar ile onay alındıktan sonra, İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde (İNÜ-DEHÜM) gerçekleştirildi. Deney hayvanlarının sayısının istatistiksel bulguları etkilemeyecek minimum sayılarda olmasına özen gösterildi ve ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen, 60 adet, 1 yaşında Sprague Dawley türü dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar araştırma süresince 19-21 °C sabit sıcaklıkta, 12 saat aydınlık (7:00- 19:00) ve 12 saat karanlık (19:00- 7:00) dönemlerin bulunduğu özel hazırlanmış, otomatik olarak klimatize edilen odalarda korundu. Kafeslerin tabanı parazitlenme riski en az olan yonga talaşı ile döşenip, kafes temizliklerinin düzenli yapılması sağlandı. Deney hayvanlarında oluşabilecek stresin deney sonuçlarını etkilemesi söz konusu olduğu için kafesler çalışma süresince mümkün olduğu kadar az gürültülü ortamlarda bekletildi.

Deney süresince sıçanlar ad libitum ile beslendi ve çeşme suyu verildi.

3.2. Deneysel Endometriyozis Oluşturma ve Tedavi Programı

Hormonal değişiklikler sebebi ile steroid sentezi, hücre adezyonu ve büyümesindeki farklılıklar endometriyozis gelişimini etkiler. Bunun için deneysel endometriyozis modeli oluşturmadan önce tüm hayvanların seksüel siklusta aynı anda östrus fazında olmaları sağlandı. Tüm hayvanların östrus fazında olmalarını sağlamak için önce 24 saat ara ile iki defa 55 mg/kg östradiol subkutan olarak verildi. Son östradiol enjeksiyonundan 20 saat sonra 7.5 mg/kg progesteron enjekte edildi. Her bir hayvanın östrus fazında olduğunu belirlemek için günlük vaginal smear yapıldı. Progesteron enjeksiyonundan 4 saat sonra davranışsal olarak östrus fazı meydana geldi. Vaginal smear ucunda pamuk bulunan çubuk ile alındı. Çubuğun pamuklu kısmı vagina içerisine yerleştirilerek saat yönünde 360° döndürüldü. Daha sonra elde edilen sürüntü lam üzerine yayıldı ve etanol ile fikse edildi. Smearlar Papanicolau methodu ile boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında bakıldı.

Bu yönteme göre seksüel siklus; proöstrus fazı (nükleusu olan epitelyal hücre), östrus fazı (nükleusu olmayan epitelyal hücre), metastrus fazı (lökosit, mukus ve çok az önemsenmeyen hücre), diöstrus fazı (eşitli epitelyal hücre, mukus ve lökosit) olarak tanımlanmaktadır. Alınan smearlara göre tüm sıçanların östrus fazında olduğu gözlemlendi.

Tüm sıçanlara Ketamin/Ksilazin (90mg/kg/10mg/kg) i.p yol ile enjekte edilerek anestezileri sağlandı. Sıçanlar, standart rat cerrahi tahtası üzerinde immobilize edildi. Üreme organlarını dışarı çıkarmak için aseptik teknik kullanılarak ventral orta hat insizyonu yapıldı. Cerrahi endometriozis modeli olarak nder elik ve ark. (83) tanımladığı yöntem ile yapıldı. Bu yönteme göre kısaca uterus'un sol hornu 2-0 Vicryl kullanılarak uterotubal bileşke ve servikal uçtan bağlandı. Bağlanan bölüm kesilerek çıkarıldı. Çıkarılan uterus segmenti steril izotonik solüsyona bırakıldı ve sonra alınarak peritoneal kavitede, büyük bir damara komşu karın duvarına ventrolateral olarak implante edildi. Orta hat abdominal insizyon catgut sütürler kullanılarak kapatıldı. Cerrahi sonrası bütün sıçanlar 21 gün boyunca herhangi bir tedavi verilmeksizin gözlendi. 21 günün sonunda 14 adet sıçan öldü. Geriye kalan 46 sıçana günlük vaginal smear yapılarak östrus fazında olup olmadıklarına bakıldı.

İkinci bir laparotomi yapılarak endometrial implantların ortalama çapları derecelendirildi. Bu derecelendirmeye göre aplar (D); Grade 1 (odak dokusu yok), Grade 2 ($D < 2$ mm), Grade 3 ($2 \text{ mm} < D < 4.5$ mm), Grade 4 ($D > 4.5$ mm). Sıçanlar kontrol grubunda 10 adet diğer gruplarda 12 adet olacak şekilde rastgele 4 gruba ayrıldı. nder elik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada (84) belirlenen dozlarda ilaç uygulaması başlatıldı (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. Süperovulasyon Sağlanmış Ratların Tedavi Protokolü

Tedavi	Dioestrus-1 Saat: 10.00-17.00	Dioestrus-2 Saat: 10.00-17.00	Dioestrus-3 Saat: 10.00-17.00
Kontrol (n:10)	% 0.9 saline	% 0.9 saline	% 0.9 saline
R-hFSH (n:12)	2.5 IU-1 IU	1 IU-0.5 IU	0.5 IU-0.5 IU
u-FSH (n:12)	2.5 IU-1 IU	1 IU-0.5 IU	0.5 IU-0.5 IU
Aromataz İnhibitörü (n:12)	2.5 IU-1 IU	1 IU-0.5 IU	0.5 IU-0.5 IU

Grup I (Kontrol grubu): Endometriyozis modeli oluşturulan ancak hiçbir tedaviye maruz bırakılmayan, 24 gün boyunca sınırsız yem ve su temin edilen toplam 10 adet sıçan.

Grup II (R-hFSH verilen grup): Endometriyozis oluşumundan sonra 3 gün boyunca i.p yol ile, 1. gün sabah saat 10.00'da 2,5 IU, akşam 17.00'de 1 IU, 2. gün sabah saat 10.00'da 1 IU, akşam 17.00'de 0,5 IU, 3. gün sabah 10.00'da 0,5 IU, akşam 17.00'de 0,5 IU R-hFSH verilen 12 adet sıçan.

Grup III (u-FSH verilen grup): Endometriyozis oluşumundan sonra 3 gün boyunca i.p yol ile, grup II'ye uygulanan aynı tedavi dozu ve aynı saat aralıkları ile u-FSH verilen 12 adet sıçan.

Grup IV (Aromataz inhibitörü verilen grup): Endometriyozis oluşumundan sonra 3 gün boyunca gavaj yolu ile grup II ve III'e uygulanan aynı tedavi dozu ve aynı saat aralıkları ile aromataz inhibitörü verilen 12 adet sıçan.

Medikal tedaviler sonrasında sıçanlara Ketamin/Ksilazin (90mg/kg/10mg/kg) anestezisi altında laparotomi yapıldı. İmplantlar eksize edildi ve sıçanlara servikal dislokasyon yöntemi ile ötenazi yapıldı.

3.3. Histolojik Uygulamalar

Mikroskopik incelemeler için alınan endometriyozis odakları tespit işlemine geçilmeden önce odak dokusuna yapışmış olan kan veya yabancı dokuların uzaklaştırılması amacıyla FTS ile kısa süre yıkandı. Endometriyozis dokusunun tespiti için % 37'lik formaldehit seyreltilerek % 10'luk formaldehit solüsyonu hazırlandı. Dokular, hangi çalışma grubuna ait olduğunu belirten etiketlerle birlikte paketlenildi. Rutin histolojik takip serilerinden geçirilerek parafine gömüldü (Tablo 3.2.).

Tablo 3.2. Histolojik takip serileri

Sıra No	Kullanılan Madde	Kimyasal Bekletilme Süresi
1	% 70 Alkol	2 saat
2	% 80 Alkol	1.5 saat
3	% 96 Alkol I	30 dakika
4	% 96 Alkol II	30 dakika
5	% 100 Alkol I	30 dakika
6	% 100 Alkol II	30 dakika
7	Alkol + Xylol	15 dakika
8	Xylol I	30 dakika
9	Xylol II	30 dakika
10	Yumuşak Parafin + Xylol	45 dakika
11	Yumuşak Parafin	1 saat
12	Y. Parafin + Sert Parafin	1.5 saat
13	Sert Parafin	3 saat

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama

Parafin bloklardan mikrotom ile alınan 5 µm kalınlığındaki kesitler elde edildi. Kesitler, poly-Llysine ile kaplı lamalar üzerine yerleştirildi. Daha sonra dokular

lamlar üzerinde immünohistokimyasal metotlar kullanılarak boyandı. İmmünohistokimyasal boyama Avidinbiotin- peroksidaz yöntemi (ABC Metodu) ile gerçekleştirildi.

Ki67 ve CD34 için kesitler; 10 mmol/l citrate buffer (pH: 6.0) içerisinde ortalama 98 °C'de 20 dakika inkübe edilirken VEGF için kesitler % 30'luk EDTA içerisinde ortalama 98 °C'de 4-4.5 dakika inkübe edildi. Bu işlemten sonra Ki67, CD34 ve VEGF boyamaları için tüm preparatlara aynı aşamalar uygulandı. 2 kez 5 dakika (2x5 dakika) fosfat tamponlu tuzlu su (PBS) ile yıkandı.

Daha sonra Super Block (Protein block) damlatılarak 10 dakika oda sıcaklığında bekletildi. 2x5 dakika PBS ile yıkandı. Ki67 için primer antikor (rabbit polyclonal) damlatılarak oda sıcaklığında 1 saat benmari içerisinde inkübasyona bırakıldı. 2x5 dakika PBS ile yıkandıktan sonra ilk sekonder antikor (biotinylated goat anti polyvalent plus) 20 dakika uygulandı. 2x5 dakika PBS ile yıkanarak ikinci sekonder antikor (Streptavidin Peroksidaz Plus) ile 20 dakika bekletildi. 2x5 dakika PBS ile yıkandı ve AEC kromojen damlatılarak 30 dakika benmaride bekletildi. Benmariden çıkarılan preparatlar 2x5 dakika PBS ile yıkanarak 1 dakika bekletilecek şekilde zıt boya Mayer's Hematoksilen uygulandı. Akarsuda maviliği gidinceye kadar yıkandıktan sonra kurumaya bırakıldı. Kuruyan preparatlar özel kapama maddesi ile kapatıldı.

İmmünohistokimyasal boyama protokolüne göre boyanan endometriyozis odakları, Olympus BX50 araştırma mikroskobu ile değerlendirildi. İmmünohistokimyasal olarak hücre stoplazmalarında gözlenen Ki67, CD34 ve VEGF boyanmalarının şiddeti 0'dan 3'e kadar değerlendirildi (Tablo 3.3.).

Tablo 3.3. İmmünohistokimyasal boyanma yoğunluğunun derecelendirilmesi

Derece	Anlamı
0	Yok
+1	Minimal
+2	Orta
+3	Çok

3.5. İstatistiksel Analiz

“SPSS 15.0 for Windows” istatistik programı ile histokimyasal parametrelerin (H.E, CD34, VEGF, Ki67) sonuçları analiz edildi. Grupların değerleri “*Kruskal-Wallis Varyans Analizi*” ile karşılaştırıldı. “*Mann-Whitney U Testi*” ise farkın hangi grup/gruplardan kaynaklandığını bulmak için uygulandı. İstatistiksel olarak bulguların anlamlı değerler ifade edebilmesi için $p < 0.05$ kriteri kullanıldı. Elde edilen veriler \pm standart hata (SH) ile birlikte aritmetik ortalama şeklinde tabloya aktarıldı.

4. BULGULAR

4.1. HİSTOLOJİK SONUÇLAR

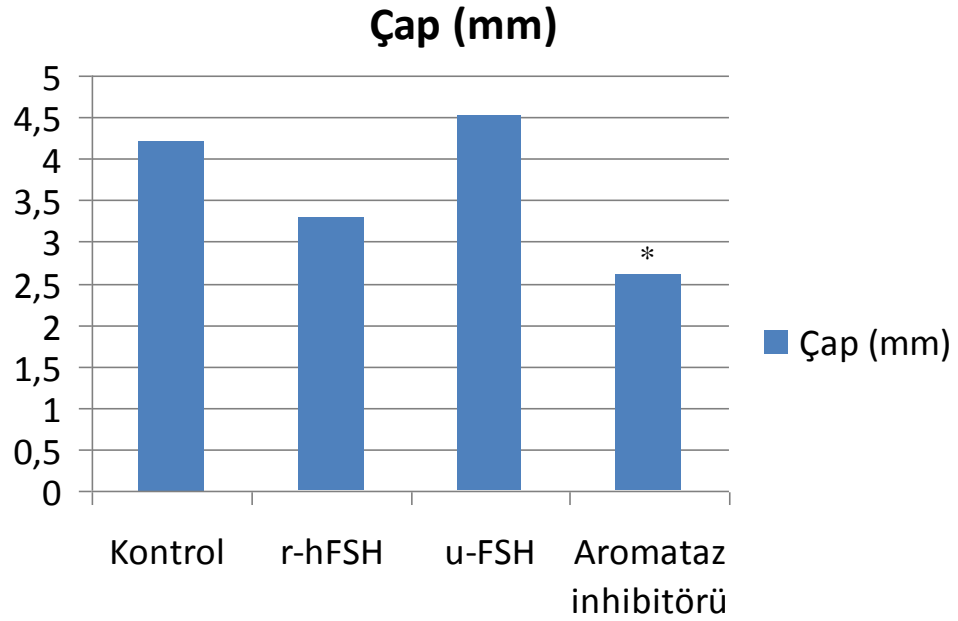
4.1.1. Işık Mikroskopik Bulgular

Gruplara ait endometriyozis doku kesitleri rutin Hematoksilen-Eosin (H.E) ile boyanarak incelendi. Bu incelemede, preparatlar eyepieces graticule alanında gözden geçirildi ve endometriyozis odaklarının çapları ile içerdikleri bez sayıları alındı (Şekil 4.1., Şekil 4.2.). Elde edilen veriler “Kruskal-Wallis Varyans Analizi” ile değerlendirildi. Bu işlemler sonucunda, u-FSH verilen grup ile aromataz inhibitörü verilen grup arasında çap açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulundu (Şekil 4.3., 4.4.). Aromataz inhibitörü verilen grupta yer alan odakların çapları azalmış olarak tespit edildi (Şekil 4.5.). Karşılaştırılan diğer gruplar arasında çap açısından istatistiksel olarak anlamlılık görülmedi (Tablo 4.1., Grafik 4.1.).

Tablo 4.1. Gruplara ait endometriyozis çap ölçümleri

GRUPLAR	ÇAP ± STANDART HATA (SH)
Kontrol	4,222 ± 0,84
R-hFSH	3,301 ± 0,506
U-FSH	4,53 ± 0,71
Aromataz İnhibitörü	2,67 ± 0,41

Değerler ortalama ± SH şeklinde verilmiştir. *p<0,05 (Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında).



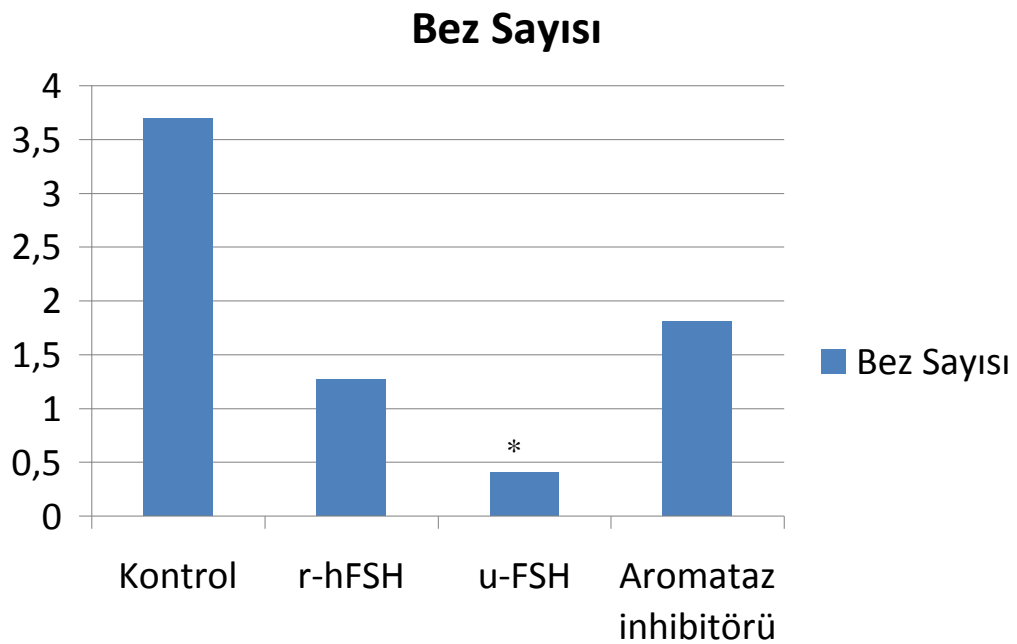
Grafik 4.1. Gruplara ait endometriyozis çap ölçümleri

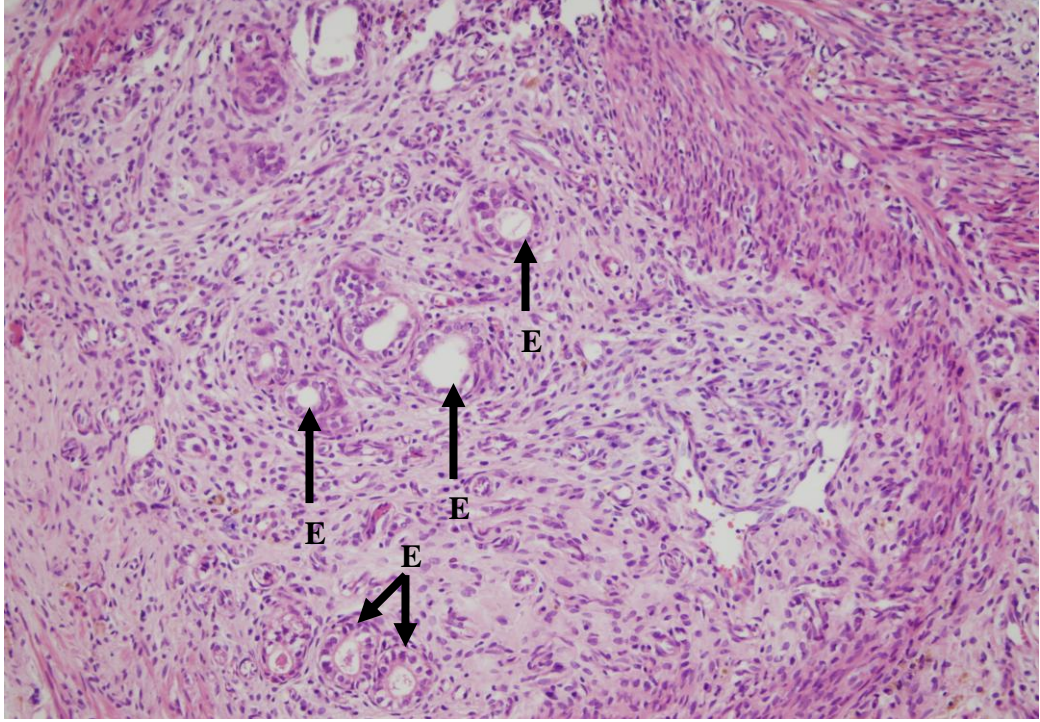
R-hFSH, u-FSH ve aromataz inhibitörü verilen gruplar kontrol grubu ile bez sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu görülmüştür. Yine gruplar arasında kıyaslama yapıldığında ise; r-hFSH verilen grup ile u-FSH verilen grup arasında bez sayısı açısından anlamlılık yoktu. R-hFSH verilen grup ile aromataz inhibitörü verilen grup arasında anlamlılık görülmüş olup r-hFSH verilen grupta bez sayısı daha azdı. U-FSH verilen grup ile aromataz inhibitörü verilen grup arasında anlamlılık tespit edilmiş olup u-FSH verilen grupta bez sayısı daha azdı (Tablo 4.2., Grafik 4.2.).

Tablo 4.2. Gruplara ait endometriyozis ait bez sayıları

GRUPLAR	BEZ SAYISI ± STANDART HATA (SH)
Kontrol	3,7 ± 1,11
R-hFSH	1,27 ± 0,68
U-FSH	0,41 ± 0,28
Aromataz İnhibitörü	1,81 ± 0,53

Değerler ortalama ± SH şeklinde verilmiştir. *p<0,05 (Diğer gruplar ile karşılaştırıldığında).

**Grafik 4.2.** Gruplara ait endometriyozis ait bez sayıları



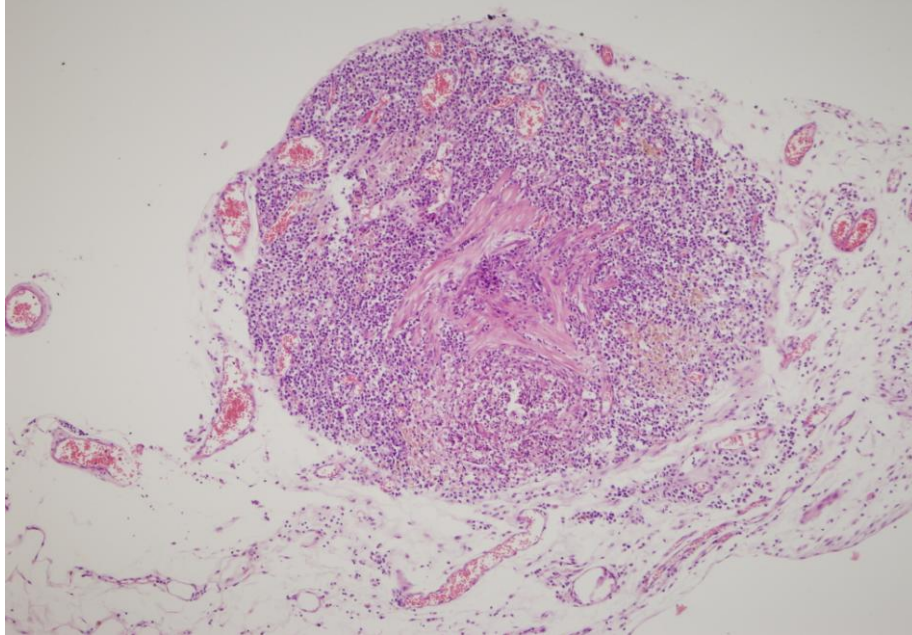
Şekil 4.1. Kontrol grubunda H.E ile boyanan endometriyozis odaklarına (E) ait histolojik yapı. X100



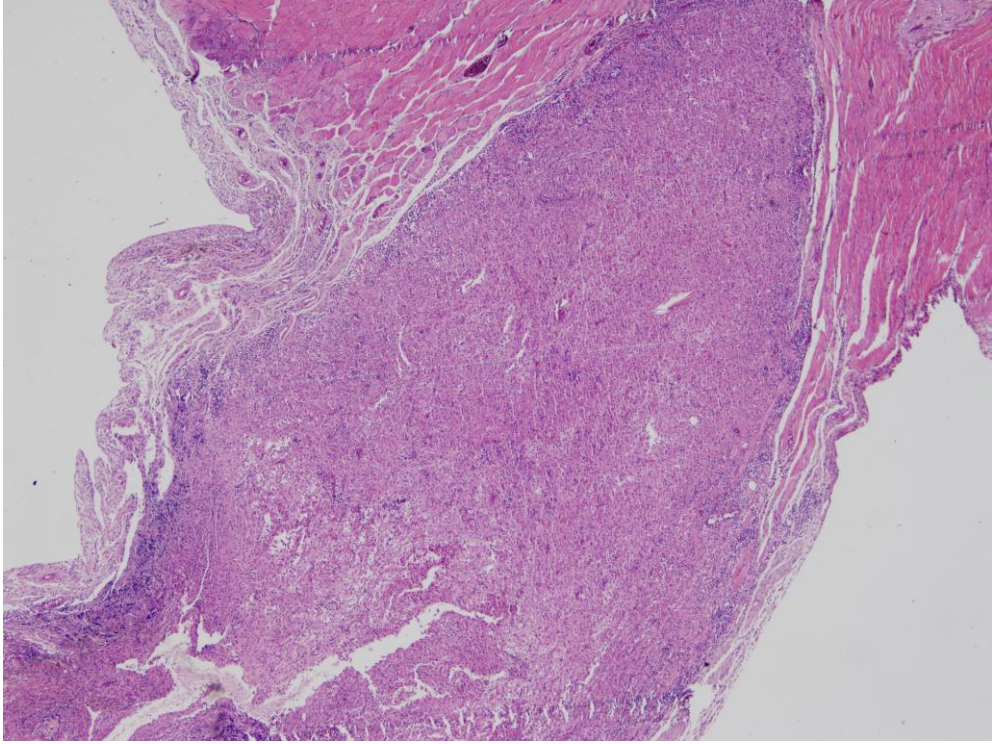
Şekil 4.2. R-hFSH verilen gruba ait H.E ile boyanan endometriyozis odakları (E) ve bez epitelinin (BE) görünümü. X200



Şekil 4.3. U-FSH verilen gruba ait H.E ile boyanan endometriyozis odakları (E). X40



Şekil 4.4. U-FSH verilen gruba ait H.E ile boyanan endometriyozis odağında bez sayısının azaldığı hatta bazı preparatlarda hiç bez yapısının olmadığı dikkati çekmekte. X200



Şekil 4.5. Aromataz inhibitörü verilen gruba ait H.E ile boyanan endometriyozis odağı. Odak içerisinde bez yapısının olmadığı görülmekte. X40

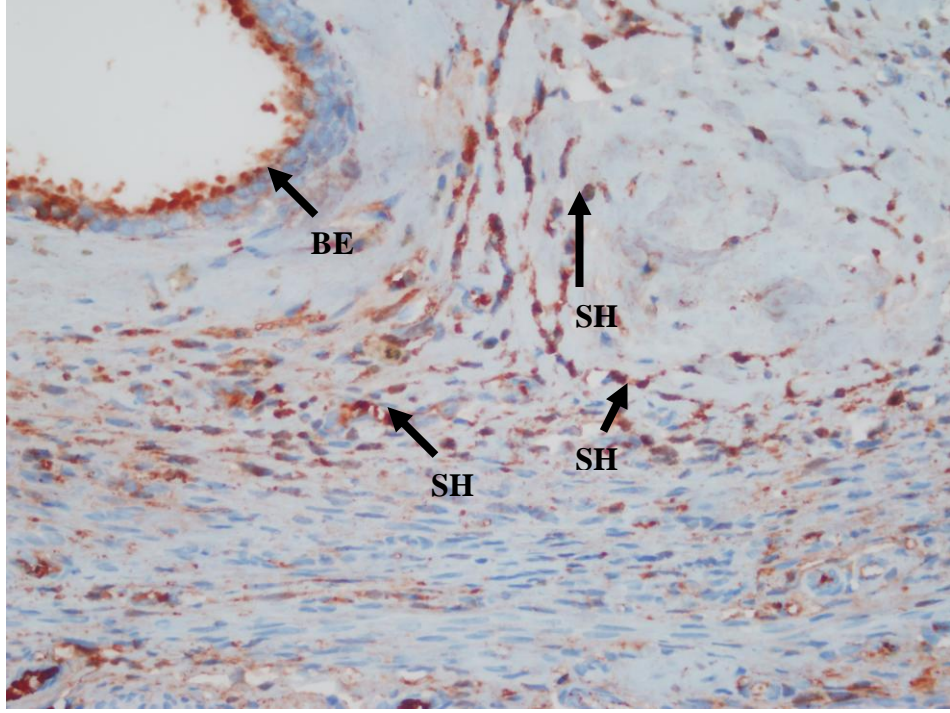
4.1.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

Araştırmamızın bu bölümünde, gruplara ait endometriyozis doku örnekleri Ki67, CD34 ve VEGF ile immünohistokimyasal olarak boyandı. Ki67 ile boyanarak bez epiteli ve stromada yer alan hücre sayıları, CD34 ile boyanarak endotel hücreleri ve VEGF ile boyanarak proliferen endotel hücreleri değerlendirildi.

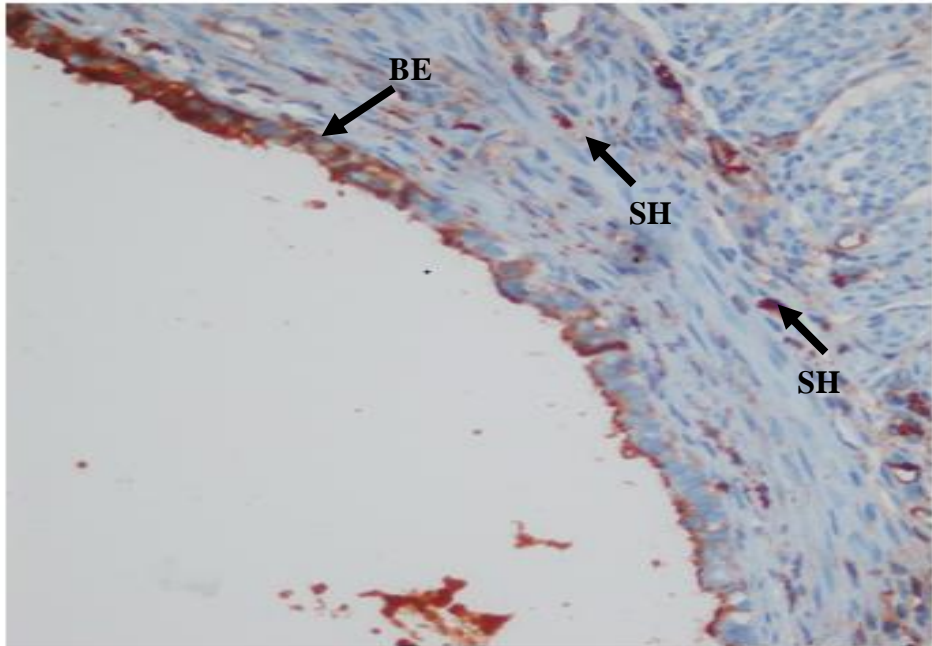
Ki67 ile boyanan gruplara ait hücre sayılarının aritmetik ortalaması alındı. Kontrol grubunda Ki67 ekspresyonu en yüksek iken (%22,8), r-hFSH verilen grupta Ki67 ekspresyonu en azdı (% 9,16) (Şekil 4.6., 7). U-FSH verilen grupta Ki67 ekspresyonu % 14,33, aromataz inhibitörü verilen grupta ise % 9,5'tu (Şekil 4.6., 8, 9).

CD34 ile boyanan kontrol grubuna ait kapillerler diğer gruplara oranla daha fazla sayıda ve lümenleri oldukça genişti (Şekil 4.10, 11, 12, 13).

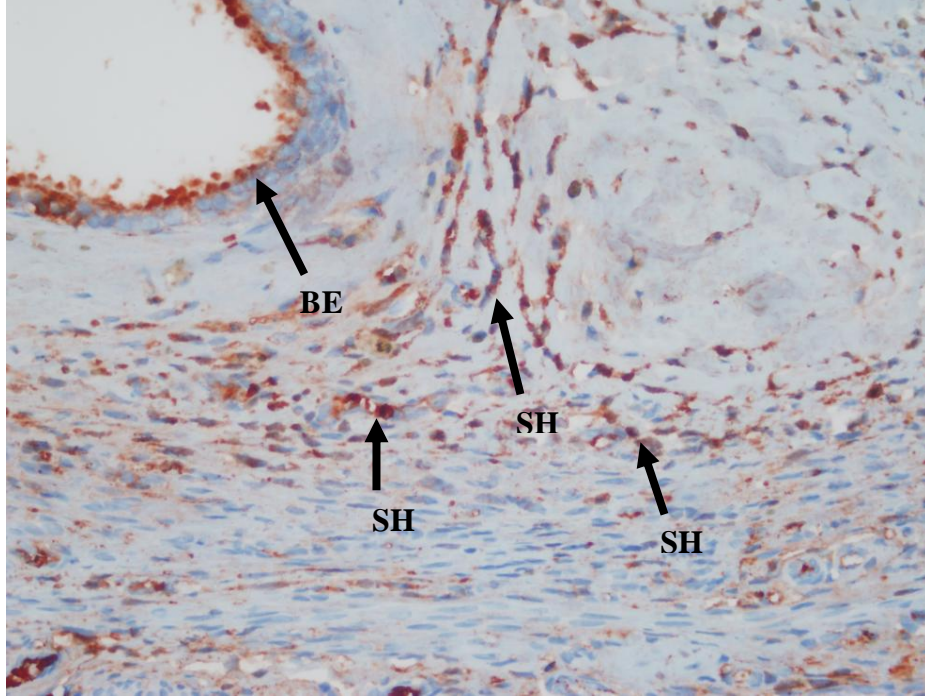
VEGF ile boyanan kontrol grubuna ait proliferen endotel hücrelerin ve kapillerlerin sayıları diğer gruplara oranla daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil 4.14, 15, 16, 17).



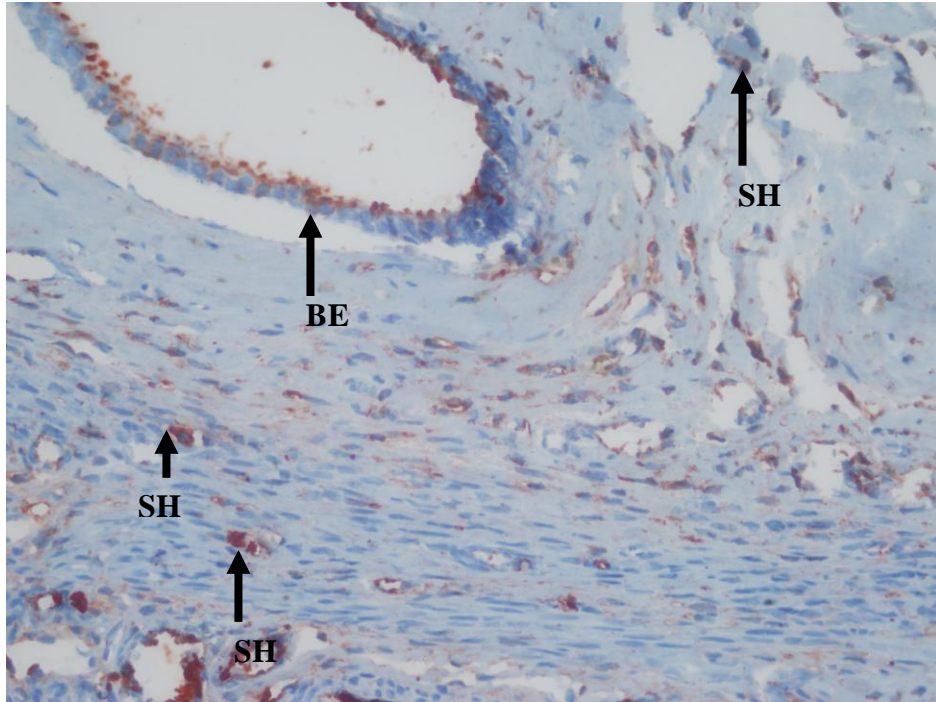
Şekil 4.6. Ki67 ile boyanan kontrol grubuna ait bez epiteli (BE) ve Ki67 pozitifliği gösteren stromal hücreler (SH). X200



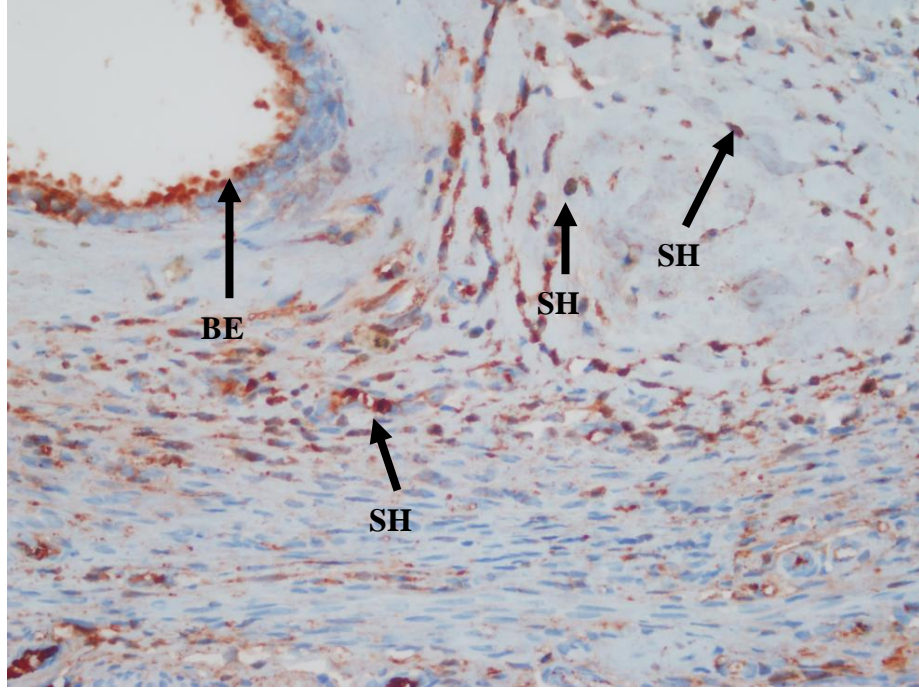
Şekil 4.7. R-hFSH verilen grupta Ki67 pozitifliğini gösteren stromal hücrelerin (SH) kontrol grubuna göre daha az sayıda olduğu dikkati çekmekte. Ki67 ile boyanan R-hFSH grubuna ait bez epiteli (BE). X200



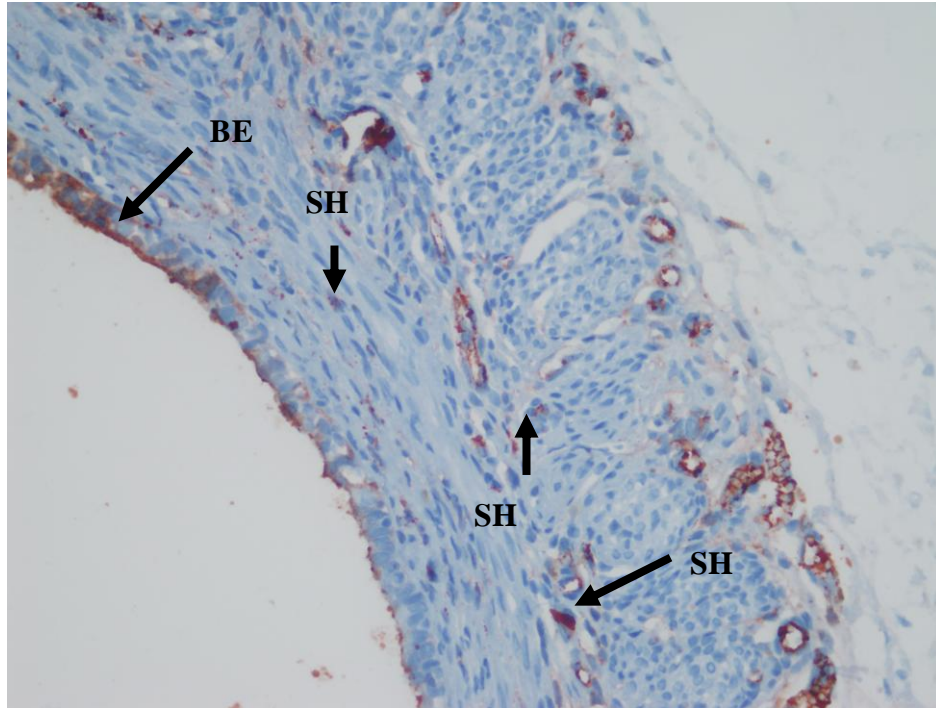
Şekil 4.6. Ki67 ile boyanan kontrol grubuna ait bez epiteli (BE) ve Ki67 pozitifliği gösteren stromal hücreler (SH). X200



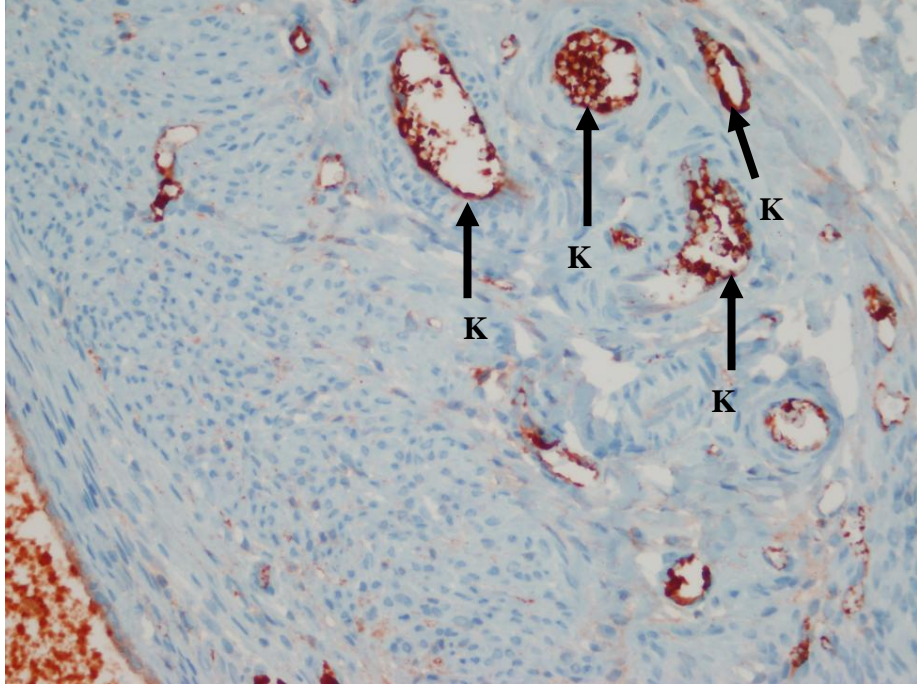
Şekil 4.8. Ki67 ile boyanan u-FSH grubuna ait bez epiteli (BE) ve kontrol grubuna göre oldukça azalan sayıda bulunan Ki67 pozitifliğini gösteren stromal hücreler (SH) görünmekte. X200



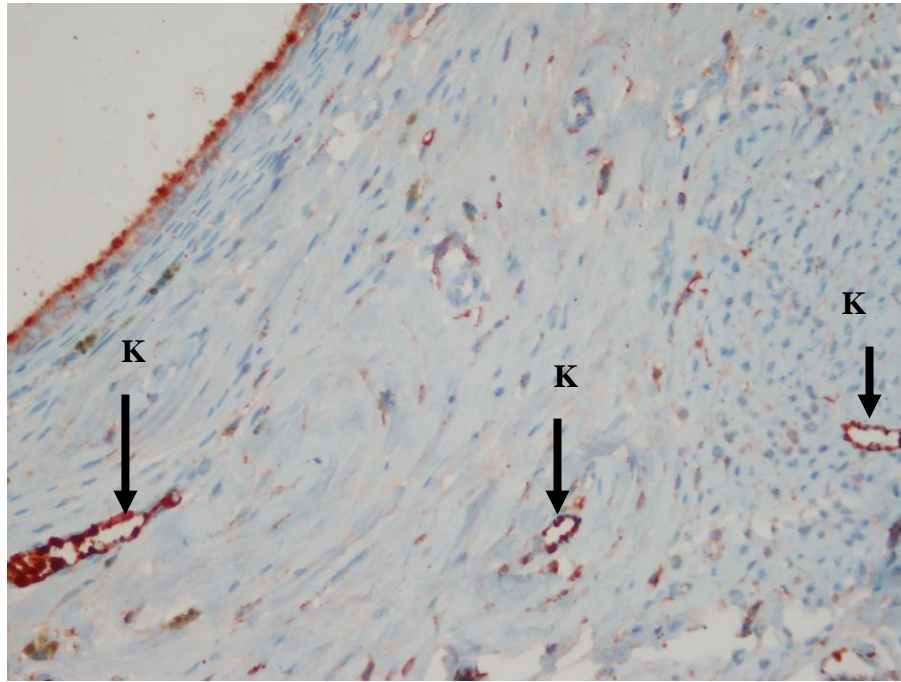
Şekil 4.6. Ki67 ile boyanan kontrol grubuna ait bez epiteli (BE) ve Ki67 pozitifliği gösteren stromal hücreler (SH). X200



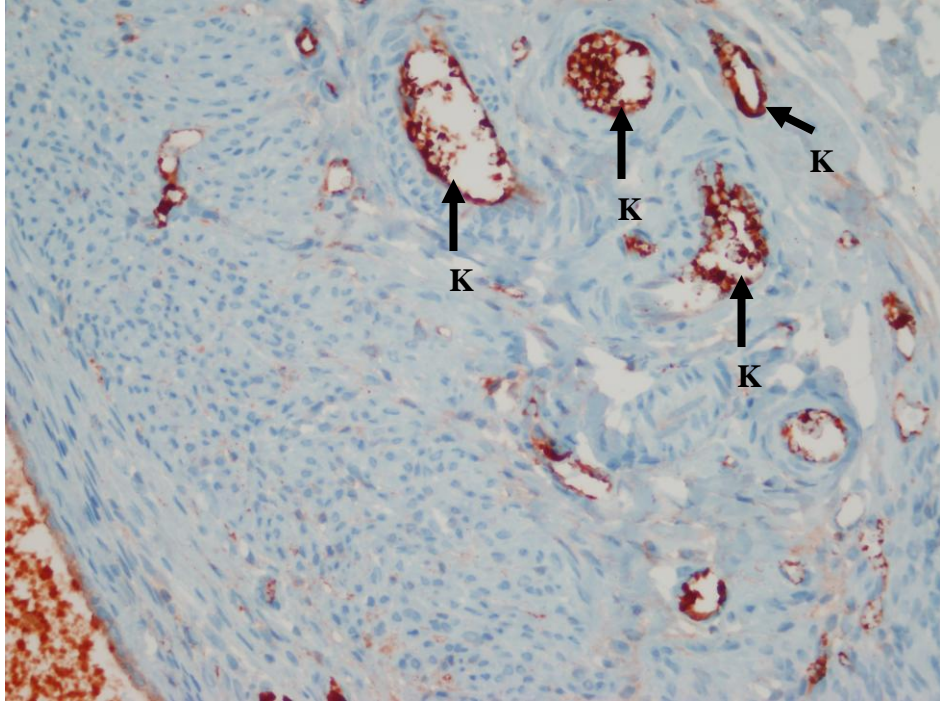
Şekil 4.9. Ki67 ile boyanan Aromataz inhibitörü verilen gruba ait bez epiteli (BE) ve Ki67 pozitifliği gösteren stromal hücreler (SH). X200



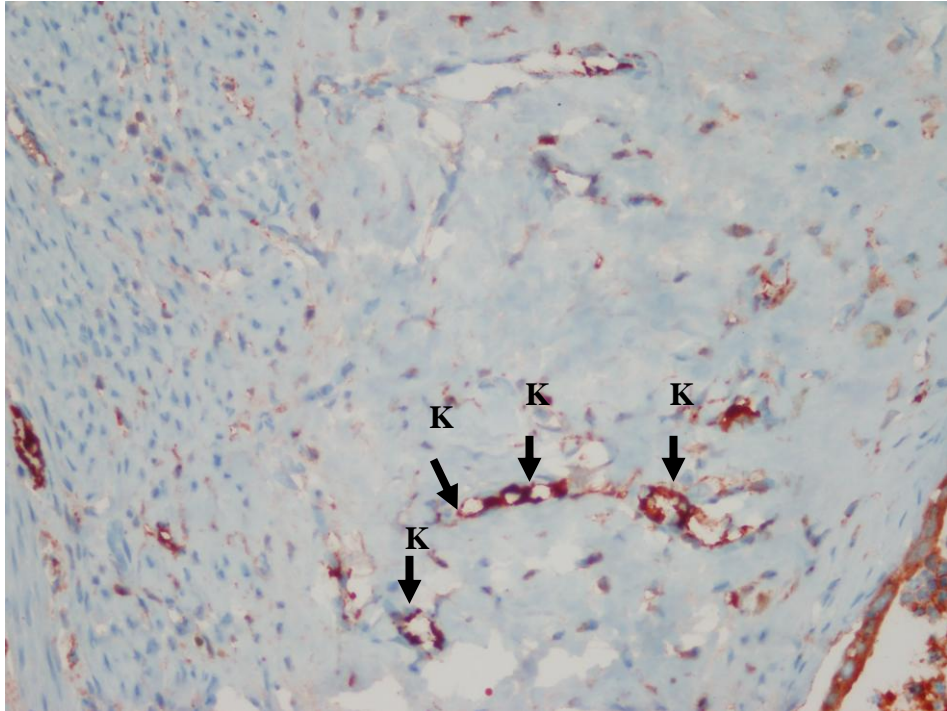
Şekil 4.10. CD34 ile boyanan kontrol grubuna ait kapillerlerin (K) sayıca fazla ve çaplarının büyük olması gözlenmektedir. X200



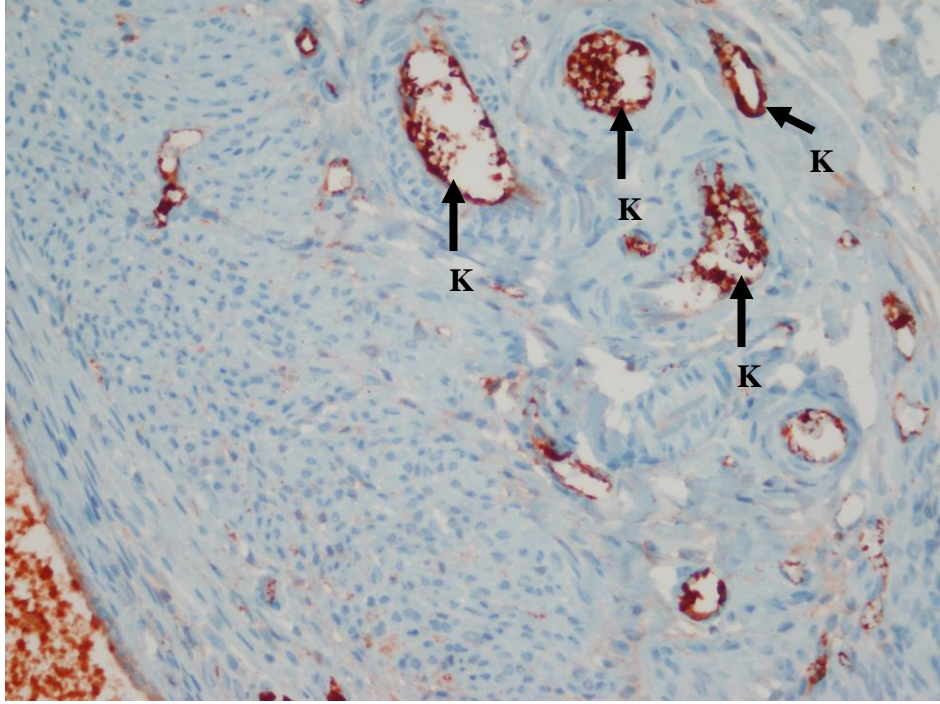
Şekil 4.11. CD34 ile boyanan R-hFSH verilen gruba ait kapillerlerin (K) sayılarının az ve lümenlerinin küçüldüğü dikkati çekmektedir. X200



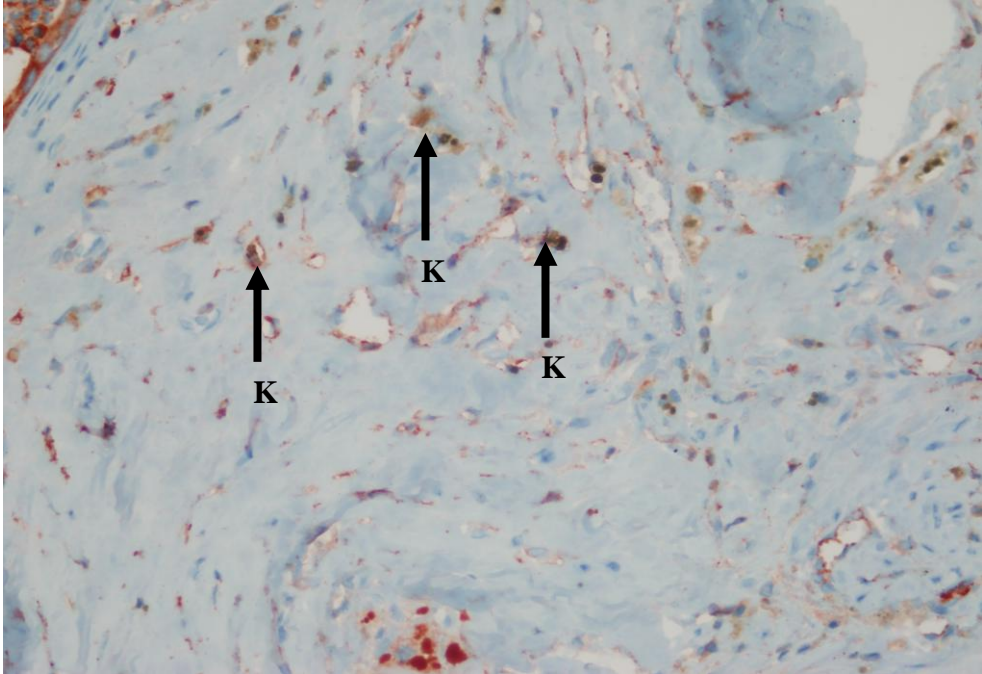
Şekil 4.10. CD34 ile boyanan kontrol grubuna ait kapillerlerin (K) sayıca fazla ve çaplarının büyük olması gözlenmekte. X200



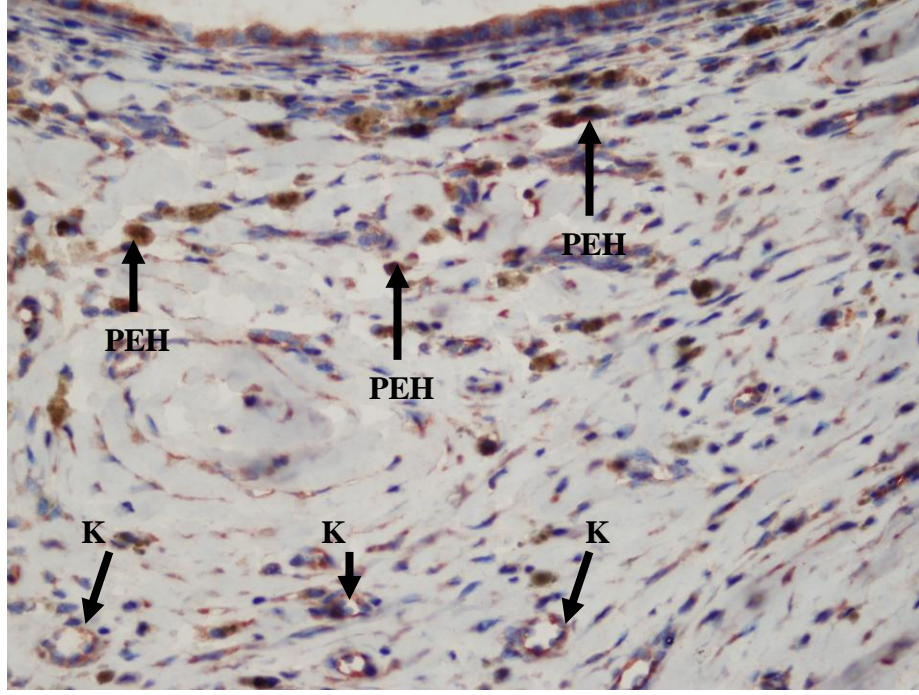
Şekil 4.12. CD34 ile boyanan u-FSH grubuna ait kapillerler (K) kontrol grubuna göre daha az sayıda ve çaplarının küçük olması görülmekte. X200



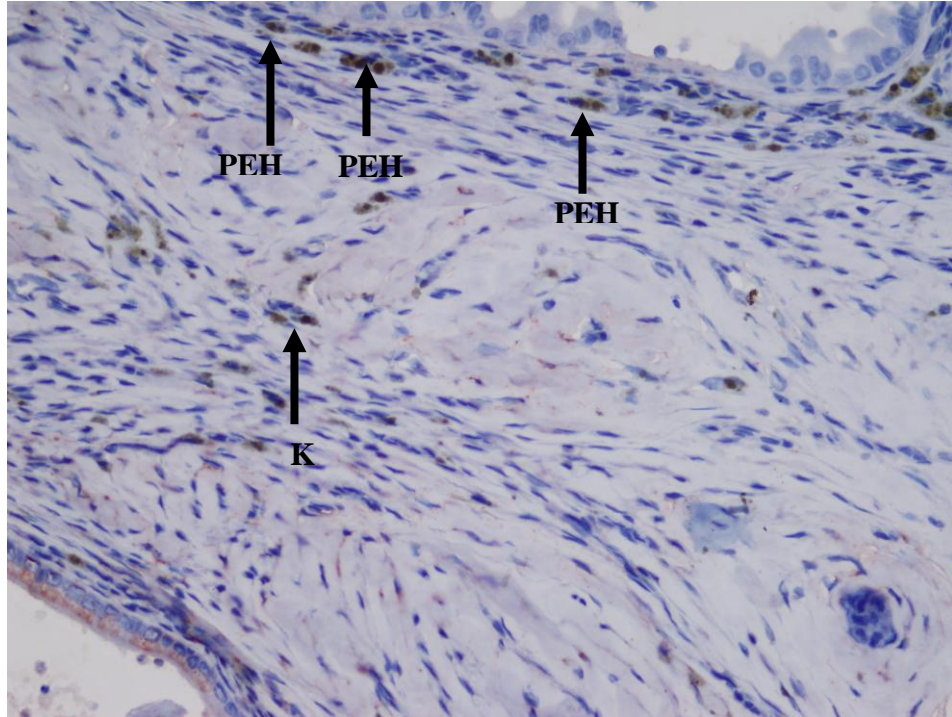
Şekil 4.10. CD34 ile boyanan kontrol grubuna ait kapillerlerin (K) sayıca fazla ve çaplarının büyük olması gözlenmekte. X200



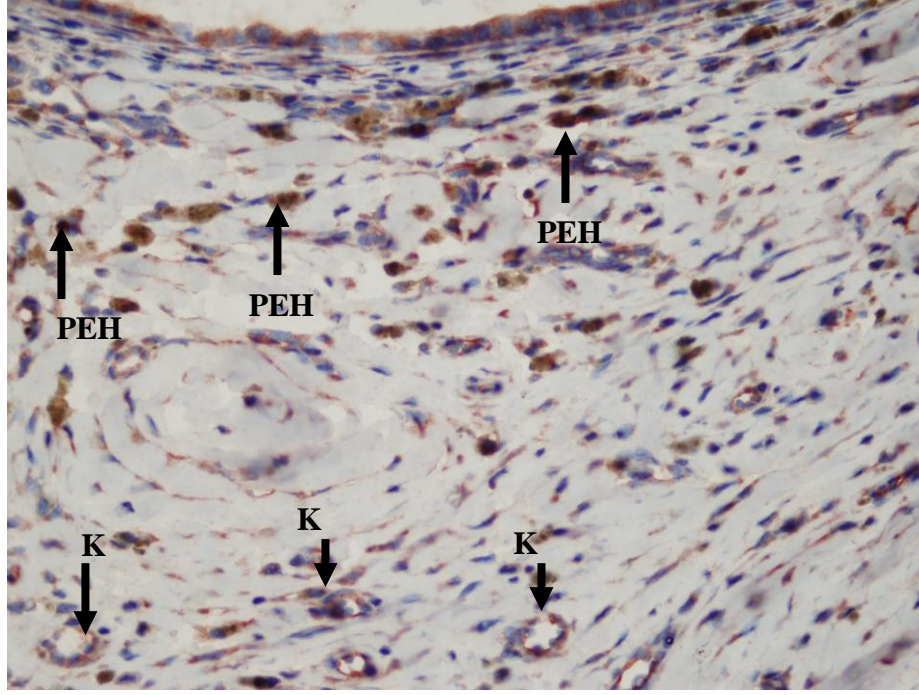
Şekil 4.13. CD34 ile boyanan Aromataz inhibitörü verilen gruba ait kapillerlerin (K) sayıca az ve çaplarının küçük olması dikkati çekmekte. X200



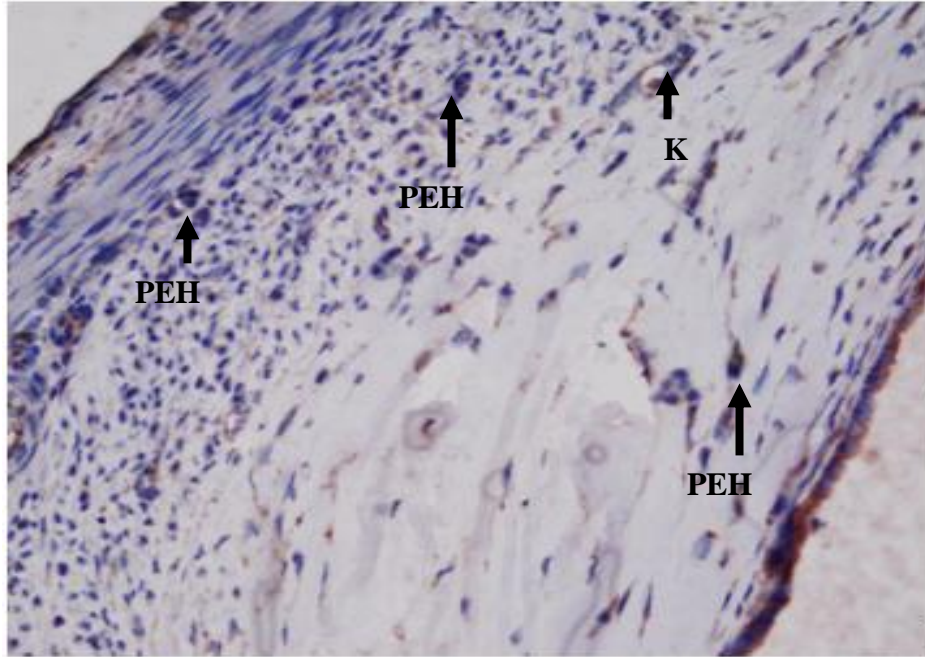
Şekil 4.14. VEGF ile boyanan kontrol grubuna ait proliferen endotel hücreler (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerler (K). X200



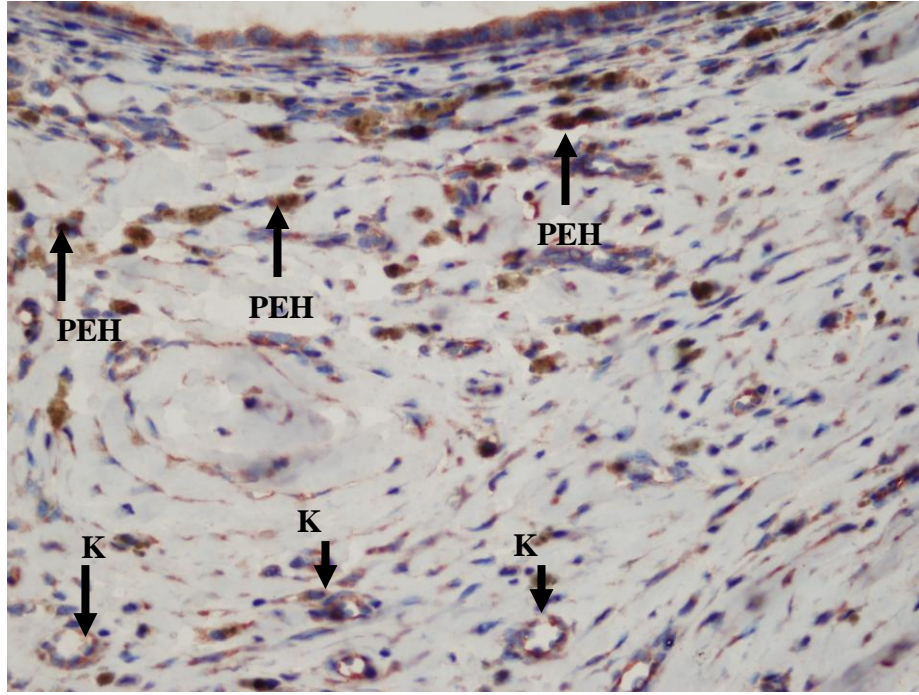
Şekil 4.15. VEGF ile boyanan R-hFSH grubunda proliferen endotel hücreler (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerlerin (K) kontrole göre daha az sayıda olduğu dikkati çekmekte. X200



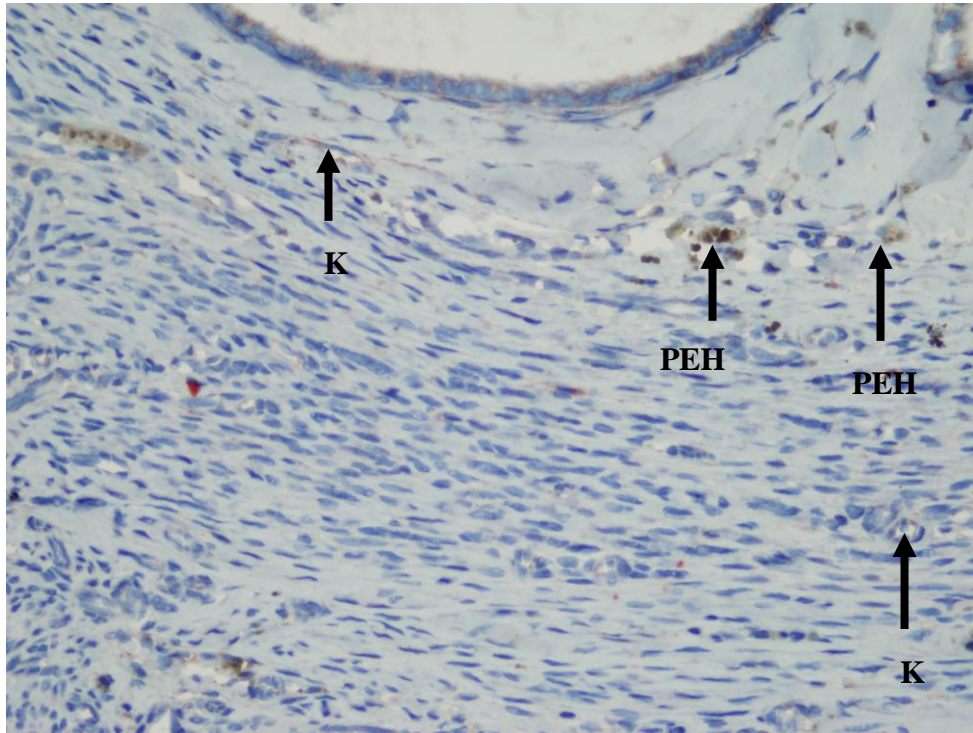
Şekil 4.14. VEGF ile boyanan kontrol grubuna ait proliferen endotel hücreler (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerler (K). X200



Şekil 4.16. VEGF ile boyanan u-FSH grubunda proliferen endotel hücrelerin (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerlerin (K) azaldığı dikkati çekmekte. X200



Şekil 4.14. VEGF ile boyanan kontrol grubuna ait proliferen endotel hücreler (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerler (K). X200



Şekil 4.17. VEGF ile boyanan Aromataz inhibitörü verilen gruba ait azalmış sayıda proliferen endotel hücreler (PEH) ve stromada mevcut olan kapillerler (K). X200

5. TARTIŞMA

Cerrahi yöntem ile endometriyozis oluşturulan bu çalışmada, infertil hastalarda süperovulasyon sağlamak amacıyla kullanılan r-hFSH, u-FSH ve aromataz inhibitörlerinin endometrial odaklar üzerine etkileri immünohistokimyasal analizler ile araştırılmıştır.

Endometriyozis, cavitas uterina dışındaki endometrial bez ve stromal dokunun varlığı ile karakterize jinekolojik bir hastalıktır (38, 43, 85). Hastanın aile ve iş yaşamını, kişisel, sosyal ve ekonomik durumunu etkileyen, tanısı ve tedavisi zor olan kompleks bir patolojidir (38). Yaygın olarak pelvis içerisinde, ovarium'ların visseral tabakalarında ve peritonda implante olur. Ayrıca daha az olarak pericardium, pleura ve beyinde de görülebilir (85). Hastalığın kesin olarak tanısı laparoskopi ve laparotomi gibi invaziv girişimler ile konulmaktadır. Endometriyozis ile ilişkili infertilite tedavisinde genellikle cerrahi yöntemler kullanılır. Ağrı için iyi geldiği bilinen medikal tedaviler, infertilite için faydalı olmamaktadır (24, 85).

İnfertil hasta grubunun % 15'lik bir kısmını endometriyozis olguları oluşturmaktadır. Oosit kalitesindeki bozukluk, endometrial reseptivitedeki bozulma ve tuba uterina'ların tıkanması bu hastaların spontan gebelik şanslarını düşürmektedir. Bu sebeple endometriyozisli hastaların birçoğu yardımcı üreme tekniklerinden (YÜT) faydalanarak gebe kalmak durumundadır (17).

Endometriyozisin büyüme ve gelişmesi östrojene bağlıdır. Endometriotik dokularda serum östrodiol-17 β 'nin lokal seviyesinin arttığı görülmüştür. Pozitif feedback mekanizması, endometriotik stromal hücrelerde aromataz ve COX-2'nin upregulasyonu yolu ile östrodiol-17 β ve prostaglandin E2 (PGE2)'nin sürekli oluşumundan sorumludur. Endometriotik dokudaki östrodiol-17 β seviyeleri bu steroidin bozulmuş inaktivasyonu ile daha fazla artırılır. Çünkü endometriotik epitelyal hücrelerde 17 β - hidrosisteroid dehidrogenaz (HSD) tip 2 ekspresyonu yetersizdir. Östrodiol-17 β seviyelerinin artmasına sebep olan endometriotik dokulardaki steroidogenik enzimlerin anormal regülasyonu bu dokuların büyüme ve gelişmesini destekleyen bazı metabolik anormalliklerden biri olabilir (17, 86).

Endometriyozis östrojen bağımlı bir hastalık olduğu için tedavisinde östrojen düzeylerini düşürmeye yönelik bir yaklaşım sergilenmelidir. Ancak IVF'ye başvuran hastalara uygulanan r-hFSH ve u-FSH preparatları multipl folikül oluşumunu sağlarken, bu foliküllerden artan miktarda östrojen salgılanmasına neden olmaktadır. Bu durumda paradoks bir tablo ile karşılaşmış olur. Yani IVF için r-hFSH veya u-FSH vererek multifoliküler gelişim sağlanırken, serum östrojen düzeyleri de artırılmış olunur. Artan östrojen seviyesi endometriotik odakların büyümesine yol açmaktadır. Çünkü odaklar östrojen bağımlı lezyonlardır (17).

Ancak bizim çalışmamızda multifoliküler gelişim ve yüksek östrojen düzeylerine rağmen endometriotik odaklarda büyüme saptanmamıştır. Bu uyumsuzluğu açıklamak için biz üç hipotez ileri sürdük;

- 1- Artan serum östrojen düzeylerine rağmen endometriotik odakların östrojen direncinde artış,
- 2- Oluşan multifoliküllerden östrojen'e ilaveten progesteron'unda salgılanması ile östrojen etkilerini dengelemesi,
- 3- Deneysel endometriyozis modelinin insandaki endometriotik odaklardan farklı steroid metabolizmasının olması.

Yaptığımız çalışmada Ki67 ile immunohistokimyasal değerlendirme sonuçları, odakların artan östrojen düzeylerine rağmen proliferasyon ve mitotik indeksinde artış olmadığını göstermiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Ki67 ekspresyonu r-hFSH ve u-FSH gruplarında benzer bulunmuştur. VEGF ve CD34 ile boyanan odakların gruplar arasında benzer olması da eksojen östrojen artışının, odağın vaskülaritesi üzerine bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Multifoliküler gelişim ve artan östrojenin, odağı büyütmemesinin olası sebebi serum östrojen düzeylerinin kısa süreli artışıdır. Endometriotik odaklar, gland ve stromal hücrelerde proliferasyon indeksini artırarak büyümektedir. Ancak bu süreç kronik östrojen maruziyeti (eksojen/endojen) etkisinde gerçekleşmektedir (17).

R-hFSH, birçok klinik çalışmada ve meta-analizde u-FSH ile karşılaştırılmıştır (87-89). Sonuçlarda toplanan oosit sayısı açısından r-hFSH'ın daha etkin olduğu ve meta-analizlerden IVF sikluslarında gebelik oranlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. R-hFSH aynı zamanda toplamda daha az gonadotropine ihtiyaç duyması ve tedavinin daha kısa sürede tamamlanması açısından u-FSH'a oranla daha

etkin bulunmuştur. İdrar kaynaklı gonadotropinler genellikle daha iyi tolere edilirken, içerdikleri protein kontaminantları nedeni ile immün cevabı tetikleyebilir, lokal ve yaygın cilt reaksiyonları ile gecikmiş tipte hipersensivite reaksiyonları oluşturabilirler. Bu durum üriner gonadotropinden rekombinant gonadotropine geçilerek giderilebilir (17).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada da, odaklara ait bez sayısının azaltılmasında r-hFSH'nin u-FSH'a göre daha etkin olduğu görülmüştür.

Östrojenler, ovarium'un granüloza hücreleri, deri, yağ ve beyin dokusu gibi dokularda testosteron ve androstenedion'dan sırası ile östrojen ve östron'a dönüşüm olacak şekilde Sit P-450 Aromataz enzim sistemi ile oluştururlar (90, 91). Daha sonra östron 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz tip I enzimi ile östrodiol'e dönüştürülürken 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz tip II enzimi ise ters çalışarak dokularda daha aktif olan östrodiol'ü östron'a dönüştürür (43, 90-92). Östrodiol inaktivasyonundaki bir diğer yol ise östrodiol'ün Katekol-O-Metiltransferaz (COMT) ile inaktif 2-hidroksi ve 4 hidroksi katekollere dönüşümüdür (93).

Aromataz enzimi 15. kromozomun kısa kolunda 123 kilobaz ve 9 ekson bölgesinden oluşan CYP 19 geninden kodlanır (94). Normal endometrium aromataz ekspresyonu göstermese de son yıllarda yapılan çalışmalarda; endometriyozis implantlarında aromataz aktivitesinin saptanması ile endometriyozis dokularının kendi östrojenini üretebildiği gösterilmiştir (74, 75, 87). Endometriyozisin yanı sıra adenomyozis, endometrial polip ve myomlarda da aromataz ekspresyonu olduğu bildirilmiştir (95).

Aromataz enzim ekspresyonu ve aktivitesi dokulardaki yüksek PGE2 seviyeleri tarafından artırılmaktadır (43, 74, 96, 97). Endometriyoziste aşırı inflamatuvar yanıt periton sıvısındaki PGE2 konsantrasyonlarını artırır. Ayrıca östrodiol'de siklooksigenaz tip II enzimini aktive ederek lokal olarak PGE2 konsantrasyonlarını artırır (98, 99). Neticede aromataz, östrodiol ve PGE2 üçgeninde bir kısır döngü oluşur. Endometriyoziste aromataz inhibitörleri kullanılarak östrojen sentezi azaltılmakta ve böylece endometriotik implantların büyümesi engellenmektedir (100).

Zeitoun ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada endometriotik lezyonlarda Sit P-450 aromataz enzim ekspresyonunun esas olarak promoter II bölgesi üzerinden

olduğu ve normal endometriumda bu bölgenin bazı proteinler tarafından bloke edildiği fakat bu blokajın endometriotik dokuda bulunmadığı tespit edilmiştir (101).

Verma ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise, kronik pelvik ağruları olan premenopozal kadınlarda aromataz inhibitörlerinin faydalı olabileceği bildirilmiştir (102). Bir aromataz inhibitörü olan Danazol, overlerde östrojen üretimini inhibe etmektedir. Roghaei ve ark. yaptığı çalışmada, kronik pelvik ağrı, disparoni ve dismenore gibi endometriyozis semptomları üzerine Letrozol'ün Danazol'den daha etkili olduğunu göstermişlerdir (103). Yine Ferrero ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada da kronik pelvik ağrısı olan endometriyozisli hastalarda Letrozol'ün ağruları hafiflettiği gösterilmiştir (104).

Yapmış olduğumuz bu çalışmada da, endometriotik dokuların kendi östrojenlerini üreterek implantların büyümesini sağlayan bu yolun, aromataz inhibitörü ile kırılması sağlandı. Böylece odak dokularına ait bez sayıları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatikselsel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapmış olduğumuz bu çalışmada, aromataz inhibitörü kullandığımız grupta odakların regrese olması bize aromataz aktivitesi gösterdiğini düşündürmüştür. Ayrıca aromataz inhibitörü kullanımı sonucu sekonder odak küçülmesi endometriotik implantların daha çok kendi endojen östrojenlerine bağlı büyüdüğünü düşündürmektedir.

IVF uygulanan hastalarda eksojen kaynaklı gonadotropin kullanımı endometriotik odakları büyütmediğini göstermektedir. Ancak aynı sonucu insanlarda ileri sürebilmek için klinik bazı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışma r-hFSH ve u-FSH preparatlarının endometriyozis üzerine etkilerini inceleyen ilk çalışma olmakla birlikte daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır.

Sonuç olarak endometriyozisli hastalarda IVF yapmak için kontrollü over hiperstimülasyonu /stimülasyonu (KOH/KOS) planlamak endometriotik odaklarda makroskopik ve mikroskopik düzeyde büyümeyi azaltmakta veya ilerlemesini engellemektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Barrett, K.E., Barman, S.M., Boitano, S., Brooks, H.L. (2010). *Ganong's Review of Medical Physiology* (23. bs.). United States: Mc Graw Hill
- 2- Moore, K.L., Persaud, T.V.N. *İnsan Embriyolojisi* (M. Yıldırım, İ. Okar, H. Dalçık, Çev.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri (2002).
- 3- Standring, S. (2008). *Gray's Anatomy* (40. bs.). London, UK: Churchill Livingstone Elsevier.
- 4- Arıncı, K., Elhan, A. (2006). *Anatomi* (4. bs.). Ankara: Güneş Kitabevleri.
- 5- Moore, K.L., Agur, A.M.R. *Temel Klinik Anatomi* (A. Elhan, Çev.). Ankara: Güneş Kitabevi (2006). Sayfa 240-246
- 6- Snell, R.S. (1992). *Clinical Anatomy For Medical Students* (4. bs.). United States: Little, Brown and Company.
- 7- Chung, K.W. (2005). *Gross Anatomy* (5. bs.). United States: Lippincott Williams and Wilkins.
- 8- Snell, R.S. *Uygulamalı Anatomi* (K. Arıncı, Çev.). Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi (1993).
- 9- Pekmez, H. (2004). Melatonin Hormonunun Miyometriyum Kasılması Üzerindeki Etkileri. Doktora tezi, Fırat Üniversitesi, Elazığ.
- 10- Bayramiçli, M. (2005). *Deneyisel Mikrocerrahi Temel Araştırma, Doku ve Organ Nakli Modelleri*. İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş.
- 11- Eşrefoğlu, M. (2009). *Özel Histoloji*. Malatya: Medipres Yayıncılık.

- 12- Erkoçak, A. (1984). *Özel Histoloji* (5. bs.). İzmir: Ankara Üniversitesi Basımevi.
- 13- Tekelioğlu, M. (2002). *Özel Histoloji İnce Yapı ve Gelişme*. Ankara: Antıp A. Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayıncılık.
- 14- Erbenği, T. (1985). *Histoloji 2*. İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A. Ş.
- 15- Kierszenbaum, A.L. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi* (R. Demir, Çev.). Ankara: Palme Yayıncılık. (2006).
- 16- Guyton, A.C., Hall, J.E. (2000). *Medical Physiology* (H. Çavuşoğlu, B. Çağlayan Yeğen, Z. Aydın, İ. Alican, Çev.). İstanbul: Yüce yayımları A. Ş. ve Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. (2001).
- 17- Çelik, Ö. (2011). *Yardımcı Üreme Teknikleri Temel Klinik ve Embriyolojik Uygulamalar*. Adana: Adana Nobel Kitabevi.
- 18- Unur, E., Ülger, H., Ekinci, N. (2005). *Anatomi* (2. bs.). Kayseri: Medical Kitabevi.
- 19- Missmer, S. A., Cramer, D. W. (2003). The epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 30(1): 1-19 Erişim: 12 Mayıs 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699255>
- 20- Oral, E., Olive, D. L., Arici, A., (1996). The peritoneal environment in endometriosis. *Hum Reprod Update* 2(5): 385-98 Erişim: 19 Mart 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717438>
- 21- Goldstein, D. P., deCholnoky C., Emans S. J., Leventhal J. M. (1980). Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 24(6): 251-6. Erişim: 18 Mart 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6448296>

- 22- Arumugam, K., Templeton A. A. (1992). Endometriosis and race. Aust N Z J Obstet Gynecol 32(2): 164-5. Erişim: 13 Ocak 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1520204>
- 23- Jenkins, S., Olive, D. L., Haney, A. F. (1986). Endometriosis: pathogenetic implications of the anatomic distribution. Obstet Gynecol 67(3): 335-8. Erişim: 12 Mart 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3945444>
- 24- olgar, U. (2006). *Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite*. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık.
- 25- Nunley, W. C., Jr., Kitchin, J. D. 3rd. (1980). Congenital atresia of the uterine cervix with pelvic endometriosis. Arch Surg. 115(6): 757-8. Erişim: 15 Mart 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7387364>
- 26- Olive, D. L., Henderson, D. Y. (1987). Endometriosis and mullerian anomalies. Obstet Gynecol. 69(3 Pt 1): 412-5. Erişim: 12 Mart 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3822289>
- 27- Uğur, M., Turan, C., Mungan, T., Kuşcu, E., Senöz, S., Ağiş, H. T., Gökmen, O. (1995). Endometriosis in association with müllerian anomalies. Gynecol Obstet Invest. 40(4): 261-4. Erişim: 13 şubat 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8586309>
- 28- Chinegwundoh, F. I., Ryan, P., Luesley, T., Chan, S. Y. (1995). Renal and diaphragmatic endometriosis de novo associated with hormone replacement therapy. J Urol. 153(2): 380-1. Erişim: 16 Mart 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7815589>
- 29- Matorras, R., Rodríguez, F., Pijoan, J. I., Ramón, O., Gutierrez de Terán, G., Rodríguez-Escudero, F. (1995). Epidemiology of endometriosis in infertile women. Fertil Steril. 63(1): 34-8. Erişim: 13 şubat 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7805921>

- 30- Hamle, J., Hammond H. J., Hulka, J. F., Raj, S. G., Talbert, L. M. (1984). Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 64(2): 151-4. Erişim: 12 Mayıs 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- 31- Güven, C. M., Baloğlu, A. (2003). Endometriyoziste Retrograd Menstruasyonla Belirlenen Patofizyoloji. *T Klin J Gynecol Obst.* 13: 483-488. Erişim: 12 Mayıs 2010, <http://tipdizini.turkiyeklinikleri.com/tr/33180/endometriyoziste-retrograd-menstruasyonlabelirlenen-patofizyoloji/>
- 32- Endometriyozis. Erişim: 12 Mayıs 2010, <http://gebeonline.blogcu.com/endometriozis-www-gebeonline-com/1195798>
- 33- Hadfield, R. M., Mardon, H. J., Barlow, D. H., Kennedy, S. H. (1997). Endometriosis in monozygotic twins. *Fertil Steril.* 68(5): 941-2. Erişim: 26 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389831>
- 34- Kennedy, S., Bennett, S., Weeks, D. E. (2001). Affected sib-pair analysis in endometriosis. *Hum Reprod Update.* 7(4): 411-8. Erişim: 12 Mart 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11476354>
- 35- Ito, T., Inouye, K., Fujimaki, H., Tohyama, C., Nohara, K. (2002). Mechanism of TCDD-induced suppression of antibody production: effect on T cell-derived cytokine production in the primary immune reaction of mice. *Toxicol Sci.* ;70(1): 46-54. Erişim: 1 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12388834>
- 36- Mayani, A., Barel, S., Soback, S., Almagor, M. (1997). Dioxin concentrations in women with endometriosis. *Hum Reprod.* 12(2): 373-5. Erişim: 13 şubat 2010, <http://humrep.oxfordjournals.org/content/12/2/373.long>
- 37- Berkley, K. J., Cason, A., Jacobs, H., Bradshaw, H., Wood, E. (2001). Vaginal hyperalgesia in a rat model of endometriosis. *Neurosci Lett.* 306(3): 185-8. Erişim: 13 şubat 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11406326>

- 38- Luisi, S., Lazzeri, L., Ciani, V., Petraglia, F. (2009). Endometriosis in Italy: From cost estimates to new medical treatment. *Gynecol Endocrinol.* 28: 1-7. Erişim: 10 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639499>
- 39- Jubanyik, K. J., Comite, F. (1997). Extrapelvic endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 24(2): 411-40. Erişim: 17 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9163774>
- 40- Endometriosis in Emergency Medicine. Erişim: 16 Nisan 2010, <http://emedicine.medscape.com/article/795771-overview>
- 41- Diagnosis of Endometriosis. Erişim: 22 Nisan 2010, <http://www.endo-resolved.com/diagnosis.html>
- 42- How is endometriosis diagnosed?. Erişim: 23 Nisan 2010, <http://www.medicinenet.com/endometriosis/page3.htm>
- 43- Bulun, S. E. (2009). Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *N Engl J Med.* 360: 268. Erişim: 22 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144942>
- 44- Kitawaki, J., Ishihara, H., Koshiba, H., Kiyomizu, M., Teramoto, M., Kitaoka, Y., Honjo, H. (2005). Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas. *Hum Reprod.* 20(7): 1999-2003. Erişim : 24 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15890727>
- 45- Hornstein, M. D., Harlow, B. L., Thomas, P. P., Check, J. H. (1995). Use of a new CA 125 assay in the diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 10(4): 932-4. Erişim: 24 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7650145>
- 46- Diagnosis of Endometriosis. Erişim: 24 Nisan 2010, <http://www.infertilityphysician.com/endometriosis/diagnosis.html>

47- Kinkel, K., Frei, K. A., Balleyguier, C., Chapron, C. (2006). Diagnosis of endometriosis with imaging: a review. *Eur Radiol.* 16(2): 285-98. Erişim: 25 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16155722>

48- Brosens, I., Puttemans, P., Campo, R., Gordts, S., Kinkel, K. (2004). Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 18(2): 285-303. Erişim: 25 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157643>

49- Balleyguier C, Chapron C, Dubuisson JB, Kinkel K, Fauconnier A, Vieira M, Hélénon O, Menu Y. (2002). Comparison of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in diagnosing bladder endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 9(1): 15-23. Erişim: 26 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11821601>

50- Choudhary, S., Fasih, N., Papadatos, D., Surabhi, V. R. (2009). Unusual imaging appearances of endometriosis. *AJR Am J Roentgenol.* 192(6): 1632-44. Erişim: 26 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457828>

51- Jackson, B., Telner, D. E. (2006). Managing the misplaced: approach to endometriosis. *Can Fam Physician.* 52(11): 1420-4. Erişim: 26 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17279199>

52- Marchino, G. L., Gennarelli, G., Enria, R., Bongioanni, F., Lipari, G., Massobrio, M. (2005). Diagnosis of pelvic endometriosis with use of macroscopic versus histologic findings. *Fertil Steril.* 84(1): 12-5. Erişim: 1 Haziran 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009147>

53- Endometriosis. Erişim: 1 Haziran 2010, <http://www.womensurgerygroup.com/conditions/Endometriosis/overview.asp>

54- Laparoscopic views of Endometriosis. Erişim: 1 Haziran 2010, http://www.apendoalliance.org/Laparoscopic_views_of_Endometriosis.pdf

55- Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C., D'Hooghe, T., Dunselman, G., Greb, R., Hummelshoj, L., Prentice, A., Saridogan, E.; ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. (2005). ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod. 20(10): 2698-704. Erişim: 1 Haziran 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980014>

56- D'Hooghe, T., Hummelshoj, L. (2006). Multi-disciplinary centres/networks of excellence for endometriosis management and research: a proposal. Hum Reprod. 21(11): 2743-8. Erişim: 2 Haziran 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16982655>

57- Kappou, D., Matalliotakis, M., Matalliotakis, I. (2010). Medical treatments for endometriosis. Minerva Ginecol. 62(5): 415-32. Erişim: 2 Haziran 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938427>

58- Vercellini, P., Frontino, G., De Giorgi, O., Pietropaolo, G., Pasin, R., Crosignani, P. G. (2003). Continuous use of an oral contraceptive for endometriosis-associated recurrent dysmenorrhea that does not respond to a cyclic pill regimen. Fertil Steril. 80(3): 560-3. Erişim: 3 Haziran 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12969698>

59- Davis, L., Kennedy, S. S., Moore, J., Prentice, A. (2007). Modern combined oral contraceptives for pain associated with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev. 18;(3): CD001019. Erişim: 3 Haziran 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17636650>

60- Kayaalp, S. O. (2002). *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık

61- Vercellini, P., Fedele, L., Pietropaolo, G., Frontino, G., Somigliana, E., Crosignani, P. G. (2003). Progestogens for endometriosis: forward to the past. Hum Reprod Update. 9(4): 387-96. Erişim: 3 Haziran 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926531>

- 62- Selak, V., Farquhar, C., Prentice, A., Singla, A. (2001). Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* (4):CD000068. Erişim: 2 Haziran 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11687066>
- 63- Dlugi, A. M., Miller, J. D., Knittle, J. (1990). Lupron depot (leuprolide acetate for depot suspension) in the treatment of endometriosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Lupron Study Group. Fertil Steril.* 54(3): 419-27. Erişim: 15 Eylül 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 64- Barbieri, R. L. (1992). Hormone treatment of endometriosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol.* 166(2): 740-5. Erişim: 25 Mayıs 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1536260>
- 65- Surrey, E. S. (1999). Add-back therapy and gonadotropin-releasing hormone agonists in the treatment of patients with endometriosis: can a consensus be reached? *Add-Back Consensus Working Group. Fertil Steril* 71(3): 420-4. Erişim: 07 Mayıs 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10065775>
- 66- Uemura, T., Shirasu, K., Katagiri, N., Asukai, K., Suzuki, T., Suzuki, N., Osada, H., Hiroshi, M. (1999). Low-dose GnRH agonist therapy for the management of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 25(5): 295-301. Erişim: 07 Mayıs 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10533322>
- 67- Moghissi, K. S., Schlaff, W. D., Olive, D. L., Skinner, M. A., Yin, H. (1998). Goserelin acetate (Zoladex) with or without hormone replacement therapy for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.* 69(6): 1056-62. Erişim: 17 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9627292>
- 68- Dioufa, N., Kassi, E., Papavassiliou, A. G., Kiaris, H. (2010). Atypical induction of the unfolded protein response by mifepristone. *Endocrine.* 38(2):167-73. Erişim: 17 Nisan 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21046477>

69- Spitz, I. M. (2010). Mifepristone: where do we come from and where are we going? Clinical development over a quarter of a century. *Contraception*. 82(5): 442-52. Erişim: 10 Aralık 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20933118>

70- Tang, O. S., Ho, P. C. (2006). Clinical applications of mifepristone. *Gynecol Endocrinol*. 22(12): 655-9. Erişim: 10 Aralık 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17162706>

71- Spitz, I. M. (2009). Clinical utility of progesterone receptor modulators and their effect on the endometrium. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 21(4): 318-24.

Erişim: 10 Aralık 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602929>

72- Ouzounian, S., Bouchard, P., Chabbert-Buffet, N. (2008). Effects of antiprogestins on the uterus. *Womens Health (Lond Engl)*. 4(3): 269-80. Erişim:

11 Aralık 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19072476>

73- Endometriosis-Medications. Erişim: 11 Aralık 2010,

http://www.healthscout.com/ency/1/guides/000074_9_5.html

74- Bulun, S. E., Zeitoun, K. M., Takayama, K., Sasano, H. (2000). Molecular basis for treating endometriosis with aromatase inhibitors. *Hum Reprod Update*. 6(5): 413-8. Erişim: 2 Nisan 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11045871>

75- Kudoh, M., Susaki, Y., Ideyama, Y., Nanya, T., Mori, M., Shikama, H. (1997). Inhibitory effects of a novel aromatase inhibitor, YM511, on growth of endometrial explants and insulin-like growth factor-I gene expression in rats with experimental endometriosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 63(1-3): 75-80. Erişim:

10 Eylül 2010, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9449208>

76- Fang, Z., Yang, S., Gurates, B., Tamura, M., Simpson, E., Evans, D., Bulun, S. E. (2002). Genetic or enzymatic disruption of aromatase inhibits the growth of ectopic uterine tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 87(7): 3460-6. Erişim: 10 Eylül 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12107266>

77- Shakiba, K., Falcone, T. (2006). Tumour necrosis factor-alpha blockers: potential limitations in the management of advanced endometriosis? A case report. *Hum Reprod.* 21(9): 2417-20. Erişim: 10 Eylul 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16785259>

78- Ricci, A. G., Olivares, C. N., Bilotas, M. A., Meresman, G. F., Baraňao, R. I. (2011). Effect of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition on Endometrial Implant Development in a Murine Model of Endometriosis. *Reprod Sci.* Eriřim:

25 şubat 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21266664>

79- Chung, H. W., Lee, J. Y., Moon, H. S., Hur, S. E., Park, M. H., Wen, Y., Polan, M. L. (2002). Matrix metalloproteinase-2, membranous type 1 matrix metalloproteinase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 expression in ectopic and eutopic endometrium. *Fertil Steril.* 78(4): 787-95. Erişim: 10 Eylul 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12372458>

80- Ueda, M., Yamashita, Y., Takehara, M., Terai, Y., Kumagai, K., Ueki, K., Kanda, K., Hung, Y. C., Ueki, M. (2002). Gene expression of adhesion molecules and matrix metalloproteinases in endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 16(5): 391-402. Erişim: 11 Eylul 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12587534>

81- Balasch, J., Creus, M., Fábregues, F., Carmona, F., Martínez-Román, S., Manau, D., Vanrell, J. A. (1997). Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 12(9): 2046-50. Erişim: 10 Mayıs 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9363727>

82- Vademecum. Erişim: 10 Mayıs 2010,

<http://www.turkmedikal.net/vademecum>

83- Celik, O., Hascalik, S., Elter, K., Tagluk, M. E., Gurates, B., Aydin, N. E. (2008). Combating endometriosis by blocking proteasome and nuclear factor-kappaB pathways. *Hum Reprod.* 23(11): 2458-65. Erişim: 11 Mayıs 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676981>

84- Celik, O., Tagluk, M. E., Hascalik, S., Elter, K., Celik, N., Aydin, N. E. (2008). Spectrotemporal changes in electrical activity of myometrium due to recombinant follicle-stimulating hormone preparations follitropin alfa and beta. *Fertil Steril.* 90(4 Suppl):1348-56. Erişim: 11 Mayıs 2010,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068163>

85- Baldi, A., Campioni, M., Signorile, P. G. (2008). Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review). *Oncol Rep.* 19(4):843-6. Erişim: 7 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18357365>

86- Bulun, S. E., Zeitoun, K., Takayama, K., Noble, L., Michael, D., Simpson, E., Johns, A., Putman, M., Sasano, H. (1999). Estrogen production in endometriosis and use of aromatase inhibitors to treat endometriosis. *Endocr Relat Cancer.* 6(2):293-301. Erişim: 8 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10731122>

87- Loumaye, E. (1998). Recombinant follicle stimulating hormone: development of the first biotechnology product for the treatment of infertility. *Hum. Reprod. Update* 4 (6): 862-881. Erişim: 15 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hum.%20Reprod.%20Update%20%281998%29%204%20%286%29%3A%20862-881.>

88- Frydman, R., Howles, C. M., Truong, F. (2000). A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. The French Multicentre Trialists. *Hum Reprod.* 15(3):520-5. Erişim: 16 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10686190>

89- Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M. (1997). Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 12(10):2133-9. Erişim: 17 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402268>

90-Kitawaki, J., Noguchi, T., Amatsu, T., Maeda, K., Tsukamoto, K., Yamamoto, T., Fushiki, S., Osawa, Y., Honjo, H. (1997). Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod.* 57(3):514-9. Erişim: 8 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9282984>

91- Kitawaki, J., Kusuki, I., Koshiha, H., Tsukamoto, K., Fushiki, S., Honjo, H. (1999). Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril.* 72(6):1100-6. Erişim: 8 Nisan 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10593388>

92- Kitawaki, J., Koshiha, H., Ishihara, H., Kusuki, I., Tsukamoto, K., Honjo, H. (2000). Progesterone induction of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 85(9):3292-6. Erişim: 8 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10999824>

93- Wieser F, Wenzl R, Tempfer C, Worda C, Huber J, Schneeberger C. (2002). Catechol-O-methyltransferase polymorphism and endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 19(7):343-8. Erişim: 9 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12168735>

94- Meinhardt, U., Mullis, P. E. (2002). The essential role of the aromatase/p450arom. *Semin Reprod Med.* 20(3):277-84. Erişim: 9 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12428207>

95- Maia H, Jr., Casoy, J., Valente Filho, J. (2009). Is aromatase expression in the endometrium the cause of endometriosis and related infertility?. *Gynecol Endocrinol.* 25(4):253-7. Erişim: 9 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19340622>

96- Bulun, S. E., Yang, S., Fang, Z., Gurates, B., Tamura, M., Zhou, J., Sebastian, S. (2001). Role of aromatase in endometrial disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 79(1-5):19-25. Erişim: 10 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850203>

97- Noble, L.S., Takayama, K., Zeitoun, K. M., Putman, J. M., Johns, D. A., Hinshelwood, M. M., Agarwal, V. R., Zhao, Y., Carr, B. R., Bulun, S. E. (1997). Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(2):600-6. Erişim: 10 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9024261>

98- Chishima, F., Hayakawa, S., Sugita, K., Kinukawa, N., Aleemuzzaman, S., Nemoto, N., Yamamoto, T., Honda, M. (2002). Increased expression of cyclooxygenase-2 in local lesions of endometriosis patients. *Am J Reprod Immunol.* 48(1):50-6. Erişim: 10 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12322896>

99- Bulun, S. E., Imir, G., Utsunomiya, H., Thung, S., Gurates, B., Tamura, M., Lin, Z. (2005). Aromatase in endometriosis and uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 95(1-5):57-62. Erişim: 7 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16024248>

100- Ceyhan, S. T., Onguru, O., Fidan, U., Ide, T., Yaman, H., Kilic, S., Baser, I. (2010). Comparison of aromatase inhibitor (letrozole) and immunomodulators (infliximab and etanercept) on the regression of endometriotic implants in a rat model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 154(1):100-4. Erişim: 10 Nisan 2011,

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035240>

- 101- Zeitoun, K., Takayama, K., Michael, M. D., Bulun, S. E. (1999). Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol Endocrinol.* 13(2):239-53. Erişim: 10 Nisan 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9973254>
- 102- Verma, A., Konje, J. C. (2009). Successful treatment of refractory endometriosis-related chronic pelvic pain with aromatase inhibitors in premenopausal patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 143(2):112-5. Erişim: 11 Nisan 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19233536>
- 103- Roghaei, M. A., Tehrani, H. G., Taherian A., Koleini, N. (2010). Effects of Letrozole Compared with Danazol on Patients with Confirmed Endometriosis: A Randomized Clinical Trial. *IJFS.* 4(2):67-72. Erişim: 11 Nisan 2011, http://www.sid.ir/en/VEWSSID/J_pdf/107320100208.pdf
- 104- Ferrero, S., Camerini, G., Seracchioli, R., Ragni, N., Venturini, P. L., Remorgida, V. (2009). Letrozole combined with norethisterone acetate compared with norethisterone acetate alone in the treatment of pain symptoms caused by endometriosis. *Hum Reprod.* 24(12):3033-41. Erişim: 11 Nisan 2011, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19726448>

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI



Toplantı Tarihi : 10.08.2009
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2009/15
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsi : Rat
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyı : Sprague dawley
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 60
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı : 1 yaş
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Ağırlığı :200-250 gr.

Toplantıda Toplantı Üyelerinden Prof. Dr. Nihat EKİNCİ'nin yürütücüsü olduğu "Endometriosis'te implantasyon değişikliklerinin immunohistokimyasal analizi" isimli 2009/15 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığını oy birliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Yusuf TÜRKÖZ Başkan 	Doç.Dr.Nigar VARDI Başkan Yard. 	Doç.Dr. Yunus KARAKOÇ Raportör 
Doç.Dr. Ahmet KIZILAY Üye 	Doç.Dr.Abdurrahman KARAMAN Üye 	Yrd.Doç.Dr.M.Arif ALADAĞ Üye 
M.Zafer BOZDAĞ Üye 	Bekir ÜNAL Sivil Üye katılmadı	Zafer KIRCUVAL Sivil Toplum Örgütü Üyesi katılmadı

ÖZGEÇMİŞ

13 Nisan 1985 tarihinde Malatya'da doğdum. İlköğretim ve lise hayatımı Malatya'da tamamladıktan sonra 2004 yılında Elazığ Sağlık Yüksekokulu'nu kazandım. 2008 yılında Hemşirelik Bölümü'nden mezun oldum. Aynı yıl İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi ve Yüksek Lisans öğrencisi olarak göreve başladım.