



T.C. CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OVULATUAR VE ANOVULATUAR ENDOMETRİAL DOKULARDA
GLANDULAR VE STROMAL HÜCRELERİN ÖSTROJEN VE
PROGESTERON RESEPTÖR DAĞILIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlknur GEZGİN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2011



T.C. CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OVULATUAR VE ANOVULATUAR ENDOMETRİAL DOKULARDA
GLANDULAR VE STROMAL HÜCRELERİN ÖSTROJEN VE
PROGESTERON RESEPTÖR DAĞILIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. Ali ÇETİN

Dr. İlknur GEZGİN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2011

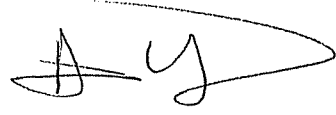
Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 /1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

ONAY KARARI

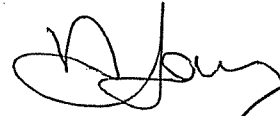
Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye Prof. Dr. Ali Cetin



Üye Prof. Dr. Ali Yezil



Üye Doç. Dr. A. Gökçe Yezil



Bu tez, 14.04.2011 tarih ve sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve Yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr.

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, her konuda ilgi ve desteğini bizlerden esirgemeyen, değerli hocalarıma; asistanlığım süresince birlikte çalıŐtıđımız asistan arkadaşlarıma, ebe, hemŐire ve sağlık personeline,

Hayatımın her aşamasında desteklerini hep yanımda hissettiğim, bu günlere gelmemdeki en büyük paya sahip olan aileme,

Saygı ve teŐekkürlerimi sunarım...

Dr. İlknur GEZĐİN

ÖZET

Amaç: Bu araştırmanın amacı ovulatuvar ve anovulatuvar sikluslardaki östrojen ve progesteron reseptör dağılımının karşılaştırılmasıdır. Anovulatuvar sikluslarda karşılanmamış östrojene bağlı olarak östrojen ve progesteron reseptör yoğunluğunun bilinmesinin anovulatuvar sıklusa bağlı gelişen disfonksiyonel uterin kanamaların ve endometriyal hiperplazilere bağlı organik uterin kanamaların tedavisinde yol gösterici olması olasıdır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Sivas Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı arşivinde bulunan, araştırmanın amacına uygun tanısı olan, 90 adet endometrial biyopsi materyali kullanıldı. Araştırmaya aşağıdaki 6 tanıyı almış olan endometrial biyopsi örnekleri alındı: erken proliferatif endometrium, geç proliferatif endometrium, erken sekretuar endometrium, geç sekretuar endometrium, düzensiz proliferatif endometrium ve basit atipisiz endometrial hiperplazi. Çalışmaya dahil edilen endometriyal dokuların alındığı hastaların gerekli olan klinik bilgileri arşivdeki hasta dosyaları taranarak elde edildi. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında östrojen ve progesteron reseptörü immünohistokimya boyamaları yapıldı.

Bulgular: Normal sıklusta ER dağılımı geç proliferatif fazda en yüksek düzeyde iken, (191,5±59,2) PR dağılımı ise erken sekretuar fazda en yüksek düzeyde (162,1±28,1) saptanmıştır. Ayrıca düzensiz proliferatif endometriyumla karşılaştırıldığında (238,7±71,1), basit atipisiz endometrial hiperplazi saptanan olgularda (289,2±54,3) immünohistokimyasal olarak daha yüksek oranda ER ve PR konsantrasyonu olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Endometrial biyopsi örneklerindeki ER ve PR dağılımının tahmini, anovulasyona bağlı olarak gelişen anormal uterin kanama tanısında ve tedavisinde önemli rol oynadığını. Reseptör seviyesindeki histolojik değişiklikler, düzensiz proliferatif endometrium ve basit atipisiz endometrial hiperplazi hastalarının gruplarındaki farklılığı belirleyerek, tedaviyi planlama aşamasında da bize yol gösterici bir parametre olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, disfonksiyonel uterin kanama, basit atipisiz endometrial hiperplazi.

SUMMARY

Purpose: The aim of the study is comparison of distribution of estrogen and progesterone receptor of ovulatory and anovulatory cycles. The knowing of estrogen and progesterone concentration as linked to unmet estrogen in anovulatory cycles is to be likely predictor in the treatment of dysfunctional uterine bleeding due to anovulatory cycle and organic uterin bleeding due to endometrial hyperplasia.

Subject and method: In the study, ninety-one endometrial biopsy material that is used, have had in the archive of Sivas State Hospital Pathology Laboratory, have appropriate diagnosis to the aim of investigation. The endometrial biopsy samples that included to the investigation, were taken the following diagnosis: early proliferative endometrium, early secretory endometrium, late secretory endometrium, disordered proliferative endometrium and simple endometrial hyperplasia without atypia. The necessary clinical informations of patients whose endometrial tissues taken from and patients included to the study were obtained by scanning the files in the archive. Immunohistochemistry staining of estrogen and progesterone receptor were performed in the Pathology Deparment Laboratory of Medical Faculty of Cumhuriyet University.

Findings: While ER distribution is at the highest level during late proliferative phase of normal menstrual cycle ($191,5\pm 59,2$), for the PR distribution, the highest level was determinated in the early secretory phase ($162,1\pm 28,1$). Also when patients with simple endometrial hyperplasia without atypia ($289,2\pm 54,3$) compared to disordered

proliferative endometrium; ER and PR concentration was higher by immunohistochemistry.

Conclusion: The estimating of the distribution of ER and PR in endometrial biopsy samples have shown that it can be a parameter which play a significant role for diagnosis and treatment of abnormal uterine bleeding due to anovulation, in addition the histological changes on receptor level can determine the differences between the patient groups with disordered proliferative endometrium and simple endometrial hyperplasia without atypia and also even can be used for treatment planning stage for these patients.

Key words: Estrogen receptor, Progesterone receptor, Dysfunctional uterine bleeding, Simple endometrial hyperplasia without atypia.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	xi
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. Uterusun anatomikve histolojik özellikleri	2
2.2. Menstrüel siklus fizyolojisi	3
2.3. Endometrium	12
2.4. Östrojen ve progesteron reseptörleri	13
2.5. Menstrüel siklus anomalileri	21
2.6. Endometrial hiperplazi	30
2.7. Endometrial değerlendirme	33
GEREÇ VE YÖNTEM	42
BULGULAR	46
TARTIŞMA	69
SONUÇ VE ÖNERİLER	78
KAYNAKLAR	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

ER	Östrojen reseptörü
PR	Progesteron reseptörü
E2	Östrodiol
P	Progesteron
GnRH	Gonadotropin relasing hormon
FSH	Folikül stimüle edici hormon
LH	Lüteinize edici hormon
TSH	Tiroid sitümüle edici hormon
D&C	Dilatasyon küretaj
E.H	Endometrial hiperplazi
AUK	Anormal uterin kanama
DUK	Disfonksiyonel uterin kanama
HCG	Human koryonik gonadotropin
TvUS	Transvajinal ultrasonografi

ŞEKİLLER

	Sayfa No
Şekil 1. Menstrüel siklus boyunca FSH, LH, progesteron, E2 seviyesindeki hormonal değişiklikler.	4
Şekil 2. Menstrüel siklusta endometriumda olan histolojik değişiklikler.	11
Şekil 3. Gruplar arası ortalama östrojen dağılımı	48
Şekil 4. Gruplar arası ortalama progesteron dağılımı.	49
Şekil 5. Proliferatif endometrium hemotoksilen-eozin boyaması.	51
Şekil 6. Sekretuar endometriumda hemotoksilen-eozin boyaması.	52
Şekil 7. Düzensiz proliferatif endometriumda hemotoksilen-eozin boyaması	53
Şekil 8. Basit atipisiz hiperplazik endometriumda hemotoksilen-eozin boyaması.	54
Şekil 9. Gruplar arası gland ve stromada östrojen reseptör dağılımı.	55
Şekil 10. Erken proliferatif endometriumda östrojen reseptör dağılımı.	56
Şekil 11. Geç proliferatif endometriumda östrojen reseptör dağılımı.	57
Şekil 12. Erken sekretuar endometriumda östrojen reseptör dağılımı.	58
Şekil 13. Geç sekretuar endometriumda östrojen reseptör dağılımı	59
Şekil 14: Düzensiz proliferatif endometriumda östrojen reseptör dağılımı.	60
Şekil 15: Basit atipisiz endometrial hiperplazik endometrium östrojen reseptör dağılımı.	61
Şekil 16: Gruplar arası gland ve stromada PR dağılımı.	62
Şekil 17: Erken proliferatif endometrium dokusunda progesteron reseptör dağılımı.	63
Şekil 18: Geç proliferatif endometriumda progesteron reseptör boyaması	64

Şekil 19: Erken sekretuar endometriumda progesteron reseptör dağılımı.	65
Şekil 20: Geç sekretuar endometrium progesteron dağılımı.	66
Şekil 21: Düzensiz proliferatif endometriumda progesteron reseptör yoğunluğu.	67
Şekil 22: Basit hiperplazik endometriumda progesteron reseptör dağılımı.	68

TABLÖLAR

	Sayfa No
Tablo 1. Anormal menstrüasyon terminolojisi	24
Tablo 2. Anormal uterin kanama nedenleri	29
Tablo 3. Endometrial hiperplazilerde ISGP sınıflaması	32
Tablo 4. Endometriumun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	34
Tablo 5. Endometrial örnekleme endikasyonları	35
Tablo 6. Yaşa göre gruplar arasında dağılım	46
Tablo 7. Gruplar arasında FSH, LH, E2, Progesteron, hemoglobulin ve TSH düzeyleri açısından dağılım	47
Tablo 8. Gruplar arası gland ve stromada östrojen ve progesteron dağılımı	50

1. GİRİŞ

Menstrüasyon menarştan menopoza, siklik olarak meydana gelen endometriumun fizyolojik olarak dökülmesidir. Endometrial siklus; proliferasyon, sekresyon, dejenerasyon ve rejenerasyon aşamalarını gösterir. Endometriumun siklik değişiklikleri ovarian östrojen ve progesteron etkisi altında gerçekleşmektedir (1).

Anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamalar, bir süre izlenen amenoreyi takiben gelişen düzensiz ve fazla miktarda olan kanamalarla karakterizedir. Kronik anovulasyon, endometriyumun karşılanmamış östrojene maruz kalması sonucu endometriyum karsinomu gelişme riski artar. Bunun sonucunda kronik anovulasyona bağlı olarak gelişebilecek endometriyal proliferasyon sonucu öncelikle endometriyal hiperplazi, daha sonra ise endometriyum kanseri gelişebilir (2).

Dokuların seks steroid hormonlarına olan reaksiyonlarının özgülüğü hücre içi reseptör proteinlerinin varlığına bağlıdır. Östrojen reseptörleri (ER) ve progesteron reseptörleri (PR) steroid reseptör ailesine üyedir. Foliküler fazda endometrium epitel ve stromasında ER artar, ovulasyondan sonra geç luteal fazdaki seviyenin altına ulaşana kadar azalır Epitelde PR foliküler fazda artar, luteal fazda azalır. Fakat menstruasyona kadar stromada yüksek seviyede kalır (3, 4, 5).

Biz bu çalışmada ovulatuvar ve anovulatuvar sikluslardaki östrojen ve progesteron reseptör dağılımını karşılaştırarak, klinik uygulamalarda tanı ve tedavi aşamasında bize yol gösterebilecek bir kriter olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometriumun Anatomik ve Histolojik Özellikleri

Uterus pelvis boşluğunda rektum ve mesane arasında yer alan kalın kaslı duvarları olan içi boş bir iç genital organdır. Doğum yapmamış genç kadınlarda boyutları 8x5x2,5 cm, ağırlığı 40-50 g kadardır. Anatomik ve fonksiyonel olarak korpus uteri ve serviks uteri olmak üzere iki ana bölümden oluşur. İki bölüm arasında isthmus uteri denen bölüm yer alır. Uterus duvarı perimetrium, myometrium, endometrium tabakalarından oluşur. Perimetrium tabakası periton tarafından yapılan ve uterusu kaplayan tabakadır. Myometrium bağ dokusu ile ayrılmış düz kas lifi demetlerinin oluşturduğu uterusun en kalın tabakasıdır. Endometrium, epitelyum ve basit tübüler bezler içeren lamina propriadan oluşur. Epiteli tek katlı prizmatik, silyalı hücreler ile sekretuar hücrelerden oluşur. Lamina proprianın bağ dokusu fibroblastlardan zengindir (6).

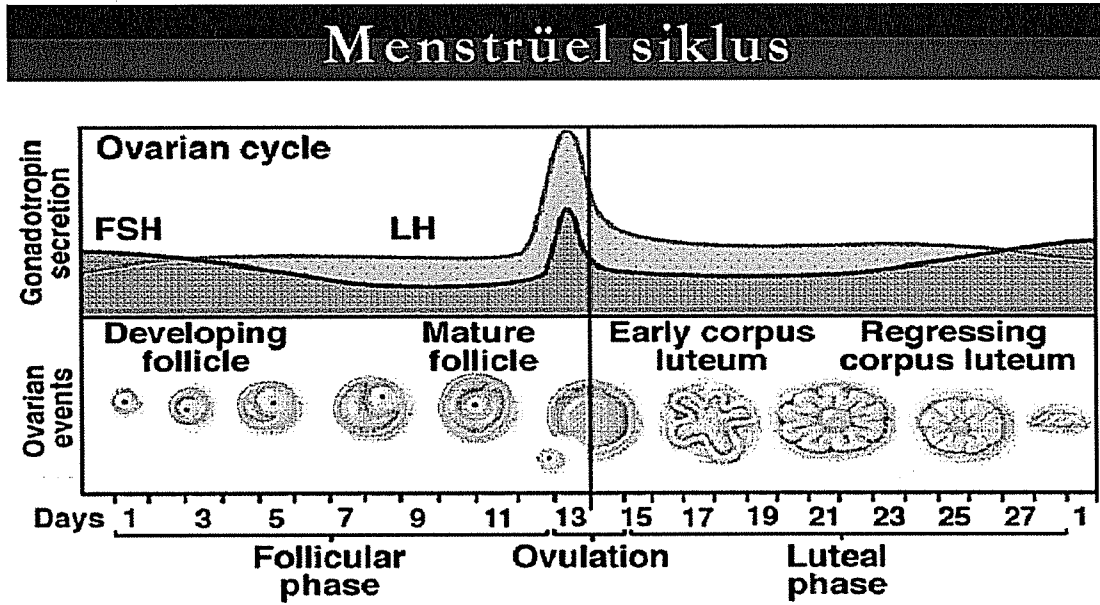
Endometrium tabakası iki zon ile alt bölümlere ayrılabilir. Her menstrüel siklus esnasında menstrüasyonla dökülen ve tekrar yenilenen kısmı teşkil eden 'stratum fonksiyonalis' ile menstrüasyon sonrasında arta kalan ve hemen çoğalarak endometriumun yeniden oluşturulması için yeni bir epitelyum lamina propriayı yapan 'stratum bazalis'. Bazalis, içinde dip kısımlarda bulunan uterus bezlerinin tabanları bölünen ve menstrüel fazdaki endometriumun açığa çıkan bağ dokusu üzerine göç eden hücrelere kaynak oluşturur. Endometrial siklus proliferasyon, sekresyon, dejenerasyon ve rejenerasyon aşamalarını içerir. Endometriumdaki bu siklik değişiklikler esas olarak overian östrojen ve progesteron hormonları etkisi altında gerçekleşmektedir. Hormonları etkileri reseptörleri aracılığıyla olmaktadır.

Östrojen ve progesteron reseptörleri endometriumun fonksiyonel ve bazal tabakasında hem epitel hemde stromal hücrelerin çekirdeklerinde bulunmaktadır.

Uterusun kanlanması esas olarak arteria iliaca internanın dalı olan uterin arter ve aorta abdominalisten ayrılan overian arter sağlar. Uterin arter ligamentum latum uteri tabanından girer ve uterusun yanına doğru medial olarak seyrederek. Üreteri üstten dik açı ile çaprazlayarak serviks uteriye ulaşır, burada arteria ovarica ile anastomoz yapar. Arterial dallar uterus duvarını içe doğru oblik olarak penetre ettiğinde ve orta üçte birine ulaştığında yüzeysel paralel bir düzlemde dallara ayrılırlar. Bu yüzden bu damarlara arkuat arterler denir. Arkuat arterlerden endometriuma doğru dik açılarla radial arterler çıkar. Endometrial arterler spiral arterlerden oluşur. Bu arterler radial arterlerin ve radial arterlerden ayrılan bazal arterlerin devamıdır. Endometriumun yüzeysel 2/3' ü uzun kıvrımlı spiral arterlerden derin tabaka düz basiller arterlerden beslenir. Menstrüasyon fazında spiral arterlerde gelen vazokonstriksiyona bağlı olarak endometriuma meydana gelen iskemi ve nekroz sonucu kan, mukus sekresyonları doku debrisleri dökülerek vajenden atılır (6).

2.2. Menstrüel Siklus Fizyolojisi

İlk adet kanaması anlamına gelen menarş ile başlayan menopozla sonlanan seksüel olgunluk çağında endometriumun fonksiyonel tabakasının dökülmesi ile karakterize adet kanaması gözlenen ortalama 28 günlük periyodik değişikliklere 'menstrüel siklus' denir. Bu dökülmenin nedeni corpus luteumun harap olması ve östrojen ve progesteron üretiminin azalmasıdır.



Şekil 1. Menstrüel siklus boyunca FSH, LH, progesteron ve E2 seviyesindeki hormonal değişiklikler.

Normal bir menstrüel siklus 28 ± 7 gün sürmekte olup, kanama süresi 4 ± 3 gündür. Ancak normal şekilde adet gören çok sayıda kadının incelenmesi sonucunda yetişkin kadınların yalnızca yaklaşık olarak üçte iki kadarında siklusların 21-35 gün sürdüğü görülmüştür. Normal menstrüel sıklusta toplam kan kaybı 25-69 mL arasındadır ve ortalama 35-40 mL'dir. Mens başına ortalama demir kaybı 16 mg'dir. Kanamanın çoğu ilk iki günde gözlenir (7). Aylık dökülme ve rejenerasyon süreci hiçbir kalıcı doku hasarı oluşturmadan meydana gelmektedir. Çünkü menstrüasyon sırasında fonksiyonel endometrium korunur ve proliferatiftan sekretuar endometriuma değişim sadece hücre deskuamasyonu ve repliferasyonu işlemleri ile değil bundan başka birçok organ sistemini gerektiren reproduktif ve endokrinolojik, dinamik ve interaktif işlemlerle kontrol edilir. Bu normal fakat oldukça kompleks siklik süreçteki herhangi bir duraklama, endometrial parçalanmada düzensizliklere ve disfonksiyonel uterin kanamalara (DUK) yol açar.

Normal menstrüel kanamanın olabilmesi için aşağıdaki fizyolojik olayların bir düzen içinde gerçekleşmesi gerekir:

- 1- Hipotalamustan pulastil GnRH salgılanmalıdır.
- 2- GnRH uyarısı ile hipofizden overleri stimüle edecek kadar FSH ve LH salgılanmalıdır.
- 3- Overlerde gonadotropinlere cevap verecek folikül bulunmalı, bu foliküllerde E2 sentezi ve sekresyonu için gerekli enzimatik mekanizmalar çalışmalıdır.
- 4- Endometrium hormonal uyarılara cevap verebilmelidir.
- 5- Menstrüel kan akımı için genital sistem gerekli anatomik yapıda olmalıdır.

Overlerde östrojen ve progesterone bağlı değişen bu özellikler aşağıda özetlenmiştir:

- 1- Foliküler faz boyunca tek dominat folikül tarafından, ovulasyonun hemen öncesine kadar artan hızla 17-beta östrodiol salgılanır.
- 2- Luteal faz boyunca progesteron, corpus luteum tarafından midluteal faza kadar giderek artan bir şekilde salgılanır.
- 3- Korpus luteum tarafından salgılanan progesteron ve östrojen ovulasyondan sonra 7.-8. günlerde azalmaya başlar ve menstruasyon öncesi döneme kadar azalmaya devam eder.

Ovaryen değişikliklere yanıt olarak endometriumda beş ana evre görülmektedir:

- 1- Menstrüel reepitelizasyon
- 2- Östrodiol uyarısına bağlı endometrial proliferasyon

- 3- Östrojen ve progesteronun kombine etkisine bağlı çok sayıda glandüler sekresyon
- 4- Endometrial doku hacminin involüsyonu sonucu oluşan spiral arterlerde staza neden olan premenstrüel iskemi
- 5- Menstrüasyon (8).

2.2.1. Proliferatif Faz

Vajinal kanamanın ilk günü menstrüel siklusun birinci günü olarak kabul edilmektedir. Fonksiyonel endometriumun yaklaşık üçte ikisi menstruasyon sırasında parçalanır ve dökülür. Endometrial siklusun beşinci gününde endometriumun epitelial yüzeyi yenilenmeye başlar. Proliferatif fazın erken döneminde endometrium genellikle 2 mm' den daha incedir. Salgı bezleri dar, tübüler yapılar bazal tabakadan endometrial kavitenin yüzeyine kadar düz ve paralel bir yönde ilerler. Geç proliferatif fazda glandüler hiperplazi ve stromada artış sonucunda endometrium kalınlaşır. Siklusun ortasında, ovulasyon yaklaştığı zaman glandüler epitel uzar ve yalancı katmanlar oluşturur. Bu dönemde servikal mukusta östrojen etkisiyle bol hacimli sulu ve esnek bir özellik kazanır. Ortamda artan östrojen (200 pg/mL üzerinde, en az 36 saat süreyle) pozitif geri besleme etkisi ile GnRH salınımını artırır. Bu sekonder ani bir LH, daha az miktarda da FSH salınımı olur. Yaklaşık 36 saat sonra dominant folikül çatlar ve ovulasyon gerçekleşir. Proliferasyon süresinde endometrium iki duvar kalınlığı yaklaşık 0,5 mm' den 3,5-5 mm. yüksekliğine ulaşır. Endometrium bu fazda hipoeojen olarak görülür. Siklusun 8-10. gününde sirkulasyondaki estrojen seviyesinin pik yapmasıyla birlikte endometriumdaki reseptör konsantrasyonunda en üst seviyeye ulaşmıştır. Artmış mitotik aktivite,

nükleer DNA , ve sitoplazmik RNA miktarı ile belirlenen bu proliferasyon blastokist implantasyonunun olmasının beklendiği lokalizasyonda endometrium fonksiyonel tabakasının üst 2/3 bölümünde daha yoğun olarak izlenir. Fonksiyonel tabaka proliferasyon gösteren temel tabakadır. Endometrial gelişiminin östrojen dominant fazının en önemli özelliği mikrovilluslu ve silialı hücrelerin sayısında artmadır. Proliferatif fazın süresi değişkenlik gösterir görünüş olarak normal ve fertil kadınlarda 5-7 gün kadar kısa 21-30 gün kadar uzun olabilir (8).

2.2.2. Sekretuar Faz

Ovulasyon sonrası, korpus luteumdan endometriyumda hem östrojen hem de progesteronun etkisi birlikte izlenir. Luteal fazda progesteron dominansı olmaktadır. Ovulasyon sonrasında teka granüloza hücrelerinin lüteinizasyonu ile az miktarda E2 ve büyük miktarlarda progesteron sentezlenir. Tipik bir 28 günlük siklusta ovulasyon siklusun 14. günü gerçekleşmektedir. Ovulasyonu izleyen 48-72 saat içinde progesteron sekresyonunun başlaması sonucu endometriyumda histolojik değişiklikler meydana gelir. Endometrial bezler çok daha büklümlü bir hal alır, glikojen birikir. Luteal evrenin ilerlemesiyle glikojen vakuolleri hücrenin tabanından lümene doğru hareket eder, bezler salgılarını artırır. Stroma ödemli olur, spiral arterler daha da uzar. Progesteron servikal mukusa yoğun esnek olmayan görüntüsünü kazandırır. 20-24. günlerde progesteron ve E2 maksimum konsantrasyona ulaşır ve bu dönemde sekretuar endometriyum implantasyona uygun hale gelir. İmplantasyon olmazsa progesteron, E2 ve inhibin A düzeylerinde ani düşüş oluşur. Lutealiz meydana gelir. Luteal fazda FSH düzeyleri en düşük seviyelere iner. Östrojene maruz kalmaya devam etmesiyle birlikte endometriyumun preovulatuvar iki duvarda 5-6 mm. olarak

ölçülen kalınlığı 7-12 mm' ye yükselir. Epitel proliferasyonu ovulasyon sonrasındaki 3. günde sona erer. Bu sınırlanma veya inhibisyonun progesteron tarafından yapıldığına inanılmaktadır.

Progesteron östradiolu östron sulfata dönüştüren sülfotransferaz ve 17 beta hidroksisteroid dehidrogenazın progesteron stimülasyonu ve progesteron ile ilişkili östrojen reseptör ekspresyonunun sebep olduğu DNA sentezinde ve mitoz sayısında azalma bu inhibisyon ile ilişkilidir. Östrojen kendisinin attığı büyüme aracılığı eden çok sayıda onkogeni stimüle eder. Progesteron bu etkiyi onkogen mRNA nin östrojen aracılığı transkripsiyonunu baskılayarak antagonize eder. Menstrüasyondan iki gün önce vasküler sistemden bu bölgeye göç eden polimorf nükleer lökositlerin sayısında belirgin artış olmaktadır. Bu lökosit infiltrasyonu endometrial stromanın kollapsının ve menstrüel kanamanın başlayacağını habercisi olmaktadır. Sekretuar fazın süresi sabit olup, 14 gündür. Menstrüel siklusun süresindeki değişiklikler proliferatif fazın süresine bağlı olarak değişmektedir (9, 10, 11, 12).

2.2.3. Endometrial Kırılma Fazı

Menstrüasyondan 3 gün önce fonksiyonel tabakanın predesidual transformasyon ile şekillenen kompakt tabakası ortaya çıkar. Ortamdan östrojen ve progesteronun çekilmesi ile vazomotor semptomlar, apoptozis, doku kaybı ve sonuçta menstrüasyon ortaya çıkar. Vazokonstriksiyon ile spiral arterlere ulaşan kan akımının azalması ile venöz dönüş engellenir. Menstrüasyondan 24 saat önce iskemi ve staz belirgenleşir ve kapiller duvara doğru lökosit göçü olur. Arterial vazomotor değişiklikler süresince intertisyel alana eritrosit göçü gözlenir. Bazal endometrium menstrüasyon boyunca dökülmeden kalır ve endometrium tekrardan buradan

yenilenir. Endometrium menstrual sıvıdaki litik enzimlerden glandüler ve stromal hücrelerin ürettiği musinoz tabaka sayesinde korunur. Endometriyumda hormonların etkileri reseptörleri aracılığıyla olmaktadır. Östrojen ve progesteron reseptörleri endometriyumun fonksiyonel ve bazal tabakasında bulunan, epitelyal ve stromal hücrelerin nükleusunda bulunmaktadır. Östrojen reseptörü geç proliferatif fazda en fazla iken ovulasyon sonrası giderek azalır. Glandüler epitelin progesteron reseptör kapsamı sekresyon fazında azalırken stroma ve myometriyumda progesteron reseptör kapsamı aynı kalır (13).

2.2.4. Menstrüasyon Fazı

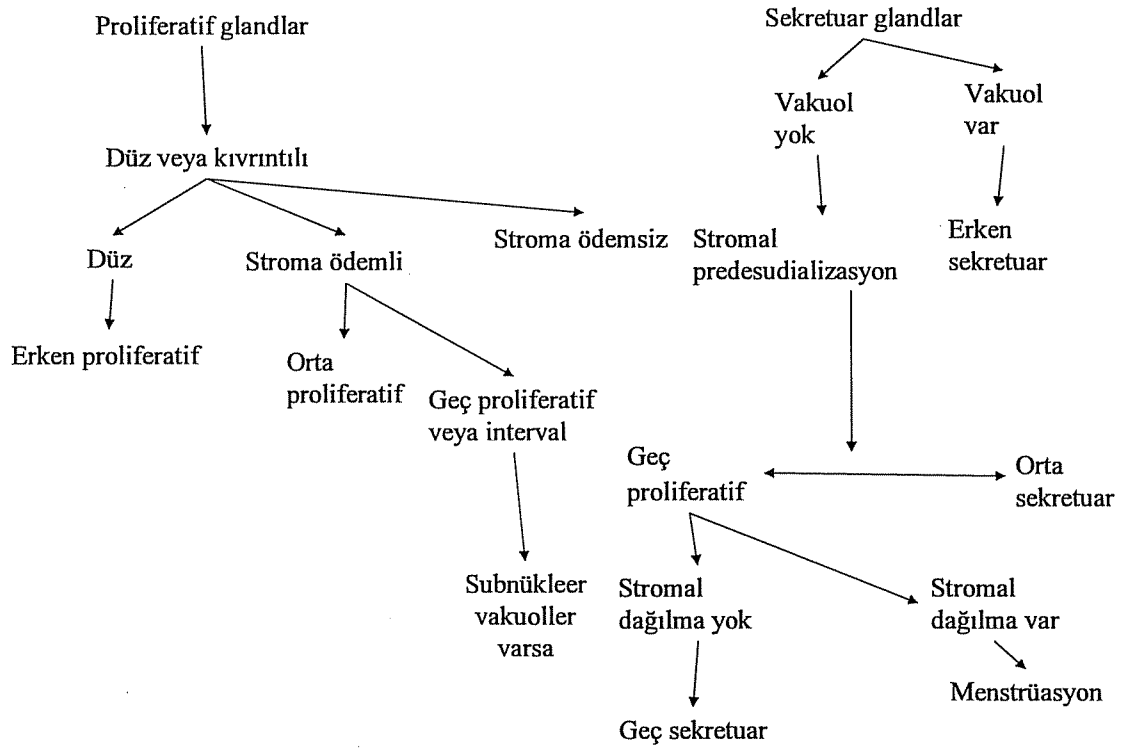
İmplantasyon oluşmadığı takdirde glandüler sekresyon durmakta ve endometriumun fonksiyonel tabakası düzensiz bir şekilde yıkıma uğrayarak dökülmektedir. Menstrüasyondan 3-4 gün önce korpus luteum gerilemeye başlar, buna 'luteoliz' denir. Bu dönemde endometriumun hormonal desteği ortadan kalkar endometrium daha ince bir hal alır. Endometriyumda nekroz odakları oluşur. Nekroz sonucu oluşan kanamalar menstrüel akıntıyı oluşturur.

Menstrüel kan prostoglandinlerden zengin olup, hemolize olmuş kan, mukus, doku artıkları ve bazı mikroorganizmaları içerir ve pıhtılaşmaz. Menstrüel kanamanın sadece %25' i venöz kaynaklıdır.

Menstrüasyon sırasında endometriumda olan histolojik değişiklikler şunlardır

(14).

1. Ödem: Varyasyonlar gösterir. Sekresyon fazında belirgindir. 22-23. günlerde maksimum olur.
2. Salgı bezi mitozu: Proliferasyon olduğunu gösterir en fazla DNA sentezi 8-10.günler arasında olur ve maksimum mitotik aktiviteyle plazma östradiol seviyeleri koreledir.
3. Stroma mitozu: Proliferatif fazda en belirgindir.
4. Psödostrafikasyon: Proliferatif faz için karakteristiktir.
5. Bazal vakuoller: Ovulasyonu takiben 36-48 saat içinde gözlenir.17-18. günlerin özelliğidir.
6. Sekresyon: Luteal fazın ikinci yarısında lümende aktif salgı görülür perivasküler stromal desidualizasyon siklusun 23-28. günleri arasında belirgin hale gelir.
7. Psödesisual reaksiyon: Önce arteriollerin etrafında başlar menstrüasyona kadar bütün stromaya yayılır.
8. Lökosit infiltrasyonu: Polimorf nükleer lökosit infiltrasyonu menstrüasyondan 3 gün önce başlar. İnflamatuar eksuda ve hipertrofik yüzey epitel hücreleride içerebilen stromel hücre toplulukları 2-4. günlerde azami düzeye ulaşır.



Şekil 2. Menstrüel siklusta endometriumda olan histolojik değişiklikler

2.3. Endometrium

Endometrium uterusun iç mukozal tabakasıdır. Lamina propria ve tek katlı prizmatik epitelyumden oluşur. Lamina proprianın içine doğru uzanan prizmatik epitel, endometriyum bezlerini oluşturur. Endometriyum fonksiyon ve morfolojisine göre iki tabakaya ayrılır;

1. Geçici fonksiyonel tabaka; menstrasyon evresinde dökülen üst 2/3'lük kısım
 - zona kompakta (yüzeyel)
 - zona spongiosa (derin)
2. Bazal tabaka; zona spongiosanın altında myometriyuma komşu olan kısımdır. Bezlerden ve damarlardan oluşur. Menstrasyon sırasında dökülmeyen ve endometriyal siklus sonunda proliferasyon olarak fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlayan alt 1/3' lük kısım (15).

Fonksiyonel tabakadan bazal tabakaya doğru hücrelerin proliferasyon hızları azalır (16). Ovaryum folikülleri ile korpus luteumdan salgılanan hormonlar (östrojen ve progesteron, HCG) endometriyumda siklik değişikliklere neden olur. Hipotalamus hücreleri tarafından üretilen gonadotropin salgılatıcı hormonu (GnRH), hipofizin ön lobunda üretilen folikül stimulan hormon (FSH) ve luteinizan hormonun (LH) salgılanmasına neden olur (17). Uterusun iç tabakasında yaklaşık 28 gün süren bu değişikliklere endometriyal siklus denir. Bu sürecin sonunda menstrasyon görüldüğü için menstrual siklus da denir. Her endometriyal siklusta, endometriyum, oogenez sonucunda ovulasyonla atılan matür oositin fertilizasyon olasılığına karşı implantasyon içinde hazırlanır (18).

2.4. Östrojen ve Progesteron Reseptörleri

Steroid hormon reseptörlerinin yapısı ER ve PR içinde Östrojen progesteron androjen glukokortikoid ve mineralokortikoidlerin bulunduğu gen ailesinin bir üyesidir. Steroid hormon reseptörleri ligand bağımlı transkripsiyonel faktörlerdir aktivasyonları farklı DNA hedef bölgelerine bağlanıp belirli genlerin ekspresyonlarını düzenlerler ve buna ek olarak hedef genleri direkt aktive edebilirler indirekt mekanizmalarla DNA bağımlı transkripsiyon faktörleri ile etki gösterirler. Reseptör tanım olarak bir hormona spesifik noktalarda bağlanarak, hormon-reseptör kompleksi oluşturan ve böylece hormonun bilinen fizyolojik etkilerinden sorumlu hücre içi olayları düzenleyen intrasellüler yada membran proteini niteliğindeki molekül yada moleküller gurubudur. Östrojen-progesteron reseptörleri intrasellüler proteinler olup, bir konsantrasyon gradientine bağlı olarak, dolaşımdan hücre içine alınan hormon molekülüne selektif bağlanarak hormon-reseptör kompleksi oluştururlar. Aktive olan hormon reseptör kompleksi spesifik olarak nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanarak fizyolojik hormon aktivitesi sağlayan transkripsiyon olayını gerçekleştirirler. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dokularda varlığını belirlemek için histokimyasal ve biyokimyasal yöntemlerden yararlanılmaktadır (19).

2.4.1. Steroid Hormon Biyosentezi

Tüm steroid hormonlar, temel olarak benzer yapıdadırlar ve görece olarak minör kimyasal değişiklikler gösterirler. Birbirinden farklı birçok biyokimyasal aktivitede rol alırlar. Perhidrosiklopentanofenantren temel yapı molekülüdür. Seks

steroidleri karbon atom sayılarına göre 3 ana gruba ayrılır. 21 karbonlu grup kortikoidleri ve progesterinleri içerir ve temel yapıları pregnan çekirdeğidir. 19 karbonlu seride androjenler yer alır ve temel olarak androstan çekirdeği içerir. 18 karbonlu grupta ise östrojenler yer alır ve estran çekirdeği içerir. Kolesterolün P450 strom sisteminden pregnenolona dönüşümü mitokondri içinde gerçekleşir. Steroid yolundaki hız sınırlayan basamaktır ve bu basamak için kolesterol substratın alınmasına da yol açan, trofik hormon uyarımının temel etkilerinden biridir (20).

Bir kez pregnenol oluşuktan sonra overdeki steroid sentezi 2 yoldan birisiyle devam edebilir.

1-(delta4 yolu) pregnenolon ve dehidroepiandrosteron (DHA) yoluyla ve

2-(delta4 yolu) progesteron ve 17 α -hidroksiprogesteron yoluyla ilerler.

Progesteron 17alfa-hidroksiprogesteron oluşturmak için 17.pozisyonda hidroksillenir. Bu yolda 17alfa-hidroksiprogesteron androjenlerin (19 karbonlu) C-19 dizilerinin doğrudan ilk öncülüdür.

C-19 steroidlerin her ikisi (androstenedion ve testosteron), aromatisasyon olarak belirtilen bir işlemle mikrozomal reaksiyonlar tarafından karşı gelen C-18 steroid östrojenlere hızla dönüştürülür. Progesteron steroid prekürsörlerinden over, testis, adrenal bez, plasenta ve SSS' de glial hücrelerden sentezlenir ve ovaryan korpus luteumda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Progesteron reseptörleri uterus, SSS, meme bezleri ve pitüiter bezde bulunur. Progesteron sentezi LH tarafından stimüle edilir. LH primer olarak kolesterolün progesteron prekürsörü olan pregnanolona dönüşümünü tetikler.

2.4.2. Steroidlerin Kanda Taşınması

Kan dolaşımında ana seks steroidlerinin çoğunluğu östradiol ve testosteron seks hormone binding globulin (SHBG) olarak bilinen bir protein taşıyıcıya, bir beta-globuline bağlıdır. Yalnızca % 1'i bağlantısız ve serbest bırakarak, gevşek olarak albumine bağlanmaktadır. Çok küçük bir yüzde corticosteroid binding globulin'e de bağlanır. Hipertiroidizm, gebelik ve östrojen uygulamalarının tümü SHBG düzeylerini arttırırken, kortikoidler, androjenler, progestinler ve büyüme hormonu SHBG'yi azaltır. SHBG'nin dolaşımdaki düzeyi ağırlıkla ters orantılıdır ve bunun için belirgin kilo alımı SHBG'yi azaltabilir ve seks steroidlerinin serbest düzeylerinde önemli değişikliklere yol açabilir. Dolaşımdaki SHBG düzeylerindeki bir azalma için bir başka önemli mekanizma insülin rezistansı ve hiperinsülinemidir (yaştan ve ağırlıktan bağımsız olarak). Bu nedenle dolaşımdaki artmış insülin düzeyleri, SHBG düzeylerini azaltır ve bu; artan vücut ağırlığının SHBG üzerindeki etkisini ürüten temel mekanizma olabilir SHBG, iki monomerden oluşmuş olmasına rağmen androjenler ve östrojenler için tek bir bağlantı noktası içeren bir glikoproteindir. SHBG'nin toplam bağlama kapasitesi serbest ve bağlanmamış olan miktarı etkileyecektir. Ana seks steroidlerinin biyolojik etkileri büyük oranda serbest hormon olarak bilinen bağlanmamış kısım tarafından belirlenir (21).

2.4.3. Steroid Hormonların Etki Mekanizması

Dokuların seks steroid hormonlarına olan reaksiyonlarının özgülüğü hücre içi reseptör proteinlerinin varlığına bağlıdır. Mekanizma şunları içerir

1-Hücre membranı boyunca steroid hormon difüzyonu

2 -Reseptif proteine steroid hormon bağlanması

3 -Bir hormon-reseptör kompleksinin nuklear DNA ile etkileşimi

4 -İletici RNA'nın sentezi (mRNA)

5 -mRNA'nın ribozomlara taşınması ve son olarak

6 -Sitoplazmada spesifik hücresel aktivite ile sonuçlanan protein sentezi.

ER ve PR steroid reseptör ailesinin bir üyesidir. Tiroid hormon reseptörleri ile yapısal olarak benzer özellikleri paylaşırlar. Her iki reseptörde nükleusa gevşekçe bağlıdır. Bu reseptörlere bağlanan hormon nükleusa transfer olur. Bu hormon reseptör kompleksi spesifik DNA bölgesine bağlanır ve polimeraz transkripsiyonu aktive eder. Nükleer ürün, mRNA üretilir, diğer proteinlerin üretimi için sitoplazmaya transfer olur (22, 23).

2.4.4. Östrojen Hormonu ve Reseptörleri

Östrojenler 18 karbonlu steroidlerdir. Premenopozal dönemde östrojen over kaynaklıdır. Post menopozal dönemde ise adrenal korteks en önemli kaynaktır. Östrojenler FSH etkisi altında olan granüloza hücreleri tarafından sentezlenir. Östrojenler plazmada seks hormonu bağlayan globuline (SHBG) ve albumine bağlı olarak taşınırlar. İnsanda üç tip östrojen östradiol, östron ve östriol. Potent etkisi en yüksek olan östradioldür ve onu östron ve östriol takip eder (24). Estradiol (E2) vücutta en fazla sentezlenen ve östrojenik etkiden en fazla sorumlu olan östrojendir. Bir günde sentez edilen ve salgılanan miktarları çok düşük düzeydedir (1 mg.dan az). Menstrüasyon sırasında salgılanan E2 miktarı 60-70 mcg' dır. Ovulasyon öncesi 400-800 mcg'a ulaşır, sekretuar evrede ise 250 mcg civarındadır. Karaciğerde E2 ve östron iki yönlü bir reaksiyon ile birbirine dönüştürülür. E2, östron ve östriol

karaciğerde sülfürik asit ve glukronik asit ile konjuge edilerek atılır. Bir kısmı safra ile atılırken, enterohepatik dolaşım ile sirkülasyona girerek idrarla atılır (25).

Endometriyal siklusun ilk yarısında östrojen hormonu etkisi hakimdir. Endometriyum epitel ve stroma hücrelerinde, östrojenlerin etkisi altında mitotik indeks ve vaskülarizasyon artar. Proliferasyon oluşur ve buna bağlı olarak endometriyum kalınlığı artar. Endometriyum bezleri, düz sekillerini korur ve derinliğine büyüme gösterirler. Östrojen reseptörleri sitozolik yerlesimli nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. Üç tip östrojen reseptörü vardır; α , β , γ . Organ ve dokularda östrojenin farklı özelliklerine aracılık ettiği gibi farklı orandadır. (26, 27).

Östrojen, reseptörün karboksil uç kısmına bağlanarak etki göstermektedir. Çeşitli ısı şok proteinleri (Hsp 90, Hsp 56) östrojenin reseptöre bağlanmasını sağlayarak reseptörde konformasyonel bir değişikliğe neden olmaktadır. Reseptör duyarlı genlerde östrojene duyarlı elementlerle etkileşerek hedef gen ekspresyonunun uyarımına neden olmaktadır (28, 29, 30). Ovaryan endometriyozisde ER β daha fazla görülebilir. Aynı zamanda endometriumda da bulunabilir. ER β ; prostat, testis gibi erkek üreme organlarında olduğu gibi tüp, over, beyin, böbrek, kalpte de izole edilmiştir. Yakın zaman önce keşfedilen östrojen reseptörü olan ER γ ' nin meme kanserinde prognostik değeri olabilir. İskelet sistemi ve vasküler sistemde, endometriyum ve beyindeki kadar iyi östrojen reseptör varyasyonu olması selektif östrojen modülatörleri (SERM) ile değişik tedavileri mümkün kılmıştır (31, 32, 33, 34).

Endometriyumda yalnız ER α değerlendirilebilirken, over gibi bir çok dokuda ER α ve ER β ' nin her ikisi de değerlendirilmelidir. (35, 36, 37, 38). ER α ile ER β ' nin hormon bağlama niteliklerinin benzer olması aynı hormonlara birbirleri ile mukayese

edilebilir bir tarzda yanıt verdiklerini gösterir. Estradiol'ün her iki reseptöre olan afinitesi benzerdir. Fakat fitoöstrojenler ER α ' ya ER β ' ya oranla daha fazla afinite gösterirler (39, 40). Farklı dokularda α ve β reseptörlerinin farklı ekspresyonu muhtemeldir (41, 42, 43).

2.4.5. Progesteron Hormonu ve Reseptörleri

Progesteron, 21 karbonlu bir steroid hormondur. Progesteron sadece luteal fazda overden önemli miktarlarda salgılanan ve reproduktif çağıdaki kadınlarda fetoplasental üniteden salgılanan hormondur. Esas olarak overlerden ve siklik tarzda salgılanırlar. Menstrual siklusun ikinci yarısında artar. Folliküler dönemde çok düşük düzeylerde (1,5 mg/gün) salgılanır. Ovulasyondan sonra düzeyi artar Ovulasyon sonrası ovaryumda gelişen korpus luteumdan salgılanır ve luteal fazın ortasında pik konsantrasyon yapar (30mg/dL). Östrojenler progesteronun etkisini artırırken, progesteronlar antiöstrojenik etki gösterirler. Progesteron, döllenmiş ovumun implantasyonu için endometriyumu hazırlar ve oluşan gebeliğin sürdürülmesini sağlar (44, 45).

Plazmada kısmen transkortine bağlanır. Primer olarak karaciğerde 5 α redüktaz yolu ile pregnandiol ve pregnantriol dönüştürülür. Glukronid ile konjuge edilir ve pregnandiol glukronid olarak idrarla atılır Progesteron lipofilik bir hormondur ve yağ dokusunda depo edilir. Progesteronun %2' sinden azı serbesttir, %80' i albümine, %18' i transkortine, %1' inden azı SHBG e bağlanır (46, 47, 48). Seks steroidlerinin major etkilerini serbest formları meydana getirmektedir. Adrenal bezlerden de preovulatuvar dönemde çok az (<1 mg/dL); postovulatuvar dönemde ise daha fazla miktarda (30mg/dL) progesteron salgısı gözlenir Östrojen reseptörlerini

azaltır ve östrojenin uyardığı diğer reseptör sentezlerini inhibe eder. Bu inhibisyon da, östrojenin düzenlediği gen transkripsiyonlarının engellenmesiyle sağlanır. Progesteron 17-alfa hidroksterooid dehidrogenaz (östradiol'ü daha zayıf etkili östron'a çeviren) enziminin aktivitesini artırır. T-lenfositlerini inhibe ederek blastokistin implantasyonunu kolaylaştırır. Progesteron, hedef hücrelerde sitozolde bulunan spesifik bir bağlayıcı proteine bağlanır ve oluşan hormon reseptör kompleksi nukleusa taşınarak hedef gen bölgelerinde transkripsiyonu aktive ederek etki gösterir (49).

Progesteron reseptörleri (PR) nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. PR ligand yokluğunda transkripsiyonel olarak inaktiftir. Bununla birlikte, ligandın bağlanması ile monomerik reseptör yapısal değişikliğe uğrar ve aktive olur. Diğer bütün nükleer hormonlarda olduğu gibi; PR' de de bir DNA bağlanma bölgesi, bir hormon bağlanma bölgesi ve bir de değişken N-terminal bölgesi mevcuttur. PR transkripsiyonel düzeyde östrojenlerle indüklenir ve progestinlerle hem transkripsiyonel hem de translasyonel (çevrim) düzeylerde (olasılıkla reseptör fosforilasyonu ile) azaltılır (50, 51, 52, 53).

PR nin A ve B omak üzere iki formu bilinir. Homo ve heterodimerler (AA, BB, AB) doğal progesteron ligandları ile aktive olurlar. A ve B PR' i farklı genleri etkilerler ve farklı moleküler fonksiyonlara sahiptirler, bu nedenle progesterona hedef doku yanıtı her reseptörün farklı ekspresyonundan ve bunların konsantrasyonlarının oranından, ayrıca hedef dokudaki uyarlayıcı protein içeriğinden etkilenecektir (54, 55). İnsan ER transkripsiyonel aktivitenin baskılanması PRA' nın ekspresyonuna bağlıdır (56, 57). PRA ve PRB' nin fonksiyonu organlar arasında farklıdır (uterus ve meme gibi). Memede progesteronun normal proliferatif etkisi için

PRB gerekli iken uterusuda içeren genital sistemde progesteronun etkisi için PRA gereklidir. PRA, PRB tarafından indüklenen uterin ve meme bezi hiperplazisine karşı koruyucudur (58, 59).

2.4.6. Siklik Endometriumda ER ve PR

Geç folikuler fazda ER ekspresyonu bütün tipteki endometriyal ve miyometriyal hücrelerde maksimuma erişir (60, 61). Konsantrasyon glandüler epitelde en fazladır. Erken luteal fazda bu reseptör ekspresyonu azalır ve sonra orta ve geç luteal fazdaki artışla devam eder. Bu değişiklikler estradiol ve progesteronun siklik değişikliklerini yansıtır. Estradiol ER' yi artırır, progesteron ise ER' yi azaltır. ER β insan endometriyumunda bulunsa da ER α ' dan daha azdır ve siklus sırasında daha az değişiklik gösterir. Bu durumun tek istisnası geç sekretuar dönemde endometrial dokuda en çok ER olduğu zamandır (62).

PR ekspresyonu endometriyal bez epitelinde geç folikuler ve erken luteal fazda maksimuma ulaşır (östrojenin PR sayısını artırması ile uyumlu olarak) ve sonra sekretuar fazın ortalarında ölçülemeyecek kadar düşer. Endometriyumdaki stromal hücreleri menstrüyel siklus boyunca sadece ufak oynamalar gösterir. Desidualize stroma hücreleri desidual epitel hücrelerinde PR olmayışına karşın güçlü PR ekspresyonunu göstermektedir. Uterusun büyümesi ve fonksiyonu sırasında birçok olay östrojen ve progesteron arasındaki etkileşimle olur. Genel olarak progesteron, östrojen uyarısıyla olan proliferasyon ve metabolizmayı bloke eder. Bu blok progestinlerin ER seviyesini azaltmaları, hücrelerdeki östrojen salgılatan enzimlere olan etkileri ve östrojene bağımlı onkogen transkripsiyonunu baskılamalarıyla izah edilebilir (63).

2.5. Menstrüel Siklus Anomalileri

2.5.1. Anormal Uterin Kanama

Alışılmış olan menses paterninden herhangi bir sapma anormal uterin kanama olarak kabul edilmektedir. Anormal uterin kanama, menstrüel intervallerin 21 günden daha kısa olması veya menstürasyon süresinin 7 günden daha uzun olması veya menstrüel kanama miktarının 80 mL' den fazla olmasıdır. Reprodüktif dönemdeki kadınların yaklaşık %20' sini etkiler ve jinekoloğa sık başvuru nedenlerindedir. Anormal uterin kanama nedenleri organik ve endokrinolojik olabilir. Anormal uterin kanamaların değerlendirilmesinde yaş ve ovulasyonun olup olmadığının belirlenmesi iki önemli kriterdir. Transvajinal ultrasonografi, endometriyal biyopsi ve histeroskopi tanıda yardımcı olan tekniklerdir. Oral kontraseptifler, prostaglandin sentez inhibitörleri, GnRH analogları ve RU486 günümüzdeki medikal tedavi yöntemleridir. Cerrahi tedavi yöntemlerinden endometriyal ablasyonun histerektomiye bir alternatif olup olmadığı değerlendirilmektedir. Bu tedavilerin uygun seçimi histerektomi sayısını da azaltacaktır (64, 65).

2.5.2. AUK Şekilleri :

Normal menstruasyon: 21-35 gün ara ile, 2-6 gün süren düzenli, siklik uterin kanama. Miktan 20-60 mL kadardır.

Menoraji: düzenli adet sırasında kanama miktarının >80mL ve kanama süresinin > 7 gün olması.

Hipermenore: Düzenli aralarla ve normal süreli olan, ancak kanama miktarı artmış adet kanamalarıdır.

Hipomenore: Düzenli aralarla ve normal süreli, ancak 30 mL. den az menstrüasyon kanaması olmasıdır.

Metroraji: Düzensiz ve normalden daha sık görülen uterin kanama. Nedenleri arasında servikal patolojiler, rahim içi araç, endometritis, polipler, submükoz myomlar, endometrial hiperplazi ve kanser bulunabilir.

Menometroraji: Düzensiz ve normalden daha sık ortaya çıkan, uzamış veya aşırı uterin kanama.

Ara kanaması: Lekelenme veya spotting olarak da bilinen, düzenli menstrüasyonlar arasında ortaya çıkan, miktarı değişik uterin kanama. Genellikle östrojen düzeyindeki düşüğe bağlıdır.

Amenore: Menopozda olmayan bir kadında 6 ay veya daha uzun süre adet görememe.

Polimenore: Düzenli olarak 21 günden daha sık ortaya çıkan menstrüel kanama. Sıklıkla luteal faz defektine bağlıdır.

Oligomenore: Düzenli olarak 35 günden daha seyrek menstrüasyon gerçekleşmesi. Sıklıkla uzamış folliküler faz sonucunda oluşur.

Disfonksiyonel Uterin Kanama (DUK): Gebelik ve gebelikle ilgili patolojiler, ilaçlar, iyatrojenik nedenler ve diğer gizli genital sistem patolojilerinin ve sistemik patolojilerinin ekarte edilmesinden sonra oluşan, uterus kaynaklı ovulatuvar veya anovulatuvar kanamalar.

İntermenstrüel kanama: Düzenli adet dönemleri sırasında görülen kanamalardır. Ara kanamalar lekelenmeler şeklindedir (66).

Postmenopozal kanama: Ardışık hormon replasman tedavisi alan kadınlarda beklenen siklik kanama dılında menopozal kadınlarda meydana gelen her türlü kanamalardır (67).

Östrojen çekilme kanaması: Ortamda östrojen düzeyindeki ana düşmeye ikincil kanamalardır.

Östrojen kırılma kanaması: Anovulatuvar sikluslarda olduğu gibi, ortamda yüksek düzeyde dengelenmemiş olarak bulunan östrojenin endometriumda neden olduğu düzensiz dökülmeler sonucu oluşan kanamalardır.

Progesteron çekilme kanaması: Normal olarak östrojenle stimüle olmuş endometriumda ortamdaki progesteronun düşmesiyle oluşan kanamalardır.

Progesteron kırılma kanaması: Östrojene göre yüksek düzeylerde progesteron vardır değişken tarzda ve sürede kanamalar olur. Sadece progesteron içeren oral kontraseptif kullanan kadınlardaki kanamalardır.

Tablo 1. Anormal menstrüasyon terminolojisi (68).

Terminoloji	Aralık	Kanama Süresi	Kanama Miktarı
Menoraji	Düzenli	Uzun	Fazla
Hipermenore	Düzenli	Normal	Fazla
Hipomenore	Düzenli	Normal-kısa	Az
Polimenore	Düzensiz ve kısa	Değişken	Az
Oligomenore	Düzensiz ve uzun	Değişken	Çok az-Normal
Menoraji	Düzensiz	Uzun-değişken	Normal
Menometroraji	Düzensiz	Uzun	Fazla

2.5.3. AUK etyoloji

Anormal uterin kanama organik bir nedene bağlı olanlar ve olmayanlar(DUK) olarak iki ana sınıfa ayrılır.

Organik neden bağlı oluşan anormal uterin kanama: (69)

1-Reprodüktif sistem hastalıkları:

- Gebelik komplikasyonları (abortus, ektopik gebelik)
- Malignite
- Enfeksiyon
- Benign pelvik lezyonlar (servikal veya endometrial polip, myoma uteri, RIA, adenomiyozis)

2-Sistemik hastalıklar

- Koagülasyon bozuklukları

- Hipotiroidi
- Siroz

3-İatrojenik nedenler

2.5.4. Disfonksiyonel Uterin Kanamalar

Disfonksiyonel uterin kanama oldukça sık rastlanan bir klinik problemdir, pelvik veya sistemik bir hastalık olmaksızın ortaya çıkan, anovuluar sıkluslara bağlı uterus orijinli aşırı, uzamış veya sık kanamaları tanımlamak için kullanılan bir terimdir (70, 71). Menstrüel siklus bozukluklarının, histerektominin en yaygın endikasyonlarından olduğu kabul edilmektedir. DUK lar jinekolojik şikayetlerin %10-15' ini oluşturur. Reprodüktif sistemin başlangıç ve bitiş dönemlerinde daha sık görülür (%70). DUK lar jinekolojik şikayetlerin %10-15' ini oluşturur (72).

Büyük kısmında neden overden salınan östrojen ve progesteron hormonlarında ki bozukluktur. Disfonksiyonel uterin kanamaların çoğu, yüksek östrojen salgılanıp, bunun progesteronla karşılanmadığı anovuluar sıkluslar sonucu oluşur. Luteal faz defektide disfonksiyonel uterin kanamaya neden olabilir.

Overin disfonksiyonu primer olabileceği gibi hipotalamo-hipofizier akstaki patolojilere sekonder de olabilir. Reprodüktif sistemin başlangıcında genelde primer bozukluk hipofizdedir hipotalamo hipofizier aks olgunlaşmamış olmasıdır. Daha sonraki dönemde primer bozukluk genellikle overdedir. Etyolojide lokal endometrial faktörlerin yeri de çok önemlidir. Prostoglandin ve özellikle fibrinolitik aktivite başta gelir. DUK' ların %90' ı anovuluar, %10' u ovuluardır.

2.5.5. DUK Fizyopatolojisi

Ovulatuvar sikluslarda, endometriyum foliküler fazda E2 stimulasyonu sonucu proliferasyonda iken, luteal fazda progesteron etkisiyle endometrial proliferasyonu sınırlanır ve sekretuar değişiklikler görülür. Endometriyum kalınlığı, proliferatif fazda glandüler değişikliklere bağlı olarak 5-6 mm' yi aşar. E2 proliferatif fazda, endometriyal epitel hücrelerinde progesteron reseptörlerinin oluşması için gereklidir. Anovulasyonda E2 düzeylerinin azalması, uterin kanamayla sonuçlanır. Anovulatuvar uterin kanamalarda progesteron etkisi olmadığı için östrojenin endometriyumu stimüle etme süresi ve etkinliği önemlidir. Belirgin olarak azalmış PGF2 α / PGE2 oranı nedeni ile uterin kramplar görülmez. Bazen ovulasyona rağmen, AUK oluşur. Ovulatuvar kanamalar genellikle düzenli ancak yoğun olan ve altta yatan bir sebep bulunmayan kanamalardır. Ovulatuvar kanamalar endometriyum bütünlüğünü sağlayan E/P dengesinin bozulmasına bağlı olarak meydana gelir. Yoğun menstrüel kanaması olan hastaların %80' inde anatomik bir patolojiye rastlanmamaktadır. DUK ile endometriyal histoloji arasında kesin ve belirgin bir korelasyon yoktur. DUK ların çoğunda normal proliferatif patern mevcuttur. Ancak yetersiz progesteron etkisi veya endometriyumun E2' ye uzun süreli maruz kalması sonucunda, anovulatuvar durum değişik derecelerde kistik veya adenomatöz endometriyal hiperplazilere neden olur (73, 74, 75).

2.5.6. Ovulatuvar Disfonksiyonel Uterin Kanama

Ovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamanın farklı bir mekanizması yoktur ve normal menstrüasyon sırasındaki mekanizmalarla oluşur; hemostatik trombus oluşumunun yetersiz veya yavaş olması ya da yetersiz vazokonstriksiyon ile

hemostazın sağlanamaması sonucu gelişir. Sonuç, kanama miktarının fazla olmasıdır (menoraji) (A76). Bu hastalarda ovulasyon olmasına rağmen, ovulasyon mekanizmasında ki bozukluklara bağlı kanama anormallikleri görülür. Genelde spontan iyileşirler ancak tekrarlama eğilimi gösterirler ve hormon tedavisine daha az yanıt verirler.

Ovulatuar oligomenore: Genellikle proliferasyon fazı uzamıştır, sıklıkla adeloan dönemde görülürler. PCOS erken belirtisi olabilir.

Ovulatuar polimenore: Genellikle proliferasyon fazı kısalmıştır. Kanamalar düzenli ancak 21 günden kısa aralıklarla meydana gelir.

Ovulasyon kanaması: Siklus ortasında leke şeklinde olan kanamalardır. Nedeni ovulasyondan sonra serum östrojen düzeyindeki hafif düşmedir.

Luteal faz yetmezliği: Progesteron sekresyonunun yetersizliği sonucu adet öncesi leke şeklinde kanamalarla karakterizedir.

Korpus luteum aktivitesinin uzaması: Korpus luteum regresyona uğramamıştır.

Oligomenore, menoraji, menometroraji şeklinde kanamalara sebep olur. DUK lar genç yaşta bile olsa endometrium kanserine neden olabileceğinden mutlaka önemsenmeli ve tedavi edilmelidir (77).

DUK' lar organik bir nedene bağlı olmadığı halde, kanser yada hiperplazi gibi organik patolojilerle birlikte görülebilirler (78). Özellikle 40 yaş üzeri bayanlarda AUK organik bir neden bağlı olsa bile endometrial örnekleme yapılmalıdır.

2.5.7. Anovulatuar Disfonksiyonel Uterin Kanama

Özellikle menarş sonrası dönem ile menopoz öncesi dönemde görülen, ancak obez bireyler ile PCOS da sık görülen kanamalardır. Endometriyum sürekli olarak

progesteron tarafından karşılanmamış östrojen uyarısına maruz kalır, endometriyumun fazla kalınlaşması sonucu, sporadik ve koordine olmayan endometriyal kayıplar oluşur. Sonuç olarak düzensiz aralıklarla oluşan uzamış kanamalar ortaya çıkar. Genel olarak birkaç ay süren amenore sonrası gelişen uzun kanama epizodları anovulatuvar disfonksiyonel uterin kanamayı gösterir. Bazen düzenli sikluslarla izlenen hipermenore şeklinde olabilir (79). Disfonksiyonel uterin kanamaların %90' ı anovulatuardır. kanamalar ya östrojen çekilme kanaması yada östrojen kırılma kanaması şeklindedir (80, 81,82).

Anovulasyon aşağıdaki hallerde siktir:

- Menarş sonrası dönem: GnRH salgılanması ve hipotalamo hipofizier aks henüz tam olarak olgunlaşmamıştır.
- Obezite: yağ dokusunda fazla miktarda östrojen sentezine bağlı olarak gelişir.
- PCOS: mevcut olan insülin direnci yada hiperinsülinemi nedeniyle overdeki teka hücrelerinden androjen sentezi artmakta seks hormonu bağlayan globulin üretimi azalmakta ve sonuçta hiperandrojenemi oluşmaktadır. Genel olarak hastaların oligomenore ve amenore şikayeti vardır. Bu dönemleri düzensiz, yoğun menstrüel kanamalar takip eder polikistik over hastalarında artan androjenler yağ dokusunda östrona çevrilir. Ortamda artan östrojen ve anovulasyona bağlı progesteron yokluğu östrojen kırılma kanamasına neden olur.
- Premenopozal dönem: premenopozal kadınlarda artan yaşla beraber overlerin FSH ve LH ya olan hassasiyeti azalır, yükselen gonadotropinlere rağmen östrojen düzeyi daha düşük seviyede seyreder.

Tablo 2. Anormal uterin kanama nedenleri (69).

1-Disfonksiyonel uterin kanamalar	Anovulatuvar	PCOS, obezite
	Ovulatuvar	Luteum faz yetmezliği, korpus luteum disfonksiyonu
2-Organik nedene bağlı kanamalar	Reprodüktif sistem hastalıkları	Abortus, ektopik gebelik
	Enfeksiyonlar	Servisit, vajinit, endometrit
	Uterin sebepler	Adenomyozis
	Malignite	Serviks: displazi, polip, karsinom Endometrium: hiperplazi, polip, karsinom Uterus: leiomyom Over: östrojen salgılayan tümörler
	Sistemik hastalıklar	Koagulasyon bozuklukları Karaciğer hastalıkları Böbrek hastalıkları Tiroid hastalıkları
	İatrojenik nedenler	Oral kontraseptif Rahim içi araç Antikoagulan Psikotrop ilaçlar

2.6. Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplaziler progesteron ve progestajenlerle karşılanmamış endojen veya eksojen östrojenik uyarıya bağlı olarak endometrial gland ve stromada oluşan morfolojik ve biyolojik değişiklikler olarak tanımlanır. Endometrial glandların ve stromanın üstündeki fizyolojik değişikliklerden karsinoma insituya kadar uzanan spektrumda morfolojik ve biyolojik özellikler gösterir. Endometrial hiperplazi anormal proliferasyonun heterojen bir grubunu oluşturur. Anormal proliferasyon normal proliferatif faza kıyasla glandüler yapıda değişikliklerle belirlenir. Bu anormal yapısal parametreye nükleer atipide eklenebilir. Tanı ancak patolojik inceleme ile konabilir.

Endometriyal hiperplazi etiyolojisi: Anovülasyon

- Perimenarşiyal dönem
- Perimenopozal dönem
- Polikistik over sendomu (PKOS)
- İnfertilite
- HRT tedavisi
- Tamoksifen
- Diabetes mellitus, hipertansiyon
- Obesite
- Östrojen salgılayan over tümörleri

Endometrial hiperplazinin en sık görülme yaşı endometrial kanserden biraz farklıdır ve 40-50 yaşları arasındadır. Endometrial hiperplazi çoğu zaman hiç semptom vermez ve bu nedenle birçok hasta teşhis edilemez. Ancak en sık görülen semptom anormal premenopozal kanama veya postmenopozal kanamadır. Endometrial hiperplaziler postmenopozal kanamaların %5-10' undan sorumludur.

Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamalarına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülmeleri, hormonal tedavi sonucunda oluşabilmeleri ve endometrium kanseri ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik öneme sahiptir (83).

Sitolojik ve yapısal özelliklere göre şu şekilde sınıflandırılır (84);

1.Basit hiperplazi (atipisiz kistik) ; Selluler atipi olmaksızın sayıları artmış ve sırt sırta vermiş glandlar izlenir

2.Kompleks hiperplazi (atipisiz adenomatöz) ; Selluler atipi olmaksızın, sırt sırta vermiş kalabalıklanmış, irreguler konturlu, belirgin yapısal kompleksite gösteren glandların izlenmesi ile tanınır.

3. Atipik hiperplazi

a) Basit(atipili kistik) Glandüler değişiklikler basit hiperplazideki gibidir, ancak sitolojik atipi eşlik eder

b) Kompleks (atipili adenomatöz) Glandüler değişiklikler kompleks endometrial hiperplazideki gibidir, ancak sitolojik atipi mevcuttur.

Endometrial hiperplazinin kansere ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır (85). Tablo 3'de de görüldüğü gibi, hücrel atipi ve bezlerdeki arşitektürel düzensizlik ilerledikçe, kansere gidiş hızında da artış olmaktadır. Genel olarak, endometriyal hiperplazi %18-20 oranında değişmeden kalmakta ya da %74-80 oranında regrese olmaktadır (86). Atipisiz hiperplazide karsinoma geçiş süreci (devamlılık hipotezi) ortalama 10 yıl iken, atipili hiperplazide bu süre ortalama 4 yıldır.

Tablo 3. Endometrial hiperplazilerde ISGP sınıflaması (International Society of Gynecological Pathologists)

Tanı	Sitolojik atipi	Yapısal düzen	Kansere dönüş
Basit EH	-	Regüler	%1
Kompleks EH	-	İrregüler	%3
Basit atipili EH	+	Regüler	%8
Kompleks atipili	+	İrregüler	%29

Endometrial doku örneklemesinde atipik hiperplazi saptanan hastalarda histerektomi yapıldığında yaklaşık %25 oranında genellikle iyi diferansiye olmuş endometrium kanserinin eşlik ettiği saptanmıştır (87).

2.6.1. Endometrial hiperplazilerde Tanı ve Klinik Yönetim

Endometrial hiperplazide, hazırlayıcı risk faktörlerinin ve semptomların değerlendirilmesi önem kazanır. Anormal uterin kanama (menometroraji, metroraji veya hipermenore) belirgin semptomdur. Servikovajinal sitoloji tanıda yetersiz kalmaktadır. Yine de pap smearde, yalnız başına histiosit görülmesi veya postmenopozal dönemde, smear'de, fagosite akut enflamatuar hücre içeren histiosit ve normal endometriyum hücre varlığı, EH veya endometriyal karsinoma olasılığını 3-4 kat artırmaktadır. Transvajinal USG ile postmenopozal kadınlarda çift yaprak endometriyum kalınlığının 5 mm ve üstü ölçümü, endometriyal hiperplazi açısından uyarıcı bir bulgudur. Premenopozal olgularda ise, endometriyal kalınlık eşik değeri

8-10 mm ve üstüdür. Endometriyal uzunluk ölçümü yanında, endometriyal paternin değişmesi veya endometriyal kavitede sıvı birikimi tanıda yardımcı olabilir.

Tanıdaki altın standard, endometriyal doku örneklemesidir. Örnekleme dilatasyon ve küretaj (D&C,yanlış negatiflik hızı %60) veya 4-kadran endometriyal biyopsi (yanlış negatiflik hızı %10-15) ile konulur. Bunun yanında, direkt olarak, histeroskopik yolla, endometriyumu gözleyerek, biyopsi yapılabilir. Endometriyal doku örneklerinde, atipik hiperplazi saptanan olgularda, sonradan yapılan histerektomi spesimenlerinde %25 oranında iyi diferansiye olmuş endometriyal karsinomuna rastlanılmıştır. Tedavide, risk faktörleri, bulgu ve semptomlar yanında, olgunun yaşı, EH'nin histopatolojik tipi, fertilitte isteği, genel sağlık durumu, yandaş pelvik patolojilerin (myoma uteri, polip) varlığı, gözönüne alınmalıdır.

2.7. Endometrial Değerlendirme

Hikayenin, fizik muayenenin, laboratuvar çalışmalarının ve yaşın değerlendirilmesine rağmen kanama açıklanamıyorsa yapısal hastalıkların ekarte edilmesi için endometriumun değerlendirilmesi gereklidir. Endometriumun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler (88).

Tablo 4. Endometriumun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler (86).

Endometriumun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler	
Sitolojik değerlendirme	Endoskopik değerlendirme
Servikovajinal papanicolaou smear	Histeroskopi
Endometrial lavaj	Operatif histeroskopi
Endometrial fırça	
Histolojik değerlendirme	Görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme
Dilatasyon ve fraksiyone küretaj	USG (Transabdominal veya Transvajinal)
Endometrial biopsi yöntemleri	Salin infüzyon sonografi
<i>Novak küret</i>	Bilgisayarlı tomografi
<i>Vabra aspiratör</i>	Manyetik rezonans
<i>Tis U tuzağı</i>	
<i>Pipelle</i>	

Anamnez, sistemik fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri kullanılarak değerlendirilen hastalarda ayırıcı tanıya gidilemediği durumlarda histopatolojik tanı konulması gerekmektedir.

Endometrial örnekleme tetkiklerinin çeşitliliğine karşı güvenilir, ucuz, kolay uygulanabilir ve non-invaziv tekniklerin arayışı devam etmektedir. Hangi hastalarda endometrial örnekleme yapılması gerektiği Tablo 5 de belirtilmiştir. Ancak aşağıdaki durumların varlığında örnekleme işlemi kontraendike olup işlem ertelenmeli, uygun şartlar sağlandığında örnekleme yapılmalıdır;

- Gebelik
- Pelvik enflamatuvar hastalık PID
- Kanma pıhtılaşma bozuklukları
- Ciddi servikal stenoz
- Aşırı anksiyete (genel anestezi altında yapılabilir).

Tablo 5. Endometrial örnekleme endikasyonları (95).

Endometrial örnekleme endikasyonları
<ul style="list-style-type: none"> • Postmenopozal kanama • > 40 yaşındaki AUK • <40 yaşındaki AUK larda kronik anovulasyon, obezite, tamoksifen kullanımı, diabetes gibi endometrium kanseri için risk faktörleri varsa • İlaç tedavilerine yanıt vermeyen AUK • Postmenopozal HRT tedavisi alan hastalardaki kanamalarda • Servikal smeara atipik glandüler hücreler varlığında • >40 yaşında, servikal smeara endometrial hücrelerin varlığında • İnfertil hastalarda luteal fazın değerlendirilmesinde • Herediter non-polipozis kolorektal karsinom öyküsü olan hastalarda

2.7.1. Görüntüleme Yöntemleri İle Değerlendirme

Ultrasonografi: Ultrasonografi tanısal etkinliği düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik hastaları değerlendirmede primer görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. transabdominal ve transvajinal olarak uygulanır. Transabdominal USG mesane dolu olarak 3,5-5 MHz' lik propla transvajinalUSG mesane tam olarak boşaltılarak 5-7 MHz'lik propla yapılır. TVUSG endometriumu endometrial-myometrial bileşkeyi pelvik USG den daha iyi görüntüler (89). TVUSG ile uterusun pozisyonu, boyutları, konturları, endometrium kalınlığı, endometriumun düzenli olup olmadığı; servikel kitle varlığı; overlerin yeri, hacmi, mobilitesi, solit veya kistik kitleleri görüntülenebilir. Endometrial kalınlık ve ekojenite, menstrüel siklus

sırasında değişmekte olup; proliferatif dönemde 4-8 mm, periovuluar dönemde 6-10mm, sekretuar dönemde ise en fazla 7-14 mm' dir. Postmenopozal olgularda ise 4-8mm yi aşmamalıdır. Menorajisi olan kadınlarda endometriumun TVUSG ile ölçümündeki esas soru, patoloji riskini ve böylece yapılan D&C sayılarını azaltacak bir sınır değerin olup olmadığıdır (90, 91).

Endometrial kalınlık eğiği düşürülse bile endometrial kanserlerin %4' ü atlanacağından semptomatik hastalarda ileri tanısal tetkik yapılmalıdır. Endometrial kalınlık ölçümünün tek başına tanısal değeri %100 değildir. Uterusa yapılacak D&C gibi cerrahi girişimlerde komplikasyon sebebi olan uterus pozisyon değişiklikleri, eski uterin skarlar, Ashermann sendromuna bağlı yapışıklıklarda TvUSG ile gösterilebilir (92, 93).

Sonohisterografi

Sonohisterografi endometrial kavitenin değerlendirilmesi amacıyla kontinue USG eğliğinde uterin kavitenin steril solüsyonlarla ortay konulması ve fokal lezyonlar açısından taranmasından ibarettir (94).

Manyetik rezonans görüntüleme MRG

MRG özellikle jinekolojik tümörlerin (endometrium ve serviks) erken evrelendirilmesinde ve ovarian kitlelelerin karakterizasyonunda kullanılır (94).

2.7.2. Endometriumun Endoskopik Değerlendirilmesi

Histeroskopi

Uterin kavitenin endoskopisi USG ile tanımlanan lezyonların görülmesi, çıkarılması ve tedavisi amacıyla yapılır. Submüköz myomla ve polipler tam olarak çıkarılır (94).

2.7.3. Endometriumun Sitolojik Değerlendirilmesi

Servikovajinal papapnicolou (PAP) smear: Serviksin enfeksiyonlarının, pre malign ve malign lezyonlarının ortaya konulmasında ve taranabilmesinde rol oynar. Endoservikse ait kanserlerin sitolojik inceleme ile tanınması mümkün iken endometrium ve daha üst lokalizasyonlardakileri sitolojik incelemeyele tanımlamak zorlaşır. Bu amaçla yapılan PAP smear ile vaginal, servikal, endometrial veya daha üst lokalizasyona ait hücreleri incelemek hastanın hormonal durumu hakkında fikir edinmek mümkün olur (95).

Atipik olsun olmasın servikal smearda saptanan endometrial hücreler klinisyeni endometrial hiperplazi, endometrit, endometrial polip ve endometrial karsinom açısından uyarmalı ve endometrium diğer tanı yöntemleri ile değerlendirilmesi gerektiği konusunda klinisyeni uyarmalıdır. Servikal pap smear lerin endometrium kanserinin sitolojik olarak tespitindeki etkinliği, erken servikal kanserlerdeki etkinliğine nazaran düşüktür. Endometrium kanseri olan hastaların yalnızca %30-50 si anormal pap smear testi sonucuna sahip olduklarına da papa smear testi güvenilir bir tanı yöntemi değildir (96).

Endometrial lavaj tekniği: Literatürde hem iyi hem de kötü sonuçların bildirilmesi nedeniyle bu teknik tanı ve tarama yöntemi olarak kullanılmamaktadır (97).

Endometrial fırça tekniği: Bu tekniğin endometrium kanserini saptamadaki sensitivitesi %90, endometrium hiperplazisini saptamadaki sensitivitesi %58 olarak saptanmıştır; ancak henüz yaygın kullanımı bulunmamaktadır. Endometrium kanserinin rutin taraması için geliştirilen endobrush sitolojik örnekleyici ucuz ve

basit bir cihaz olup kullanım kolaylığı yanında hasta uyumu ve komplikasyon azlığı açısından da önerilmektedir (98).

Yukarıda bahsedilen sitoloji tekniğinin avantajları ve dezavantajları şöyle sıralanabilir;

Avantajları;

Kolay uygulanabilir ve ucuz olması

Perferasyon ve enfeksiyon gibi komplikasyonların gelişme riskinin düşük olması

Genel anestezi gerektirmemesi

Servikal dilatasyon gerektirmedığından hasta uyumunun daha fazla olması

Başarı oranının maligniteyi saptamada %95, premalign lezyonları saptamada %80' e kadar ulaşıyor olması ve hızlı inceleme olanağı ile daha kısa sürede sonuç alınmasını sağlamasıdır.

Dezavantajları;

Endometriumun derin tabakalarındaki lezyonları saptamada yetersiz olmaları

Tecrübeli patologlar tarafından değerlendirilmelerinin gerekmesidir.

2.7.4. Endometriumun Histolojik Değerlendirilmesi

Dilatasyon ve küretaj (D&C): İlk kez 1843 yılında Recaimer kullanıma sokmuştur.

Günümüzde halen çok yaygın olarak kullanılmaktadır. D&C endometrial örnekleme için en yaygın uygulama alanı bulan ve tüm yöntemler arasında altın standart olarak kabul edilen yöntemdir. Servikal dilatasyon ve endometriumun full küretajıdır (99,100). İşlemin genel anestezi altında yapılması önerilmektedir. D&C' nin yalancı negatiflik oranı endometrial kanser tanısı için %2-6 kadar yüksek olabilmektedir. Negatif histolojiye rağmen kanaması devam eden postmenopozal kadınlarda

tekrarlayan değerlendirmeler ve şüphenin sürekli devam etmesi gerekmektedir (101, 102, 103, 104).

Fraksiyone küretaj, endoservikal kanaldan ve endometrial kaviteden ayrı ayrı doku alma işlemidir. Servikal kanal dilate edilmeden önce ve ardından endometrial kavite kürete edilir. Perimenopozal kanamalı tüm olgular fraksiyone olarak kürete edilmelidir. Endoservikal kanal ve endometriumda alınan örnekler ayrı ayrı değerlendirilmelidir (105). Meme kanseri nedeniyle ameliyat olup tamoksifen kullanana tüm hastalarda tamoksifenin endometrium üzerine östrojenik etki göstermesi sonucu endometriumda neoplastik değişiklikler meydana gelebilir. Bu nedenle tamoksifen kullanan kadınlar da herhangi bir anormal uterin kanamada endometrial örnekleme yapılmalıdır (106).

D&C invaziv bir işlem olması nedeniyle uygulama sırasında oluşabilecek komplikasyonlar akılda tutularak işlem gerçekleştirilmelidir. İşleme başlamadan önce vajinal muayene TvUSG ile uterus pozisyonu boyutları mutlaka değerlendirilmelidir. İşlem sırasında oluşabilecek komplikasyonlar, uterin perforasyon, enfeksiyon, intrauterin adezyon gelişmesi, servikal laserasyon kanama ve anestezi komplikasyonları olarak sıralanabilir.

Endometrial biyopsi yöntemleri Ofis endometrial biyopsi endometrial patolojiyi histolojik olarak değerlendirmek için oldukça yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Ofis ya da klinikte endometrial örnekleri elde etmek için kullanılacak birçok cihaz mevcuttur. Seçim hastanın yaşı, klinisyenin deneyimi ve stenoz gibi anatomik pozisyonlar ve hastanın psikolojisi ile yakından ilişkilidir. Endometrial örnekleme Anormal uterin kanama için tanısal çalışmaların başlıca dayanağı sayılmaktadır. Bu işlem için az sayıdaki kontraendikasyonlar arasında servikal stenoz, enfeksiyon ve

gebelik yer almaktadır. Endometrial örnek yalnız hastanın hormonal durumu ilgili fikir vermekle kalmaz aynı zamanda premalign veya malign bir hastalık varlığı ihtimalini elemine etmek için de önemlidir.

Küret: Metal küretler en küçüğü 1 no olmak üzere 1 no' dan 6 no' ya kadar sıralanan keskin ve kör tipleri olan çelik aletlerdir. Sharp küret tipik olarak ilk trimester gebelik terminasyonlarını da kapsayan jinekolojik prosedürlerde kullanılır. Küretajın uterusun fundusundan başlayarak sistematik olarak uygulanmalıdır. Aynı basınç fundustan servikal osa kadar tüm uterus boyunca endometrial yüzeye uygulanarak endometrial örnekleme yapılmalıdır. Küretaj işlemi tüm uterus yüzeylerinden crying alınca sonlandırılmalıdır.

Histolojik vakum aletleri: Poliklinik şartlarında uygulanabilen özellikle endometrium kanserini teşhis etmek için tasarlanmış vakum kaynağı olarak bir pompaya bağlı 3-4 mm çapındaki sert plastik ve metal kanüller yoluyla endometriumun örnekleme amaçlarıdır. Daha yumuşak ve fleksible pipelle aleti hastalar tarafından çok kolay tolere edilebilen bir örnekleme yöntemi olarak ortaya konulmuştur.

RCOG (Royal College Of Obstetrics And Gynecology) Guideline Development Group'un yayınladığı D&C, pipel ve Vabra aletinin bulunduğu bir çalışmada, pipel'in diagnostik özelliği ve ucuzluğu nedeniyle önerildiği vurgulanmıştır (107). Özellikle postmenopozal dönemde endometrium örnekleme gerektiren hastalar servikal stenoz sorunu bu ve bunun gibi sadece 3mm çapa sahip olan kanüllerle ortadan kalkmaktadır. Bu yöntemler anestezi gerektirmemesi, poliklinik şartlarında uygulanabilmesi ve endometrium kanserini %90-97,5 sensitivitesi ile tanıyabimesi açısından tercih sebebidir (108). Ancak bu aletlerin fokal

lezyonları tanımada ki sensitivitesi oldukça düşüktür. (tüm endometrial hastalıkların tespitinde sensitivitesi %56' ya düşmektedir.) özellikle endometrium kanserinin poliplerle sınırlı olduğu veya endometrial kavitenin % 5' inden azını kapsadığı durumlarda hastalık atlanabilmektedir (109).

Vabra aspiratörler: 4 mm çaplı plastik veya 2-3 mm çaplı paslanmaz metal aletlerdir. işlemim uygulanması pipelle ile yapılan işlem gibidir. Histerektomi sonrası patoloji sonuçlarıyla karşılaştırıldığında endometrial patolojiyi tespit etmede %90 nın üzerinde doğruluk oranı saptanmıştı (110).

Karman kanülü: Distal ucunda iki girişi bulunan 4-6 mm çapında fleksible plastik bir uç ve negatif basınç oluşturan plastik bir enjektörden oluşur. %92 yeterli materyal sağlanır. D&C ile aynı tanısal doğruluktadır. Karman kanülü ve vabra aspiratörü D&C ye göre daha fazla doku örnekleme sağlar. Ancak pipelle uygulamasına göre daha büyük kanüller kullanıldığı için kanüller daha az fileksible olup servikal dilatasyon tenekulum kullanımı ve analjezi gerektiridiğinden hasta uyumu daha azdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif tipte bir araştırmadır. Bu çalışma ile ilgili Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmaları Değerlendirme Kurulu'nca 05.05.2010 tarihinde 2010-01/15 karar numarası ile onay alınmıştır.

Mart 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Sivas Devlet Hastanesi patoloji arşivinde bulunan jinekoloji polikliniğine başvuran yaşları 18-45 yaş arasında değişen ve düzensiz uterin kanaması olup endometrial biopsi alınmış 90 endometrial biyopsi materyali kullanıldı. Çalışmaya dahil edilecek olan hastaların gerekli olan bilgileri arşivdeki hasta dosya bilgileri taranarak elde edildi.

Alınmış olan biyopsi örneklerinin raporlarına göre hastalar erken proliferatif endometrium, geç proliferatif endometrium, erken sekretuar endometrium, geç sekretuar endometrium, düzensiz proliferatif endometrium ve basit atipisiz endometrial hiperplazi olarak altı grupta incelendi.

Hormonal tedavi alan (oral kontraseptif veya hormon replasman tedavisi) , kanama bozukluğu olan hastalar, kronik hastalığı nedeniyle medikal tedavi alan hastalar, gebelik ve menopoz gibi fizyolojik amenoresi olan hastalar, hipofiz adenomu, adrenal adenom gibi menstruel siklus düzenini bozan hastalığı olan hastalar, endometrial biyopsi sonucunda histopatolojik olarak atipili endometrial hiperplazi veya endometrial kanser saptanan hastalar, son üç siklus boyunca endometriuma girişimsel işlem uygulanmış hastalar (gebelik sonlandırılması nedeniyle yapılmış küretaj gibi) ve rahim içi araç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Vajinal kanama nedeniyle polikliniğe 18-45 yaş arası hastalardan seçildi. Olgular sistemik ve jinekolojik anamnezleri alınarak jinekolojik muayeneleri yapılmış, hematolojik ve endokrinolojik olarak kan düzeylerine bakılmış, FSH, LH, TSH, estradiol ve progesteron değerleri kaydedilmiş ve transvajinal ultrasonografi ile genital sistem anomalileri dışlanmış, endometrial kalınlık ve ekojenik patern belirlenmiş hastalar arasından seçildi. Endometrial aspirasyon örnekleri pipelle küret kullanılarak yapılmıştı.

Bu hastalara ait patolojik materyaller Patoloji laboratuvarından bloklar halinde alındı. Ardından östrojen ve progesteron reseptör yoğunluğunu değerlendirmek için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında östrojen ve progesteron reseptörü immünohistokimya boyamaları yapılarak materyaller ışık mikroskopunda değerlendirildi.

3.1. İmmunhistokimyasal boyama

Bu çalışma erken proliferatif endometrium tanısı almış 15 olgu, geç peroliferatif endometrium tanısı almış 15 olgu, erken sekretuar endometrium tanısı almış 15 olgu, geç sekretuar endometrium tanısı almış 15 olgu, düzensiz proliferatif endometrium tanısı almış 15 olgu ve basit atipisiz hiperplazi tanısı almış 15 olgu üzerinde yapıldı.

Elde edilen parafin bloklardan alınan 5'er mikron kalınlığında kesitler Hemotoksilen Eozin ile boyanarak yeniden incelendi. Konulmuş olan tanılar doğrulandı.

İmmunhistokimyasal inceleme için seçilen tüm parafin bloklardan poli-L-Lizin kaplı lamlara (MicroSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA)

2,5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler önce 60 derecelik etüvde bir gece (16saat) bekletilerek deparafinize daha sonra rehidrate etmek için ksilol ve alkol derivelerinden geçirilip 5 dakika süreyle distile su ile muamele edildi.

İntrensek peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi için %3' lük H₂O₂'de 15 dakika bekletildi. Antikorların non-spesifik bağlanmasını önlemek için protein blokajı uygulanan kesitlerin herbiri spesifik doku antijenine bağlanan primer antikorlar olan;

-ER, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: (NCL-L-ER-6F11), 1/80 dilüsyonda,

-PR, (Novocastra, Newcastle, United Kingdom, kod no: (RTU-PGR-312), ile 1 saat inkübe edildi.

Bu sisteme ait primer antikora bağlanan sekonder antikor ile 15 dakika ve sekonder antikora bağlanan streptavidin-biotin-peroksidaz enzim kompleksi ile 15 dakika inkübasyon işlemleri gerçekleştirildi. Her bir aşamanın bitiminde kesitler phosphate buffer solution (PBS) ile yıkandı. Renklendirici olarak 3,3-diaminobenzidine (DAB) ile 15 dakika inkübe edilen kesitlere Hematoksilen ile zemin boyaması yapılarak lamelle kapatıldı. Pozitif ve negatif kontrol olarak standart dokular seçildi.

Boyama aşamasından sonra preparatlar ışık mikroskopisi altında incelenerek, gland ve stroma hücrelerindeki östrojen reseptör ve progesteron reseptör özellikleri ayrı ayrı değerlendirildi. Işık mikroskobu altında 100 hücre sayıldı ve semikantitatif olarak sınıflandırıldı.

Gland ve stromalardaki pozitif boyanma immunhistopatolojik skorlama yapılarak hesaplandı. Dağılım yoğunluğu (0,1,2,3) ve pozitif boyanan hücrelerin

yüzdesi (%0-100) olarak değerlendirildi. Hücrelerin hiçbirisinde boyanma olmaması negatif boyanma (0) ; %10' nun altında boyanma olması 1 pozitif (+); % 11-50'sinde boyanma olması 2 pozitif (++) ; %51-80'ninde boyanma olması 3 pozitif (+++) ; %81 ve daha fazlasında boyanma olması 4 pozitif (++++) olarak değerlendirildi. Gland ve stroma için iki ayrı grup elde edildi.

Bu çalışmada immunhistokimyasal skor kullanılmıştır.

İmmunohistokimyasal skor (HSCORE) = $\sum P_i (i+1)$ olarak hesaplanmaktadır.

P_i , pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi olarak tanımlanır. i ise boyanan hücrelerin dağılım yoğunluğunu göstermektedir. 0 hiç boyanmamış; 1 zayıf boyanmış; 2 orta derecede boyanmış; 3 ise yoğun boyanmış olarak sınıflandırılmıştır.

FSH, LH, TSH, E2, P serum düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olgularda endometriumdaki gland ve stroma hücrelerinde proliferatif faz, sekretuar faz, düzensiz proliferatif faz ve basit atipisiz hiperplazi durumlarında estrogen ve progesteron dağılımı değerlendirildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma 01.03.2009-01.03.2010 tarihleri Sivas Devlet Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvurmuş olan 90 olgu üzerinde yapılmıştır.

Grup 1: Erken proliferatif

Grup 2: Geç proliferatif

Grup 3: Erken sekretuar

Grup 4: Geç sekretuar

Grup 5: Düzensiz proliferatif

Grup 6: Basit atipisiz

Tablo 6. Yaşa göre gruplar arasında dağılım.

Grup	Ortalama	Standart Sapma
1	38,2	5,0
2	39,6	7,0
3	39,1	5,3
4	41,4	3,5
5	39,7	3,7
6	40,2	4,0
F= 0,63; p=0,627; p>0,05		

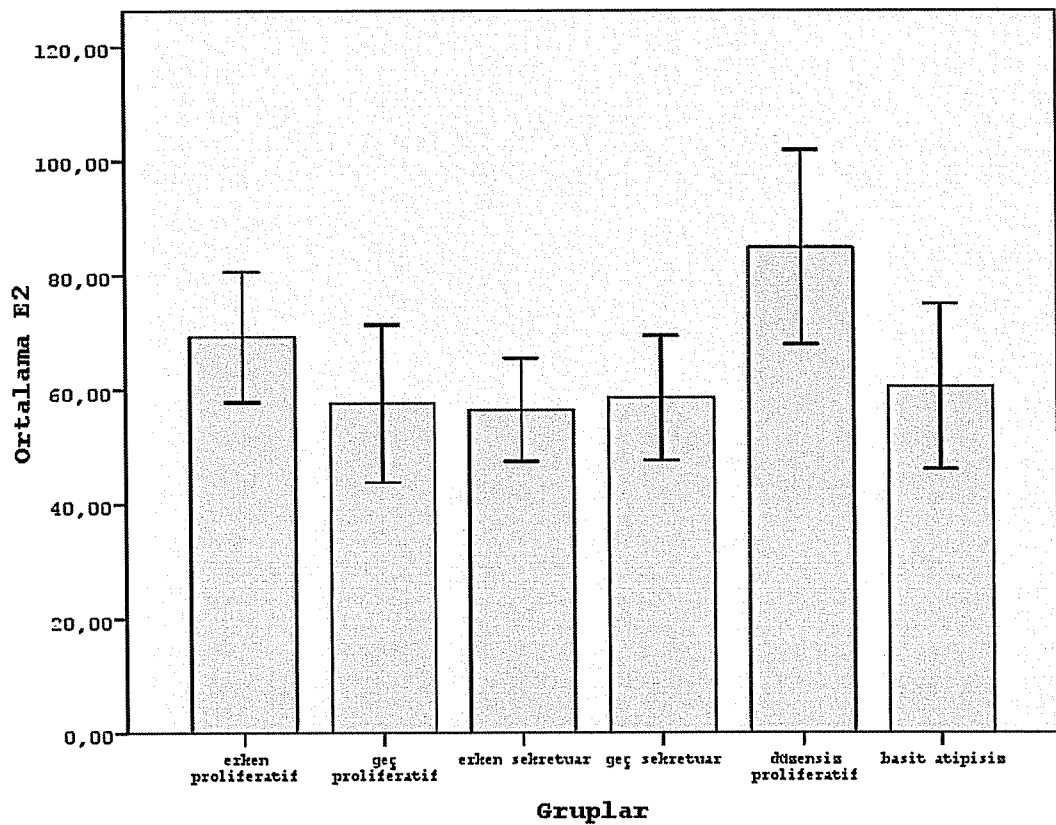
Tablo 6' da görüldüğü gibi erken proliferatif endometrium grubunda yaş ortalaması $38,2\pm 5,0$, geç proliferatif endometrium grubunda yaş ortalaması $39,6\pm 7,0$ Erken sekretuar endometrium grubunda yaş ortalaması $39,1\pm 5,3$, geç sekretuar endometrium grubunda yaş ortalaması $41,4\pm 3,5$, düzensiz proliferatif endometrium grubunda yaş ortalaması $39,7\pm 3,7$, basit atipisiz endometrial hiperplazi grubunda yaş ortalaması $40,2\pm 4,0$ olarak saptanmıştır. Yaş yönünden istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık önemsizdir.

Tablo 7. Gruplar arasında FSH, LH, E2, Progesteron, hemoglobulin ve TSH düzeyleri açısından dağılım.

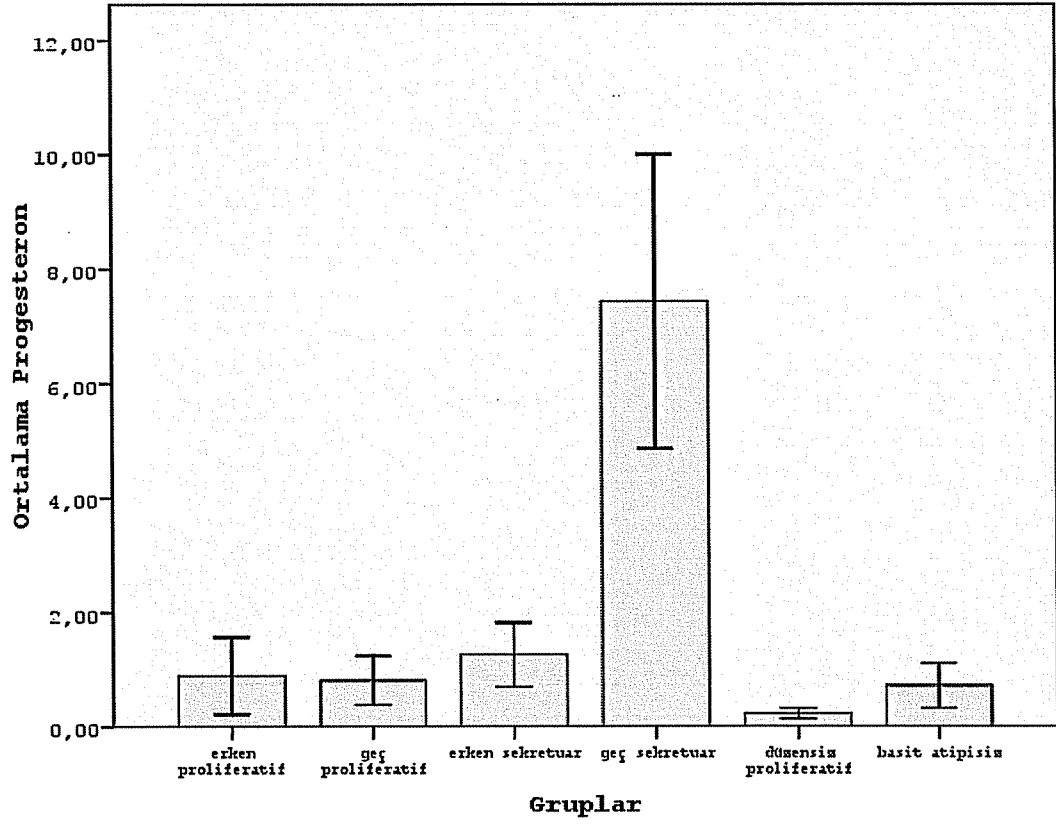
Gruplar	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)	E2 (pg/ml)	Progesteron (ng/ml)	Hb (g%)	TSH (IU/l)
1	$7,0\pm 7,2$	$4,6\pm 2,3$	$69,2\pm 20,6$	$0,9\pm 1,2$	$11,3\pm 0,9$	$0,9\pm 0,5$
2	$7,4\pm 2,9$	$4,2\pm 2,2$	$57,6\pm 24,8$	$0,8\pm 0,8$	$11,5\pm 0,8$	$1,1\pm 0,5$
3	$4,9\pm 2,1$	$4,9\pm 2,5$	$56,85\pm 16,2$	$1,2\pm 1,0$	$11,8\pm 1,0$	$1,0\pm 0,5$
4	$4,8\pm 2,5$	$4,2\pm 3,8$	$58,5\pm 19,6$	$7,4\pm 4,6$	$11,9\pm 1,4$	$1,1\pm 0,5$
5	$5,4\pm 1,5$	$3,8\pm 1,9$	$84,9\pm 30,7$	$0,2\pm 0,2$	$12,3\pm 1,1$	$1,4\pm 0,5$
6	$5,0\pm 2,1$	$3,7\pm 2,4$	$60,5\pm 26,0$	$0,7\pm 0,6$	$10,6\pm 1,0$	$1,7\pm 0,6$

Tablo 7' de görüldüğü gibi FSH ve LH değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0,005$). TSH ve Hb değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak gruplar arası farklılık önemsiz

bulunmuştur ($p>0,005$). Gruplar arası E2 değerleri karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur ($p<0,005$). Gruplar arasında ikili olarak karşılaştırma yapıldığında E2 yoğunluğuna bakılacak olursa düzensiz proliferatif endometrium grubunda diğer gruplara göre E2 dağılımı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplar arasında ikili olarak karşılaştırma yapıldığında progesteron yoğunluğuna bakılacak olursa geç sekretuar endometrium grubunda diğer gruplara göre progesteron dağılımı istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p<0,05$).



Şekil 3. Gruplar arası ortalama östrojen dağılımı.



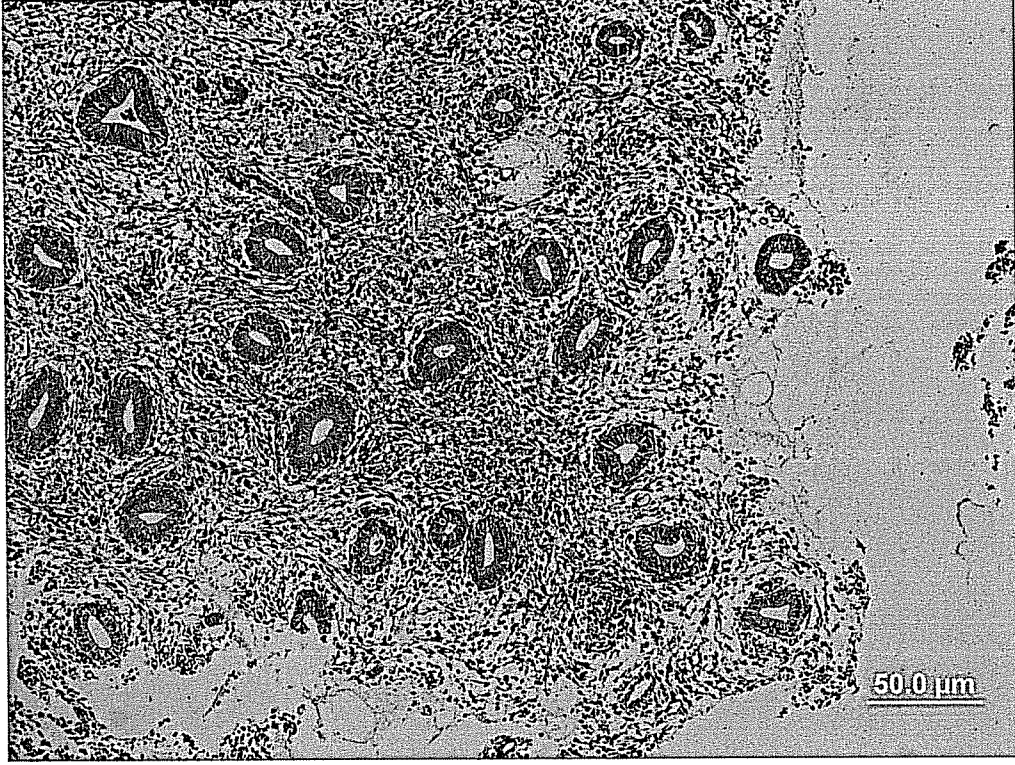
Şekil 4. Gruplar arası ortalama progesteron dağılımı.

Tablo 8. Gruplar arası gland ve stromada östrojen ve progesteron dağılımı.

Gruplar	Gland ER	Gland PR	Stroma ER	Stroma PR
1	54,1±30,6	78,5±46,1	59,5±27,1	80,5±36,4
2	191,5±59,2	149,2±41,7	150,0±60,3	146,8±38,4
3	149,9±30,1	117,9±59,5	124,0±59,5	162,1±28,1
4	39,7±28,2	38,7±32,2	41,2±23,8	115,7±44,8
5	238,7±71,1	218,6±82,0	198,7±61,4	178,7±67,5
6	289,2±54,3	261,0±155,2	268,0±47,7	247,6±54,9

Tablo 8' de görüldüğü gibi gruplar arası gland ve stromada E2 ve progesteron dağılımı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,005$). Endometriumun gland ve stromasında ER dağılımına bakılacak olursa normal menstrüel siklusta ki ilk dört grup arasında geç proliferatif fazda istatistiksel olarak enyüksek değere geç proliferatif fazda ulaştığı görülmektedir. Yine endometrium gland ve stromasına PR dağılımına göre bakıldığında normal menstrüel siklustaki ilk dört grup arasında istatistiksel olarak en yüksek değere glandda geç proliferatif fazda, stromada erken sekretuar fazda ulaştığı görüldü. Normal endometrial siklusa ait ilk dört grupla düzensiz proliferatif endometriuma sahip grup gland ve stromadaki ER vePR dağılımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arası düzensiz proliferatif endometrium lehine anlamlı fark bulunmuştur. Düzensiz proliferatif endometrium ile basit atipisiz endometrial hiperplazi saptanmış endometrium grupları arasında karşılaştırma

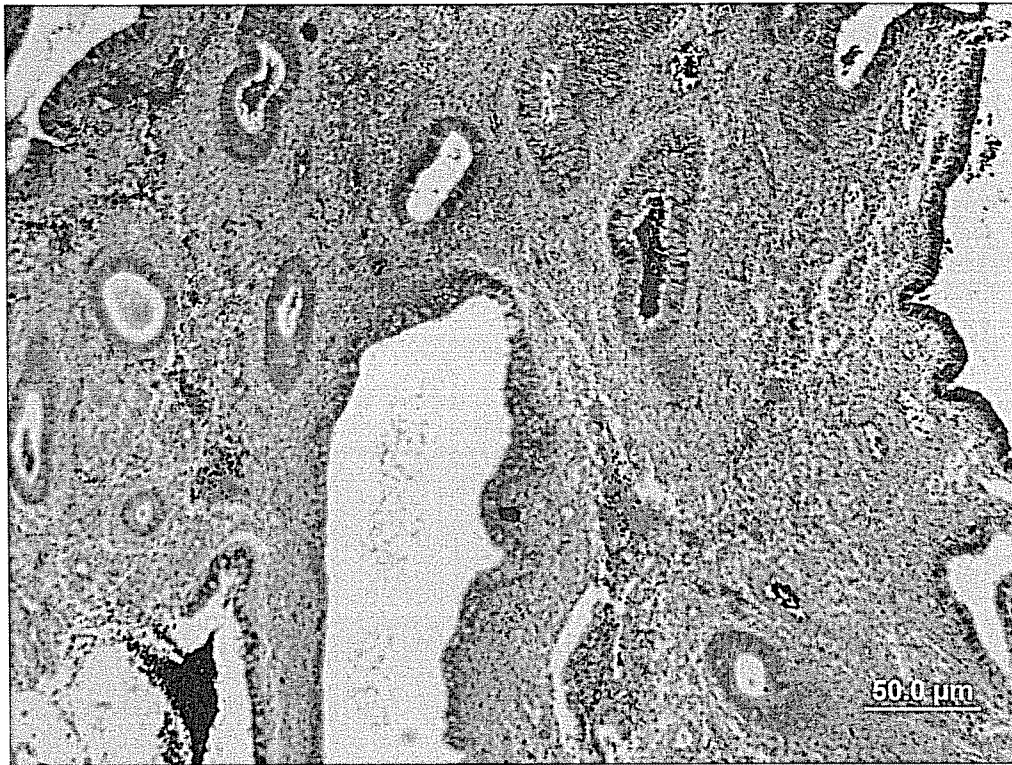
yapıldığında hem gland hemde stromada ki ER ve PR dağılımı açısından hiperplazi saptanan olgularda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,005$).



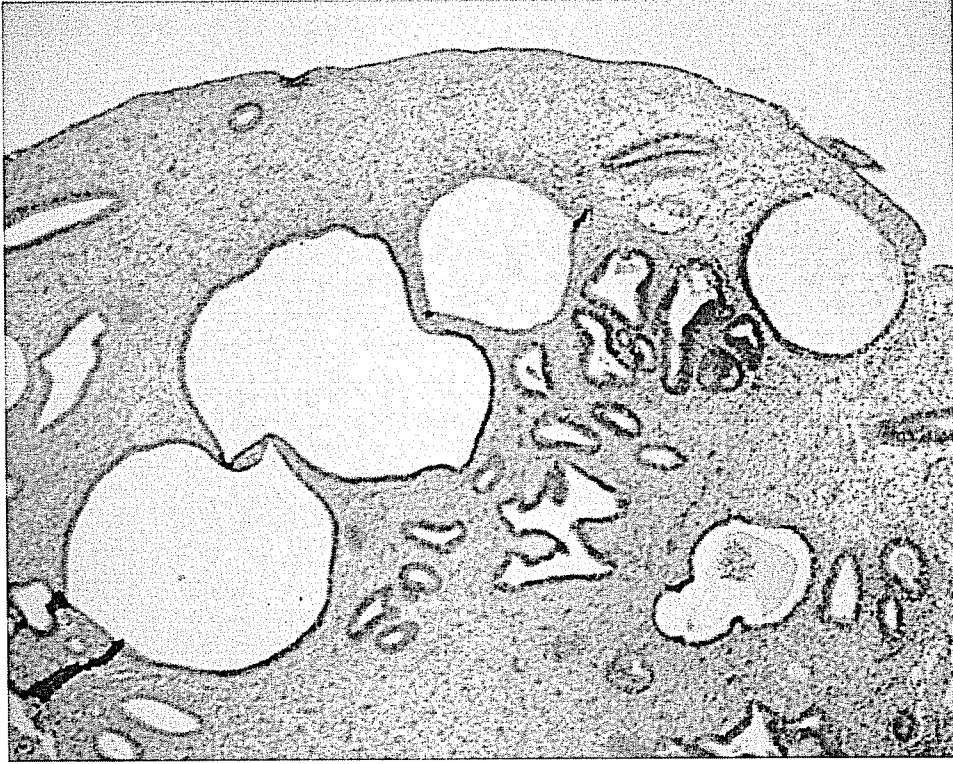
Şekil 5. Proliferatif endometrium Hemotoksilen-Eozin boyaması.



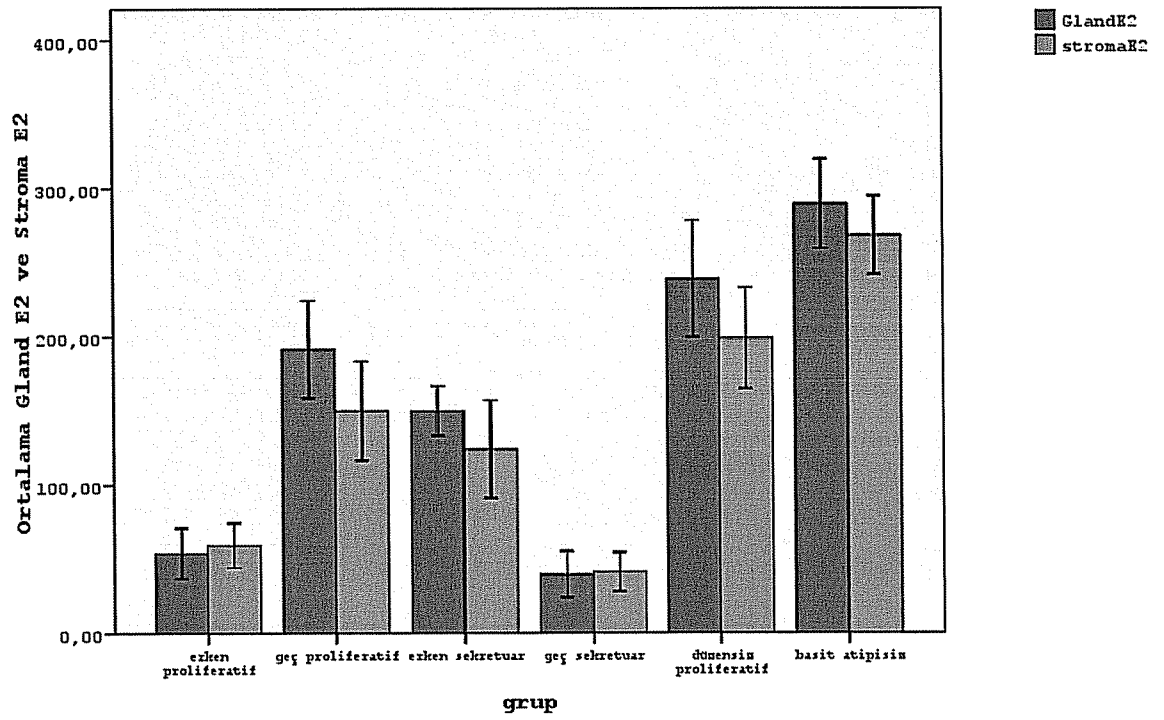
Şekil 6. Sekretuar endometriumda Hemotoksilen-Eozin boyaması.



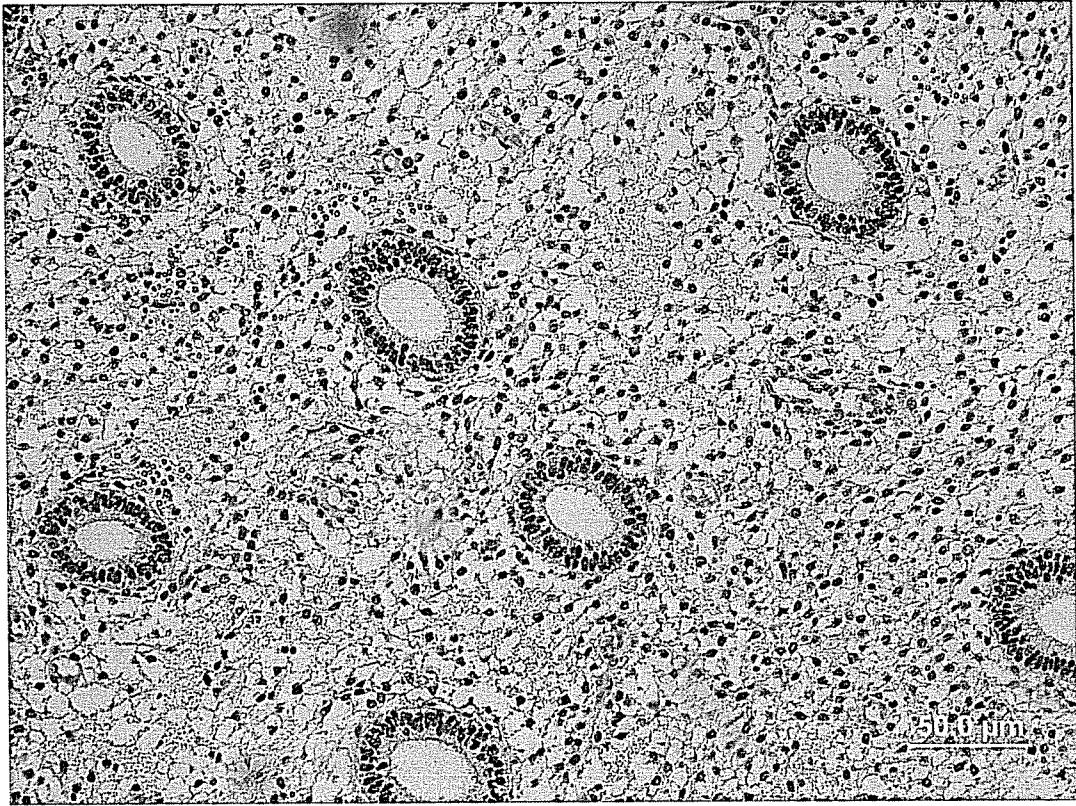
Şekil 7. Düzensiz proliferatif endometriumda Hemotoksilen-Eozin boyaması



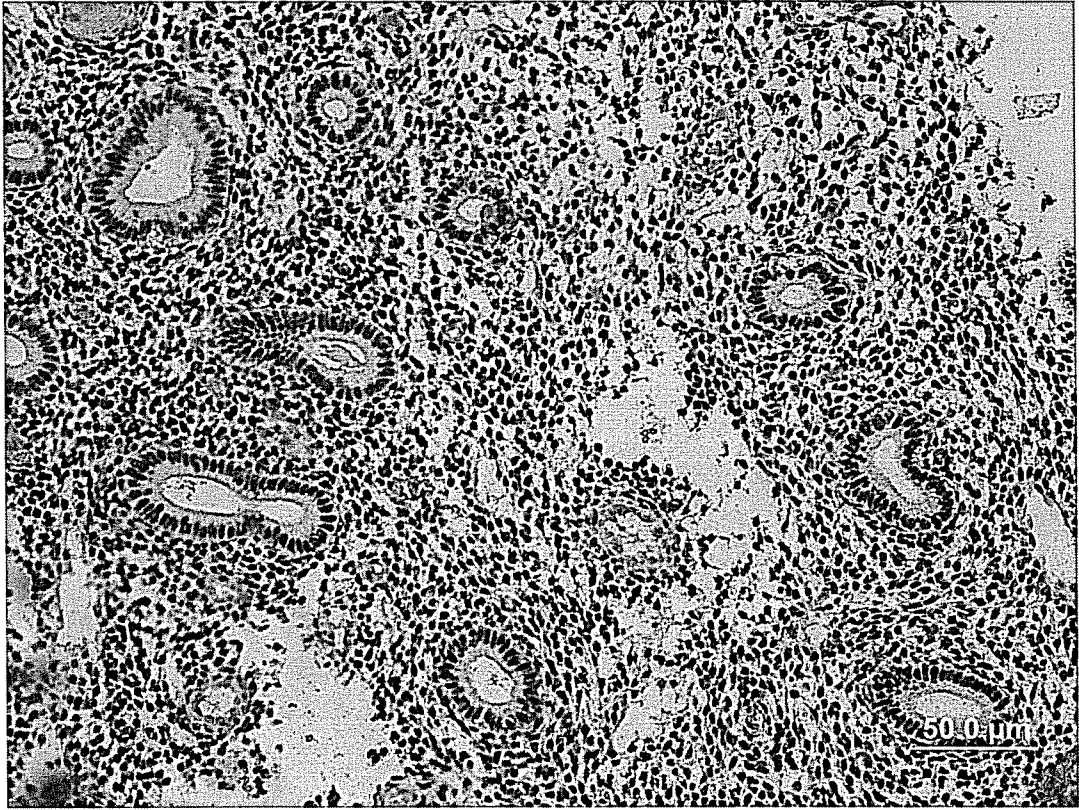
Şekil 8. Basit atipisiz hiperplazik endometriumda Hemotoksilen-Eozin boyaması.



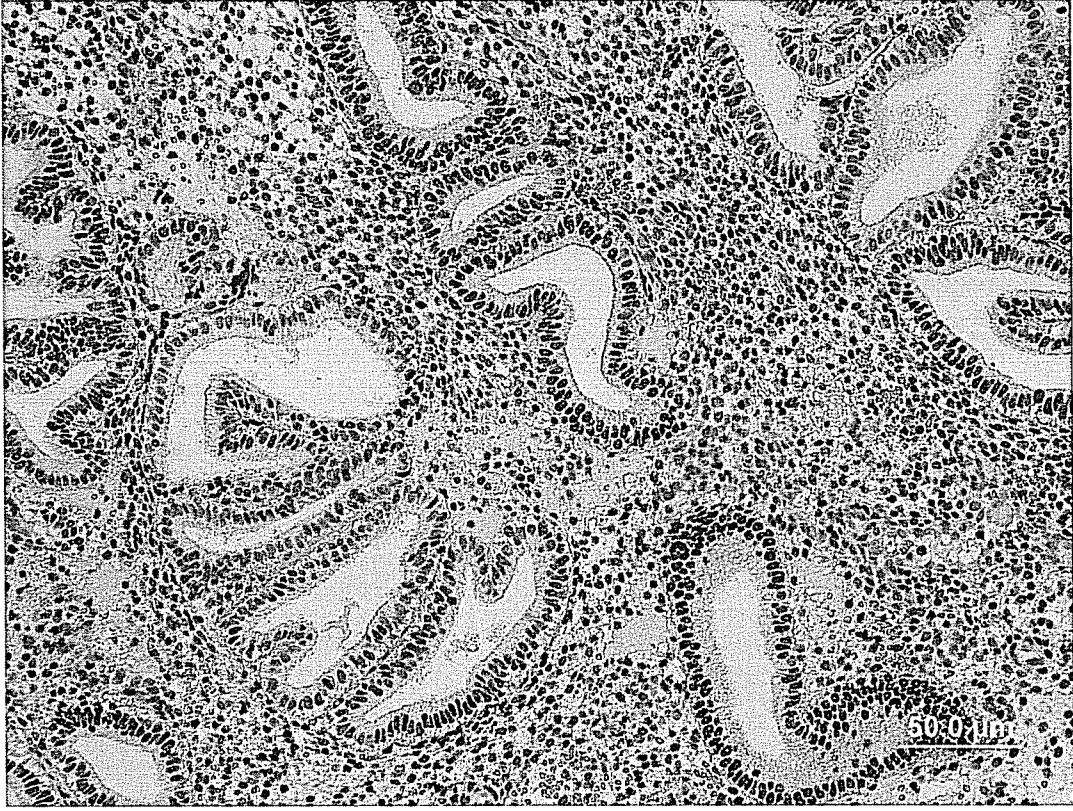
Şekil 9. Gruplar arası gland ve stromada östrojen reseptör dağılımı.



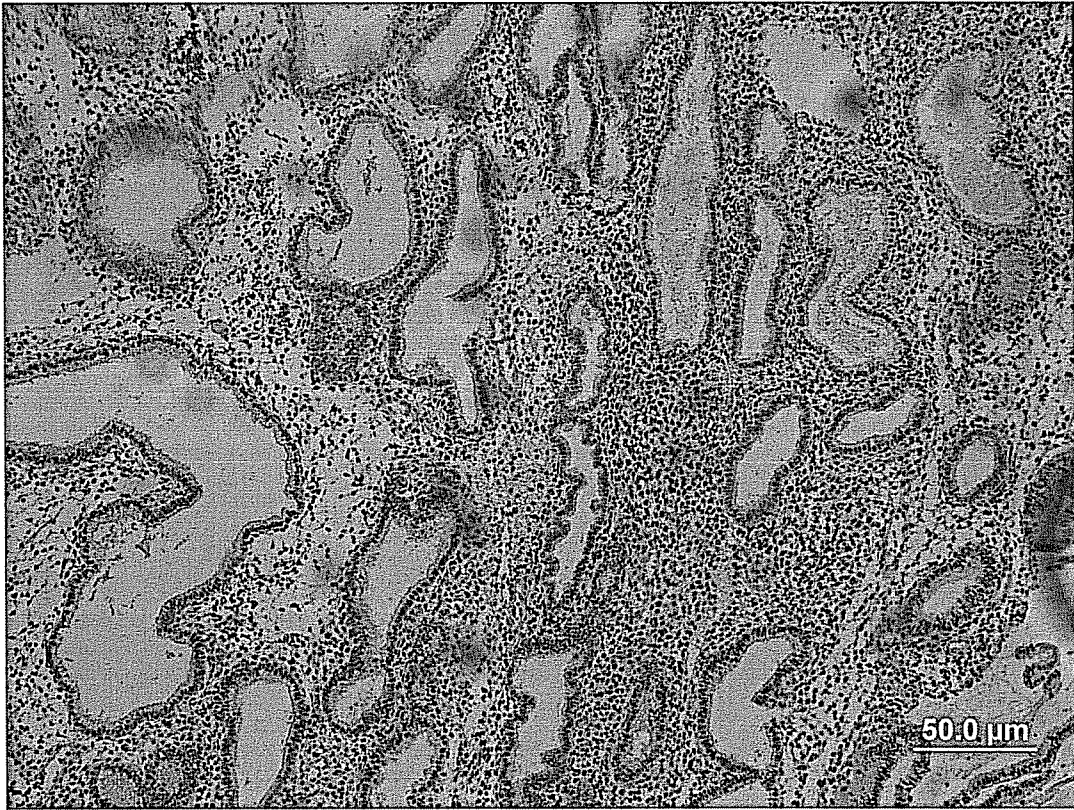
Şekil 10. Erken proliferatif endometriumda östrojen reseptör dağılımı.



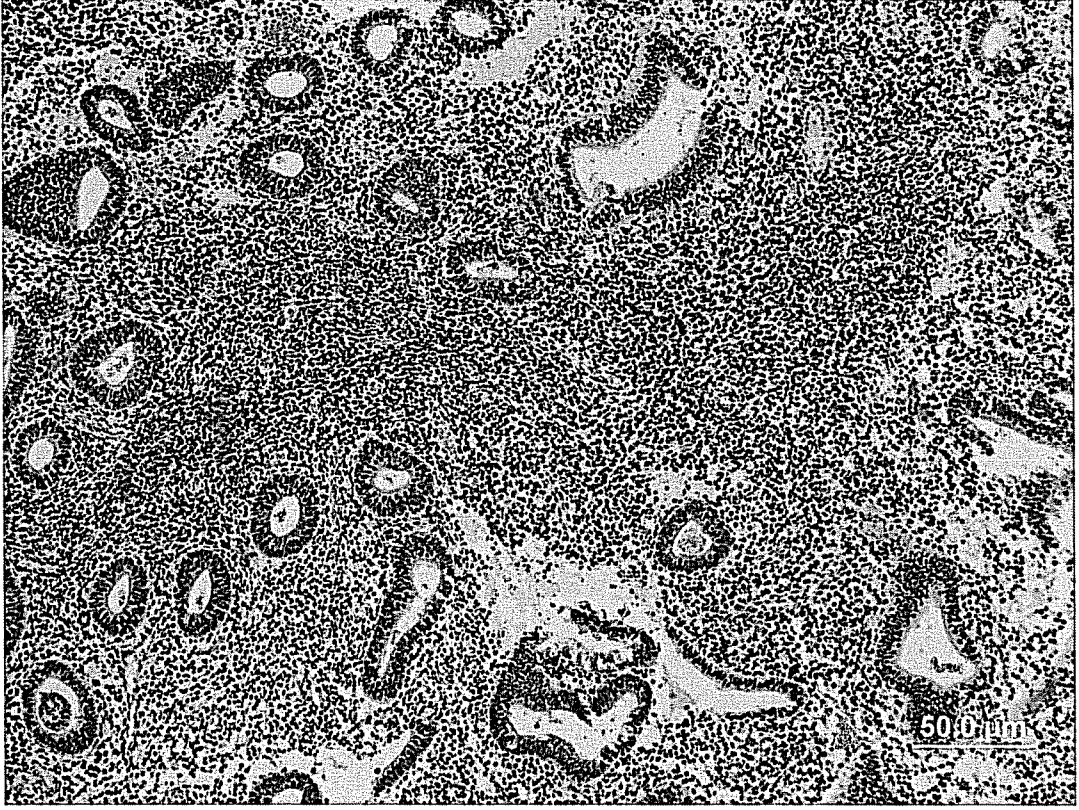
Şekil 11. Geç proliferatif endometriumdaki östrojen reseptör dağılımı.



Şekil 12. Erken sekretuar endometriumdaki östrojen reseptör dağılımı.



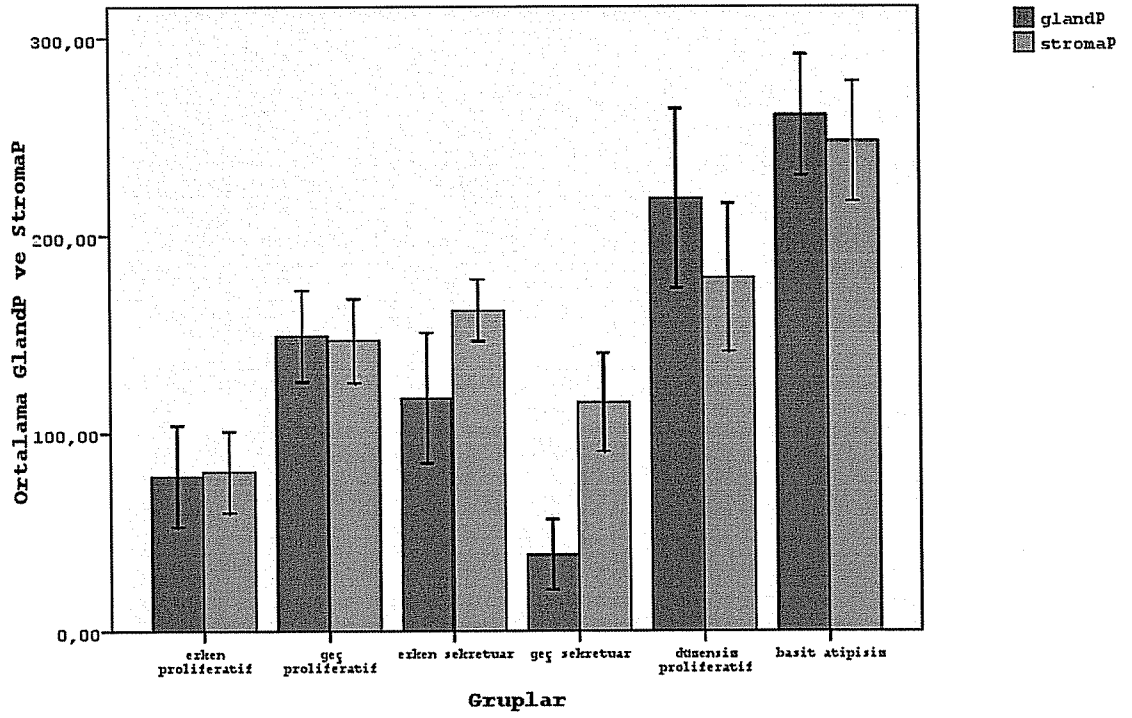
Şekil 13. Geç sekretuar endometriumdaki östrojen reseptör dağılımı.



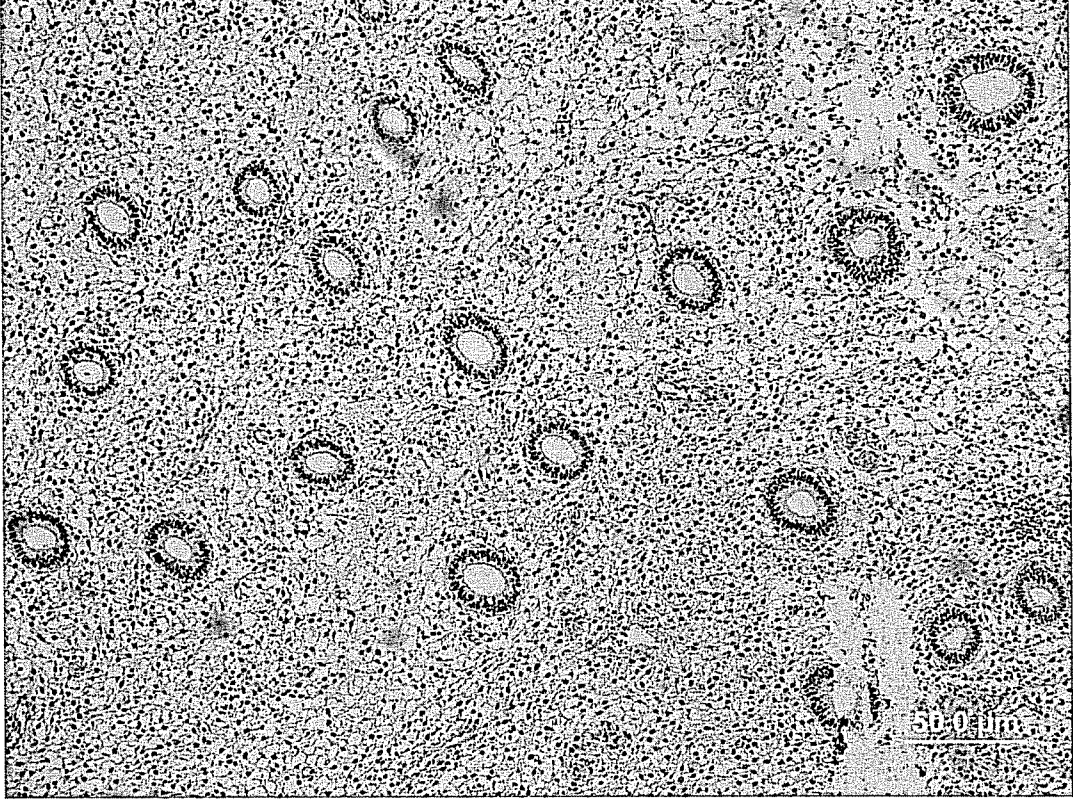
Şekil 14. Düzensiz proliferatif endometriyumda östrojen reseptör dağılımı.



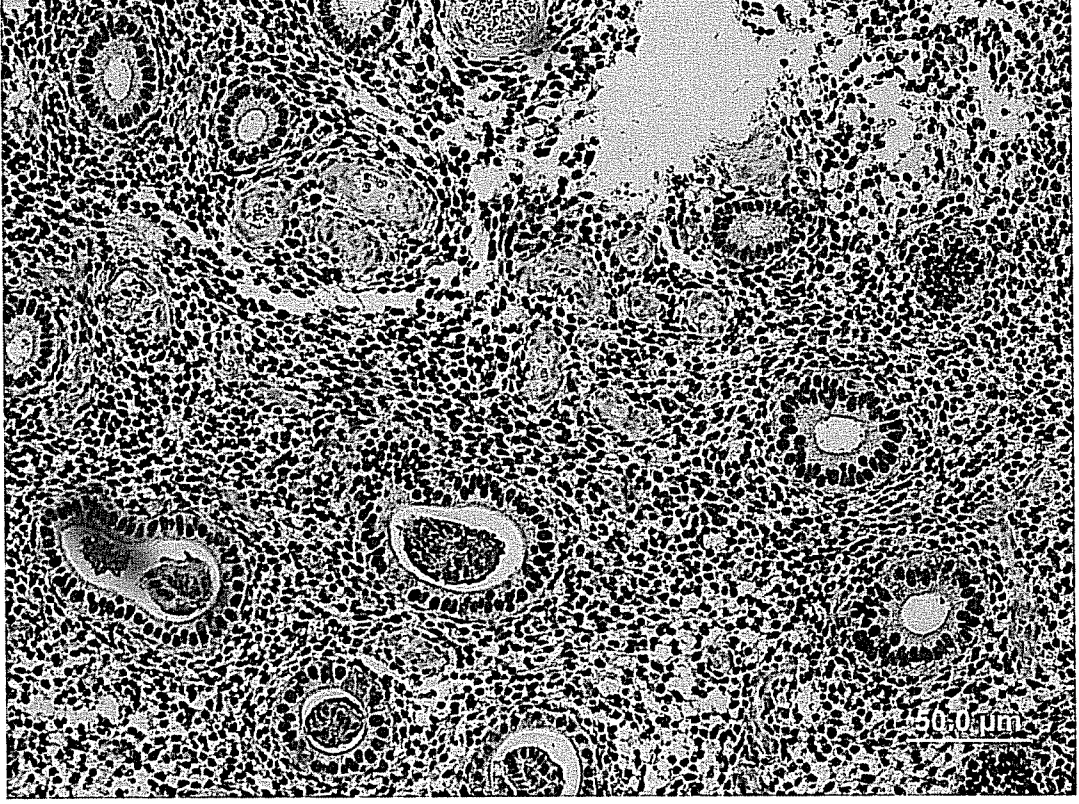
Şekil 15. Basit atipisiz endometrial hiperplazik endometrium östrojen reseptör dağılımı.



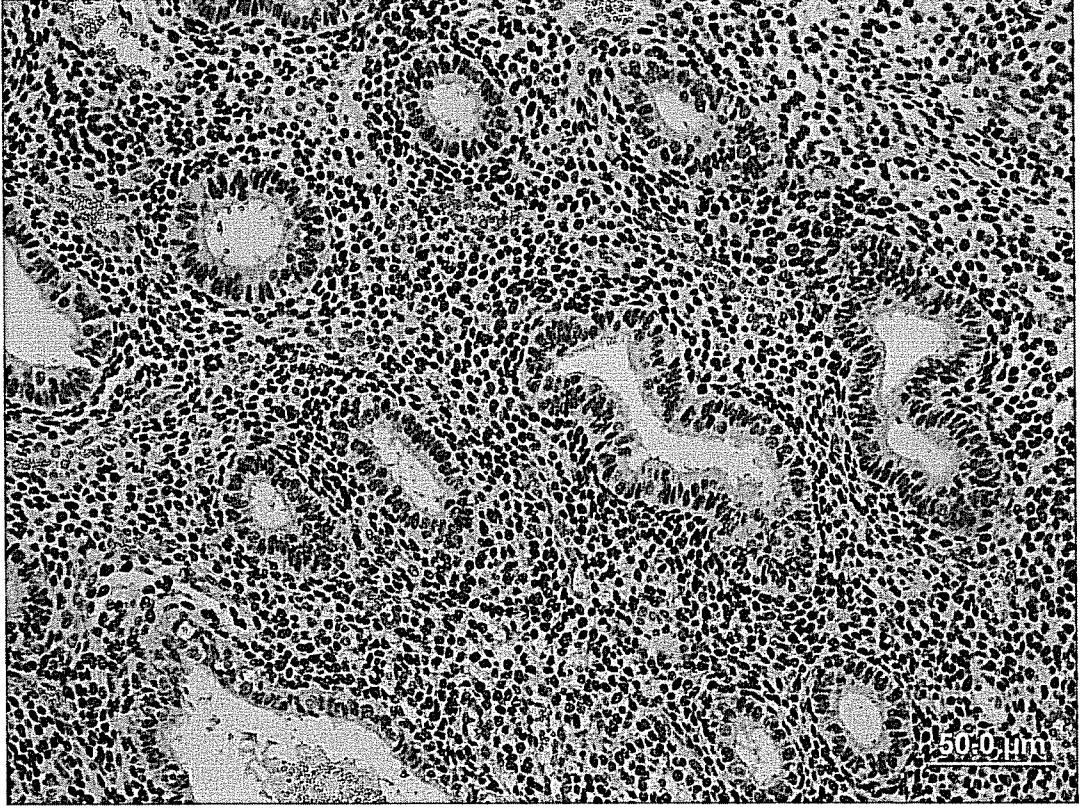
Şekil 16. Gruplar arası gland ve stromada PR dağılımı.



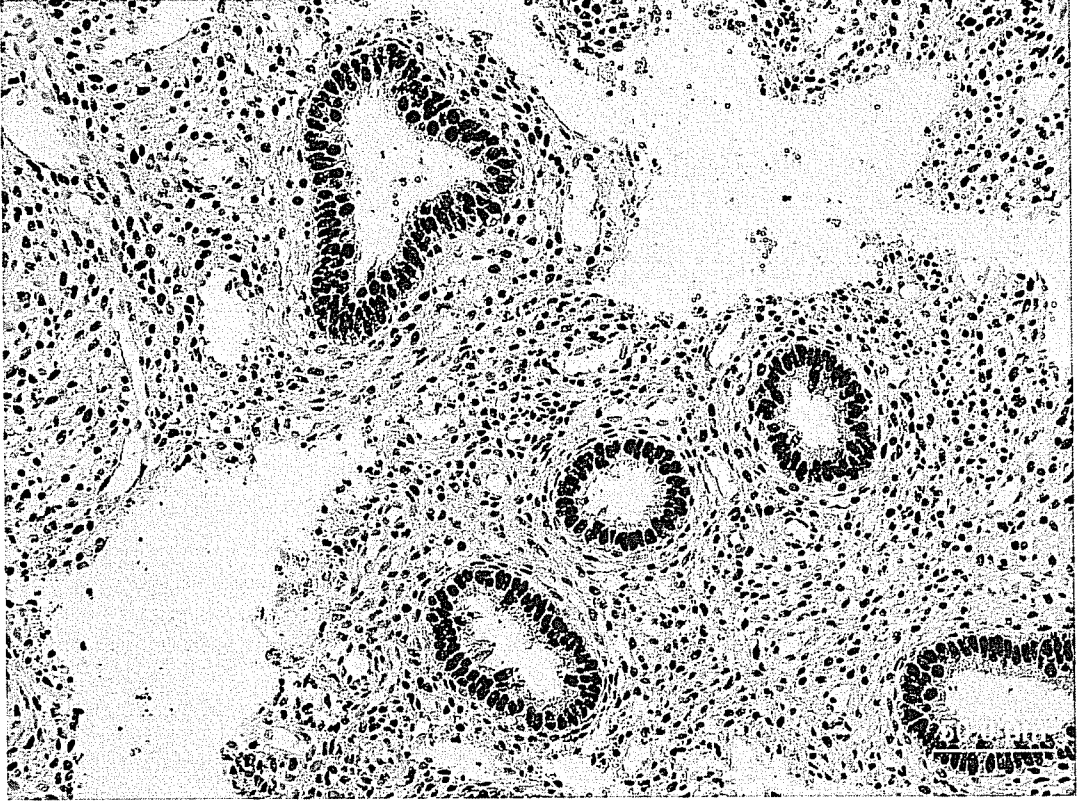
Şekil 17. Erken proliferatif endometrium dokusunda progesteron reseptör dağılımı.



Şekil 18. Geç proliferatif endometriumda progesteron reseptör boyaması



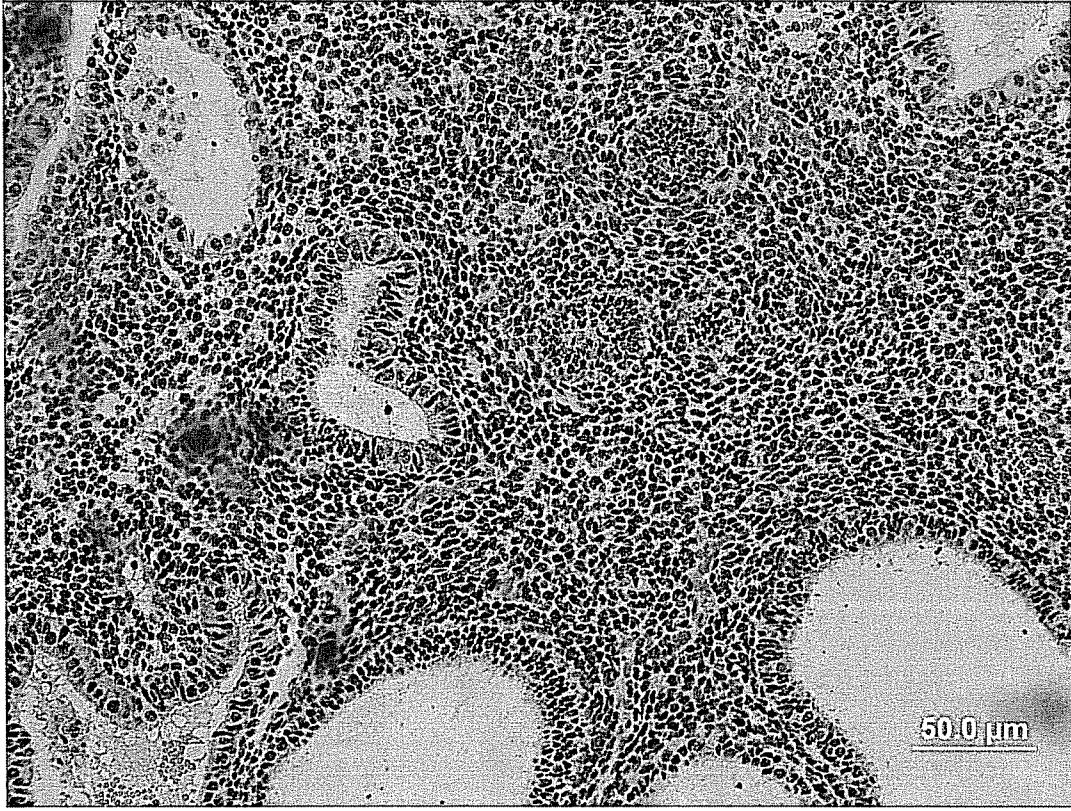
Şekil 19. Erken sekretuar endometriyumda progesteron reseptör dağılımı.



Şekil 20. Geç sekretuar endometrium progesteron dağılımı.



Şekil 21. Düzensiz proliferatif endometriyumda progesteron reseptör yoğunluğu.



Şekil 22. Basit hiperplazik endometriumda progesteron reseptör dağılımı.

5. TARTIŞMA

Kadın genital sistemlerinin çoğu seks steroid hormonlarına fonksiyonel veya morfolojik olarak cevap verirler, normal endometrium overian orjinli seks steroid hormonlarının hedef organıdır. Bu steroidler ile reseptörler arasında ki ilişkiyi belirlemede kullanılan immunhistokimyasal metodla bir çok araştırma gurubunda normal menstrüel siklus boyunca endometrium farklı hücre komponentlerinde ki östrojen ve progesteron reseptörleri açıkça ortaya çıkarılmıştır.

Endometriyumda bulunan östrojen ve progesteron reseptörleri, bu hormonlara karşı cevap oluşmasında önemli rol oynar. Östrojen ve progesteron hormonları steroid yapıdadır. Bu hormonların reseptörleri protein yapıdadır ve yüksek affiniteye sahiptirler (111).

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda biyokimyasal yöntemle endometrium dokusunda ki seks steroid hormon reseptörleri ölçülmekte ve bunların hormonal tedaviye cevap veremeyeceği tahmin edilmeye çalışılmaktaydı. Bu çalışmalarda biyokimyasal yöntemle elde edilen sonuçların reseptör seviyelerini tam olarak yansıtmadığı görüldü. Bu yüzden immunhistokimyasal teknik östrojen ve progesteron reseptörlerinin identifikasyonu için geliştirildi. (112) Son 20 yılda östrojen ve progesteron reseptörlerine karşı spesifik monoklonal antikorlar geliştirilerek reseptör proteinlerini kodlayan sorumlu genler gösterildi (113).

İnsan endometriumunda ER ve PR ekspresyonunu immunhistokimyasal metodlar kullanarak gösteren bir çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda parafinle fiske edilmiş insan endometriumunda her iki reseptörün ekspresyonunu izole glandüler ve stromal

epitelyum hücrelerinde immunhistokimyasal boyalarla analiz etmiştir (114, 115, 116).

Witek ve ark. (117) yaptığı çalışmada endometriumda östrojen reseptörünün dominant olduğu, Utsunomiya ve ark. (118) yaptığı çalışmada endometrial karsinomlarda östrojen reseptörlerinin dominant olduğu. Matsuzaki ve ark (119) yaptığı çalışmada endometriotik dokuda östrojen reseptörünün dominant olduğu görülmüş bu da bize endometrial dokularda ki patolojilerde estrojen ve progesteron reseptör yoğunluğu ve dağılımın çok önemli olduğunu göstermektedir.

Yapılan bir çok çalışmada yaş ile steroid reseptör seviyeleri arasında korelasyon bulunamamıştır.(120). Chambers ve arkadaşları (121) bir çalışmada progesteron reseptör içeriği ile yaş arasında immunhistokimyasal metod ile ilişki olduğunu söylemiş pozitif PR varlığı hiperplazi ve kanserle ters ilişkili olduğunu olduğunu, hasta yaşı arttıkça progesteron reseptör düzeyinin azaldığını belirtmiştir.

Biz çalışmamızda yaş ile guruplar arasında anlamlı fark bulamadık. Pek çok çalışmada anormal kanaması olan olguların büyük bir kısmının 18-45 yaş grubunda yer aldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki olgularda da erken proliferatif grupta yaş ortalaması $38,2 \pm 5,0$ iken, geç proliferatif olan grupta da yaş ortalaması $39,6 \pm 7,0$ erken sekretuar gurupta yaş ortalaması $39,1 \pm 5,3$, geç sekretuar gurupta $41,4 \pm 3,5$, düzensiz proliferatif gurupta $39,7 \pm 3,7$, atipisiz hiperplazi olan gurupta $40,2 \pm 4,0$ dır.

Menstrüel siklus sırasında endometriumdaki glandüler ve stromal hücrelerde ER ve PR dağılımında belirgin değişiklikler olduğu 1992 yılında Snijders ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Hem glandüler hem de stromal hücrelerde ER ekspresyonunun geç proliferatif fazda en yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir.

Erken sekretuar fazda ise stromal hücrelerde ani düşüş görülürken, glandüler hücrelerde ER ekspresyonundaki azalmanın daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. Geç sekretuar fazda hem glandüler hem de stromal hücrelerde ER dağılımında artış olduğu gözlenmiştir. Glandüler hücrelerde PR ekspresyonu erken sekretuar faz sırasında en yüksek düzeye ulaştığı gözlenmiştir (122).

Yapmış olduğumuz çalışmada ise bu çalışmaya benzer olarak geç proliferatif fazda hem stromal hem de glandüler hücrelerde ER ekspresyonu en yüksek değerde saptanmıştır. Ancak bu çalışmadakinden farklı olarak erken sekretuar fazda ani düşüş gözlenmemiş, hem glandüler hem de stromal hücrelerde geç proliferatif fazdan daha düşük ancak yine de belirgin yüksek tespit edilmiştir.

PR dağılım düzeylerine bakacak olursak yaptığımız çalışmada glandüler hücrelerde geç proliferatif fazda en yüksek düzeye ulaşırken, stromal hücrelerde erken sekretuar fazda en yüksek dağılımda olduğu saptanmıştır. Ayrıca stromal dokuda glandüler hücelere göre belirgin olarak reseptör seviyesinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Desidualize stroma hücreleri desidual epitel hücrelerinde PR' i olmayışına karşın güçlü PR ekspresyonunu göstermektedir. Uterusun büyümesi ve fonksiyonu sırasında birçok olay östrojen ve progesteron arasındaki etkileşimle olur.

Villavicencio ve ark. (123) yaptığı çalışmada PR yoğunluğunun özellikle özellikle midsekretuar fazda glandlara göre stromada daha fazla olduğu gözlenmiş.

Bizim çalışmamızda da PR yoğunluğunun özellikle erken sekretuar dönemde stromada glanda göre daha yüksek olduğunu saptadık. Bu da bize PR'nin regülatör aktivitede önemli molekül olduğunu özellikle implantasyonun olduğu midsekretuar faz boyunca yüksek olması ve stromanın predesidualizasyonunda önemli önemli rol

oynadığını ve progesteron reseptörünün epitelyal komponentte anormal bulunması luteal faz defektine sebep olacağını düşündürdü.

Epitel ve mezenkimal hücrelerde yapılmış olan immünohistokimyasal analizlerle, bu hücrelerin östrojen ve progesterona reseptör aracılığıyla etki ettiği gösterilmiştir. 1983'de Absach ve arkadaşlarının (124) yapmış olduğu bir çalışmada endometrial siklusun proliferatif fazında endometriumdaki E2 konsantrasyonunun doku/ plazma oranı yüksek bulunmuştur.

E2 DNA sentezi ve proliferasyonunu stimüle eder. Aynı zamanda ER ve PR konsantrasyonunu artırır. Ferenczy ve ark. (125) proliferatif faz sırasında endometrial hücrelerde ER ve PR ekspresyonunda gözlenen belirgin artışın, lokal E2 konsantrasyon artışıyla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ovulasyondan sonra endometriumda gözlenen belirgin ER ekspresyonundaki azalma, plazma E2 konsantrasyonundaki düşüşle korele idi .

Bizim çalışmamızda ise erken proliferatif fazda serumda bakılmış E2 düzeyleri en yüksek oranda saptanmıştır.

Progesteron konsantrasyonundaki artış E2 ve ER' yi azaltır. Erken sekretuar fazda glandüler epiteldeki PR varlığı progesteron etkisini gösterir. Bu da mitozu inhibe eder ve glandüler epitelin sekretuar fonksiyonunu stimüle eder (120, 125).

Yaptığımız çalışmadaki sonuçlara bakacak olursak yapılan çalışmadan farklı olarak geç sekretuar fazda bakılmış serum progesteron seviyesinin en yüksek oranda saptandığı gözlenmiştir

Mylonas ve ark. (126) yapmış olduğu bir çalışmada steroid reseptörlerinden ER ve PR dağılımının glandüler epitelde proliferatif fazdan geç sekretuar faza doğru azaldığı görülmüştür. Bu iki steroid reseptörlerinin ekspresyonları arasında anlamlı

bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. ER ve PR normal insan endometriumundaki dağılımının siklik bir değişiklik gösterdiği saptanmıştır.

Genel olarak E2'nin ER ve PR ekspresyonunu artırıcı etkisi olduğu kabul edilirken, progesteronun her iki reseptör konsantrasyonunu azalttığı kabul edilir (127).

İnsan endometrium dokusundaki steroid reseptörlerinin etkisinin bilinmesi çok önemlidir. Böylece endometrial kanserde hormon tedavisine yeni bir bakış açısı getirilebilir.

E2 konsantrasyonu proliferatif fazda maksimumdur. Ancak sekretuar fazda gland ve stromada azalmış olarak tespit edilir (128). Birçok yayın ER endometrial epitelial hücrelerde proliferatif fazda fazla miktarda bulunduğunu ve menstrüel faz devam ederken giderek azaldığını göstermiştir (128, 129, 130, 131).

İnsan endometriumunda ER ve PR ekspresyonunu immunhistokimyasal metodlar kullanarak gösteren bir çok çalışma vardır. Bu immunhistokimyasal sonuçlar insan endometrium epitelinde steroid reseptör varlığını ve bu hücrelerin östrojen ve progesterona duyarlı olduğunu göstermiştir (132).

Bir çok çalışma parafinle fiske edilmiş insan endometriumunda her iki reseptörün ekspresyonunu izole glandüler ve stromal epitelyum hücrelerinde immunhistokimyasal boyalarla analiz etmiştir (133, 134, 135).

Spesifik monoklonal antikorların kullanıldığı immunhistokimya, hücresel seviyede reseptör miktarını gösterir ve böylece ortamın lokalizasyonu ve dağılımları değerlendirilebilir (136).

Bizim çalışmamızda da monoklonal immün antikorlar kullanarak östrojen ve progesteron reseptör miktarının dokulardaki dağılımını, yoğunluklarını ve menstrüel

siklusda anovulatuvar disfonksiyonel kanamaya sekonder gelişen endometrial histopatolojiye göre düzensiz proliferatif ve atipisiz hiperplazi saptanan olguların dağılımıyla karşılaştırdık. Ve anovulasyona bağlı DUK lu hastaların endometrial örneklerindeki histolojik değişikliklerin ER ve PR reseptör seviyelerinin tanıdaki rolünü değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamıza dahil edilen 6 grubun hormonal ve hematolojik profillerinde de görüldüğü gibi hemoglobulin, TSH, FSH ve LH düzeylerinde gruplar arası belirgin farklılık gösterilmemiştir.

Pek çok çalışmada anormal kanaması olan olguların büyük bir kısmının 18-45 yaş grubunda yer aldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızdaki olgularda da erken proliferatif grupta yaş ortalaması benzer olarak bulundu. Önceki çalışmalar anovulasyona bağlı anormal uterin kanaması olan DUK vakalarında hipotalamik pitüiter ovarian aksda hiçbir anormalliğin olmadığını göstermişlerdir (137, 138). Bizim çalışmamıza bakıldığında elde edilmiş olan gonadotropin düzeyleri, östrojen ve progesteron düzeyleri hipotalamik-pitüiter-ovaryen aksın normal olduğunu yansıtmaktadır. Bu nedenle disfonksiyonel uterin kanamalı olgularda endometriumda kanamayı kontrol eden lokal mekanizmalarda patoloji olduğu düşünülebilir (133).

Critchley ve ark. (139) yapmış oldukları bir çalışmada kontrol grubu ve menorajik siklusa sahip çalışma grubu arasında seks steroidlerinin immünhistokimyasal olarak doku düzeyinde dağılımı açısından anlamlı fark bulamamıştır.

Bengenon ve arkadaşlarının (140), ayrıca Masuza ve arkadaşlarının (141) yapmış oldukları iki ayrı çalışmada geç proliferatif endometrial siklustaki vakalarla hiperplazi saptanmış endometriuma sahip vakalar ER ve PR reseptör dağılımı

açısından karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da geç proliferatif endometrimdaki steroid reseptör yoğunluğunun hiperplazi saptanmış olgularla benzer reseptör dağılımına sahip olduğu gözlenmiştir.

Ancak yapılmış olan bir çalışmada endometrial gland ve stromal dokunun her ikisinde de ER ve PR seviyelerinin atipisiz hiperplazi saptanan hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonucun karşılanmamış lokal E2 etkisi sebebiyle oluştuğunu düşünmüşlerdir. Yine aynı çalışmada DUK sahip hastaların yapılan endometrial örnekleme sonucunda daha yüksek oranda atipik endometrial histolojiye sahip oldukları gösterilmiştir (141).

Bizim çalışmamızda ise endometrium gland ve stromanın her ikisindeki ER ve PR seviyelerinin düzensiz proliferatif endometrium ve atipisiz hiperplazi saptanan olgularda, normal menstrüel sıklusa sahip olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca düzensiz proliferatif endometriuma sahip olgularla atipisiz hiperplazi saptanan olgular kendi aralarında karşılaştırıldığında ER ve PR yoğunluğunun düzensiz proliferatif endometriumdaki hiperplaziye doğru geçişte giderek arttığı gösterilmiştir. Yani bu bulgulara dayanılarak anormal uterin kanaması olan DUK vakalarında ki ER ve PR seviyelerinin normal menstrüel sıklustaki reseptör seviyelerinden belirgin olarak gland ve stroma da yüksek olduğu; ayrıca hiperplaziye doğru gidildikçe reseptör seviyelerinde ki artışın anovulasyona ve bunun sonucu olarak karşılanmamış lokal östrojen etkisinin östrojenin reseptörlerin yapımını uyarmasına bağlı olarak meydana geldiği düşündük. Bu stimulus devam ederse hiperplazi ile sonuçlanabileceği sonucuna vardık. Bu duruma da östrojen ve progesteronun reseptör protein regülasyonunun artmasının sebep olduğunu düşündük.

Sonuç olarak endometrial biyopsi örneklerindeki ER ve PR dağılımının tahmini, anovulasyona bağlı olarak gelişen anormal uterin kanama tanısında ve tedavisinde önemlidir. Reseptör seviyesindeki histolojik değişiklikler, düzensiz proliferatif endometrium ve basit atipisiz endometrial hiperplazi hastalarının gruplarındaki farklılığı belirlemiştir. Reseptör düzeyindeki bu değişiklikler, tedaviyi planlama aşamasında da bize yol gösterici bir parametre olabileceğini düşündük.

Normal ve patolojik durumlardaki reseptör dağılımını bilmemiz tedavi aşamasında antireseptör ilaç kullanımı açısından da önem kazanmaktadır. Bu sebeple antireseptör etkili ilaçlar için çalışmalar daha önemli duruma gelmiştir. Yüksek reseptör seviyeli hastalarda kan kaybının azaltılması için ve atipili hiperplaziye gidişi engellemek için etkili olabileceğinden bu hastaların tedavisinde kullanımlarını değerlendirmek için çalışmalara ihtiyaç vardır.

Günümüzde disfonksiyonel uterin kanama tedavisinde hayvan modellerinde yapılan son çalışmalar mesoprogesterin J1042 (karma agonist antagonist) ve DUB hastaların tedavisi için kullanılan mifepriston (progesteron antagonisti) gibi selektif progesteron reseptör modülatörleri kullanımı (SPRMs) üzerinde yoğunlaşmıştır (142, 143, 144, 145).

Progesteron antagonistleri (PAS) gibi selektif progesteron reseptör modülatörlerinin antiproliferatif etkisi özellikle endometrial spiral arterioller üzerindeki endometrium üzerinedir. Böylece östrojene bağlı proliferasyonu öteki östrojen bağımlı dokulardaki östrojen yanıtını etkilemeden yapar. Sadece endometriumu etkilediklerinden mens dışı kanamayı etkilemezler.

Yaptığımız çalışmada anovulasyona bağlı anormal uterin kanaması olan vakalarda, kontrol grubuna oranla endometriumda hem gland hem de stroma da PR

dağılımının daha fazla olduğunu tespit ettik. Bu nedenle bu bulgularla anormal uterin kanamaya sahip olgularda Selektif Progesteron Reseptör Modölatörlerinin tedavide kullanabileceği sonucuna vardık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada anormal uterin kanaması nedeniyle jinekoloji polikliniğine başvurmuş ve endometrial biopsi yapılmış 90 hasta seçildi. Alınmış olan biyopsi örneklerinin raporlarına göre hastalar erken proliferatif endometrium, geç proliferatif endometrium, erken sekretuar endometrium, geç sekretuar endometrium, düzensiz proliferatif endometrium ve basit atipisiz endometrial hiperplazi olarak altı grupta incelendi. Elde edilen parafin bloklardan alınan 5' er mikron kalınlığında kesitler Hemotoksilen Eozinle boyanarak yeniden incelendi. Konulmuş olan tanılar doğrulandı. Ardından östrojen ve progesteron reseptör yoğunluğunu değerlendirmek için immünhistokimyasal boyama yöntemi kullanılıp ışık mikroskopunda değerlendirildi. Gruplar arasında menstrüel siklus fazlarında, düzensiz proliferatif endometrium ve basit atipisiz endometriumda gland ve stromada östrojen ve progesteron reseptör yoğunluğu açısından karşılaştırma yapıldı. Aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Çalışmada 6 grupta ki 90 olgunun yaşları 18-45 arasında olup ortalama yaş 39,7 idi.
2. Çalışmada 6 grup arasında FSH ve LH , TSH ve Hb değerleri açısından anlamlı fark olmadığı görüldü.
3. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında östrojen yoğunluğunun düzensiz proliferatif endometrium grubunda diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü.

4. Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında progesteron yoğunluğunun geç sekretuar endometrium grubunda diğer gruplara göre daha yüksek değere ulaştığı gözlemlendi.
5. Gruplar arası endometriumun gland ve stromasında ER dağılımı açısından karşılaştırıldığında normal menstrüel siklusta ki ilk dört grup arasında geç proliferatif fazda en yüksek değere ulaştığı gözlemlendi.
6. Gruplar arası endometriumun gland ve stromasında PR dağılımı açısından karşılaştırıldığında normal menstrüel siklusta ki ilk dört grup arasında glandda geç proliferatif fazda, stromada erken sekretuar fazda en yüksek değere ulaştığı gözlemlendi.
7. Normal menstrüel siklusta PR yoğunluğunun özellikle erken sekretuar faz boyunca stromal hücrelerde glandular hücrelere göre daha fazla olduğu görülmüştür.
8. Normal endometrial siklusa ait ilk dört grupla düzensiz proliferatif endometriuma sahip grup gland ve stromadaki ER ve PR dağılımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arası düzensiz proliferatif endometriuma ER ve PR yoğunluğunun menstrüel siklustaki gruplardan belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi.
9. Normal endometrial siklusa ait ilk dört grupla basit atipisiz hiperplazik endometriuma sahip grup gland ve stromadaki ER ve PR dağılımı açısından karşılaştırıldığında gruplar arası basit atipisiz hiperplazik endometriuma ER ve PR yoğunluğunun menstrüel siklustaki gruplardan belirgin olarak yüksek olduğu gözlemlendi.

10. Düzensiz proliferatif endometrium ile basit atipisiz endometrial hiperplazi saptanmış endometrium grupları arasında karşılaştırma yapıldığında hem gland hemde stromada ki ER ve PR dağılımı açısından hiperplazi saptanan olgularda ER VE PR yoğunluğunun daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak gland ve stroma hücrelerinde immunhistokimyasal yöntemlerle gösterilen steroid reseptör varlığı bu hücrelerin östrojen ve progesterona duyarlı olduğunu göstermiş.

Östrojen ve progesteron reseptörlerinin menstruel siklus sırasındaki değişimlerinin bu iki steroid reseptörün birbiriyle ilişkili olduğunu ve bu reseptörlerin gland ve stroma hücrelerinde yoğunluğunun ve dağılımındaki farklılıkların implantasyonda stromanın predesudializasyonunda önemli rol oynadığını ve PR epitelyal ve stromal hücrelerde anormal bulunmasının luteal faz defektine sebep olabileceğini düşündük.

Endometrial biyopsi örneklerindeki ER ve PR dağılımının tahmini, anovulasyona bağlı olarak gelişen anormal uterin kanama tanısında ve tedavisinde önemli rol oynadığını; reseptör seviyesindeki histolojik değişiklikler, düzensiz proliferatif endometrium ve basit atipisiz endometrial hiperplazi hastalarının gruplarındaki farklılığı belirleyeceğini; reseptör düzeyindeki bu değişiklikler, tedaviyi planlama aşamasında da bize yol gösterici bir parametre olabileceğini ve antireseptör ilaçların yüksek reseptör seviyeli hastalarda kan kaybının azaltılmasında ve hiperplaziye gidişi engellemede yararlı olabileceğini düşündük.

7. KAYNAKLAR

1. Paul FB: Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 766-9.
2. Edmonds DK. Dysfunctional uterine bleeding in adolescence. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology. Baird TD, Barlow DH, Beischer NA(ed). 1999; 13: 239-49.
3. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67(2): 334-40.
4. Felix JC, Farahmand S. Endometrial glandular proliferation and estrogen receptor content during the normal menstrual cycle. Contraception 1997; 55(1): 19-22.
5. Bergeron C, Ferenzy A, Toft DO, Schneider W, Shyamala G. Immunocytochemical study of progesterone receptors in the human endometrium during the menstrual cycle. Lab Invest 1988; 59: 862-9.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG Regulation of the menstrual cycle in Gordon JD Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore 1994; 104-26.
7. Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility, 7th Edition, Sf; 547.
8. Hertweck SP, Dysfunktional uterin bleeding. Obstet Gynecol Clin North Am 1992;12 129-49.

9. Demure R ,Suziki T, Tajima S. Human Plasma free activin and inhibin levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1080-82.
10. Steven RB, Alan HD. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA* 1993; 269: 1823-28.
11. Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. *Fertil and Steril* 1982;38:281-300.
12. Gokyar D , Kokcu A, Yanik F , Cetinkaya MB, Alper T, Malatyalioglu E. Basal and day 12 inhibin concentration in the prediction of ovarian response to gonadotropins in womwn with PCOS . *Human Reproduction* 2001; 10:2079-83.
13. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA. Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstruel cycle. *J ClinEndocrinol Metab* 1998; 67:334-9.
14. Palter SF, Olive D.L: Üreme fizyolojisi. İn: Berek JS, Novak jinekoloji, Onikinci baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1998 162.
15. Gray CA, Bartol FF, Tarleton BJ, Wiley AA, Johnson GA, Bazer FW, Spencer E. Developmental biology of uterine glands. *Biol Reprod.* 2001, 65:1311–23.
16. Beksaç S, Hassa H, Ayhan A; Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji, Medical Network 2006; Cilt I; Sf; 81.
17. Sadler T.W. Langman's Medical Embryology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
18. Moore, Persaud. İnsan Embriyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2002.
19. Sjinders L, Geoij MP, Depets MJM, Rousch MJM, İmmunocystochemical analysis of oestrogen receptors and in the human uterus throughout the

- menstruel cycle and after the menopause. *J Reprod Fertil.* 1992 Mar;94(2):363-71.
20. Speroff L, Fritz MA, Weinberg RW, Murphy J, Pancotti R, Rivera B, *Clinical Gynecol Endocrinol and Infertility*, 7th Edition, Sf; 27-39.
 21. Lindstedt G, Lundberg P-A, Lapidus L, Lundgren H, Bengtsson C, Bjorntorp P, Low hormone-binding globulin concentration as independent risk factor for development of II 12-year follow-up of population study of women in Gothenburg, Sweden, *Diabetes* 40:123.
 22. Beato M, Klug J. Steroid hormone receptors: an update. *Hum Reprod Update* 2000; 6(3): 225-36.
 23. Speroff L, Glass R, Kase N. Hormone biosynthesis, methabolism, and mechanism of action. In: C. Mitchell (ed.) *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. Baltimore: Williams & Wilkins 1994; 5: 31-92.
 24. Davis SR, Dinatale I, Rivera-Woll L, Davison S. Postmenopausal hormone therapy: from monkey glands to transdermal patches. *J Endocrinol.* 2005, 185:207-22.
 25. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji, Beşinci baskı, 1990, Cilt 3, s. 2659-81.
 26. Taylor AH, Al-Azzawi F. Immunolocalisation of oestrogen receptor beta in human tissues. *J Mol Endocrinol* 2000; 24(1): 145-55.
 27. Ariazi EA, Clark GM, Mertz JE. Estrogen-related receptor alpha and estrogenrelated receptor gamma associate with unfavorable and favorable

- biomarkers, respectively, in human breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62(22): 6510-18.
28. Lannigan DA, Notides AC. Estrogen receptor selectively binds the "coding strand" of an estrogen responsive element. *Proc Natl Acad Sci*. 1989, 86:863-67.
 29. Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest*. 2006, 116:561-70.
 30. Kuntz MA, Shapiro DJ. Dimerizing the Estrogen receptor DNA binding domain enhances binding to estrogen response elements. *J Biol Chem*. 1997, 272: 27949-956.
 31. Ariazi EA, Clark GM, Mertz JE. Estrogen-related receptor alpha and estrogenrelated receptor gamma associate with unfavorable and favorable biomarkers, respectively, in human breast cancer. *Cancer Res* 2002; 62(22): 6510-6518.
 32. Legler J, Zeinstra LM, Schuitemaker F, Lanser PH, Bogerd J, Brouwer A. Comparison of in vivo and in vitro reporter gene assays for short-term screening of estrogenic activity. *Environ Sci Technol* 2002; 36(20): 4410-15.
 33. Hawkins MB, Thornton JW, Crews D, Skipper JK, Dotte A, Thomas P. Identification of a third distinct estrogen receptor and reclassification of estrogen receptors in teleosts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97(20): 10751-756.
 34. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359(9322): 2018-26.

35. Pettersson K, Grandien K, Kuiper GG, Gustafsson JA. Mouse estrogen receptor beta forms estrogen response element-binding heterodimers with estrogen receptor alpha. *Mol Endocrinol* 1997; 11(10): 1486-96.
36. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE, Bonn T, Thorsell AG, Engstrom O. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *Embo J* 1999; 18(17): 4608-18.
37. Benson JR, Pitsinis V. Update on clinical role of tamoxifen. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(1): 13-23.
38. Mourits MJ, Ten Hoor KA, Van der Zee AG, Willemsse PH, De Vries EG, Hollema H. The effects of tamoxifen on proliferation and steroid receptor expression in postmenopausal endometrium. *J Clin Pathol* 2002; 55(7): 514-19.
39. Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson J. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β . *Endocrinology* 1997; 138: 863.
40. Speroff L, Glass R, Kase N. Hormone biosynthesis, metabolism, and mechanism of action. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins 2007; 7th Edition 49.
41. Osterlund MK, Gustafsson JA, Keller E, Hurd YL. ER β mRNA expression within the human forebrain: distinct distribution pattern to ER α mRNA. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3840.

42. Zhu Y, Bian Z, Karas RH, Bao L, Cox D, Hodgins J, Shaul PW, Thoren P, Smithies O, Gustafsson JA, Mendelsohn ME, Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in ER β . *Science* 2002; 295: 505.
43. Enmark E, Peltö HM, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, Nordenskjöld M, Gustafsson JA. Human ER β gene structure, chromosomal localization and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4258.
44. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Beşinci baskı, 1990, Cilt 3, s. 2659–81.
45. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertil Steril*. 1999;72(3):389-97.
46. Langer RD. Micronized progesterone: a new therapeutic option. *Int J Fertil Womens Med*. 1999 Mar-Apr;44(2):67-73.
47. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update*. 2006;12(2):169-78.
48. Grow DR. Metabolism of endogenous and exogenous reproductive hormones. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29(3):425-36.
49. Conneely OM. Perspective: female steroid hormone action. *Endocrinology*. 2001, 142:2194-199.
50. Kamada M, Yamano S, Irahara M, Aono T. [Estrogen, progesterone-biosynthesis, receptor and action]. *Nippon Rinsho*. 1997 Nov;55(11):2865-70.
51. Hovland AR, Powell RL, Takimoto GS, Tung Lin, Horwitz KB. An N-terminal inhibitory function, IF, suppresses transcription by the A-isoform but not the B-isoform of human progesterone receptors. *J Biol Chem*. 1998, 273: 5455–460.

52. Anderson E. The role of oestrogen and progesterone receptors in human mammary development and tumorigenesis. *Breast Cancer Res.* 2002, 4:197-201.
53. Horwitz KB, Tung L, Takimoto GS. Novel mechanism of antiprogestin action. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 9.
54. Richer JK, Jacobsen BM, Manning NG, Abel MG, Wolf DM, Horwitz KB. Differential gene regulation by the two PR isoforms in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 2002; 277: 5209.
55. Giangrande PH, Kimbrel EA, Edwards DP, McDonnell DP. The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human PR are due to differential cofactor binding. *Molec Cellular Biol* 2000; 20: 3102.
56. McDonnell DP, Goldman ME. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel PRA form-mediated mechanism. *J Biol Chem* 1994; 269: 119-45.
57. McDonnell DP, Shahbaz MS, Vegeto E, O'Malley BW. The human PR α -form functions as a transcriptional modulator of mineralocorticoid receptor transcriptional activity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 48: 425.
58. Conneely OM, Mulac-Jericevic B, DeMayo F, Lydon JP, O'Malley BW. Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 339-55.
59. Mulac-Jericevic B, Lydon JP, DeMayo FJ, Conneely OM. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the PRB isoform. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9744.

60. Cavailles V, Dauvois S, L'Horset F, Lopez G, Hoare S, Kushner PJ, Parker MG. Nuclear factor RIP140 modulates transcriptional activation by the ER. *EMBO J* 1995; 14: 3741.
61. Horwitz KB, Jackson TA, Bain DL, Richer JK, Takimoto GS, Tung I. Nuclear receptor coactivators and corepressors. *Mol Endocrinol* 1996; 10: 1167.
62. Shibata H, Spencer TE, Onate SA, Jenster G, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Role of co-activators and co-repressors in the mechanism of steroid/thyroid receptor action. *Recent Prog Horm Res* 1997; 52: 141.
63. Speroff L, Glass R, Kase N. Hormone biosynthesis, metabolism and mechanism of action. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams and Wilkins 2007; 7th Edition 130.
64. Oriel KA, Schrager S. Abnormal uterine bleeding. *American Family Physician* 1999; 60: 1371-1380.
65. Warner P, Critchley HOD, Lumsden MA, Campbell-Brown M, Douglas A, Murray G Referral for menstrual problems, cross sectional survey of symptoms, reasons for referral, and management. *Br Med J* 2001; 323: 24-8.
66. Beksaç S, Hassa H, Ayhan A; Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji, *Medical Network* 2006; Cilt I; Sf; 575-82.
67. Buttler WJ, Normal ve anormal uterin kanama İn *The Linde's Operative Gynecology*, Dokuzuncu basım 2005: 20: 429-50.
68. Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L, Durukan T, Günalp S, Yaralı H, Yüce K: *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi İkinci Baskı Güneş Kitabevi* , Ankara 2008, 827.

69. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi in: Kumru S, ed Anormal Uterin Kanamalar. Güneş kitabevi İkinci Baskı, 2006 1561-71.
70. Goodman A. Abnormal genital tract bleeding. Clin Cornerstone 3:25-35, 2000.
71. Nicholson WK, Ellison SA, (irason H, Powe NR. Patterns of am hu-la lory care use for gynecologic conditions: a national study. Am J Obstet Gynecol 2001;184:523-30.
72. Higham JM, O'Brein PM, Shaw RW: assessment of menstrual bood lossusing a pictorial chart, Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 734-9.
73. Beksaç S, Hassa H, Ayhan A; Jinekoloji, Üreme Endokrinolojisi, İnfertilite, Jinekolojik Onkoloji, Medical Network 2006; Cilt I; Sf; 575-82.
74. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2008;(1):CD001016.
75. Bryan S, Abnormal vaginal bleeding. Emerg Med (Fremantle).2003;15(3): 215-8.
76. Iain TC. Dysfunctional uterin bleeding. Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology. Baird TD, Barlovv DH, Beischer NA(ed). 1989; 3: 315-17.
77. Fahri DC, Nosanchuk J, Silverbek SG Endometrial adenocarcinoma in woman under 25 years of age. Obstet Gynecol 1986; 68: 48-5.
78. Chambers JT, Chambers SK: Endometrial Sampling When? Where? Why? Whit? What? . Clin Obstet Gynecol. 1993; 35: 29-39.
79. Scoot SM, Managing abnormal bleening in adolescents. Obs Mgt .2000;85-96.
80. Hertweck SP. Dysfunctional uterine bleeding. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. Davis C(ed) 1992; 19: 129-49.

81. Hickey M, Higham J, Fraser IS. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation. Cochrane Review 3: 2001.
82. Field CS. Dysfunctional uterine bleeding. Primary Care 1988; 15: 561-73.
83. Lurain JR: Uterus kanseri in: Berek JS, (ed) Novak Jinekoloji, Onüçüncü Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004 1143,119.
84. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi in: Kumru S, ed Yenen MC, Dede M. Korpus uterinin premalign ve malign hastalıkları, güneş kitabevi, ikinci baskı 2006; 1179-210.
85. Kurman RJ, Kominski PF, Norris HJ, The behavior of endometrial hyperplasia a long term study of 'Untreated ' hyperplasia in 170 patients. Cancers 1985; 56: 403-12.
86. Lenton EA , Landgren B, Sexton L. Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle . Br J Obstet Gynecol 1994; 91:685-87.
87. Kösebay D, Arvas M, Endometrium karsinomu in: Atasü T, Aydınli K, Jinekolojik Onkoloji İkinci Baskı, Logos Yayıncılık, İstanbul, 1999; 346-65.
88. Vuopala S (1977). Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigating endometrial carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand.;70(suppl):22-5.
89. Lyons EA, Gratton D, Harrington C. Transvaginal sonography of normal pelvik anatomi Radiol Clin North America 1992; 663-75.
90. Salem S, The Uterus and Adneksa. İn Rumak CM, Wilson SR, Charboneau WJ eds. Diagnostik Ultrasound second ed ST Louis: Mosby. 1998; 519-73.

91. Wilailak S, Jirapinyo M, Theppisia U. Transvaginal Doppler sonography; is there a role for this modelity in the evaluation of women with, postmenopausal a bleeding? *Maturitaş* 2005; 11-116.
92. Grupta JK, Chlen PF, Void T, Clark TJ, Khan KS; Ultrasonographic endometrial pathologiy in women with, postmenopausal a bleeding : a meta analysis *Acta Obstet Gynecol scand* 2002; 81: 799-816.
93. Fremains MG, Jones AF: Transvaginal ultrasonography. *Radiologic Clinics of America* 1992: 30 955-62.
94. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi in: Haberal A, Gökçü M: *Korpus Uterinin Benign Hastalıkları*, Güneş Kitabevi İkinci Baskı 2006; 835-45.
95. İntial Approach to the Premenoposal woman with abnormal uterin bleeding Uptodate 2010.
96. Zucker PK, Kasdal ES, Feldstein ML. The validity of pap smear parameters ars predictors of endometrial pathology in menoposal women cancers. 1985; 2256-63.
97. Twigs LB, Di Saia PJ, Morrow PC, et al. Grovle jet irrigatör efficacy in diagnosis of endometrial neoplazia *JAMA* 1976 235; 2748.
98. Bocerana AR, et al An Articulated rotating brush for Office endometrial evaluation of climacteric outpatients. *Maturatis* 1994. 67-76.
99. Word B, Gravlee C, Wideman G (1958). The fallacy of simple uterine curettage *Obstet Gynecol*;12:642-48
100. Grimes D (1982). Dilatation and curettage.A reappraisal. *Am reappraisal. Am J Obstet Gynecol*.4; 142:1-6

101. Mac Kenzie I, Bibby J (1978). Critical assessment of dilatation and curettage in 1029 women. *Lancet*. 4;66-568.
102. Vuopala S (). Diagnostic accuracy and clinical applicability of cytological and histological methods for investigating endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977; 70(suppl):2-25
103. Stock R, Kanbour A (1975). Prehysterectomy curettage. *Obstet Gynecol*.;45:537-41.
104. Sardo AD, Sharma M, Taylor A (2004). A new device for 'no touch' biopsy at 'no touch' hysteroscopy: the H pipelle. *Am J Obstet Gynecol*. Jul;191(1):157-8.
105. Hacker NF: Uterin cancer in. Berek JS, Hacker NF, *Practical gynecologic Oncology*, first edition. Williams & Wilkins, Baltimore 1989; 285-326.
106. Fornander T, Cedermar B, Mattson A. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer ; occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989 117.
107. RCOG. The Management of Menorrhagia in Secondary Care. Evidence Based Guidelines 5, 1999.
108. Stoval TG, Photopilas GJ, Poston WM, et al. Pipelle endometrial sampling in patient with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1991; 954.
109. Goldstein SR, Nacthigall M, Syder SR , endometrial assesment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patient with postmenopausal bleeding *AMJ Obstet Gynecol* 1990; 136-149.
110. Bibbo M, Klusken SL, Azizi F, Accuracy of three sampling techniques for diagnosis of endometrial cancer and hyperplasi *J Report Med* 1982; 622-6.

111. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BCJM. The Science behind 25 Years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev.* 2006, 27:170-207.
112. chambers JT, Carcanoio ML, Voynik IM, Schvart PE. Immunohistocheiical evaluatin of östrogen and progesteron reseptör content in 183 patient with endometrial carcinoma. Part 2 corelation between biochemical ve immunohistochemical methods and survival. *Clinic pathol* 1989; 94-295.
113. Walter P, Gren S, Greene G, et all: Cloning of the human estrogen reseptör cDNA. *Proc. Nat. Sci. USA* 1985; 7889.
114. Garcia E, Bouchard P De Brux J, Berdah J, Frydman R, Schaison G, Milgrom E, Use of immunocytochemistry of progesteron and estrogen receptör for endometrial dating *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 80-7.
115. Jones RK, Bulmer JN, Searle RF, Immunohistochemical charactarization of proliferation, oestrogen reseptör and progesteron receptör expression in endometriozis: comprasion of eutopic and ectopic endometrium with normal cycling endometrium *Hum Repord* 1995; 10: 3272-9.
116. Snijders MP, de Goeij AF, Debets-Te Bearts MJ, Rousch MJ, Koudstaal J, Bosman FT, Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesteron receptors in the human uterus throught the menstruel cycle and the after the menopaouse *J Repord Fertil* 1992; 94: 363-71.
117. Witek A, Mazurek U, Paul M, Bierzynska-Macyszyn G, Wilczok T. Quantitative analysis of estrogen receptor mRNA in human endometrium throughout the menstrual cycle using a real-time reverse

- transcriptionpolymerase chain reaction assay. *Folia Histochem Cytobiol* 2001; 39 Suppl 2: 116-8.
118. Utsunomiya H, Suzuki T, Harada N, Ito K, Matsuzaki S, Konno R, et al. Analysis of estrogen receptor alpha and beta in endometrial carcinomas: correlation with ER beta and clinicopathologic findings in 45 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19(4): 335-41.
119. Matsuzaki S, Murakami T, Uehara S, Canis M, Sasano H, Okamura K. Expression of estrogen receptor alpha and beta in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 2001; 75(6): 1198-205.
120. Kauppila A, Kujansu E, Vihko R : cytosol oestrogen and progesterone receptors in endometrial carcinoma of patient treated of surgery radyoterapi and progestin. *Clinical corelation cancer*. 1982; 50:2157.
121. Carcanciu ML, Chambers JT, Voynick IM, Schwartz PE, Immunocytochemical evolutain oestrogen and progesterone receptors 183 patient in endometrial carcinoma part 1 clinical and histolojik corelation am j clin. *Pathol*. 1990; 94: 247.
122. Snijders MP, de Goeij AF, Debets-Te Baerts MJ, Rousch MJ, Koudstaal J, Bosman FT. Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause. *J Reprod Fertil* 1992;94:363-71.
123. Villavicencio A, Bacallao K, Avellaria C, Gabler F, Fuentes A, Vega : androgen and ostrogen receptors and co-regulators levels in endometrioma from with polycytics ovarian sendrom with and without endometrial hyperplasia. 2006; 307-14.

124. Alsbach, G.P.J., Franck, E.R., Poortman, J. & Thijssen, J.H.H. (1983) Subcellular distribution of estradiol and estrone in human endometrium and myometrium during the menstrual cycle. *Contraception* 27, 409-21.
125. Ferenczy, ., Bertrand, G. & Gelfand, M.M. (1979) Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 133, 859-67.
126. Mylonas I, Jeschke U, Makovitzky J, Winkler L, Richter DU, Friese K, Briese V. Immunohistochemical expression of steroid receptors and glycodefin A in isolated proliferative human endometrial glandular cells after stimulation with tamoxifen and phytoestrogens (genistein and daidzein). *Anticancer Res* 2003c;23: 1119–25.
127. Garcia E, Bouchard P, De Brux J, Berdah J, Frydman R, Schaison G, Milgrom E, Perrot-Applanat M. Use of immunocytochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:80–7.
128. Matsuzaki S, Fukaya T, Suzuki T, Murakami T, Sasano H, Yajima A. Oestrogen receptor alpha and beta mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod* 1999; 5:559-64.
129. Rey JM, Pujol P, Dechaud H, Edouard E, Hedon B, Maudelonde T. Expression of oestrogen receptor-beta in endometrium infertile patients *Mol Hum Reprod* 1998; 4:641-7.
130. Lecce G, Meduri G, Ancelin M, Bergeron C, Perrot-Applanat M. Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium throughout the cycle ;

- expression in the glandular, stromal and vascular cells *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1379-86.
131. Mylonas I, Jeschke U, Shabani N, Khun C, Krigel S, Kupka MS, et al. Normal and malignant human endometrium express immunohistochemically estrogen receptors alpha, estrogen receptor beta and progesterone receptor. *Anticancer Res* 2005; 25:1679-86.
 132. Snijders MP, de Goeij AF, Debets-Te Baerts MJ, Rousch MJ, Koudstaal J, Bosman FT. Immunocytochemical analysis of oestrogen receptors and progesterone receptors in the human uterus throughout the menstrual cycle and after the menopause. *J Reprod Fertil* 1992;94:363-71.
 133. Leake RE (1981) Steroid receptors in normal and cancer tissue. In: Stoll BA (ed) *Hormonal management of endocrine related cancer*. Lloyd Luke, London pp 3-12.
 134. Garcia E, Bouchard P, De Brux J, Berdah J, Frydman R, Schaison G, Milgrom E, Perrot-Applanat M. Use of immunocytochemistry of progesterone and estrogen receptors for endometrial dating. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:80-7.
 135. Jones RK, Bulmer JN, Searle RF. Immunohistochemical characterization of proliferation, oestrogen receptor and progesterone receptor expression in endometriosis: comparison of eutopic and ectopic endometrium with normal cycling endometrium. *Hum Reprod* 1995;10:3272-9.
 136. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS. Immunohistochemical analysis of human estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:334-40.

137. Bancroft JD, Stevens A. Theory and practice of histological techniques, 4th ed.. Churchill Livingstone, 1996
138. Bergeron C, Ferenczy A, Shyamala G (1988) Distribution of estrogen receptors in various cell types of normal, hyperplastic and neoplastic human endometrial tissues. *Lab Invest* 59:862-69.
139. Chwalisz K, Brenner RM, Fuhrmann UU, Hess-Stumpp H, Elger W (2000) Antiproliferative effects of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators on endometrium. *Steroids* 65:741-51.
140. Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, Haney AF, Greene GL, McCarty KS (1988) Immunohistochemical analysis of human estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 67:334-40.
141. Levy C, Robel P, Gautray JP, Brux JD, Verma U, Descomps B, Baulieu EE (1980) Estradiol and progesterone receptors in human endometrium: normal and abnormal menstrual cycles and early pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 136:646-51.
142. Padubidri VG, Daftary SN (1999) Disorders of menstruation. In: Shaw's textbook of gynaecology, 12th edn, Churchill Livingstone, New Delhi, pp 214-39.
143. Press MF, Nousek-Goeble NA, King WJ, Herbst AL, Grene GL (1984) Immunohistochemical assessment of estrogen receptor distribution in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Lab Invest* 51: 495-503.

144. Rees MCP, Dunhill MS, Anderson ABM et al (1984) Quantitative uterine histology during menstrual cycle in relation to measured menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynecol* 91:662-6.
145. Spitz IM (2003) Progesterone receptors and progesterone receptor modulators: an overview. *Steroids* 68:981-3.



T.C. CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**OVULATUAR VE ANOVULATUAR ENDOMETRİAL DOKULARDA
GLANDULAR VE STROMAL HÜCRELERİN ÖSTROJEN VE
PROGESTERON RESEPTÖR DAĞILIMININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İlknur GEZGİN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2011