

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MENSTRÜEL SİKLUSTA
ENDOMETRİAL KAN AKIMININ
DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Emre UYSAL

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MENSTRÜEL SIKLUSTA
ENDOMETRİAL KAN AKIMININ
DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr.Emre UYSAL

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof.Dr.A.Başar TEKİN

ESKİŞEHİR

2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Emre UYSAL'a ait "Menstrüel siklusta endometrial kan akımının doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Ahmet Başar TEKİN

Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D

Üye

Prof.Dr.Sabit Sinan ÖZALP

Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D

Üye

Prof.Dr.Ömer Tarık YALÇIN

Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarih ve

Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Necmi ATA

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, emeklerini esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr. Hikmet HASSA' ya, Prof.Dr. S. Sinan ÖZALP' e, Prof.Dr. K.Turgay ŞENER'e, Prof.Dr. A. Başar TEKİN' e, Prof.Dr. Ömer T. YALÇIN' a, Prof.Dr. H. Mete TANIR' a, Öğr.Gör.Dr. Tufan ÖGE' ye, tezimin istatistiklerinin hazırlanması aşamasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Cengiz BAL'a, Araş.Gör. Ahmet MUSMUL'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Uysal E., Menstrüel sıklusta endometrial kan akımının doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Bu çalışma, ESOGÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D polikliniğine, Mayıs 2010 ile Mart 2011 yılları arasında başvuran, düzenli ovulatuvar siklusa sahip, sağlıklı, 30 kadın olgu ile yapıldı. Olgulara menstrüel siklus boyunca, menstrüasyon (gün 1-5), erken foliküler (gün 6-9), geç foliküler (gün 10-12), ovulasyon (gün 13-16), erken luteal (gün 17-22) ve geç luteal (gün 22-28) dönemde olmak üzere toplam 6 kez transvaginal ve doppler ultrasonografi uygulandı. Her başvuruda endometrial kalınlık, uterin ve subendometrial arter pulsatilite indeksi (PI) ve ortalama maksimum akım hızı (TAMXV) değerleri ölçüldü. Endometrium kalınlığının siklusun başından itibaren erken luteal faza kadar arttığı (11.13 ± 0.62 mm) sonrasında geç luteal dönemde minimal bir azalma periyodu yaşadığı gözlemlendi. Dominant ovarian folikülün olduğu taraftaki uterin arter pulsatilite indeksinin geç foliküler dönemden itibaren artmaya başlayıp ovulatuvar dönemde en yüksek değere ulaştığı (3.08), sonrasında düşüşe geçerek en düşük PI değerlerine (2.35) geç luteal dönemde gerilediği tespit edildi. Buna karşın TAMXV değerinin en yüksek (18.35 cm/s) değerine geç luteal dönemde ulaştığı gözlemlendi. Dominant uterin arterle karşı taraf (nondominant) uterin arter arasında belirgin korelasyon mevcuttu, ancak dominant uterin arter tarafında geç luteal dönemdeki PI daha düşükken, TMAXV değeri daha yüksekti. Subendometrial arterde de PI ve TAMXV değerleri için benzer seyir şekli izlendi. Sonuç olarak menstrüel sıklusta, uterin ve endometrial kan akımının doppler ultrasonografi ile takibi, anormal uterin kanama, infertilite ve tekrarlayan gebelik kaybı gibi patolojik tabloların aydınlatılması yönünden önemli bir non invaziv yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Menstrüel siklus, Doppler ultrasonografi, endometrium.

ABSTRACT

Uysal E., Assessment of endometrial blood flow by doppler ultrasound in menstrual cycle. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Obstetrics and Gynecology, Eskisehir, 2011.

This study was carried out on 30 healthy women, who had regular ovulatory cycles, admitted to department of Obstetrics and Gynecology of Osmangazi University Faculty of Medicine between May 2010 and March 2011. The patients were examined 6 times by transvaginal and doppler ultrasound during the several phases of menstrual cycle. Those phases were menstrual period (days 1-5), early (days 6-9) and late (days 10-12) follicular phases, ovulatory phase (days 13-16), early (days 17-22) and late (days 23-28) secretory phases. The endometrial thickness, pulsatility index (PI) and time averaged maximum velocity (TAMXV) of uterine and subendometrial arteries were calculated on each application. There was a significant increase at TAMXV toward the early luteal phase (11.13 ± 0.62 mm). Then, a minimal reduction period was seen during the late luteal phase. Uterine artery PI, on the side of developing ovarian follicle, started to rise from the late follicular phase to ovulatory phase (3.08), then a regression to minimum was seen at the late luteal phase. Contrary to this finding, the maximum TMAXV value (18.35 cm/sn) was observed on the late luteal phase. There were significant correlations between dominant and nondominant uterine artery PI and TMAXV values but in the luteal phase PI was lower and TMAXV was higher in the dominant uterine artery than nondominant artery. Similar movements were seen in the PI and TAMXV values of the subendometrial arteries. In conclusion, assessment of the uterine and endometrial blood flow by doppler ultrasonography is an important non invasive method to reveal some pathologic situations, like abnormal uterine bleeding, infertility and recurrent pregnancy loss.

Key Words: Menstrual cycle, doppler ultrasonography, endometrium

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLOLAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Uterus Embriyolojisi	3
2.2. Uterus Anatomisi	4
2.3. Uterusun Damar Yapısı	6
2.4. Normal Menstrüel Siklus Fizyolojisi	7
2.4.1. Uterin Siklus	7
2.4.2. Ovaryen Siklus	14
2.5. Kan Akım Dinamiği	19
2.6. Damar Oluşumu	20
2.7. Transvajinal Ultrasonografi ve Doppler	20
2.7.1. Transvajinal Ultrasonografi	20
2.7.2. Doppler Ultrasonografi	24
2.7.3. Kan Akım Hızı Dalga Şekilleri	24
2.7.4. Doppler USG'nin Jinekoloji Pratiğindeki Yeri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	47
KAYNAKLAR	48

SİMGELER VE KISALTMALAR

FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FSH	Folikül stimulan hormon
GnRH	Gonodotropin releasing hormon
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
LH	Luteinizan hormon
PG	Prostaglandin
PI	Pulsatilite indeksi
RI	Rezistans indeksi
S/D	Sistol/Diastol oranı
USG	Ultrasonografi
TAMXV	Ortalama maksimum akım hızı (Time avaraged maximum velocity)
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü
TNF- α	Tümör nekroze edici faktör-alfa
TvUSG	Transvajinal ultrasonografi
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Uterus duvar yapısının histolojik görünümü.	5
2.2. Uterus damar yapısı.	6
2.3. Menstrüel fazda endometrial dokunun histolojik görünümü.	9
2.4. Proliferatif fazda endometrial dokunun histolojik görünümü.	10
2.5. Sekretuar fazda endometrial dokunun histolojik görünümü.	11
2.6. Gelişen folikülde steroid hormon sentezinin bölümlere ayrılarak gerçekleştirildiğini açıklayan, iki hücre iki gonadotropin hücre teorisi.	16
2.7. Ovaryen Siklusta foliküler gelişim aşamaları.	19
2.8. Menstrüel siklusta görülen hormonal ve histolojik değişiklikler.	19
2.9. Tip A endometriumun ultrasonografik görünümü.	22
2.10. Tip B endometriumun ultrasonografik görünümü.	23
2.11. Tip C endometriumun ultrasonografik görünümü.	23
2.12. Doppler akım indeksleri.	25
3.1. Uterin Arter Doppler görünümü.	32
3.2. Subendometrial Doppler görünümü.	32
4.1. Endometrial kalınlığın menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlere göre ortalama değerleri.	34
4.2. Dominant uterin arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama PI değerleri.	35
4.3. Nondominant uterin arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama PI değerleri.	36
4.4. Dominant uterin arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama TAMX değerleri.	37
4.5. Dominant uterin arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama TAMX değerleri.	38
4.6. Subendometrial arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama PI değerleri.	39
4.7. Subendometrial arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama TAMX değerleri.	39

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Endometriumun menstrüel siklus dönemlerine göre ultrasonografik görünümü	24
4.1. Olguların demografik özellikleri	34

1. GİRİŞ

Reprodüktif dönem boyunca endometrium her ay muhtemel bir gebelik için hazırlık yapar, bu amacın gerçekleşmesindeki başarısızlık, sırasıyla kullanılmamış endometrial dokunun yıkımı ve yeni bir siklusun başlaması ile sonuçlanır. Yaklaşık 30-35 yıl boyunca her ay tekrarlanan bu olay, önemli ölçüde hipotalamo-hipofizer eksen tarafından yönetilen overlerin, folikül gelişimi sırasında salgıladığı östrojen ve postovülatuar oluşan progesteronun kontrolü altındadır. Öte yandan uterusun en dinamik kısmı olan endometrium da otokrin ve parakrin bir organ gibi rol oynayarak, farklı tabakalardan salgıladıkları mediatörler aracılığı ile menstrüel siklusun düzenlenmesinde önemli bir rol alır (1).

Menstrüel fizyolojinin normalden sapması halinde anormal uterin kanama, infertilite, tekrarlayan gebelik kayıpları ve maligniteler gibi çeşitli patolojik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Bu patolojik durumların fizyopatolojisini ortaya koymak için çeşitli yöntemler denenmiştir. Doppler ultrasonografi tekniği kullanılmadan önceki araştırmalarda, endometriuma ait histopatolojik bulguların tespiti ve infertil grupta endometrial reseptivitenin belirlenmesi amaçlanmıştır ve bu amaç doğrultusunda invaziv yöntemler kullanılmıştır. Endometrial örnekleme ve serum hormon düzeylerinin takibi gibi invaziv işlemler hastalar tarafından yaygın olarak kabul görmemektedir. Hastalar bu tetkikleri can yakıcı ve tanı için zaman kaybına neden olan işlemler olarak değerlendirebilmektedir.

Transvajinal ultrasonografi ve doppler tekniği yukarıda bahsedilen patolojik durumların tespit ve tedavi aşamasında bir dönüm noktasıdır. Non invaziv olması, tekrarlanabilirliği, düşük maliyeti ve yüksek hasta uyumu sayesinde diğer invaziv yöntemlere üstünlük sağlar konuma gelmiştir. Teknoloji alanındaki gelişmelerle, endometriuma en uygun şekilde yaklaşarak daha ayrıntılı ve daha kaliteli görüntü elde edebilme imkanı sağlanmıştır (2). Ayrıca endometrial kan akımının takibi endometrial reseptivite hakkında da bilgi vermektedir ama unutulmaması gereken nokta bu klinik durumların tanı ve tedavisindeki başarının temelinde normal menstrüel fizyolojinin anlaşılmasının yattığıdır.

Bu çalışmada, transvajinal renkli doppler ultrasonografi ile menstrüel siklus boyunca uterus ve endometriumda meydana gelen vasküler direnç değişikliklerin saptanması amaçlanmıştır. Normal menstrüel siklus içinde görülen vasküler direnç değişikliklerinin tespiti ve bunlardan hareketle patolojik tablolardaki varyasyonların belirlenmesi, tanı ve tedavi aşamasında yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Embriyolojisi

Embriyonun cinsiyeti, döllenme sırasında spermin içerdiği X ya da Y kromozomunun varlığına bağlı olarak belirlenir. Her iki cinste de primordiyal germ hücreleri 4. haftada, vitellus kesesi duvarını döşeyen endoderm içinde farklılaşırlar ve buradan dorsal mezenter boyunca embriyonun bedeni içine göç etmeye başlarlar. Gonadlar ise intraembriyonik sölom boşluğunun arka duvarında, mezonefrozun medialinde, ürogenital kabartı içinde bilateral uzanan genital kabartılar içinde gelişmeye başlar (3,4).

Dişi ve erkek embriyolarda, gelişmenin 7. haftasına kadar, Wolf (mezonefrik) ve Müller (paramezonefrik) kanal sistemleri olmak üzere iki çift genital kanal bulunur. Bu dönemden sonra sadece bir tip sistem aktif olarak fonksiyonunu sürdürür. Bu sistemde belirli kanal ve bezleri oluşturur, diğeri ise fetal dönemin 3. ayında kaybolur ve geride yalnızca fonksiyonel olmayan oluşumları kalır. Dişi embriyolarda seksüel gelişim ovaryumlara bağımlı değildir. Hangi kanalın yapısının kalacağını ya da gerileyeceğini belirleyen kritik faktörler testislerden salınan AMH (antimüllerian hormon, müllerian inhibitör faktör olarak da bilinir) ve testesterondur.

Glikoprotein yapısında olan AMH, 19. kromozomun etkisi ile testiküler farklılaşmadan hemen sonra sertoli hücrelerinde sentez edilir. Dişi embriyolarda bu faktörlerin eksikliği nedeniyle mezonefrik kanallar geriler, AMH yokluğu nedeniyle de paramezonefrik kanalları ileri gelişme gösterir (5).

Paramezonefrik kanallar orta hatta birleşerek uterus, fallop tüpleri ve üst 1/3 vajenin primordiumunu oluşturacak “Y” şeklinde bir yapıyı oluşturur. Fallop tüpleri, uterus ve vajenin üst kısmı gebeliğin 10. haftasında müller kanallarının alt uçta oluşan füzyonuyla ortaya çıkar. Uterus kavitesinin, servikal kanalın ve vajenin kanalizasyonu, yani içinin boşalması bir kanal ortaya çıkması, 22. gestasyonel haftada tamamlanır. Epitelin altında mezenkimal doku bulunur ve bu doku uterus stroma ve düz kas hücrelerini oluşturacaktır. Gebeliğin 20. haftasına kadar uterus mukozası tamamen endometriuma dönüşür, farklılaşır. Müller kanallarının birleşmesinden sonra, buradaki mukozadan dönüşen endometrium, belki de insandaki en kompleks dokulardan biridir. Bu gelişmelerle, over kaynaklı östrojen ve

progesteronun siklik üretimlerine bağlı olduğu kadar, kendi otokrin/parakrin faktörleri arasındaki karmaşık ilişkilere göre de sürekli yenilenen bir yapının ortaya çıkışı söz konusudur (6,7).

2.2. Uterus Anatomisi

Uterus, mesane ve rektum arasında yer alan içi boş bir organdır. Yapısal ve fonksiyonel olarak iki kısma ayrılır; üstte müsküler bir gövde olan korpus ve altta fibröz yapının yoğun olduğu serviks yer alır. Fallop tüplerinin endometrial kaviteye giriş yeri sınır olarak alınırsa bu sınırın üst kısmına fundus adı verilir.

Uterusun şekli, ağırlığı ve boyutları, gerçekleşmiş doğum sayısı ve östrojen uyarısına göre değişmektedir. Menarşdan önce ve menopozdan sonra, korpus ve serviks yaklaşık eşit büyüklüktedir, ancak fertilitate çağında, uterin korpus, servikse göre belirgin olarak daha büyüktür. Uterus, gebe olmayan erişkin bir kadında yaklaşık 7 cm uzunluğunda, fundus hizasında 5 cm genişliğinde ve 30-40 g ağırlığındadır (1).

Uterusun duvar yapısı üç tabakadan oluşur: Tunica serosa (perimetrium), tunica muscularis (myometrium) ve tunica mucosa (endometrium) (Şekil 2.1) (8):

1) Tunica serosa (perimetrium)

Yüzeyi mezotelden oluşan, bunun altında ince bir bağ dokusu tarafından desteklenen ve peritoneum ile devam eden uterusun en dış tabakasıdır. Bu tabakada Doppler ultrasonografi ile gözlenebilecek vasküler yapı bulunmamaktadır. Periton, uterusun fascies intestinalis ile fundus bölümünün tamamını, facies visceralisin ise serviks uteriye kadar olan bölümünü örter.

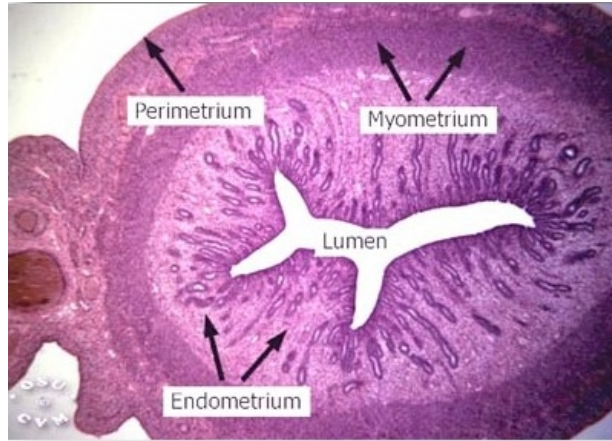
2) Tunica muscularis (myometrium)

Orta tabaka düz kas liflerinden yapılmış olup kalınlığı yaklaşık 12-15mm'dir. Bu tabaka gebelik esnasında belirgin bir şekilde gelişir ve kas lifleri genişler. Kan damarlarının ana dalları ve uterusu gelen sinirler bu tabakada yerleşirler. Arteria uterina 9-14 arası dalla uterusu girer. Bu damarlar stratum vaskülide bir damar açı oluşturur ve sirküler seyrederek. Bunların bir kısmı kas tabakası içinde sonlanırken bir kısmı da endometriuma dik şekilde girerek stratum bazalite bir damar açı oluşturur. Bu arterioller kıvrımlı bir şekil alarak spiral arterleri oluşturur. Spiral arterler endometriumun içine uzanır ve endometriumun stratum fonksiyonalisini

besleyen geniş bir kılcal damar yatağına açılırlar. Spiral arterlerin bu kıvrımlı seyri kan ve nabız basıncını azaltarak kan akımının devamlı ve düşük basınçlı seyretmesinde önemli rol oynar. Spiral arterlerde uterin artere göre daha düşük akım direnci görülmesinin nedeni de yine bu kıvrımlı yapıdır.

3) Tunica mucosa (endometrium)

Dış taraftaki kas tabakasına yapışık olan düz bir örtü şeklindeki en iç tabakadır. Kolumnar epitel ve özelleşmiş stromadan oluşmaktadır. Endometriumda yerleşen spiral arteriollerde, her menstrüel siklusta yüzeyel kısmın dökülmesine neden olan ve hormonların aracılık ettiği kasılma ya da spazmlar meydana gelir. Endometriumun derin bazal tabakasının arteriel dolaşımı farklı olduğu için bu tabaka menstrüel siklustan sonra korunmaktadır ve daha sonraki siklus için yeni bir tabaka oluşumundan sorumludur.



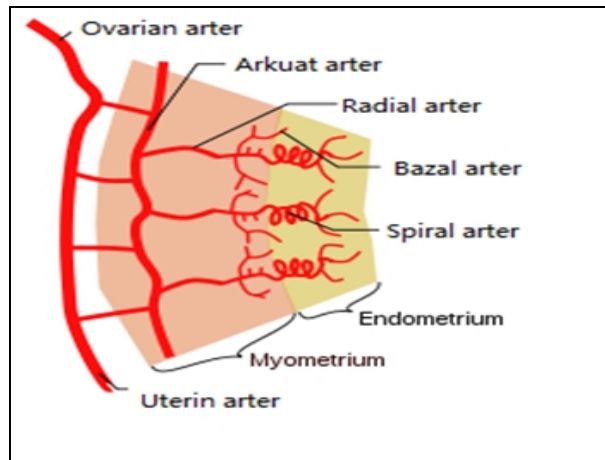
Şekil 2.1. Uterus duvar yapısının histolojik görünümü.

(www.daren.com.tr adresinden)

2.3. Uterusun Damar Yapısı

Uterus esas olarak a. iliaca interna'dan ayrılan hipogastrik arterin dalı olan a. uterina ve aorta abdominalis'den ayrılan a. ovarica'lar tarafından beslenir. A. uterina, lig. latum uterinin tabanında, iç yana doğru seyreder ve üreteri üstten dik açı ile çaprazlayarak ostium uteri hizasında serviks uteriye ulaşır (9). Burada yan kenardan yükselen a. uterina, a. ovarica ile anastomoz yapar. Bu anastomoz kavşından çıkan dallar uterus iç tabakalarına doğru ilerleyen arkuat arterleri verir. A. arcuatusun uterus derinliklerine doğru ilerleyen verdiği dallar A. radialis adını alır. Radial arterler endometrium içine doğru dik açıyla ilerler ve bazal - spiral arterioller olarak sonlanır. Bu arterioller kapiller bir ağ oluşturur ve her bir arteriol 4-7 mm² endometrial alanı kanlandırır.

Endometriumda bulunan bu 2 tip arteriol, bazal tabakada kısa, düz yapıda, fonksiyonel tabakada ise kıvrımlı yapıdadır (Şekil 2.2). Yeni arterioller, menstrüel kanama sonunda kalan bazal tabakadaki arter kalıntılarında oluşurlar. Spiral arterler kıvrımlı yapıdadır ve tüm endometrium tabanında uzanırlar. Östrojen ve progesterona cevap veren yapıya sahiptirler. Düz, kısa arterler ise bazal tabakayı besler ve menstrüasyon olayına katılırlar. Spiral arterlerden farklı olarak bazal arterler hormonal değişimden etkilenmez. Endometrial glandlar ve stromal doku endometriumun tüm seviyelerinde spiral arterlerden kaynaklanan kapillerle beslenir. Kapillerler venöz pleksuslara, oradan myometrial arkuat venlere ve son olarak da vena uterinaya drene olur.



Şekil 2.2. Uterus damar yapısı (Gray's Anatomy'den Çeviri).

2.4. Normal Menstrüel Siklus Fizyolojisi

Menstrüasyon, menarştan menopoza, düzenli aralıklarla meydana gelen, endometriumun fizyolojik olarak dökülmesidir. Aylık dökülme ve rejenerasyon süreci hiçbir kalıcı doku hasarı oluşturmadan meydana gelmektedir. Çünkü menstrüasyon sırasında fonksiyonel endometrium korunur. Proliferatiften sekretuar endometriuma kadar olan değişim sadece hücre dökülmesi ve tekrar proliferasyonu ile kontrol edilmez. Bunlardan başka birçok organ sistemini gerektiren reproduktif, endokrinolojik, dinamik ve interaktif işlemler bir sonraki siklus için endometriumu hazır hale getirir (10).

Kadınların çoğunda (%90) menstrüel siklus 21-35 gün aralıklardadır. Menarş sonrası 5-7. yılda sikluslar üretken çağıdaki düzenliliğine ulaşır. 40'lı yaşlara gelindiğinde, sikluslar tekrar uzamaya başlar. Menstrüasyonun normal süresi 3-5 gündür, 1-8 gün olabilir, bir menstrüasyonda ortalama kan kaybı 30-50 ml dir, hafif miktardan 80 ml. ye kadar değişebilir, 80 ml üzeri anormal kabul edilir (5,10).

Bu bilgilerden hareketle menstrüel siklusu, incelenen organa göre uterin ve ovaryen siklus olmak üzere iki ana başlık altında izah etmek daha doğru olacaktır.

2.4.1.Uterin Siklus

Yetişkin insan endometriumundaki siklik histolojik değişiklikler Noyes ve Hertig tarafından 1950 yılında tanımlanmıştır (11). Tüm endometrial gelişme ve gerileme birbirini tamamlayan olaylar zinciri olarak tarif edilmiştir.

Uterin siklustaki sınıflama, endometriumdaki gland, stroma ve damarsal yapılarda görülen anatomik ve fonksiyonel değişiklikler göz önünde bulundurularak yapılmıştır. Bu değişiklikler 5 fazda tartışılacaktır (5,12).

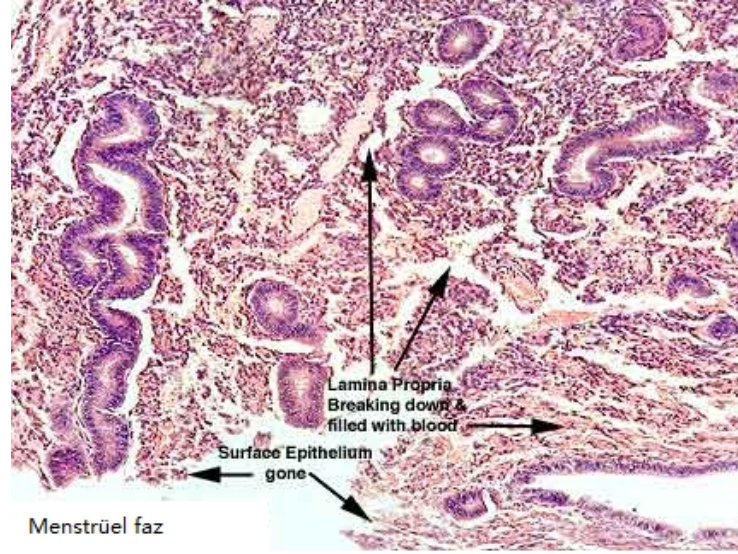
1. Menstrüel endometrium
2. Proliferatif faz
3. Sekresyon fazı (salgılama fazı)
4. İmplantasyona hazırlanma
5. Endometrial yıkım fazı.

1) Menstrüel Endometrium

Menstrüel endometrium ince fakat yoğun bir dokudur. Bu yapı sabit, bazal bileşenler ile değişken, spongioz bir tabakadan oluşur. Menstrüasyonda spongioz tabakada fonksiyonel bir durum gözlenir, bezler yıkılır, damar ve stromada parçalanma olur. Nekroz, lökosit infiltrasyonu ve eritrosit interstisiyel diapedezi meydana gelir (Şekil 2.3). Menstrüel artıklarda dahi tüm dokulara ait görünüm izlenebilir ve tüm dokulardaki onarım delilleri tespit edilebilir.

Menstrüel endometrium fazı, endometrial yıkım fazı ile proliferatif faz arasındaki geçici bir dönemi ifade eder. Bu evrede endometriumun fonksiyonel kısmının 2/3'si kaybedilebilir. Doku kaybı ne kadar hızlı olursa kanamanın süresi de o kadar kısa olur. Fonksiyonel endometrium, menstrüel siklusun ikinci veya üçüncü gününe kadar büyük oranda soyulur. İsthmus bölgesindeki endometrium, serviks ile korpus uteri arasındaki dar bölge ve tuba uterinanın uterusu açıldığı ostiumların olduğu alan intakt kalır.

Epitel onarımı, bazal tabaka, tubal ostium ve istmik yüzey epitelindeki proliferasyonu takip eder. Bu epitelyal onarım alttaki fibroblastlar tarafından desteklenir. Stromal fibroblast tabakası kompakt bir yapı oluşturur ve bunun üzerinden yüzey epiteli göç eder (13). Ek olarak, gelişme ve migrasyon için stromal tabaka otokrin/parakrin faktörlere de katkı sağlar. Bahsedilen otokrin faktörler salındıkları hücre ve çevresinde etki gösteren interlökinler (IL 6,8,11), sitokinler ve büyüme faktörlerini içerir. Parakrin faktörler ise salındıkları dokudan daha uzak noktalarda etki gösteren prostaglandin (PG), epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) gibi mediatörlerdir. Hormon düzeyi onarım fazında en alt düzeyde olduğundan, cevap hormonal etkiden çok tahribata bağlıdır. Siklusun 4. gününe kadar uterus boşluğunun 2/3'den daha fazlası yeni epitelle kaplanır. Siklusun 5-6. gününe kadar tüm kavite tekrar epitelize olur ve stromal gelişme başlar.



Şekil 2.3. Menstrüel fazda endometrial dokunun histolojik görünümü.

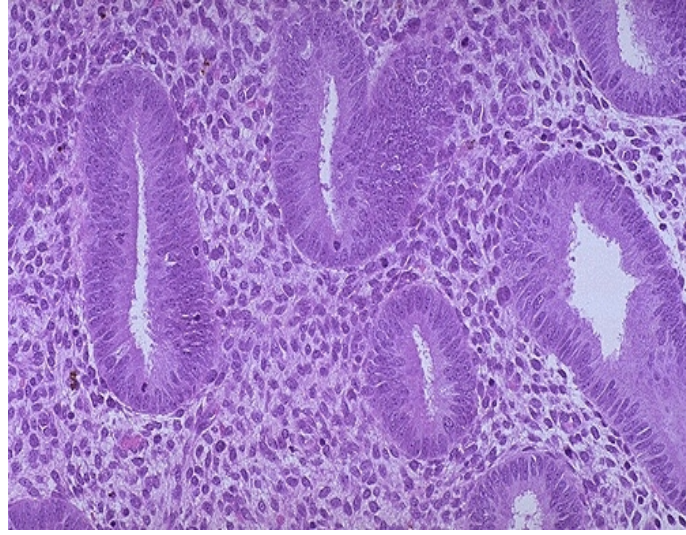
(www.histology-world.com adresinden)

2) Proliferatif Faz

Proliferatif faz, ovaryen folikül gelişimi ve östrojen üretimi ile birliktedir. Şüphesiz steroidal etki sonucu endometrium gelişmesi ve rekonstrüksiyonu olur. Bezler bu cevapta en çok dikkati çeken yapıdır (13). İlk olarak bezler ince, tübülerdir ve alçak kolumnar (prizmatik) epitel hücrelerle döşelidir (Şekil 2.4). Mitoz belirgin hale gelir ve yalancı tabakalaşma (psödostratifikasyon) izlenir. Sonuç olarak, bez epiteli perifere ilerler ve bir bez segmentini hemen yanındaki beze bağlar. Stromal komponent gevşek bir hal alır. Spiral damarlar stroma içinde seyrederek ve epitelin altına kadar ilerler. Burada gevşek bir kapiller ağ oluşturur. Tüm doku bileşenleri (bezler, stroma hücreleri ve endotel hücreleri) proliferasyon gösterir. Bu gelişim siklusun 8-10.'uncu günlerinde tepe noktasına erişir ve hücre içi östrojen ve progesteron reseptör konsantrasyonları ovülasyondan önce tepe noktasına ulaşır (14).

Proliferasyon sırasında endometrium ortalama 0.5 mm'den 3,5-5 mm yüksekliğe kadar ulaşır. Bu proliferasyon esas olarak fonksiyonel tabakadır. Stromal zemin maddesi menstrüel kollapstan yeniden gelişmektedir. Gerçek doku gelişimi olmasına rağmen endometrial kalınlaşmada temel neden stromanın şişmesidir.

Endometrial gelişmede östrojenin dominant olduğu fazda ana bulgu, silier ve mikrovillus hücrelerde artmadır. Siliogenez siklusun 7. veya 8. gününde başlar. Bu yanıt hiperplastik endometriumda, hiperöstrojenizme olan yanıtın sonucu olarak abartılıdır. Sekresyon fazında gland ağızlarındaki silier hücrelerin konsantrasyonu endometrial sekresyonların mobilizasyonu ve dağılımı aşamasında önemlidir.



Şekil 2.4. Proliferatif fazda endometrial dokunun histolojik görünümü.

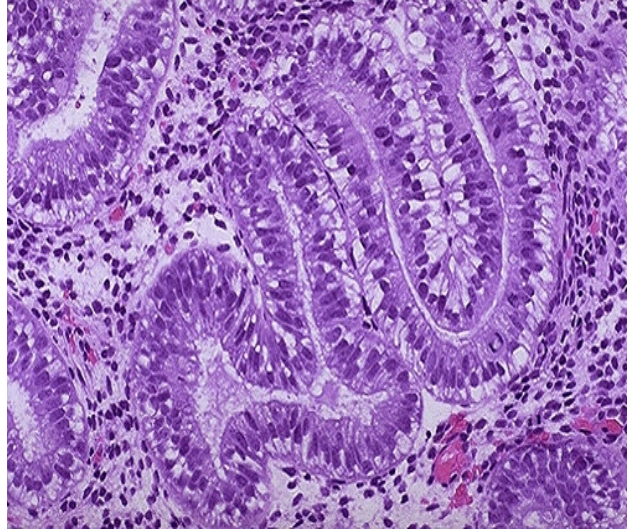
(ESOGÜTF Patoloji A.B.D Arşivinden)

3) Sekresyon Fazı

Ovülasyondan sonra endometrium hem östrojene hem de progesterona karşı reaksiyon gösterir. Vurgulanması gereken nokta, devamlı östrojen varlığına rağmen endometriumun preovülatuar dönemdeki kalınlığının sabit kalmasıdır (5-6 mm). Ovülasyondan 3 gün sonra epitel proliferasyonu durur. Bu kontrolün veya inhibisyonun progesteron ile sağlandığına inanılmaktadır. Bu büyümedeki sınırlama mitoz ve DNA sentezindeki düşmeye ve belirgin şekilde progesteronun östrojen reseptör ekspresyonuna etkisi ve östradiolü östron sülfata (hızla hücreden atılabilen formu) dönüştüren 17-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz ve sülfotransferazın progesteron tarafından uyarılmasına bağlıdır.

Stromal elemanların her biri büyümeye devam ederken yüksekliğin sabit kalması, bezlerde ve spiral damarlarda kıvrılmaya neden olur. Sekresyon salgı bezi hücrelerinin içinde olur ve vaküoller intrasellüler alandan intraluminal alana ilerler.

Bunlar postovülatuar 7 gün içinde olur. Bu olaylar sonucu bezlerde lümen gerilir ve her bir hücrenin yüzeyinde fragmanlara ayrılma gözlenir (testere dişi görünümü). Stromada ödem artmıştır ve spiral damarlarda daha belirgin ve sıkı bir şekilde sarmal haldedir (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Sekretuar fazda endometrial dokunun histolojik görünümü.

(ESOGÜTF Patoloji A.B.D Arşivinden)

Ovülasyon olduğunda ilk histolojik bulgu, siklusun 17-18. gününde, subnüklear intrasitoplazmik glikojen vaküollerinin bez epitelde görülmesidir. Dev mitokondriler ve “nükleolar kanal sistemi” bez hücrelerinde görülür. Nükleolar kanal sistemi progesterona bağlı olarak görülen özgün bir oluşumdur. Nükleer membranın içe katlanmasıyla oluştuğuna inanılır. Dokunun yapısal elemanları büyümeye devam eder. Bezlerde kıvrılma ve damarlarda sarmal yapı belirgin hale gelir. Sekresyonda tepe noktaya siklus ortası LH pikinden 7 gün sonra ulaşılır, bu da blastokistin implantasyonu ile aynı zamana denk düşmektedir.

4) İmplantasyon Fazı

Endometriumda, ovülasyon sonrası 7-13. günler arasında (siklusun 21.-27. günler arası) önemli değişiklikler olur. Bu periodun başlangıcında, genişlemiş kıvrımlı sekretuar bezler, aradaki çok az stroma ile belirgin haldedir. Ovülasyon sonrası 13. günde, endometrium 3 farklı bölgeye farklılaşır. Bu dokunun dörtte birinden az bir bölümü düz damarlarla beslenen ve iğ şeklindeki stroma ile

çevrelenmiş bazalis tabakasıdır. Endometriumun orta kısmı ise dantel ya da sünger şeklinde olan spongiozum tabakasıdır (toplam kalınlığın yaklaşık %50'sini oluştururlar). Bu tabaka, hafif ödemli stroma, sıkı kıvrımlı spiral damarlar ve dilate glandüler dokulardan oluşmuştur. Spongiozum tabakasının üzerinde kompaktum denilen endometriumun en yüzeysel tabakası vardır (kalınlığın yaklaşık %25'i). Buradaki en belirgin histolojik yapı genişlemiş ve polihedral şekilli stromal hücrelerdir. Sitoplazmik uzantıları ile hücreler uç uca yer alır ve sıkı, sert bir yapısal tabaka oluşturur. Bezlerin bu tabakayı geçen kısmı sıkılaştırılmıştır ve daha az belirgindir. Subepitel bölgedeki kapillerler ve spiral damarlar ise dolgun görünümündedir.

İmplantasyon zamanında, siklusun 21.-22. günlerinde, en belirgin morfolojik özellik endometrial stromanın ödemidir. Bu değişiklik östrojen ve progesteron aracılığı ile oluşturulmuş olan prostaglandin üretimine sekonder olabilir. Kapiller geçirgenlikteki artış bu prostaglandinlerin yerel artışının bir sonucudur. Endometrial kan damar duvarında seks steroidleri için reseptörler mevcuttur. Prostaglandin sentezi için gerekli enzim sistemi arteriollerin endotelinde ve kas tabakasında bulunmaktadır. Endotelyal hücrelerde mitoz ilk defa siklusun 22. gününde gözlenir. Spiral damarların kıvrımlaşmasına neden olan vasküler proliferasyon, seks steroidleri, prostaglandinler, östrojen ve progesterona yanıt olarak oluşan otokrin veya parakrin faktörlerin etkisiyle gerçekleşmektedir (15).

Endometriumun stromal hücreleri hormonal uyarılara yanıt olarak, prostaglandinleri sentezlerler, desidual hücrelere dönüştükleri zaman da birçok madde salgırlar. Bunlardan bazıları; prolaktin, relaksin, renin, IGF ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinlerdir (IGFBP).

Desidualizasyon progesteronun etkisiyle luteal fazda, progesteron etkisi altında otokrin ve parakrin etkilerle başlar. Siklusun 22-23. gününde ilk başta kan damarlarını çevreleyen sitonükleer genişleme, artmış mitotik aktivite ve bazal membran oluşumu ile karakterize predesidual hücrelerle ayırt edilir. Stromal hücrelerden gelişen desidua, gebeliğin önemli bir yapısal ve biyokimyasal dokusuna dönüşür. Desidual hücreler, trofoblastların invaziv özelliğini kontrol eder.

Desidual hücrelerin hem endometrial dökülme (menstrüasyon) hem de endometrial hemostaz (plasentasyon ve implantasyon) işlevinde anahtar rolü

olduğunu düşünölmektedir. Endometrial dökölmenin inhibisyonu bir dereceye kadar desidüalizasyona bağı değışimler sonucunda oluşur. Bahsedilen bu değışimler, plazminojen aktivatör düzeylerindeki düşüş, stromal ekstrasellüler faktörlerin yıkımını sağılayan enzimlerin azalmış ekspresyonu (metalloproteinaz gibi) ve artmış plazminojen aktivasyon inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyleridir. Östrojen ve progesteronun çekilmesiyle ters yönde etkiler ortaya çıkar ve sonuçta endometrial yıkım gözlenir.

5) Endometrial Yıkım Fazı

Predesidual dönüşüm ile siklusun 25. gününde (menstrüasyondan 3 gün önce) fonksiyonel tabakanın üst kısmında kompakt tabaka oluşur. Fertilizasyon ve implantasyonun olmaması durumunda, gebeliğe bağı olan trofoblast dokuları olmayacağından, insan korionik gonadotropin (hCG) desteğı sağlanamaz ve korpus luteumun yaşam süresi tamamlanır. Buna bağı olarak östrojen ve progesteron seviyeleri azalır.

Östrojen ve progesteron çekilmesi ile řu önemli olaylar başlar: vazomotor reaksiyonlar, apoptoz, doku kaybı ve sonunda menstrüasyon. Bu hormon azalmasının en belirgin erken sonucu doku kalınlığının orta derecede azalması ve spiral arteriollerde oluşan vazomotor yanıttır. Endometriumun kalınlığının azalması ile spiral hücreler içindeki kan akımı azalır, venöz dönüş azalır ve vazodilatasyon oluşur. Daha sonra ise, spiral arteriollerdeki ritmik vazokonstriksiyon ve relaksasyon meydana gelir. Birbirini izleyen her spazm daha uzun ve daha derindir, bu da endometriumun soluk renk almasına neden olur. Lökositler kapiller duvarlarından geçerler, önce damarların çevresine yakın olan bölgede kalırlar fakat daha sonra tüm stromaya yayılırlar. Arteriollerdeki vazomotor değışiklikler sırasında, eritrositler interstisiyel aralığa kaçarlar. Yüzeyel damarlarda trombin-trombosit tıkaçları oluşur. Sekretuar endometriumun prostaglandin içeriğı (PGF2 α ve PGE2) menstrüasyon zamanında en yüksek seviyesine ulaşır (16). Menstrüel olaylar ile birlikte olan vazokonstriksiyon ve myometrial kontraksiyonların, önemli derecede perivasküler hücrelerden salınan prostaglandinler ve stromal desidüal hücrelerden sentezlenen endotelin-1 aracılığı ile oluştuğına inanılmaktadır.

Sekretuar fazın ilk yarısında asit fosfataz ve güçlü litik enzimler, lizozomlar içindedir. Üretimleri, progesteronun lizozomal membranları stabilize etmesi ile engellenir. Östrojen ve progesteron seviyelerinin azalması ile lizozomal zarlar

korunamaz ve enzimler sitoplazmaya salınır. Bu aktif enzimler hücresel yapıları sindirir ve prostaglandinlerin salınımına, eritrositlerin damar dışına çıkmasına, doku nekrozuna ve vasküler tromboza yol açar. Bu bir çeşit apoptoz sürecidir (hücre büzüşmesi, kromatin kondansasyonu ve hücre fragmantasyonuna yol açan spesifik morfolojik değişikliklerle karakterize programlı hücre ölüm süreci).

Menstrüasyon sırasında tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) sitokininin önemli bir rolü olduğuna yönelik kanıtlar vardır. TNF- α , apoptotik sinyalleri iletmek üzere özelleşmiş bir transmembran proteinidir. Bu sitokin adezyon proteinlerinin (cadherin-catenin-aktin kompleksi) yok olmasını ve hücreler arası bağın çözülmesini sağlar. TNF- α , endometrial hücrelerin yanı sıra vasküler epitele de zarar verir (17).

Progesteronun çekilmesinin, dökülecek olan endometriumun stromasında VEGF reseptör konsantrasyonunun artışı ile de ilişkisi vardır. Aslında VEGF ailesi genelde anjiogenez ile ilişkili olsa da burada matriks metalloproteinazların ekspresyonunu etkileyerek endometriumu menstrüel kanamaya hazırlar. Netice olarak diapedez sonucu önemli sızıntı ve yüzeysel arteriol ve kapillerdeki yırtılmalar sonucu interstisiyel kanama oluşur.

Menstrüel kanama, pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemlerinin aktivasyonundan etkilenir. Fibrinoliz, inaktif plazminojenin plazmine dönüşmesiyle gerçekleşir. Bu işlemde, endometrial stromal hücre doku faktörü (TF), plazminojen aktivatör ve inhibitörleri dengeyi sağlamak için kullanılır. TF, faktör VII'ye bağlanarak koagülasyonu uyarır. TF ve PAI-1 ekspresyonu desidüalizasyonla beraber olur ve bu faktörlerin miktarı kanama düzeyini belirler.

İlerleyen doku düzensizliği ile endometrium daha fazla büzülür ve kıvrımlı arterioller tıkanır. Ek olarak oluşan hücre nekrozu ve damarlardaki defektlerle birlikte olan iskemik yıkım menstrüel atımı arttırır. Bazalis ve spongiozum tabakaları arasında doğal bir ayrılma noktası mevcuttur ve bu alan bozulunca zayıf, vasküler, ödemli spongiozum stroması deskuamoze olur ve yıkılır. En sonunda, tipik solmuş, kalınlığı az, yoğun menstrüel endometrium meydana gelir.

2.4.2. Ovaryen Siklus

Ovaryen siklus; foliküler faz, ovülasyon ve luteal faz olmak üzere 3 bölüm halinde incelenebilir (10,18).

1. Foliküler faz: dominant folikülün siklus ortasında olgunlaşarak ovülasyona hazır hale gelme sürecidir. İnsanda foliküler faz ortalama olarak 10-14 gün sürmekte ve çoğunlukla foliküler faz süresinin değişkenliği total siklus süresini değiştiren faktör olmaktadır.
2. Ovülasyon: Dominant folikülden oositin salınım süreci.
3. Luteal faz: ortalama 14 gün olan ovülasyondan menstrüasyon başlangıcına kadar olan süre.

Folikül Gelişmesi

Folikül gelişmesi menarştan menopoza kadar devam eden dinamik bir olaydır. Bu olay her ay bir grup folikülün gelişmek üzere seçilmesi ve sonuçta ovülasyon ile tek bir olgun dominant folikülün açığa çıkması amacını taşımaktadır.

A) Primordial Folikül

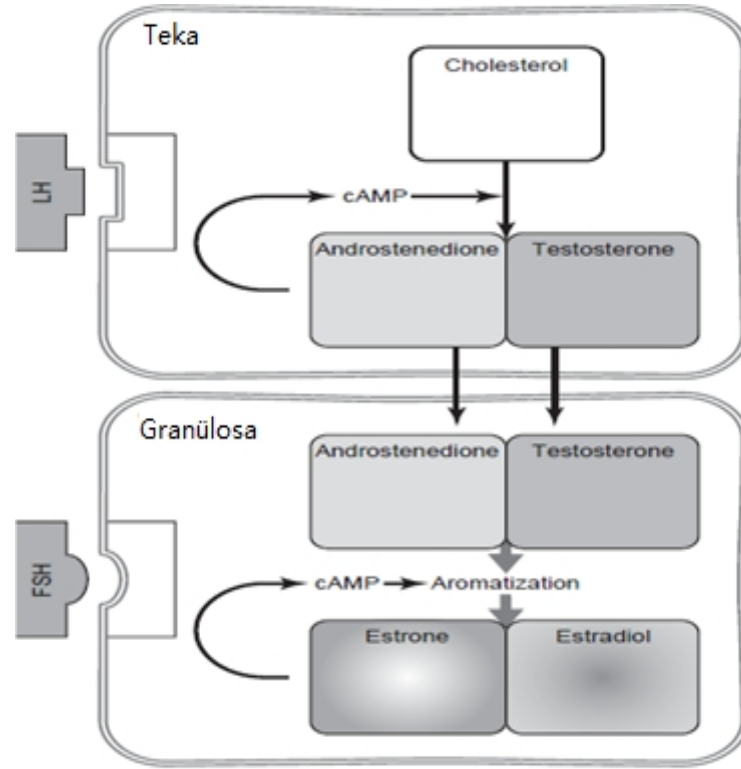
Başlangıçtaki primordial folikül grubunun seçimi ve seçilenlerin gelişmesi gonadotropin etkisinden bağımsız olup bu durum birkaç ay süreyle devam etmektedir. Ancak her ay belli bir folikül grubunun seçilmesindeki uyarının ne olduğu bilinmemektedir. Başlangıçtaki seçimden kısa bir süre sonra primordial folikül döneminde folikül farklılaşması ve büyümesini FSH kontrol altında tutmakta ve bir folikül grubunun farklılaşmaya devam etmesine izin vermektedir. Görülen ilk değişiklik, oositin büyümesiyle tek tabaka halindeki foliküler granüloza hücrelerinin çok katlı küboid hücrelere değişimidir. Luteal fazda kaybolmakta olan korpus luteumdan salgılanan progesteron ve inhibinin azalmaları, foliküler büyümeyi uyaran FSH'nın artışına izin vermektedir (19).

B) Preantral Folikül

Korpus luteumun harap olmasından sonraki birkaç gün süresince seçilmiş foliküllerin FSH uyarısı altında büyümesi devam etmektedir. Daha sonra büyümekte olan oositin salgıladığı zona pellucida adı verilen glikoproteinden zengin madde, oositi çevresindeki granüloza hücrelerinden ayırmaktadır. Östrojen üretimi için iki hücre grubu sinerjistik olarak fonksiyon yapmakta ve üretilen östrojen dolaşıma verilmektedir. Gelişimin bu döneminde birbiri ile aynı gibi görünen her bir folikül ya dominant folikül olarak seçilecek ya da atreziye uğrayacaktır.

İki Hücre İki Gonadotropin Teorisi

Bu teori gelişen folikülde steroid hormon sentez aktivitesinin kompartmanlar arasında bölüşüldüğünü ileri sürmektedir (20). LH, androjenleri üretmek üzere teka hücrelerini uyarmakta, sentez edilen androjenler de, granülosa hücrelerine girerek FSH etkisiyle, aromatize olarak östrojene dönüşmektedir (Şekil 2.6). Lokal olarak sentez edilen östrojenler folikül içerisinde beslenme ve büyümenin sürmesi için elverişli bir mikro çevre yaratmaktadır (21).



Şekil 2.6. Gelişen folikülde steroid hormon sentezinin bölümlere ayrılarak gerçekleştirildiğini açıklayan ‘İki hücre iki gonadotropin hücre teorisi’.

(Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 6th ed. 1996)

Foliküler fazın ilerlemesi ile FSH düzeyindeki azalma foliküler büyümeye bir tehdit oluşturmaktadır. Folikülü çevreleyen elverişsiz şartlara ancak azalmış FSH moleküllerini bağlamada selektif bir avantaja sahip olan, en fazla FSH reseptörüne sahip foliküller karşı koyabilmektedir. Kısaca söylemek gerekirse; dominant folikül, zengin bir östrojenik mikro çevreye ve en fazla FSH reseptörüne sahip folikül şeklinde tanımlanabilir (22).

C) Preovülatuar Folikül

Preovülatuar folikül, granülosa hücrelerinin sekresyonlarından oluşan plazma ile dolu antrum ile karakterizedir. Oosit, granülosa hücrelerinden oluşan ve “cumulus ooforius” adı verilen bir sap ile foliküle bağlantısını korumaktadır.

Yükselen östrojen düzeyleri FSH sekresyonu üzerinde negatif feedback etki yapmaktadır. Bunun aksine LH ise dolaşımdaki östrojenler tarafından bifazik bir şekilde kontrol edilmektedir; östrojenler düşük konsantrasyonlarda LH sekresyonunu inhibe ederken, yüksek düzeylerde ise LH salgısını arttırmaktadır. Bu uyarı için östrojen kan düzeyinin, 48 saatten uzun bir süre ile 200pg/ml üzerinde olması gerekmektedir. Yükselen östrojen düzeyi pozitif “feedback”i başlattığında, LH sekresyonunda ani bir artış oluşmaktadır. Böylece, yüksek düzeyde LH ile karşılaşan dominant foliküle özgün bir yanıt oluşmakta, granülosa hücreleri luteinize olmakta, progesteron üretimi başlamakta ve ovülasyonun tetiği çekilmektedir. Genel olarak ovülasyon, bir olgun Graaf folikülünde, LH’ın en üst düzeye erişmesinden 10-12 saat sonra yada siklus ortası LH artışının başlangıcından 32-35 saat sonra oluşmaktadır.

Foliküler gelişmenin gonadotropin regülatörleri yalnızca seks steroidleri değildir. Granülosa hücre kökenli iki peptidin hipofiz üzerine negatif “feedback” etki yaptığı gösterilmiştir (23). Bunlardan ilki olan inhibin, 2 formda salgılanır; inhibin A ve inhibin B. İnhibin B, foliküler fazda salgılanır ve salgısı FSH tarafından uyarılır. İnhibin A ise luteal fazda aktif olmaktadır. Her iki form da FSH sentezi ve salgılanmasını inhibe etmektedir. İkinci peptid olan aktivin, hipofizden FSH salgısını arttırmakta ve FSH’nın overler üzerindeki etkisini kuvvetlendirmektedir.

Ovülasyon

Siklus ortasındaki LH’ın ani artışı, folikül duvarındaki prostaglandinler ile proteolitik enzim konsantrasyonlarının dramatik bir şekilde artmasına neden olmaktadır (24). Bu maddeler folikül duvarını gittikçe zayıflatarak sonuçta bir delik açılmasına yol açarlar. Ovülasyonda asıl olay foliküler yapının rüptüre olmasından çok, oositin olgunlaşarak folikülde açılan bu delikten yavaşça abdomene atılmasıdır.

Luteal Faz

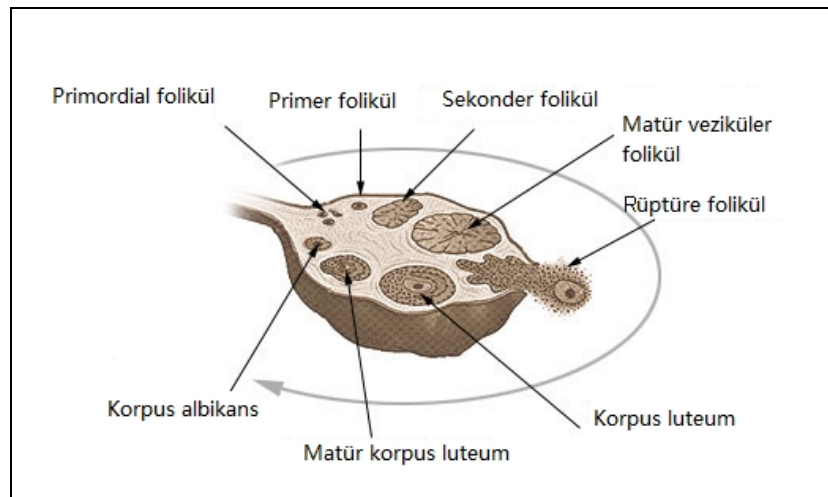
Ovülasyondan sonra folikül kalıntısı, luteal fazın primer regülatörü olan korpus luteuma dönüşmektedir. Folikülde kalan membranöz granülosa hücreleri lipid

almaya başlamakta ve sonuçta bu yapıya adını veren karakteristik sarı pigment görüntüsü ortaya çıkmaktadır. Bu hücreler, luteal fazda endometriumu destekleyen progesteronu üreten sekretuar dokuyu oluşturmaktadır. Buna ek olarak önemli miktarda östrojen ve inhibin de üretmektedirler. Korpus luteumun bazal membranı, VEGF gibi anjiogenik faktörlerin etkisiyle proliferen olan kan damarlarının, granülosa-luteal hücreler arasında girmesine olanak sağlar. Bu anjiogenik yanıt büyük miktarlarda luteal hormonun sistemik dolaşıma girmesiyle sonuçlanmaktadır.

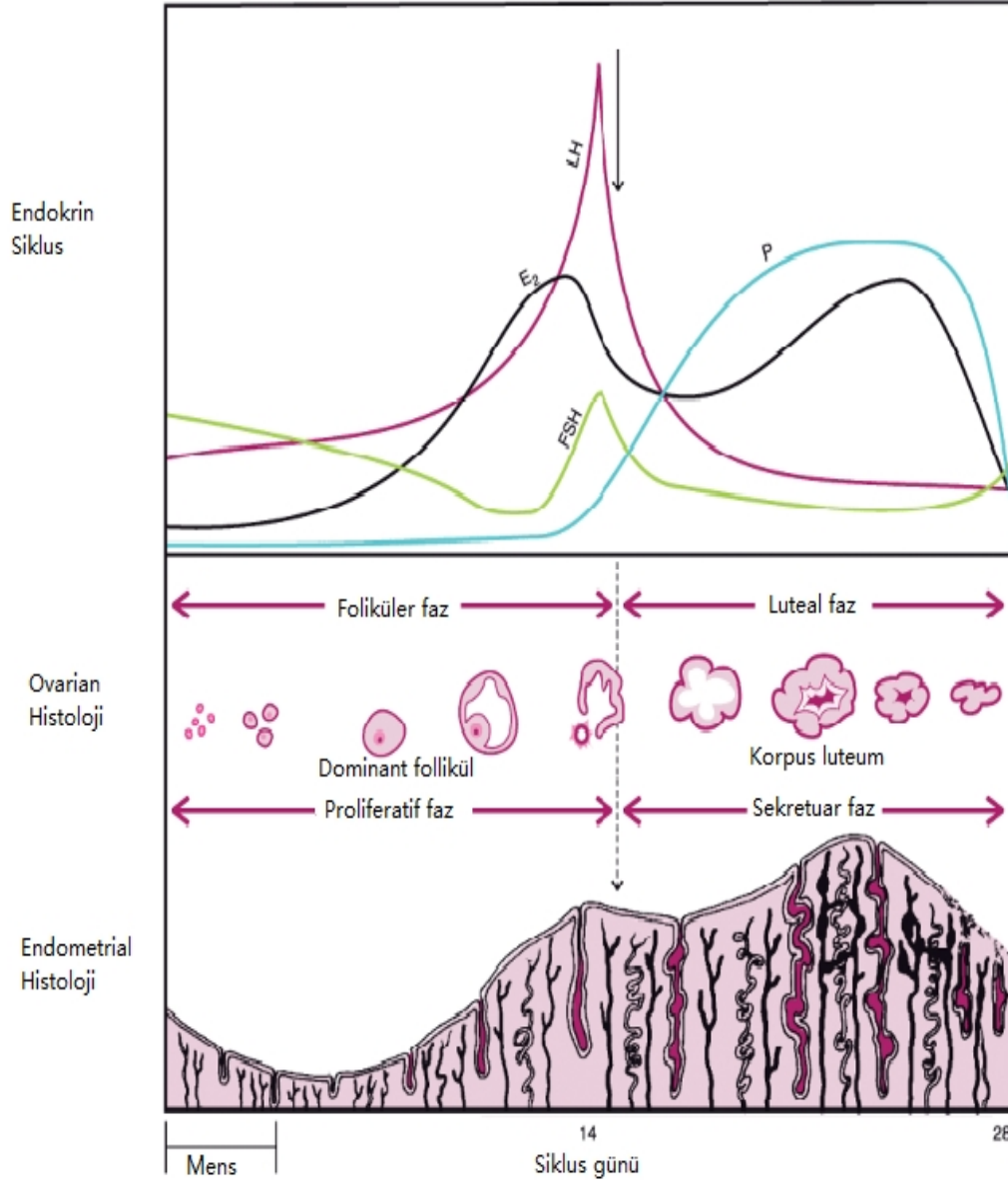
Luteal Fazda Hormonal Fonksiyon ve Regülasyon

Luteal fazdaki hormonal değişiklikler gebelik oluşmadığı takdirde korpus luteum regresyonunu sağlayacak bir seri negatif “feedback” etkileşimi ile karakterizedir. Korpus luteum steroidleri (progesteron ve inhibin) merkezi negatif feedback etki ile FSH ve LH sekresyonunda azalmaya neden olur. Her iki steroidin sekresyonunun devam etmesi sonraki folikül seçimi için uyarıyı azaltıcı etki yapmaktadır.

Korpus luteum fonksiyonunun devam etmesi, LH etkisinin sürmesine bağlıdır (25,26). Bu uyarı mevcut olmadığında korpus luteum kaçınılmaz bir şekilde 12-16. günde gerilemekte ve nedbe benzeri korpus albicans halini almaktadır (Şekil2.7). Gebelik oluşmadığı takdirde korpus luteumun gerilemesiyle östrojen ile progesteron düzeyleri azalmaktadır. Bu durumda merkezi inhibisyon ortadan kalkmakta FSH ve LH düzeyleri yeniden yükselerek başka bir grup folikülün seçilmesini sağlamaktadır.



Şekil 2.7. Ovaryen Siklusta foliküler gelişim aşamaları



Şekil 2.8. Menstrüel sıklusta görülen hormonal ve histolojik değişiklikler.

2.5. Kan Akım Dinamiği

Dokuların normal fonksiyonu, kan yoluyla yeterli oksijen ve besin maddelerinin sağlanmasına bağlıdır. Kan, damarlardan oluşan kapalı bir sistem içinde tüm vücuda pompalanır. Kanın pompalanması sırasında akıma karşı oluşan direnç esas olarak damarların çapına bağlıdır. Her dokunun kan akımı, o dokudaki damarları gevşeten ve sıkıştıran yerel kimyasal ve genel humoral mekanizmalar tarafından düzenlenir.

Arterlerin duvarları adventisya adı verilen bağ dokusundan oluşan bir dış tabaka, döz kaslardan oluşan ve media adı verilen bir orta tabaka ve intima adı verilen endotel ve altındaki bağ dokusunu kapsayan bir iç tabakadan oluşur. Arteriollerin duvarları ise daha az elastik doku ancak daha fazla döz kas içerir. Bu kaslar işlev olarak konstriktör olan noradrenarjik sinir lifleri ve vazodilatatör olan kolinerjik liflerle innerve edilir. Arterioller kan akımına karşı direncin oluştuğu başlıca damarlardır. Bu damarların çapındaki küçük değişiklikler total periferik dirençte büyük değişimlere neden olur (27, 28).

2.6. Damar Oluşumu

Damar oluşumunda iki farklı mekanizma rol almaktadır; vaskülojenesis ve anjiogenezis. Vaskülojenesis embriyonik gelişim sırasında primitif bir vasküler ağın meydana gelmesi, anjiogenezis ise mevcut kan damarlarından yeni damarların oluşmasıdır (29). Anjiogenezin anahtar komponenti, yeni kan damarı oluşumu için gerekli olan endotel hücrelerinin motilitesi ve yönlendirilmiş göçleridir. Pekçok büyüme faktörü bu basamakların gerçekleşmesine aracılık eder.

VEGF stromal ve mezenkimal hücrelerden salınır. Endotelyal hücre göçü ve proliferasyonunu arttırarak anjiogenezde kilit rol alır. Hipoksi ve FGF de VEGF'i uyarak bu etkilerde artışa neden olur.

Yeni oluşan damarlar son derece frajildir ve stabilize olmaya ihtiyaç duyarlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) döz kas hücrelerinin toplanmasında görev alırken, TGF- β ise endotelyal öncül hücrelerin üretimini arttırmak yoluyla yeni oluşan damarı stabilize eder.

Anjiogenezis, menstrüasyondan sonra yeni endometrium oluşumu sırasında önemli rol oynar. Proliferasyon dönemi süresince fonksiyonel tabakada görülen değişiklikler sonucu yeni spiral arterioller oluşur. Başlangıçta stabil yapıda olmayan ve döz kas yapısı tam olarak oluşmayan arteriollerde kan akımına karşı düşük direnç görülürken, proliferatif fazda damar yapısının daha stabil bir hal almasıyla dirençte artış tespit edilir (30).

2.7. Transvajinal Ultrasonografi ve Doppler

2.7.1. Transvajinal Ultrasonografi

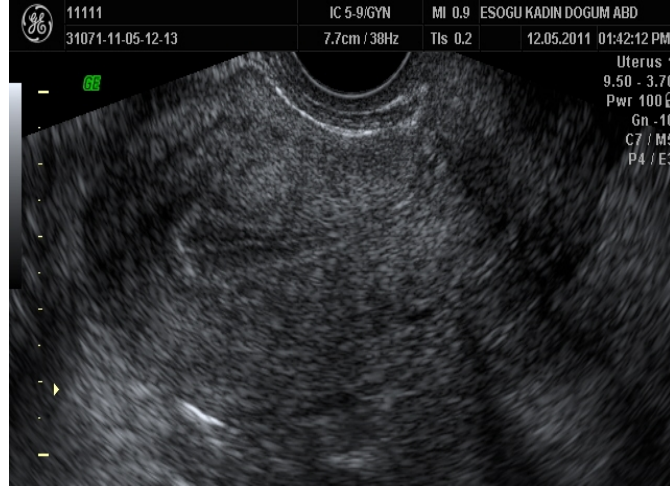
Transvajinal ultrasonografi (TvUSG) vajinal yolla kullanılabilen, yüksek frekanslı (5-7.5 MHz) problarla pelvik organ ve dokuları daha ayrıntılı incelemeye yarayan, tanı ve tedavi amaçlı kullanılabilen endosonografik tekniktir. 1984'te tanımlanmasından bu yana kadın pelvisinin incelenmesinde yaygın kullanım alanı bulmuş ve bu yaklaşım, günümüzde pelvik sonografinin vazgeçilmez bir yöntemi olmuştur. Literatürde vajinal ultrasonografi, vajinosonografi, endovajinal sonografi, transvajinal ultrasonografi gibi değişik isimlerle anılmaktadır (31).

Kadın pelvisi benzer akustik özellikleri olan değişik organlar içerir. Dokular arası ayrımı yapabilmek için daha yakından kullanılabilen, yüksek frekanslı (5-7.5MHz) problar gerekir. TvUSG'deki probun dokulara yakınlığı, yüksek frekanslı probların kullanılabilmesine imkan vermiştir. Transabdominal USG'de ise hastanın obezitesi, aşırı dolu-gergin mesane, barsak gazları, retrovert uterus, kalsifiye myomlu uterus ve yalancı pelvik kitle yansıması gibi nedenler ile incelemeler her zaman yeterli olamamaktadır. Bu nedenlerle TvUSG, transabdominal USG'ye avantaj sağlar. Vajen içindeki probun, uterus ve overlere yakınlığı ile daha ayrıntılı bilgi elde edilebilmektedir. TvUSG'nin tek bir dezavantajı transduser hareketlerinin introitustaki vajen sınırları ile engellenmesidir (32,33).

TvUSG ile uterus boyutları, şekli ve yönü hakkında, sagittal ve transvers eksen düzlemleri kullanılarak bilgi sahibi olunulabilir. Uterusun uzunluğu fundustan servikse uzun eksen boyunca ölçülür. Aynı görüntü üzerinde, uzun eksene dik olarak anteroposterior çap ölçümü yapılırken, genişlik transaksiyel veya koronal düzlemlerle elde edilen ayrı bir görüntü ile bulunur (34). Endometriumun yapısının değerlendirilmesi ve kalınlık ölçümü uterusun uzun eksenini boyunca ve ön arka doğrultuda yapılmalıdır. Tüm bu görüntüler hastanın hormonal durumu hakkında bilgi verir (35).

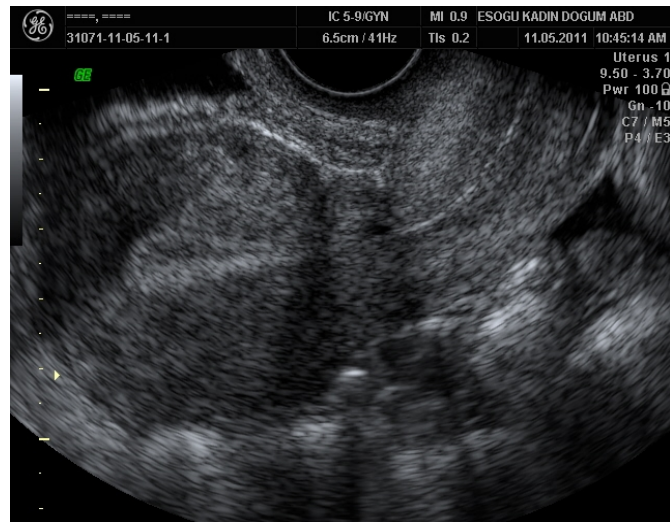
Endometrium görüntüsünün menstrüel siklusun değişik fazlarındaki ekojenik yapısı üç tipte değerlendirilir (36):

Tip A (Proliferatif görünüm): Endometrium 3 çizgi (triple line) görünümü taşır. Her iki myometrial sınır ve iki endometrial yüzey bileşkesinde oluşan hiperekojen hatlar, üçlü çizgi görünümü oluşturur (Şekil 2.9).



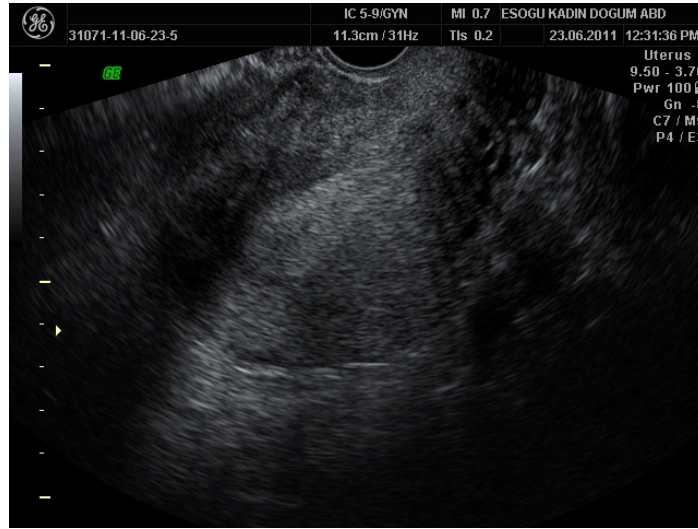
Şekil 2.9. Tip A endometriumun ultrasonografik görünümü.

Tip B (Sekretuar görünüm): Bir geçiş paternidir. Endometrium, myometrium ile benzer ekojenitededir, santral ekojenik çizgi belirginliğini yitirmeye başlar (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. Tip B endometriumun ultrasonografik görünümü.

Tip C (Menstrüel görünüm): Endometrium tamamen homojen, ekodens görünümdedir. Santral ekojen çizgi gözlenmez (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Tip C endometriumun ultrasonografik görünümü.

Bu sınıflamadan farklı olarak son zamanlarda daha ayrıntılı sınıflamalar da tarif edilmiştir (Tablo 2.1). Burada amaç ultrason yapanlar tarafından belirlenen tanım farklılıklarının en az seviyeye indirilmesidir (37).

Tablo 2.1. Endometriumun menstrüel siklus dönemlerine göre ultrasonografik görünümü.

M: Aktif menstrüel kanamanın olduğu görünüm.
A: Postmenstrüel, ince, bazal tabaka ile fonksiyonel tabakanın ayırt edilemediği, tek çizgi görünümü.
B: Erken foliküler fazda bazal tabaka ile fonksiyonel tabakanın ayırt edilebildiği, üçlü çizgi (triple-line) görünümü.
C: Preovülatuar, bazal ve fonksiyonel tabakadaki ayrılmayı gösteren üçlü çizginin belirginleştiği ekojenik görünüm (Artmış östrojene bağlı).
D: Luteal fazda, endometrial glandlara bağlı, üçlü çizginin kaybolduğu, homojen, ekojenik görünüm (Progesteron salgısına bağlı).

2.7.2. Doppler Ultrasonografi

Doppler velosimetri vasküler invazyonun non invaziv olarak değerlendirilmesini sağlar. Doppler etkisi, akustik yada ultrason dalgasının frekansının değişmesidir. Bu da iletici ve alıcı kaynaklar arasındaki toplam yol uzunluğu değiştiğinde ortaya çıkar. Eğer akım transdüserine doğru ise, yol uzunluğu kısadır ve geri dönen frekans yüksektir. Eğer akım transdüserden uzaklaşıyorsa, yol uzar ve geri dönen frekans azalır.

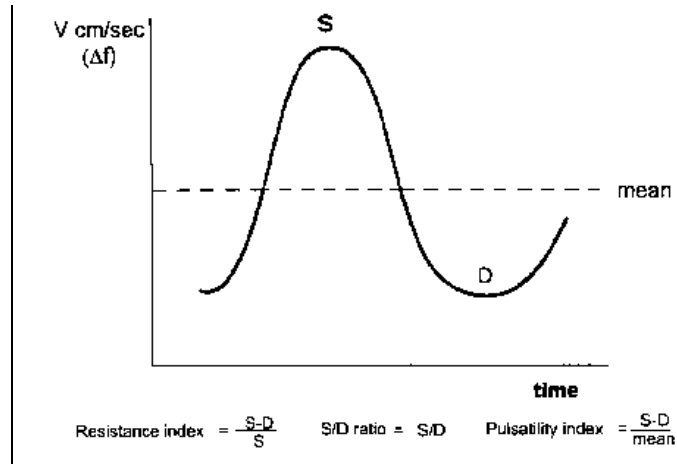
Medikal tanıda, proba farklı hızlarda yaklaşan veya uzaklaşan damarlardaki eritrositler kullanılmaktadır (38). Eritrositlerden yansıyan ve geri gelen eko sinyalleri, başlangıçta salındıkları frekansdan (f) farklı bir frekansa kaymaktadır. Δf gönderilen frekans(f) ile yansıyan sinyalin frekansı arasındaki Doppler değişim/fark frekansdır. Frekans kayması (Δf), kan akımının hızının büyüklük ve yönüne bağlıdır ve matematiksel olarak ifade edilebilmektedir. Eritrosit hızı (v) ve Doppler dalgası ile damar aksının arasındaki açının kosinüsüyle ($\cos\theta$) orantılıdır. Δf , inceleme medyumundaki dalga hızı (yaklaşık 1540m/sn) ile ters orantılıdır .

2.7.3. Kan Akım Hızı Dalga Şekilleri

Birçok damarın değerlendirilmesinde kan akım hızı dalga şekillerinin kullanılması teknik olarak mümkündür. Bunun en büyük avantajı ise, açıdan bağımsız olmalarıdır. Dalga şekillerindeki değişiklikler değerlendirilerek, hem proksimal (örneğin erişkinlerdeki periferik arteriyal dolaşım), hem de distal damarların (örneğin fetal dolaşım ve uterin arterler) fizyolojik ve patolojik durumları değerlendirilebilir. Dalga akım şekillerinin ölçümlerinde birçok farklı yöntem ve indeks uygulanmaktadır (39). Bu indeksleri oluşturmak için kullanılan değerler şunlardır:

- “Pik sistolik akım” (Max): S
- “End diastolik akım” (Min): D
- Ortalama maksimum akım hızı (Mean, Time avaraged maximum velocity): TAMXV

Pratikte sık kullanılan indeksler; rezistans indeksi, pulsatilite indeksi ve sistolik / diastolik orandır (Şekil 2.12) (40).



Şekil 2.12. Doppler akım indeksleri.

1) Pulsatilite İndeksi (PI)

İlk olarak Gosling tarafından tarif edilmiştir. Siklus sırasında sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmek için kullanılan bir ölçüdür. Pik sistolik hız (S)'dan end-diastolik hızın (D) çıkarılarak ve elde edilen değer ortalama akım hızına (A) bölünmesi ile hesaplanmaktadır. En küçük ölçüm hatası, en dar referans sınırı ve end-diastolik akım kaybı varlığında dahi sayısal analiz vermesi nedeniyle avantajlıdır.

$$\text{Pulsatilite indeksi (PI)} : (S-D) / \text{Ortalama}$$

2) Stuart İndeksi = S/D oranı

Pik sistolik akım hızının end-diastolik hıza oranıdır. S/D oranı sıklıkla uterin ve umbilikal arterde bakılarak gebelerde fetusa doğru uygun bir kan akımı olup olmadığı hakkında dolaylı bir saptama yapmamızı sağlar. S/D oranı basittir ve elle hesaplanabilir, bu avantajlarının yanında diastol sonu akımın olmadığı ya da ters akımın olduğu durumlarda kullanılmama gibi dezavantajları mevcuttur.

$$\text{Stuart indeksi (S/ D Oranı)} : S/D$$

3) Rezistans İndeksi (RI)

Pik sistolik hız (S) ve end-diaastolik hız farkının (D), pik sistolik hıza bölünmesiyle elde edilir. Düşük diastolik değerler küçük çaplı damarlarda kullanımını sınırlamaktadır.

$$\text{Rezistans indeksi (RI)} : (S-D) / S$$

Bu indeksler aslında orandır ve ultrason dalgasının geliş açısı ile damar arasındaki açıdan bağımsızdır ve gerçek hızın mutlak ölçüsüne bağımlı değildirler. Üç indeksin de (kat sayısı 0,9'u aşan) birbiriyle sıkı ilişkisi vardır. Hepsinde %10 ile %20 arasında intrensek hata payı vardır. Mikrodolaşımı sağlayan damarlarda özellikle diastolik akımın olmadığı veya tersine döndüğü durumlarda pulsatilite indeksin kullanılması uygun olmaktadır. Genel bir yorumla, düşük indeks değerleri, düşük vasküler direnç ve damar yatağındaki yüksek vaskülarizasyon derecesini gösterirken, yüksek indeks değerleri, düşük bir vaskülarizasyon derecesi ve ona uygun yüksek damar direncini göstermektedir.

2.7.4. Doppler USG'nin Jinekoloji Pratiğindeki Yeri

Son yıllarda teknoloji ve bilim alanında meydana gelen gelişmeler ışığında, ultrason görüntülemesi obstetrik ve jinekoloji pratiğinde vazgeçilemez bir noktaya gelmiştir. Yüksek frekanslı transvajinal problemlerin kullanılmaya başlamasıyla pelvik organların daha net ve artefaktsız gözlenebilmesi imkanı doğmuştur (41).

Doppler kullanımının yaygınlaşması ile birlikte fizyolojik ve patofizyolojik durumlar hakkında yeni çalışmalar yapılması mümkün kılınmıştır. Obstetrikte ilk kullanımı fetusun kalp seslerinin dinlenmesi aşamasında olurken, günümüzde fetal sağlığın takibi, fetal anomalilerin tayini, fetoplental ünitenin değerlendirilmesi aşamasında klinisyene çok önemli bir yol gösterici konumundadır (42-45). Jinekoloji pratiğinde ise kitlelerin benign-malign ayırımında kullanılmaya başlamış, ovaryen ve uterin kanlanmanın takibi ile normal fizyolojik ve sonrasında patolojik tabloların anlaşılmasında yol gösterici olmuştur (46-48).

Menstrüel siklus fizyolojisinin anlaşılması ve patolojik durumların tanı ve tedavisine yönelik doppler çalışmaları 1980'li yıllarda başlamıştır. Taylor ve ark. 1985 yılında yayınladıkları çalışmada uterin arter PI' daki düşük değerlerin uterin

kan akımındaki artışı ifade ettiğini vurgulamıştır (49). Bunu izleyen yıllarda uterin ve ovaryen perfüzyonu değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır (50-53).

Renkli transvajinal doppler ultrasonografi, uterus, myometrium, endometrium ve onları besleyen damarların lokalizasyonunun bilinmesinde eldeki mevcut tüm diğer muayene yöntemlerinden daha fazla önem taşımaktadır (54). Kan akım profillerinin değerlendirilmesi, semikantitatif olarak RI ve PI ile yapılmıştır. Bu değerler, uterin dolaşımdaki arteriolar ve kapiller damar yatağındaki vaskülarizasyon derecesini ve işlevsel durumunu yansıtmaktadır. Düşük indeks değerleri, damar yatağındaki yüksek vaskülarizasyonu gösterirken, yüksek indeks değerleri, düşük bir vaskülarizasyonu işaret etmektedir (55). Menstrüel siklus boyunca proliferasyon ve sekresyon fazları arasında meydana gelen bu değişikliklerin, periferik venöz kandaki hormonlar ve a. uterinanın kan akım parametreleri arasında kompleks ilişkiler neticesinde şekillendiği düşünülmektedir (56-58).

Uterin ve ovaryen kan akımının fizyolojik sınırları belirlendikten sonra çalışmalar bu kan akım değişiklikleri ile infertilite arasındaki ilişkiyi ispat etme yönünde ağırlık kazanmıştır. Bu bağlamda yapılan ilk çalışmalardan biri Goswamy ve ark.'nın yayınladığı (59), uterus perfüzyonunun embriyo implantasyon başarısındaki rolünü sorgulayan çalışmasıdır. Öncesinde 3 kez başarısız invitro fertilizasyon (IVF) öyküsü olan 153 hastanın spontan menstrüel siklusları doppler ultrason ile takip edilmiş ve 73 olguda (%48) mid sekretuar dönemde azalmış uterin yanıt tespit edilmiştir. Hormon replasman tedavisi sonrası ise mid sekretuar uterin yanıtta artış gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında uterin kan akımındaki azalmanın infertilite ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır.

Normal bir menstruasyon siklusunda spiral arterlerde, daha büyük çaplı a. uterinaya göre daha düşük kan akım hızı ve daha düşük damar direnci bulunur. Endometrial perfüzyon verileri yardımıyla hem implantasyon başarı oranlarında hem de idiopatik infertilitede tek başına a. uterinanın perfüzyon değerlendirmesine kıyasla daha kesin tahminlerde bulunmak mümkündür.

Uterin arter kan akımı ve infertilite arasındaki ilişkiyi takip amaçlı çalışmalar yürüten Scholtes ve arkadaşları, 16 olguda uterin ve ovaryen kan akım dalga formlarını incelemiş, korpus luteum formasyonunun oluştuğu taraftaki overde daha düşük PI değerlerinin olduğunu, bunun artmış kan akımıyla korelasyon gösterdiğini,

uterin arter PI değerlerinin ise sadece luteal fazdaki direnç değişikliklerine bağlı değişim gösterdiğini belirtmişlerdir (50).

Steer ve arkadaşları ise embriyo transferi günündeki gebelik olasılığını a. uterinanın PI değerleri yardımıyla hesaplamışlardır. Buna göre, gebelik ihtimalinin a. uterinadaki PI değerinin orta değerdeyken en yüksek olduğunu, $PI > 3.0$ iken gebelik oluşmadığını tespit etmişlerdir ayrıca sağ-sol uterin arter PI değerlerinin kendi arasında fark olmadığı vurgulanmıştır (51).

Kurjak ve Kupesic'in 1991 yılında yayınlanan çalışmasında (60), 100 infertil hasta çalışmaya dahil edilmiş, menstrüel siklus boyunca yapılan doppler incelemeleri neticesinde uterin arter ve ovaryen arter rezistans indekslerinde (RI) ovülasyon öncesi düşüş olduğunu tespit etmişlerdir (UA RI: $0,84 \pm 0,04$, OA: $0,44 \pm 0,04$). Bu düşüşün, ovülasyon öncesi hormonal faktörlere bağlı oluşan anjiogenezis ile ilişkili olabileceği ama her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olsa da durumun infertilite problemini açıklamadaki diagnostik değerinin sınırlı olduğu belirtilmiştir.

Bu ve benzeri çalışmalardan sonra renkli transvajinal doppler sonografi, artan deneyimle birlikte bir muayene yöntemi ve tanı aracı olarak infertil kadınlara yaklaşımda yerini kanıtlamıştır (61-67).

Tütün kullanımının menstrüel siklus üzerine olan etkileri de çalışmalarda kendine yer bulmuştur. Günde 1 paket veya daha fazla sigara içenlerle içmeyenler kıyaslanmış, sigara içen grupta adetlerin daha kısa ve düzensiz olduğu gözlenmiştir. (68). Hakim olan görüş, tütün kullananlarda endotelyal fonksiyonun ve kan akımının mid luteal fazda belirgin olarak olumsuz yönde etkilendiğidir. Bu tablonun sorumlusu olarakta sigaranın mid luteal östrojen artışını baskılaması gösterilmektedir (69).

Vücut kitle indeksi, kadınlardaki periferik östrojen üretimini yansıtması açısından önemli bir demografik özelliktir. Özellikle yağ dokusunda androjenler, aromataz enzimi tarafından östrojene dönüştürülmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle obezlerde ($VKİ \geq 30 \text{kg/m}^2$) endometrial kalınlığın menstrüel siklus boyunca belirgin olarak daha yüksek olduğu vurgulanmıştır (70).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi spektral (2D) doppler normal menstrüel siklusta endometrium ve çevre dokularda meydana gelen vasküler değişiklikleri incelemek için kullanılmaktadır ama bu teknik sadece seçilmiş bir damarın kan akımı

hakkında bilgi vermektedir. İzlenecek hedef organın tamamındaki vasküler kapasiteyi yansıtmaktan yoksundur. Son zamanlarda geliştirilen 3 boyutlu (3D) “power” doppler ultrasonografi tekniği ise uterus ve over gibi tüm bir organın volümünün ve vasküler kapasitesinin belirlenmesine imkan vermektedir. Cihaz arteriyel ve venöz dolaşımı ayrı ayrı tayin edebilmektedir. VOCAL (Virtual Organ Computer Aided Analysis) sistemi kullanılarak volüm(cm^3), vaskülarite indeksi (VI), akım indeksi (FI) ve vaskülarizasyon akım indeksi (VFI) hesaplanabilmektedir (71-77).

Hiç şüphesiz ki teknoloji alanındaki gelişmeler devam ettiği sürece bunların tıp alanındaki yansımaları da aynı hızla kendine yer bulacaktır. Bu teknolojiler içinde Doppler ultrasonografinin yeri tartışılmaz konumdadır. Biz menstrüel fizyoloji ve Doppler ultrason hakkında sahip olduğumuz bilgi birikimini özdeşleştirerek jinekoloji pratiğinde kullanılır hale getirmek istedik. Böylece non invaziv, kolay uygulanabilir ve maliyeti yüksek olmayan bir yöntem ile adet düzensizliği, infertilite, tekrarlayan gebelik kaybı ve maligniteler gibi patolojik tabloların anlaşılması için bir öngörü sahibi olmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

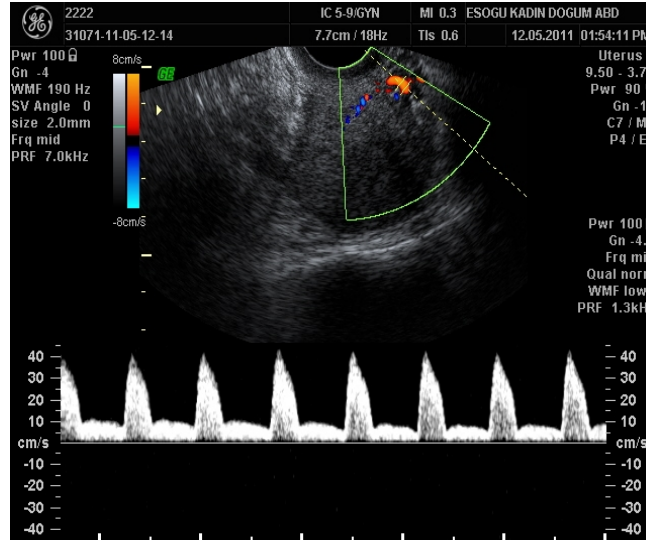
Çalışmaya, ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D polikliniğine, Mayıs 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında başvuran 46 olgu ile başlandı. Adet düzensizliği olan, hormonal tedavi alan (oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi), rahim içi araç kullanan, malignite ve/veya sistemik hastalık öyküsü bulunan ve 18 yaşından küçük, 45 yaşından büyük olgular çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya başlamadan önce ESOGÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 21 Mayıs 2010 tarih ve 111 sıra numarası ile onay alındı ve hastalar yazılı ve sözel olarak bilgilendirilerek çalışmaya katılmaları hakkında aydınlatılmış onamları alındı.

Tüm olguların detaylı jinekolojik ve obstetrik öyküleri alındıktan sonra sistemik fizik ve pelvik muayeneleri yapıldı. Vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı ve sigara kullanım öyküleri sorgulandı.

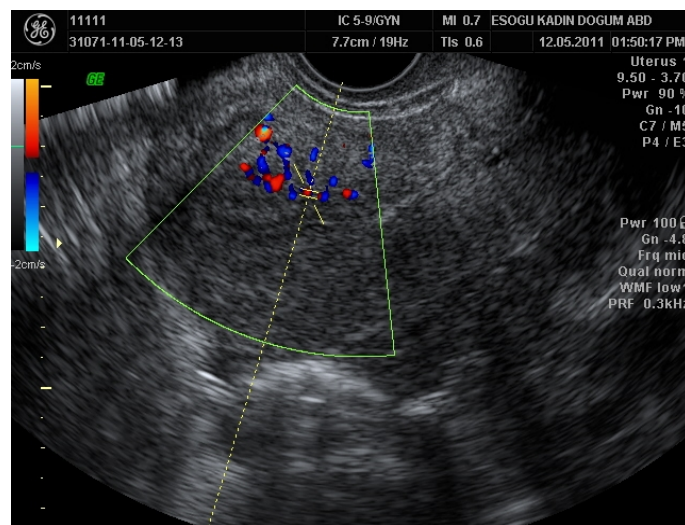
İşlem öncesi hastalar eksternal ve internal etkileri minimize etmek için mesane boşaltımını takiben yaklaşık 15 dakika dinlendirildi. Sonrasında hastalara dorsolitotomi pozisyonunda General Electric Voluson 730 Pro V marka 6,5 mHz vajinal problu ultrason kullanılarak transvajinal ultrasonografi yapıldı. Endometriumun sonografik olarak sagittal kesitte görüntülendi. Endometriumun kalınlık ölçümüne, endometrium ile myometrium arasındaki ortak ekojenik yüzey ölçümü dahil edildi. Ancak hipoekojenik alan hariç tutuldu.

Uterin arter kan akımını ölçmek için, uterin arter forniks ve serviks hizasında parasagittal kesitte görüntülendi. Doppler ışını, damar ile 60 dereceden az açıyla ve pencere genişliği (gate aralığı) damarın tüm kesitini kapsayacak şekilde mümkün olan en büyük frekans kayması elde edilecek pozisyonda uterin damara yöneltildi. Ovülasyonun olduğu taraf dominant, karşı taraf nondominant olarak adlandırılarak bilateral uterin arter için en az 3 benzer ardışık doppler dalga formu kayıt edildi ve her bir arter için belirlenen en iyi tek çizgi analiz edildi. PI indeksleri ve TAMXV değerleri ölçüldü (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Uterin Arter Doppler görünümü.

Spiral arter kan akımı ölçümü için endometrium longitudinal olarak görüntülendi. Endometrium alt sınır alınarak, yaklaşık 5-10 mm kalınlığındaki myometrium – endometrium bileşkesinde longitudinal düzlemde tarama yapılarak spiral arter tespit edildi (Şekil 3.2), kan akımı PI ve TAMXV değerleri ölçüldü. Her olgu için ölçümler menstrüasyon (gün 1-5), erken foliküler (gün 6-9), geç foliküler (gün 10-12), ovülasyon (gün 13-16), erken luteal (gün 17-22) ve geç luteal (gün 22-28) dönem olmak üzere toplam 6 kez tekrarlandı. Dominant folikül çapındaki 5mm ve daha büyük azalma, ovülasyon göstergesi olarak kabul edildi.



Şekil 3.2. Subendometrial Doppler görünümü.

İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 17.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları kullanılarak yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; “n, ortalama ve standart sapma” olarak, nitel veriler ise “n ve oran” olarak ifade edilmiştir. Bağımlı ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren gruplara One-Way Repeated Measures Anova, normal dağılım göstermeyen bağımlı gruplara ise Friedman testleri uygulanmıştır. Çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey ve Dunn’s testlerinden yararlanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacı ile Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmış, $p < 0,05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, ESOGÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D polikliniğine, Mayıs 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında başvuran 46 olgu dahil edildi. Bu olgulardan 2 tanesi ultrason takiplerinde ovülasyon gözlenmediği için, 14 tanesi ise ultrason kontrollerine düzenli katılmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Çalışma 30 hasta ile tamamlandı.

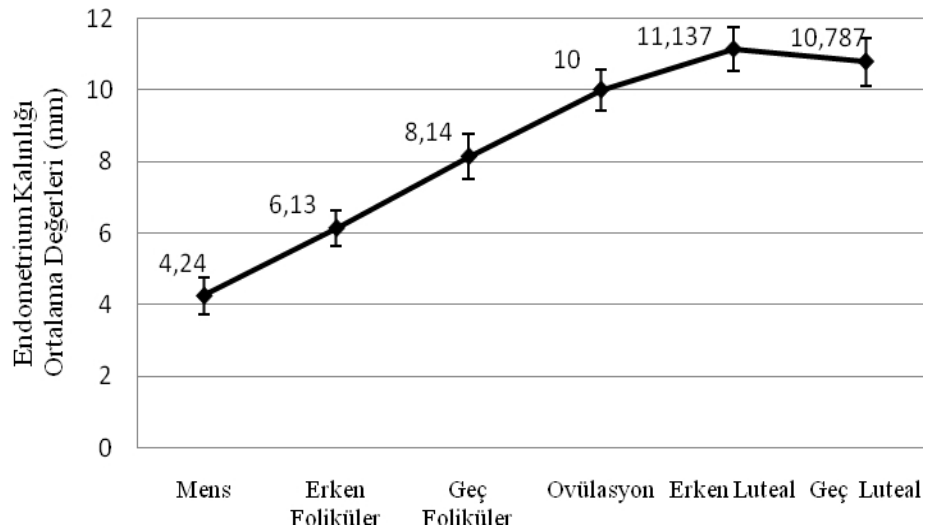
Hastaların ortalama yaşı 31,33 (22-44) idi. Obstetrik öykülerine göre değerlendirmede gravida sayısı 8 (%26,7) olguda 0, 11 (% 36,7) olguda 1, 7 (%23,3) olguda 2, 3 (%10) olguda 3, 1 (%3,3) olguda 4, parite sayısı 11 (%36,7) olguda 0, 10 (%33,3) olguda 1, 8 (%26,7) olguda 2, 1 (%3,3) olguda 3, abortus sayısı 24 (%80) olguda 0, 3 (%10) olguda 1, 3 (%10) olguda 2, yaşayan sayısı 12 (%40) olguda 0, 10 (%33,3) olguda 1, 8 (%26,7) olguda 2 idi. Olguların ortalama VKİ 26,77 kg/m² (18-38) olarak hesaplandı. 10 olguda (%33,3) tütün kullanımı mevcut iken 20 olgu (%66,7) tütün kullanmıyordu.

Tablo 4.1. Olguların demografik özellikleri

	Min	Max	Mean	STD
Yaş	22	44	31,33	5,28
VKİ	18	38	26,77	5,33
Gravida	0	4	1,26	1,08
Parite	0	3	0,96	0,88
Abortus	0	2	0,3	0,65
Yaşayan	0	2	0,86	0,81
Sigara içimi		Var	Yok	
		10	20	

Olguların menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemleri içerisindeki endometrial kalınlık ölçümlerine Şekil 4.1’de yer verilmiştir. Şekil incelendiğinde menstrüel siklusun başlangıcında ortalama 4.24 (± 0.53) mm, olan endometrium kalınlığının erken foliküler fazda 6.13 (± 0.5) mm, geç folliküler fazda 8.14 (± 0.63) mm, ovülatuar dönemde 10 (± 0.56) mm değerine ulaşarak, doğrusal bir artış gösterdiği, erken luteal fazda da 11.13 (± 0.62) mm değeriyle bu artışın azalarak da olsa devam ettiği, geç luteal fazda ise 10.78 (± 0.66) mm değeriyle endometrial kalınlıkta azalma olduğu gözlenmektedir. Altı farklı zamanda ölçülen değerler arasındaki fark ileri düzeyde istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Endometriumun genel olarak ultrasonografik görünümü ise menstrüasyonu takip eden dönemde, ince, tek hiperekojenik çizgi şeklinde, foliküler dönemde üçlü çizgi (triple line), luteal fazda ise homojen, kalın, ekojenik alan şeklinde idi.

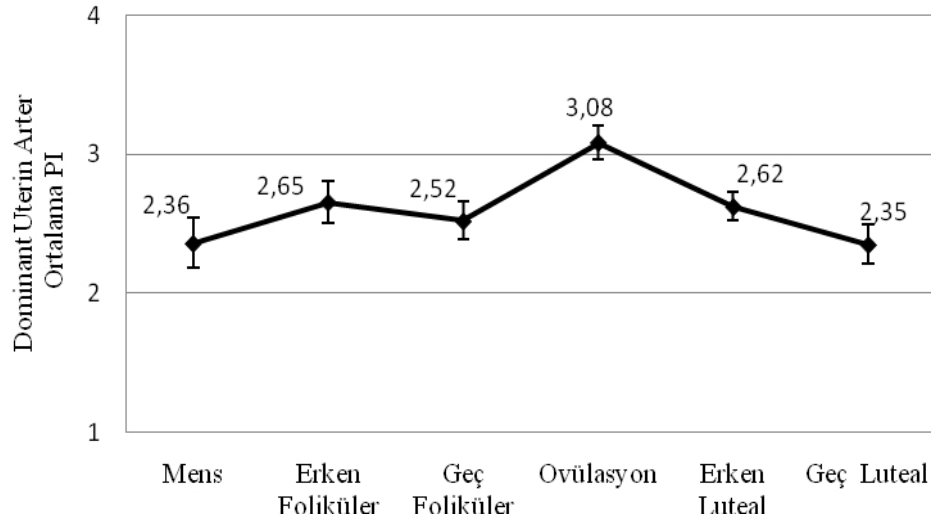


Şekil 4.1. Endometrial kalınlığın menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlere göre ortalama değerleri.

Dominant ve nondominant uterin arter pulsatilite indeks (PI) değerlerinin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre dağılımı şekil 4.2 ve 4.3’de standart sapma değerleriyle birlikte verilmiştir.

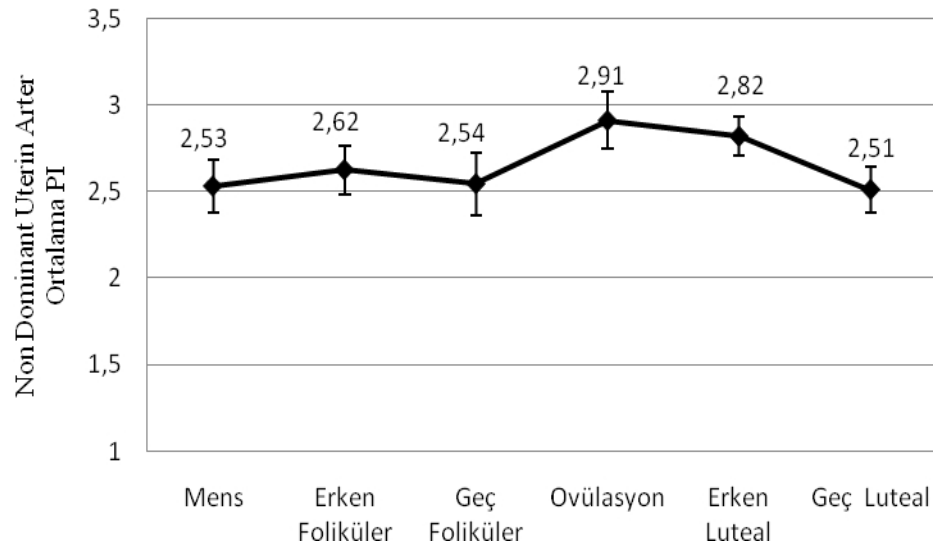
Dominant uterin arterde ortalama PI değerleri menstrüel siklusun başında 2,36 ($\pm 0,18$), erken folliküler dönemde 2,65 ($\pm 0,14$), geç foliküler dönemde 2,52 ($\pm 0,13$), ovülatuar dönemde 3,08 ($\pm 0,12$), erken luteal dönemde 2,62 ($\pm 0,10$), geç luteal

dönemde 2,35 ($\pm 0,14$) olarak tespit edilmiştir. Bu değerler incelendiğinde pulsatilite indeksinin geç foliküler dönemden itibaren artmaya başlayıp ovülatuar dönemde en yüksek değere ulaştığı (3,08), sonrasında düşüğe geçerek en düşük PI değerlerine (2,35) geç luteal dönemde gerilediği görülmektedir.



Şekil 4.2. Dominant uterin arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama PI değerleri.

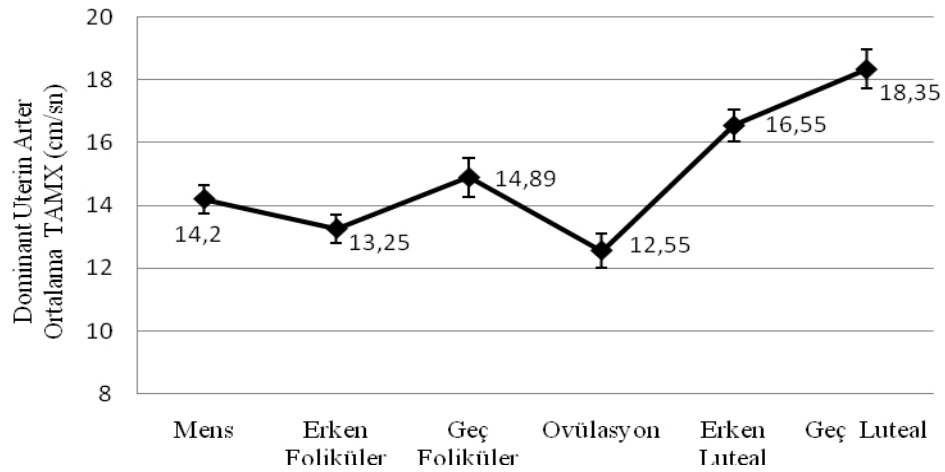
Nondominant uterin arterde ise ortalama PI değerleri menstrüel siklusun başında 2,53 ($\pm 0,15$), erken folliküler dönemde 2,62 ($\pm 0,14$), geç foliküler dönemde 2,54 ($\pm 0,18$), ovülatuar dönemde 2,91 ($\pm 0,16$), erken luteal dönemde 2,82 ($\pm 0,11$), geç luteal dönemde 2,51 ($\pm 0,38$) olarak tespit edilmiştir. Dominant arterle kıyaslanınca nondominant uterin arterdeki pulsatilite indekslerinin siklus ölçüm dönemine göre benzer varyasyonlar gösterdiği ama PI değerinde, erken ve geç foliküler dönem haricinde diğer ölçüm dönemlerinde anlamlı fark olduğu ($p < 0,01$) tespit edilmiştir, özellikle geç luteal dönemde bu fark daha belirgindir (2,35 – 2,51).



Şekil 4.3. Nondominant uterin arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama PI değerleri.

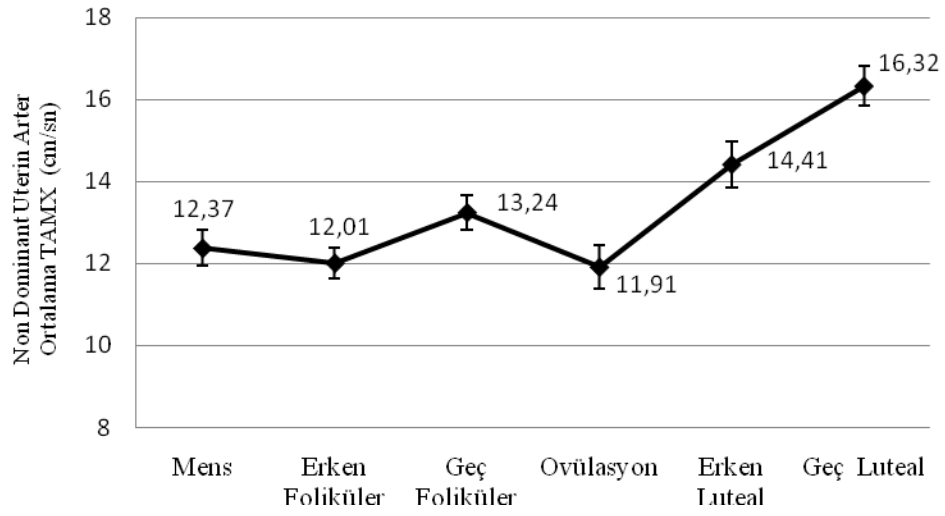
Dominant ve nondominant uterin arter TAMXV (cm/s) değerlerinin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre dağılımı şekil 4.4 ve 4.5’de standart sapma değerleriyle birlikte verilmiştir.

Dominant uterin arterde TAMXV değerleri menstrüel siklusun başında 14,2 ($\pm 0,44$), erken folliküler dönemde 13,25 ($\pm 0,46$), geç foliküler dönemde 14,89 ($\pm 0,62$), ovülatuar dönemde 12,55 ($\pm 0,53$), erken luteal dönemde 16,55 ($\pm 0,50$), geç luteal dönemde 18,35 ($\pm 0,62$) olarak tespit edilmiştir. Geç foliküler dönemden sonra TAMXV değeri azalmaya başlamakta, en alt seviyeye ovülatuar dönemde ulaştıktan sonra, en üst seviyeye geç luteal dönemde erişmektedir.



Şekil 4.4. Dominant uterin arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama TAMXV değerleri.

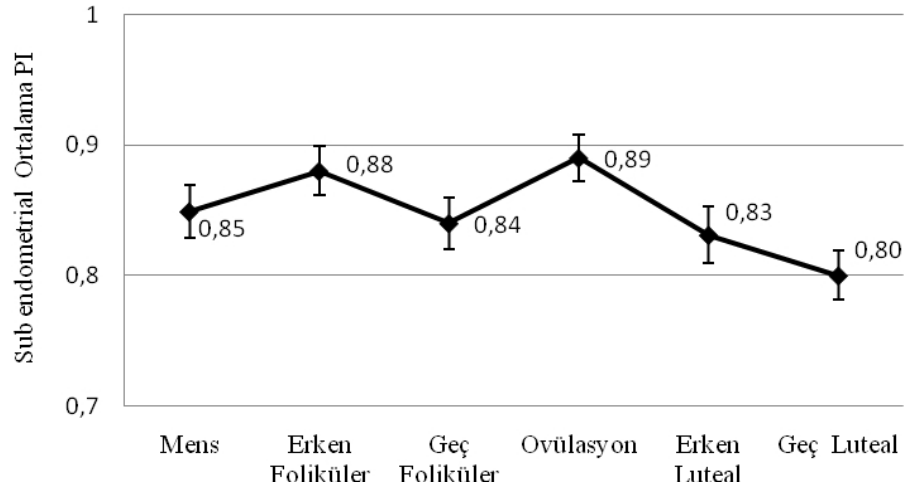
Nondominant uterin arterde TAMXV değerleri ise menstrüel siklusun başında 12,37 ($\pm 0,44$), erken folliküler dönemde 12,01 ($\pm 0,38$), geç foliküler dönemde 13,24 ($\pm 0,43$), ovülatuar dönemde 11,91 ($\pm 0,52$), erken luteal dönemde 14,41 ($\pm 0,57$), geç luteal dönemde 16,32 ($\pm 0,48$) olarak tespit edilmiştir. Nondominant uterin arterdeki TAMXV seyri dominant uterin arterdeki bulgularla benzerlik göstermekle birlikte dominant uterin arterde daha yüksek TAMXV değerleri ölçülmüştür ve iki taraf arasındaki bu fark istatiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$).



Şekil 4.5: Dominant uterin arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama TAMXV değerleri.

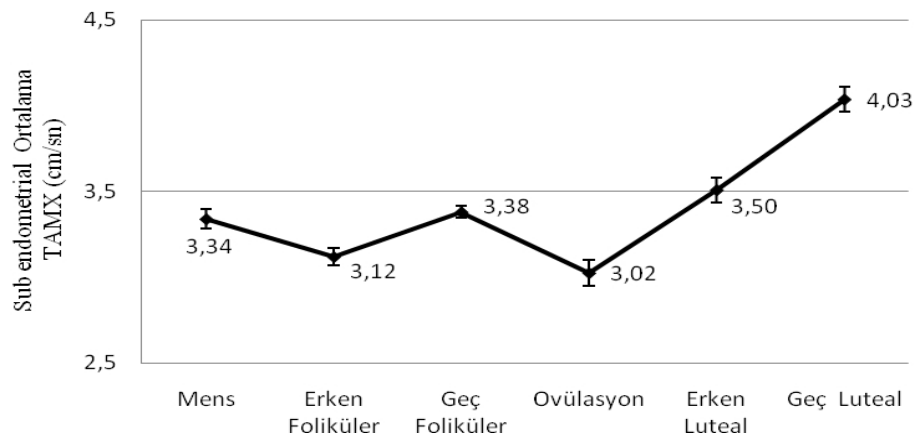
Subendometrial ortalama PI ve TAMXV (cm/s) değerleri sırasıyla şekil 4.6 ve 4.7'de görüldüğü gibidir.

Subendometrial arterde ortalama PI değerleri menstrüel siklusun başında $0,85(\pm 0,18)$, erken folliküler dönemde $0,88(\pm 0,14)$, geç folliküler dönemde $0,84(\pm 0,12)$, ovülatuar dönemde $0,89(\pm 0,15)$, erken luteal dönemde $0,83(\pm 0,16)$, geç luteal dönemde $0,80(\pm 0,18)$ olarak tespit edilmiştir. Bu değerler incelendiğinde pulsatilite indeksinin geç folliküler fazın başından itibaren artış göstererek ovülatuar dönemde en yüksek değere ulaştığı, sonrasında düşüşe geçerek en düşük PI değerine gerilediği görülmektedir. Bu bulgular dominant uterin arterdeki seyir ile örtüşmektedir.



Şekil 4.6. Subendometrial arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama PI değerleri.

Subendometrial arterde ortalama TAMXV değerleri menstrüel siklusun başında 3,34 ($\pm 0,06$), erken folliküler dönemde 3,12 ($\pm 0,05$), geç foliküler dönemde 3,38 ($\pm 0,03$), ovülatuar dönemde 3,02 ($\pm 0,07$), erken luteal dönemde 3,50 ($\pm 0,07$), geç luteal dönemde 4,03 ($\pm 0,08$) olarak tespit edildi. Subendometrial TAMXV değerlerindeki düşüş siklusun ovülatuar döneminde en alt seviyeye ulaşmakta, ivmelenme siklusun 2. yarısında başlayıp, geç luteal dönemde maksimum seviyeye erişmektedir.



Şekil 4.7: Subendometrial arterin menstrüel siklusun tetkik yapılan dönemlerine göre ortalama TAMXV değerleri.

Yaş, gravida, parite, abortus sayısı, VKİ ve sigara içimiyle endometrium kalınlığı, uterin arter ve subendometrial kan akım değışikliklerinin menstrüel siklus içindeki ilişkileri incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p<0.01$).

5. TARTIŞMA

Endometriumda her ay hormon ve “growth” faktörlerle (büyüme faktörleriyle) ilişkili olarak fizyolojik anjiogenezis gerçekleşmektedir. Anjiogenezisin doğal seyri ve menstrüel siklusta görülen hormonal değişimler sonucunda arteriol çapı ve yapısında gözlenen değişiklikler, kan akımına karşı farklı direnç özelliklerinin oluşmasına sebep olmaktadır. Doppler ultrason menstrüel siklus boyunca endometrium ve çevre dokulardaki vasküler değişiklikler hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlayan non invaziv yöntemlerden birisidir (78). Çalışmada Doppler ultrasonun bu özelliklerinden faydalanılmış ve kan akımına karşı olan direnç değişiklikleri tespit edilmiştir.

Daha önceki yayınlarda yazarlar (79-83) endometriumun ultrasonografik görünümünü menstrüel siklus dönemlerine göre 2’li, 3’lü ve 5’li paternlerde tarif etmişlerdir. Biz konumuzun kapsamı içinde olmadığı ve elimizde bu paternleri destekleyecek serum östrojen ve progesteron değerleri olmadığı için böyle bir sınıflama yöntemine gitmedik ama hem görünüş hem de endometrial kalınlık ölçümleri yönünden bulgularımız, büyük oranda bu çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Bizim elde ettiğimiz sonuçlar endometrial vaskülaritede menstrüel siklus boyunca belirgin değişiklikler olduğunu gösterdi. Bu değişiklik, menstrüel siklus takip dönemleri göz önüne alındığı zaman, endometrial kan akımında preovülatuar dönemdeki azalmayı takiben ovülasyondan sonra luteal faz boyunca olan bir artışı yansıtıyordu. Bizim endometrial kan akımında tespit ettiğimiz bu bulgular Tan ve arkadaşları ile Nakai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardaki (84,85) bulgularla benzerlik göstermektedir.

Tan ve arkadaşları 1996 yılında yayınlanan düzenli siklusa sahip, ovülatuar 7 olgu ile yaptıkları çalışmada (84), dominant folikülün olduğu taraftaki uterin arteri dominant, karşı tarafı nondominant olarak belirleyerek transvajinal doppler ultrason ile bu damarların PI ve TAMXV (cm/sn) değerlerini ölçmüşlerdir. Uygulama sıklığı olarak, menstrüel kanamanın 2-3. gününü başlangıç kabul edip dominant folikül 16 mm ye ulaşıncaya kadar günlük, dominant folikül > 16mm olduktan sonra da 6 saat arayla, foliküler rüptürden sonra ise ilki 6 saat ikincisi 7 gün sonra olmak üzere çoklu

ölçüm yapmışlardır. Serum östrojen, progesteron, FSH ve LH seviyeleri her visitte alınan kan örneği ile takip edilmiştir. Çalışmanın sonucunda dominant uterin arter PI değerinin LH pikinden önce (preovülatuar dönem) en yüksek düzeye ulaştığını, ovülasyon sonrası midluteal dönemde ise 2,34 değerine kadar gerilediğini bulmuşlardır. “Nondominant” arter ile arasında sadece midluteal dönemde istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuş (dominant: 2.34 ± 0.11 , nondominant: 3.05 ± 0.15 , $p=0.01$), ölçülen serum hormon düzeyleri ile PI değeri arasında ise korelasyon saptanmamıştır. TAMXV değerinin ise foliküler fazda arttığı, preovülatuar dönemde 10.2 cm/sn. ye kadar düştükten sonra midluteal dönemde ölçülen baseline değerinden anlamlı olarak farklı değerlere yükseldiği tespit edilmiştir ($13,8 \pm 1,8$ 'den $16,3 \pm 2,1$ cm/sn. ye, $p=0,02$). TAMXV dominant – nondominant uterin arter ayırımında ise midluteal fazda dominant arter lehine belirgin bir fark bulunmuştur (sırasıyla $16,3 \pm 2,1$ 'e $13,2 \pm 1,6$ cm/sn, $p=0,04$). PI değerinden farklı olarak ölçülen serum hormon düzeyleri ile TAMXV değerleri arasında menstrüel siklus boyunca anlamlı değişiklikler bulunmuş, luteal dönemdeki progesteron artışının kan akımındaki artışla paralel seyretmesinin neovaskülarizasyonun tetiğinin çekilmesi için gerekli bir süreç olabileceğini vurgulanmıştır.

Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla (84), bizim çalışmamızı karşılaştırsak bazı farklı yönler dikkati çekmektedir. Bizim çalışmamızda bu kadar sık aralıklarla ultrason ve kan alma işlemi uygulanamamıştır. Bu yüzden kan akımındaki dalgalanmaların tarifi Tan ve ark. çalışmasındaki gibi net yapılmamış, daha geniş aralıklarla olan değerlendirmelere yer verilmiştir. Doppler yönünden sonuçları değerlendirdiğimizde benzer bulguların elde edildiğini görmekteyiz. Takip aralarımızın geniş olmasına rağmen benzer sonuçlara ulaşmış olmamız, menstrüel siklusta meydana gelen hormonal etkiler ve bunların vasküler sistem üzerine olan yansımalarının anlık olmaması ve günler içinde devam ediyor olması ile izah edilebilir.

Nakai ve arkadaşları çalışmalarında (85), endometrial perfüzyon değişikliklerini, 60 spontan ve 37 klomifen sitratla indüklenmiş sikluslu kadında takip etmişlerdir. Olgulara menstrüasyonun 5. günü başlayarak, 2 gün arayla, ovülasyondan sonraki 12. güne kadar transvajinal renkli doppler uygulanmış, bizim çalışmamızda olduğu gibi ovülasyon göstergesi olarak dominant folikül çapındaki

5mm ve üzeri düşüşü kabul etmişlerdir, rutin hormon takibi yapılmamıştır. Endometrium perfüzyonunu, ortalama akım hızı (time averaged velocity, TAV) ölçümü ile belirlemişler ve spontan sıklularda bu değerin foliküler fazdan ovülasyona kadar düşük bir artış gösterdiği, ovülasyondan sonraki 6 günlük dönemde ise yüksek hızla yaklaşık % 200-230 oranında, yani 3 misli arttığını ortaya koymuşlardır.

Bu noktada sonuçlar bizim bulgularımızla örtüşmese de çalışmanın 2. kolu olan klomifen sitratla indüklenmiş sıklularda bu tutarsızlık ortadan kalkmaktadır. İndüklenmiş sıklularda bizim çalışmamızdakine benzer şekilde TAV değerinin ovülasyon öncesi dönemde azalırken, luteal dönemde arttığını bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da ortaya koyduğumuz preovülatuar dönemdeki endometrial perfüzyonda meydana gelen bu düşüşün nedeni geç foliküler dönemde artan östrojenin endometrial kontraktileti artırarak kan akımına karşı direnç geliştirmesi olabilir. Daha önceden yapılmış endometrial kontraktileti takip çalışmaları da (86-90) bizim savunduğumuz bu görüşü destekler niteliktedir. Nakai ve arkadaşları da indüklenmiş sıklularda görülen bu durumun preovülatuar dönemdeki yetersiz uterin perfüzyon sonucu ortaya çıkan olası bir infertilite nedeni olarak değerlendirilebileceğini söylemişlerdir.

Öte yandan preovülatuar dönemde gözlenen bu endometrial perfüzyon düşüşünün, klomifen sitratın, endometrial gelişmeyi etkileyen östrojen reseptörleri üzerinde yaptığı blokaj sonucu oluşan, klinik bir yansıma olabileceği görüşünü eklemişlerdir. Bu yaklaşımı Goswamy ve ark.'nın (59) düşük uterin perfüzyonu olan olgulara östrojen replasmanı yaparak uterin kan akımını arttırdıklarını gösterdikleri çalışma ile desteklemişlerdir.

Çalışmamızda menstrüasyon sonrası foliküler faz boyunca artış gösteren subendometrial arter PI değerinin, angiogenesis aşamasında yeni oluşan damardaki kas dokusu artışı ve damar duvarı stabilizasyonu sonucu oluşan direnç artışıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz. Diğer yandan luteal dönemde tespit ettiğimiz hem uterin hem de subendometrial arterdeki azalmış PI ve artmış TAMXV değerlerinin östrojen değerindeki düşme ve korpus luteumdan salınan artmış progesteronun neden olduğu vazodilatasyona sekonder olan bir klinik yansıma olduğunu kanaatindeyiz. Midluteal dönemde olan pulsatilete indeksindeki düşüşün rapor edildiği önceki

çalışmalarda (50-52) belirtildiği gibi implantasyon penceresine denk gelen bu dönemde artmış kan akımı, blastosit implantasyonu için optimal uterin perfüzyonu sağlamak amacıyla oluşmuş bir adaptasyon mekanizması olabilir.

Bizim bulgularımıza zıt olarak endometrial vaskülarizasyonun ovülasyon sonrası 1-5. günlerde en düşük düzeyde olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (76,77,91).

Sladkevicius ve ark. 1993 yılında yayınlanan çalışmada (91), düzenli sıklusa sahip 12 sağlıklı kadına siklusun 4. ve 8. günü olmak üzere 2 kez, sonrasında ovülasyona kadar günlük, ovülasyon sonrası ise 1,2,5,7 ve 12. günlerde tekrar spektral doppler uygulamışlardır. Çalışma sonuçları incelendiğinde uterin arter PI değerinin ovülasyondan sonraki 2. günde en yüksek seviyede olduğu, daha sonra belirgin şekilde giderek düştüğu ve ovülasyondan sonraki 12. güne gelindiğinde en düşük değere gerilediği, TMAXV değerinin ise PI'ya ters bir seyir göstererek ovülasyondan sonraki 2. günde yaşadığı düşüşten sonra artmaya başlayarak 12. günde maximum seviyeye eriştiği dikkati çekmektedir. Yapılan değerlendirmeler subendometrial arterde de PI ve TMAXV için benzer değişimlerin olduğunu göstermektedir .

Bizim çalışmamız ve Sladkevicius'un çalışması uterin arterin, dominant folikülün geliştiği tarafa göre, dominant ve nondominant olmak üzere 2 farklı taraftan incelenmesi açısından önem taşımaktadır. Benzer çalışmaların yapıldığı önceki yayınlar incelendiğinde ya tek tarafın (92) ya da böyle bir ayırım yapılmadan non spesifik olarak 2 tarafın birden değerlendirildiği (61,93) görülmektedir. Sladkevicius'un çalışmasında dominant – nondominant uterin arter kıyaslandığında, TMAXV değerinde ovülasyondan önceki 1. ve 2. gün ile ovülasyondan sonraki 5. günde, PI değerinde ise ovülasyondan sonraki 5. günde istatistiki olarak belirgin fark tespit edilmiş, bu farkı açıklayacak bir görüş belirtmemenin yanında aslında ölçümlerin tamamına bakıldığında büyük oranda örtüşen noktaların olduğu vurgulanmıştır.

Bizim alışmamızda ise dominant – nondominant uterin arter kıyaslamasında, PI değerinde, erken ve geç foliküler dönem haricinde ve TAMXV değerinde ise tüm ölçüm dönemlerinde anlamlı fark olduğu ($p<0.01$) tespit edilmiştir, bu farkın dominant folikül tarafından salınan mediatörlerin o bölge içerisinde oluşturduğu

lokal vazodilatatör etki neticesinde dominant uterin arterde gelişen vazodilatasyona sekonder olduğuna inanıyoruz ama bu etki yaygın ve belirgin olmadığı için her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark saptansa da siklus geneline bakıldığında grafik olarak benzer seyir gösterdiklerini söylemek yanlış olmaz.

Genel bilgiler kısmında kısaca bahsettiğimiz gibi Raine-Fenning'nin 2004 ve Jokubkiene' nin 2006 yılında yayınlan çalışmalarında (76,77), 3 boyutlu (3D) doppler ultrason kullanarak yeni bir teknoloji ile (VOCAL) endometrial perfüzyonu değerlendirmişlerdir.

Raine-Fenning ve ark. düzenli sıklusa sahip, açıklanamayan infertilitesi olan 29 hasta ve infertilite öyküsü olmayan 19 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada olgulara ovülasyona kadar 2 gün arayla, ovülasyondan sonrada menstrüel kanamaya kadar 4 gün arayla doppler uygulanmıştır. Kontrol grubunda, endometrial kan akımının preovülatuar dönemde azaldığını ama infertil grupta bu azalmanın gözlenmediğini vurgulamışlardır.

Jokubkiene ve Sladkevicius VOCAL sistemini kullanarak 22-44 yaş arası, düzenli sıklusa sahip 14 sağlıklı kadına siklus boyunca seri transvajinal 3D power doppler ultrason uygulamış, endometrial vaskülaritede foliküler faza doğru bir artma, sonrasında ovülasyondan sonraki 2. güne kadar olan bir azalma ve tekrar luteal faz boyunca olan bir artışın olduğunu gözlemlemişlerdir (77).

Bu otörler endometrial perfüzyonda postovülatuar dönemde tespit ettikleri azalmayı Hauksson ve arkadaşlarının 1988 yılında yapmış oldukları çalışmayı baz alarak izah etmektedirler (94). Bu çalışmadan yola çıkarak ovülasyon sonrası artmış kontraksiyonların, endometrial kan akımında azalmaya neden olduğu ve bu hipoksik sürecin embriyo implantasyonu için gerekli bir basamak olduğu hipotezini ortaya atmışlardır, bu hipoteze göre endometrial hipoksi VEGF üretimini uyarmakta, VEGF de endometrial anjiogenezisi regüle ederek embriyo implantasyonu ve embriyo gelişimi için uygun koşulları sağlamış olmaktadır. Farklı bir görüşte hipoksinin VEGF'den bağımsız bir yolla ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPAR) arttırarak implantasyonu desteklediğidir (95).

Hipoksinin implantasyonu arttırdığı görüşünü destekleyen bu iki çalışma bizim savunduğumuz düşünce ve kaynak gösterdiğimiz yayınlarla ters düşmektedir. Hipoksinin VEGF düzeyini arttırdığı belirtilmektedir, ama bu artışın, embriyo implantasyonunu olumlu yönde etkilediğini gösteren kanıt yoktur. Biz hipoksinin tetiğini çektiği mekanizma ile oluşan vaskülarizasyonun değil, vazodilatasyon sonrası artan kan akımının embriyo implantasyonu için daha gerekli bir basamak olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak biz bu çalışmada menstrüel siklus boyunca endometrial kan akımında meydana gelen değişiklikleri doppler ultrasonografi ile değerlendirmeyi amaçladık.

Yaptığımız çalışmalar neticesinde endometrial damar direncinde preovülatuar dönemde bir artma meydana geldiğini, ovülasyon sonrası ise geç luteal dönemi de içine alan bir sürede damar direncinin azaldığını tespit ettik. Preovülatuar dönemde görülen bu artışın nedeninin, artmış serum östrojen düzeyinin tetiğini çektiği uterus ve endometrial kontraksiyonlara bağlı olduğunu ve ovülasyon sonrası luteal dönemde artan endometrial kan akımının ise korpus luteumdan salgılanan artmış progesteron düzeyinin sebep olduğu vasodilatasyona bağlı görüldüğünü savunuyoruz.

Literatürde bizim bulgularımızla benzer sonuçların elde edildiği çalışmalar olsa da, farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar da mevcuttur. Yaptığımız değerlendirme sonrasında menstrüel siklustaki hormonal değişikliklerin ortaya konmuş olmasına rağmen endometrial kan akımı konusunda hala bir görüş birliği sağlanamadığını görmekteyiz.

Bu bağlamda adet düzensizliği, infertilite, tekrarlayan gebelik kaybı gibi patolojik tabloların aydınlatılması için menstrüel siklusu konu alan daha fazla çalışmanın yapılması gerektiği ve bu çalışmalarda doppler ultrasonografinin klinisyen için önemli bir yol gösterici olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Üreme Endokrinolojisi. İç: Ceylan Y, çeviri editörü. Williams Jinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010:330-364.
2. Callen PW. Kadın Pelvisinin Normal Anatomisi ve Transvajinal Sonografi. İç: Çiçek N, Möröy P, çeviri editörleri. Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi, 5. baskıdan çeviri. Ankara: Palme Yayıncılık; 2009:26:887-918.
3. Larsen WJ. Development of urogenital system. In: Human Embryology. Churchill Livingstone. Philadelphia. 3rd edition 2001:265-313.
4. Sadler TW. Urogenital system. In: Langman's Medical Embryology. Williams and Wilkins Baltimore. 9th edition 2004:321-362.
5. Speroff L, Fritz MA, Uterus. İç: Erk A, çeviri editörü. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007:113-144.
6. Acien P, Embryological observations on female genital tract, Hum Reprod 1992; 7:437.
7. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Ürogenital Sistem Embriyolojisi. İç: Özgünen T, editör. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006, Bölüm 4 :61-74.
8. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Genital Sistem Anatomisi. İç: Özgünen T, editör. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi; 2006, Bölüm 2 :11-34.
9. Rock JA, Jones HW. Kadın Pelvisinin Cerrahi Anatomisi. İç: Tavmergan E, çeviri editörü. Te Linde's Operative Gynecology 9th edition. İzmir: Güven Kitabevi; 2005:61-90.
10. Berek JS. Üreme Fizyolojisi. İç: Erk A, çeviri editörü. Novak Jinekoloji 13th edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004, Bölüm 2:149-172.
11. Noyes RW, Hertig AW, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Fertil Steril 1950;1:3-25.
12. Aplin JD, Fazleabas AT, Glasser SR, Giudice LC. Menstrual and estrous cycles. In: Salamonsen LA ed. The Endometrium Molecular, Cellular, and Clinical

- Perspectives, 2. Edition. London, United Kingdom: Informa Healthcare; 2008, section 2, 25-45.
13. Ludwig H, Spornitz UM. Microarchitecture of human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling. In: Bulletti C, ed. *The Primate Endometrium*, The New York Academy of Sciences, New York;1991:28-46.
 14. Ferenczy A, Bertrand G, Gelfand MM. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:859-867.
 15. Aplin JD, Fazleabas AT, Glasser SR, Giudice LC. Embryo–endometrial signaling In: Domínguez F.ed. *The Endometrium Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives*, 2. Edition. London, United Kingdom: Informa Healthcare; 2008,section 4, 296-304.
 16. Schwarz BE. The production and biologic effects of uterine prostaglandins. *Semin Reprod Endocrinol* 1983;1:189.
 17. Tabibzadeh S. Human endometrium: an active site of cytokine production and action. *Endocr Rev* 1991;12:272-290.
 18. Speroff L, Fritz MA, *Menstrüel Siklusun Regülasyonu*. İç: Erk A, çeviri editörü. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2007:144-231.
 19. Erickson GF. An analysis of follicle development and ovum maturation. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;46:55-59.
 20. Kobayashi M, Nakano R, Ooshima A. Immunohistochemical localization of pituitary gonadotropins and gonadal steroids confirms the two cells two gonadotropins hypothesis of steroidogenesis in the human ovary, *J Endocrinol* 1990;126:483.
 21. Ryan KJ, Petro Z. Steroid biosynthesis of human ovarian granulosa and theca cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26:46-52.
 22. Son WY, Das M, Shalom-Paz E, Holzer H. Mechanisms of follicle selection and development. *Minerva Ginecol* 2011;63(2):89-102.
 23. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Hum Reprod Update* 2006;12(5):557-71.

24. Li H, Chen J, Lasley BL. Urinary follicle-stimulating hormone peak as a biomarker for estimating the day of ovulation. *Fertil Steril* 2002;77(5):961-6.
25. Lenton EA, Landgren B, Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of menstrual cycle: identification of the short luteal phase. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;91:685.
26. Scott R, Navot D, Hung-Ching L. A human in vivo model for the luteal placental shift. *Fertil Steril* 1991;56:481-84.
27. Madazlı R. Gebelikte Spiral Arter Değişiklikleri. İç: Madazlı R, editör. *Plasenta*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 63-72.
28. Ganong WF. Kan ve Lenf Akım Dinamiği. İç: Erdoğan Ş, çeviri editörü. *Ganong Tıbbi Fizyoloji*. 17. Baskıdan çeviri. Ankara: Barış Kitabevi;1996: 701-721.
29. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Doku Yenilenmesi ve Onarım: Rejenerasyon, İyileşme ve Fibrozis. İç: Sav A, Özdamar Ş, çeviri editörü. *Robbins ve Cotran Hastalığın Patolojik Temeli*. 7. baskıdan çeviri. Ankara: Güneş Kitabevleri; 2009:107-109.
30. Kurman RJ, Ellenson LH. Endometrial Carcinoma. In: Ronnett BM, ed. *Blaustein's Pathology of The Female Genital Tract*. 6. Edition. Springer, Dordrecht Heidelberg, London; 2011: 438.
31. Freimanis MG, Jones AF. Transvaginal Ultrasonography. *Radiologic Clinics of North America* 1992; 30:955-62.
32. Türk Hekimler Birliği. Jinekolojik Ultrasonografi. *The American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin'den Türkçe Çeviri*. *Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni* 1996; 5(2):79-91.
33. Rottem S, Timor-Tritsch IF, Thaler I. Assessment of Pelvic Pathology by High Frequency Transvaginal Sonography. In Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S (Eds): *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. London Little, Brown and Company, 1993:324-328.

34. Callen PW. Uterusun Ultrasonla Değerlendirilmesi. İç: Çiçek N, Möröy P, çeviri editörleri. Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi, 5. baskıdan çeviri, Ankara: Palme Yayıncılık; 2009:27:919-941.
35. Fleischer AC. Normal Pelvik Anatomi. İç: Tanrıverdi HA, çeviri editörü. Pratik Obstetrik ve Jinekolojik Sonografi. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 2004:2:15-34.
36. Check JH, Nowroozi K, Choe J. Influence of endometrial thickness and echo patterns in pregnancy rates during in vitro fertilization. Fertil Steril 1991, Vol: 56, No:6:234-238.
37. Baerwald AR, Pierson RA. Endometrial development in association with ovarian follicular waves during the menstrual cycle. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24:453-460.
38. Burns PN: The physical principals of Doppler and spectral analysis. J Clin Ultrasound 1987; 15: 567-590.
39. Goldstein A.: Physics of ultrasound: Diagnostic Ultrasound: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. Mosby Year Book. St Louis, Missouri 1991:2-18.
40. Lees C, Deane C, Albaiges G. Doppler Ölçümleri. İç: Has R, çeviri editörü. Obstetrik Doppler El Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:33-42.
41. Lees C, Deane C, Albaiges G. Doppler Ultrasonu-Temel Bilgiler. İç: Has R, çeviri editörü. Obstetrik Doppler El Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2008:1-16.
42. Galbraith RS, Karchamar EJ, Piercy WN, Low JA: The clinical prediction of intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol 1979; 133:281-286
43. Arbeille P, Ronein A, Berson M: Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler linear array system in normal and pathological pregnancies. Ultrasound Med Biol 1987; 13: 329.
44. Yarlagağda P, Willoughby L, Maulik D: Effect of fetal heart rate on umbilical artery Doppler indices. J Ultrasound Med 1989; 8: 215-218.
45. Campbell S., Vyas S, Nicolaidis K.H, Doppler investigation of fetal circulation, J.Perinat Med 1991;14:19-21.
46. Bourre TH. Transvaginal color doppler in gynecology. Ultrasound Obstet Gynecol 1991;1:22-34.

47. Brown DL, Frates MC, Laing FC. Ovarian Masses: Can benign and malignant lesions be differentiated with color Doppler US? *Am J Obstet Gynecol* 1994;190:333-336.
48. Fleischer AC, Rodgers WH, Kepple DM, Doppler sonography of ovarian masses: a multiparameter analysis. *J Ultrasound Med* 1993;12:41-48.
49. Taylor KJ, Burns PN, Wells PN, Conway DI, Hull MG. Ultrasound Doppler flow studies of the ovarian and uterine arteries. *Br J. Obstet Gynaecol* 1985 Mar;92(3):240-6.
50. Scholtes MCW, Wladimiroff JW, Van Rijen HJM, Hop WCJ. Uterine and ovarian flow velocity wave forms in the normal menstrual cycle: a transvaginal study. *Fertil Steril* 1989;52:981-985.
51. Steer CV, Campbell S, Pampiglione JS, Kingsland CR, Mason BA, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. *Hum Reprod* 1990;5:391-395.
52. Collins W, Jurkovic D, Bourne T, Kurjak A, Campbell S. Ovarian morphology, endocrine function and intra-follicular blood flow during the peri-ovulatory period. *Hum Reprod* 1991;3:319-324.
53. Bourne T, Jurkovic D, Waterstone J, Campbell S, Collins W. Intrafollicular blood flow during human ovulation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:53-59.
54. Greiss FC, Anderson SG. Uterine vascular changes during the ovarian cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1969;103:629-40.
55. Aleksic M, Heckenkamp J, Gawenda M, Brunkwall J. Pulsatility index determination by flowmeter measurement: a new indicator for vascular resistance?. *EurSurg Res* 2004; 36: 345-349.
56. Waite LR, Ford SP, Young DF, Conley AJ. Use of ultrasonic Doppler waveforms to estimate changes in uterine artery blood flow and vessel compliance. *J Anim Sci* 1990;68:2450-8.
57. Agrawal R, Conway GS, Sladkevicius P, Payne NN, Bekir J. Serum vascular endothelial growth factor in the normal menstrual cycle: association with changes in ovarian and uterine Doppler blood flow. *Clin Endocrinol* 1999;50:101-106.

58. Bourne TH, Hangstorm HG, Grandberg S. Ultrasound studies of vascular and morphological changes in the human uterus after a positive self test for the urinary luteinizing hormone surge. *Hum Reprod* 1996;11:369-375.
59. Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC. Decreased uterine perfusion: a cause of infertility. *Hum Reprod* 1988 Nov;3(8):955-9.
60. Kurjak A, Kupesic-Urek S, Schulman H, Zalud I. Transvaginal color flow Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril* 1991 Nov;56(5):870-3.
61. Battaglia C, Larocca E, Lanzani A, Valentini M, Genazzani AR. Doppler ultrasound studies of the uterine arteries in spontaneous and IVF stimulated ovarian cycles. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4: 245- 250.
62. Favre R, Bettahar K, Grange G. Predictive value of transvaginal uterine Doppler assessment in an in-vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:350-353.
63. Tekay A, Martikainen H, Jouppilas P. Blood flow changes in uterine and ovarian vasculature and predictive value of transvaginal pulsed colour Doppler ultrasonography in an in-vitro Fertilization program. *Hum Reprod* 1995;10:688-693.
64. Jinno M, Ozaki T, Iwashita M, Nakamura Y, Kudo A, Hirano H. Measurement of endometrial tissue blood flow: a novel way to assess uterine receptivity for implantation. *Fertil Steril* 2001;76:1168-74.
65. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001;20:125-34.
66. Wang L, Qiao J, Li R, Zhen X, Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2010;8:122.
67. Dechaud H, Bessueille E, Bousquet PJ, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B. Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation. *Reprod Biomed Online* 2008;16:368-375.

68. Rowland AS, Baird DD, Long S. Influence of Medical Conditions and Lifestyle Factors on the Menstrual Cycle. *Epidemiology* 2002;13:668- 674.
69. Jochmann N, Müller S, Kuhn C, Gericke C. Chronic Smoking Prevents Amelioration of Endothelial Function in the Course of the Menstrual Cycle. *Circ J* 2009; 73: 568- 572.
70. Anita SY, Modugno F, Lyndon M. Transvaginal Ultrasound Measurement of Endometrial Thickness as a Biomarker for Estrogen Exposure. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1459-1465.
71. Alcazar JL. Three-dimensional ultrasound assessment of endometrial receptivity: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2006;4:56.
72. Jarvela IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, gray-scale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:277-282.
73. Dubiel M, Hammid A, Breborowicz A, Pietryga M, Sladkevicius P, Olofsson PA, Gudmundsson S. Flow index evaluation of 3-D volume flow images: an in vivo and in vitro study. *Ultrasound Med Biol* 2006;32:665-671.
74. Yu NG E, Chan C, Tang OS, Yeung WS. Comparison of endometrial and subendometrial blood flow measured by three-dimensional power Doppler ultrasound between stimulated and natural cycles in the same patients. *Hum Reprod* 2004;19:2385-2390.
75. Wijman MJN, Struijk PC, Brezinka C, Jong ND, Steegers EA. Evaluation of volume vascularization index and flow index: a phantom study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:560-564.
76. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. *Human Reproduction* 2004;19(11): 2605-2614.
77. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Rovas L, Valentin L. Assessment of changes in endometrial and subendometrial volume and vascularity during the normal menstrual cycle using three-dimensional power doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27: 672-679.

78. Fleischer AC, Kalemeris GC, Entman SS, Sonographic depiction of the endometrium during normal cycles. *Ultrasound Med Biol* 1986;12:271-277.
79. Forrest T, Elyaderani M, Muilenburg M, Bewtra C, Kable W, Sullivan P. Cyclic endometrial changes: ultrasound assessment with histologic correlation. *Radiology* 1988;167:233-237.
80. Fleischer AC, Machin JE, James AE. Sonographic depiction of normal and abnormal endometrium with histopathologic correlation. *J Ultrasound Med* 1986;5:445-452.
81. Katayama T. Ultrasonographic changes in the endometrium during ovulatory cycles – correlation to serum estradiol and progesterone concentrations. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1990;40:1530-1536.
82. Persadie R. Ultrasonographic assessment of the endometrial thickness : a review. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:131-136.
83. Lindenberg S. Ultrasonographic assessment of the endometrium during the normal menstrual cycle. In: *Imaging in infertility and Reproductive Endocrinology*. Lipincott Company: Philadelphia 1994;47-61.
84. Tan SL, Zaidi J, Campbell S, Doyle P, Collins W. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:625-631.
85. Nakai A, Yokota A, Koshino T, Araki T. Assessment of endometrial perfusion with Doppler ultrasound in spontaneous and stimulated menstrual cycles. *J Nippon Sch* 2002;69:328-332.
86. Bulletti C, de Ziegler D, Polli V, et al. Uterine contractility during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2000; 15(Suppl 1):81–89.
87. Cibils LA. Contractility of the non-pregnant uterus. *Obstet Gynecol* 1967; 30:441–459.
88. Eskes TKAB, Hein PR, Stolte LAM, et al. Influence of dydrogestrone on the activity of the non-pregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 106:1235–1241.
89. Lyons EA, Taylor PJ, Zheng XH, et al. Characterization of subendometrial myometrial contractions throughout the menstrual cycle in normal fertile women. *Fertil Steril* 1991; 55(4):771–774.

90. Fukuda M, Fukuda K. Uterine endometrial cavity movement and cervical mucus. *Hum Reprod* 1994; 9(6):1013–1016.
91. Sladkevicius P, Valantin L, Marsal K. Blood flow velocity in the uterine and ovarian arteries during the normal menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993;3:199-208.
92. Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod* 1988; 3: 721- 726.
93. Steer CV, Mills CV, Campbell S. Vaginal color Doppler assessment on the day of embryo transfer accurately predicts patients in an in vitro fertilization programme with suboptimal uterine perfusion who fail to become pregnant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 79- 82.
94. Hauksson A, Akerlund M, Melin P. Uterine blood flow and myometrial activity at menstruation and the action of vasopressin and synthetic antagonist. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:898-904.
95. Graham CH, FitzpatrickTE, McCrae KR. Hypoxia stimulates urokinase receptor expression through a heme protein dependent pathway. *Blood* 1998;91:3300-3307.

