



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ OLUŞTURULAN
RATLARDA LETROZOL, METFORMİN VE
PROGESTERON ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa Taş

KAYSERİ-2012



T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ OLUŞTURULAN
RATLARDA LETROZOL, METFORMİN VE
PROGESTERON ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. İ.Serdar Serin

Dr. Mustafa Taş

**Bu Proje Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından TSU-10-3245 kod nolu proje ile
desteklenmiştir**

KAYSERİ-2012

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlık eğitimim süresince bilgi birikimi, tecrübesi ile desteğini her zaman hissettiğim, çok değerli hocam Prof.Dr. İ.Serdar Serin'e; uzun ve yorucu olan bu süreçte klinik tecrübelerini bizlerle paylaşan tüm değerli hocalarıma, aynı çalışma ortamını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize çok teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman eksik etmeden daima yanımda olan, varlıklarıyla zorlukların üstesinden gelmemde en önemli yardımcım olan sevgili aileme; tezimin hazırlanması esnasında bana gösterdiği sabır ve destekten dolayı sevgili eşime, oğluma sonsuz sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Dr. Mustafa TAŞ

Haziran 2012

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
Tablo Listesi	iv
Şekil Listesi	v
Resim Listesi	vi
Kısaltmalar	vii
Özet	viii
Abstract	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ	3
2.2. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ İLE EN SIK KARISAN PATOLOJİLER.....	11
2.3. SIKLUS BOYUNCA ENDOMETRİUMDA İZLENEN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	11
2.3.1. Menstruel Endometrium	12
2.3.2. Proliferatif Faz.....	13
2.3.3. Sekretuar Faz.....	14
2.3.4. Endometrial Kırılma Fazı.....	17
2.4. KLİNİK GÖRÜNÜM	20
2.5. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLİ HASTAYA YAKLAŞIM	21
2.6. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİDE TEDAVİ.....	23

2.7.METFORMİN	26
2.7.1.Etki mekanizması, Farmakokinetik ve Kullanım Şekli	26
2.7.2.Metforminin yan etkileri	26
2.7.3.Metforminin kullanım alanları	28
2.7.4.Metforminin endometrium üzerine etkileri.....	29
2.8.AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ	29
2.8.1.Kimyasal Yapı ve Farmakokinetik	29
2.8.2.Aromataz İnhibitörlerinin Santral Etki Mekanizması.....	30
2.8.3.Aromataz İnhibitörlerinin Periferik Etki Mekanizması	31
2.8.4.Aromataz İnhibitörlerinin Optimal Dozu.....	31
2.8.5.Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri.....	32
3. YÖNTEM VE GEREÇLER	33
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR.....	46
KABUL ONAY SAYFASI	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Endometrial Hiperplazide Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.....	5
Tablo 2: Endometrial Büyüme Faktörleri ve Fonksiyonları	19
Tablo 3: Tedavi sonuçlarının ve çalışma gruplarının endometrial kalınlık açısından kıyaslanması.....	36
Tablo 4: Tedavi sonuçlarının ve çalışma gruplarının endometrial bez sayısı açısından kıyaslanması.....	37
Tablo 5: Tedavi sonuçlarının ve çalışma gruplarının luminal epitelyal kalınlık açısından kıyaslanması	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Menstrüel siklustaki hormonal ve endometrial değişiklikler	12
Şekil 2: Hiperplaziden karsinoma progresyon modeli	21

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Normal endometrium.....	4
Resim 2: Basit Hiperplazi.....	6
Resim 3: Belirgin glandüler kompleksite gösteren atipisiz kompleks hiperplazi.....	7
Resim 4: Basit atipili hiperplazi.....	8
Resim 5: Kompleks Atipili Hiperplazi.....	9
Resim 6: Menstrüel siklus boyunca endometrial değişiklikleri gösteren mikroskopik fotoğraf; proliferatif faz: düzden hafif halka şeklini almış tubüler bezler , yaygın mitoz olan yalancı çok katlı kolumnar epitelyumle örtülmüş.	14
Resim 7: Erken sekretuar faz: Çaplarındaki hafif artışla birlikte halka şeklindeki bezler, belirgin Subnukleer vakuolleri olan basit kolumnar epitelyumle örtülmüş	16
Resim 8: Geç sekretuar faz: Lümen içindeki salgılarla girintili, dilate hale gelen bezler kısa kolumnar epitelyumle örtülmüş.....	16
Resim 9: Menstrüel Faz: Kanın zemininde sekretuar vakuollü bezler ve yoğun stroması olan parçalanmış endometrium.....	17
Resim 10: Uterin hornlar	34
Resim 11: Bilateral overler	34
Resim 12: Bilateral Ooforektomi ve İnsizyonun Kapatılması.....	34
Resim 13: Endometriumların mikroskopik görünimleri. (a) kontrol grubu, (b) östrodiol grubu, (c) metformin grubu (d) progesteron grubu (e) letrozol grubu.....	38

KISALTMALAR

GnRH	: Gonadotropin releasing hormon
IGF	: İnsulin Like Growth Factor
E2	: Östradiol
IGF-1	: İnsulin Like Growth Factor-1
DM	: Diabetes Mellitus
FSH	: Follikül Stimüle Hormon
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör -1
PCOS	: Polikistik over sendromu
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
LH	: Lüteinizan hormon
TIMP	:Doku matriks metelloproteinaz inhibitörü
USG	: Ultrasonografi
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
TG	: Trigliserid
Aİ	: Aromataz inhibitörleri

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı endometrial hiperplazi oluşturulan ooforektomize ratlarda medroksiprogesteron asetat, metformin ve letrozolün endometrium üzerindeki etkinlerini karşılaştırmaktır.

Yöntem ve Gereçler: 40 ooforektomize Wistar Albino rat çalışma planına göre bu 5 gruba ayrıldı; 1. grup 8 rattan oluşan kontrol grubu, 2. grup 8 rattan oluşan 4 mg/kg 17 β Estradiol hemihydrate başlanan grup, 3. grup 8 rattan oluşan 4 mg/kg 17 β Estradiol hemihydrate ile 0.1 mg/kg letrozol başlanan grup ve 4. grup 8 rattan oluşan 4 mg/kg 17 β Estradiol hemihydrate ile 50 mg/kg metformin başlanan grup 5.grup 8 rattan oluşan 4 mg/kg 17 β Estradiol hemihydrate ile 1mg/gün Medroksiprogesteron başlanan grup oldu. Deneysel olarak ratlarda 17 β Estradiol hemihydrate verilerek hiperplazi oluşturuldu.10 gün tedavi sonrası bütün ratlar öldürülerek histerektomileri yapıldı ve materyaller endometrial kalınlık, endometrial gland sayısı ve luminal epitelyal kalınlık açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Estradiol verilen ratlarda endometrial kalınlık, endometrial gland sayısı ve luminal epitelyal kalınlık metformin, medroksiprogesteron asetat ve letrozol verilen gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu.($p<0,05$). Metformin, medroksiprogesteron ve letrozol grupları arasında endometrial kalınlık, endometrial gland sayısı ve luminal epitelyal kalınlık açısından anlamlı bir fark yoktu. ($p>0,05$)

Sonuç: Metformin ve letrozolün endometrial hiperplazi üzerine progesteron kadar etki ederek endometrial hiperplaziyi geriletği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Letrozol, metformin, endometrial hiperplazi, endometrial kalınlık

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to comparatively analysis the effects of medroxyprogeseterone acetate, metformine and letrozole in oophorectomised rat endometrium with regard to endometrial hyperplasia.

Material and Methods: Forty oophorectomized Wistar-Albino rat assigned to receive saline, 17 β Estradiol hemihydrate (4 mg/kg), 17 β Estradiol hemihydrate (4 mg/kg) and letrozol (0.1 mg/kg), 17 β Estradiol hemihydrate (4 mg/kg) and metformin (50 mg/kg), 17 β Estradiol hemihydrate (4 mg/kg) and Medroxyprogesteron acetate (1mg/day) for 10 days. Histological markers of uterotrophy, including luminal epithelial cell height, and density of endometrial glands on hysterectomy specimens were quantified for each slide.

Results: Endometrial thickness, the number of endometrial glands and luminal epithelial thickness was to be found significantly increased in the rats given estradiol according to metformin, medroxyprogesterone acetate, and letrozole groups.($p < 0,05$). There was no significant difference in luminal epithelial thickness, endometrial thickness and the number of endometrial glands between metformin, medroxyprogesterone, and letrozole groups. ($p > 0,05$)

Conclusion: Metformin and letrozole, seems to have antiproliferative effect on the endometrial hyperlasia like progesterone.

Key Words: Letrozole, metformine, endometrial hyperplasia, endometrial thickness

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial hiperplazi normal proliferatif endometriuma kıyasla artmış bez ve stroma oranı, düzensiz şekil ve boyutlardaki bez proliferasyonu olarak tanımlanır. Endometrial hiperplazi tanısı alan hastaların en sık nedeni karşılanmamış östrojene maruz kalmasıdır. Karşılanmamış östrojene maruz kalmanın en sık nedeni ise anovulasyondur (1). Noninvaziv endometrial proliferasyon olan endometrial hiperplazilerin tanımlarından tedavilerine kadar tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Kesin tanı ancak tanısal küretaj ile konulmakta olup erken tanı koyduracak güvenilir bir tarama yöntemi bulunmamaktadır (2). Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO)'nm organizasyonu altında oluşturduğu endometriyal hiperplazi sınıflaması Basit hiperplazi ve Kompleks hiperplazi ve bunlar da kendi içinde atipili ve atipisiz olarak ayrılmaktadır (3).

Endometrial hiperplazilerin etyolojisinde endometriumun aşırı veya karşılanmamış estrogen ile uyarılması sorumlu tutulmaktadır (4-6). Endometrial hiperplazilerin klinik önemi endometrium kanseri ile olan ilişkilerinden ileri gelmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle menopoz sonrasında ve atipik hiperplazilerde endometrium kanseri gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (7-9). Buna karşılık basit endometrial hiperplazilerde malignite riskinin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (8,9). Endometrial hiperplazilerin yönetiminde ise medikal tedaviden cerrahi tedaviye kadar gidebilen geniş bir yaklaşım yelpazesi mevcuttur (9).

Endometrial hiperplazilerin standart medikal tedavisinde progesteronlar (medroksiprogesteron asetat, megestrol asetat, mikronize progesteron oral veya vajinal), oral kontraseptifler, levonorgesterel içeren IU sistem, danazol, GnRH analogları kullanılmaktadır. Cerrahi tedavisinde ise dilatasyon küretaj(D&C), endometrial ablasyon veya rezeksiyon ve histerektomi uygulanmaktadır.

Metformin insulin duyarlılığını arttıran sıklıkla kullanılan antidiyabetik bir ajandır (10). PCOS'un yol açtığı, anovulasyon, infertilite, hiperandrojenizm gibi sorunlarda, insulin rezistansının oynadığı temel rolün gösterilmesiyle birlikte, özellikle metformin gibi insulin duyarlaştırıcı ilaçlar, klinik pratikte PCOS tedavisi için geniş kullanım alanı bulmuştur (11). Ayrıca metforminin PCOS'lu hastalarda antiinflamatuvar etkisinin de olduğu gösterilmiştir (12-14). Ek olarak son yapılan bir çalışmada ratlarda, metformin ile endometrial hiperplazinin gerilediği gösterilmiştir (15).

Bir aromataz inhibitörü olan letrozole postmenopozal meme kanserli kadınlarda kullanılmaktadır. Androjenlerin östrojene dönüşümünü inhibe eden aromataz inhibitörleri, son dönemlerde ovulasyon indüksiyonu için sıkça kullanılmakta olup, östrojen yapımını inhibe ederek endojen gonadotropin yapımını arttırmaktadırlar (16).Ayrıca, tamoksifenle kıyaslandığında letrozol tedavisi, incelmış endometriyumla anlamlı ilişkili bulunmuştur. Bundan dolayı postmenopozal meme kanserli hastalarda endometriyal takip ve gereksiz girişimleri önlemek için aromataz inhibitör terapisi diğer tedavilere göre daha faydalı olabileceği gösterilmiştir (17).

Etik problemler yüzünden endometrial hiperplazi etiyolojisi ve tedavi yöntemlerinin araştırılması için insan yerine tavşan ve rat modelleri kullanılmaktadır. Tavşan ve ratlarda değişik modeller ortaya konmuştur (15).

Biz, çalışmamızda rat modelinde metforminin ve letrozolün endometrial hiperplazi üzerine etkisini gold standart olan progesteron ile karşılaştırarak araştırmaya çalıştık.

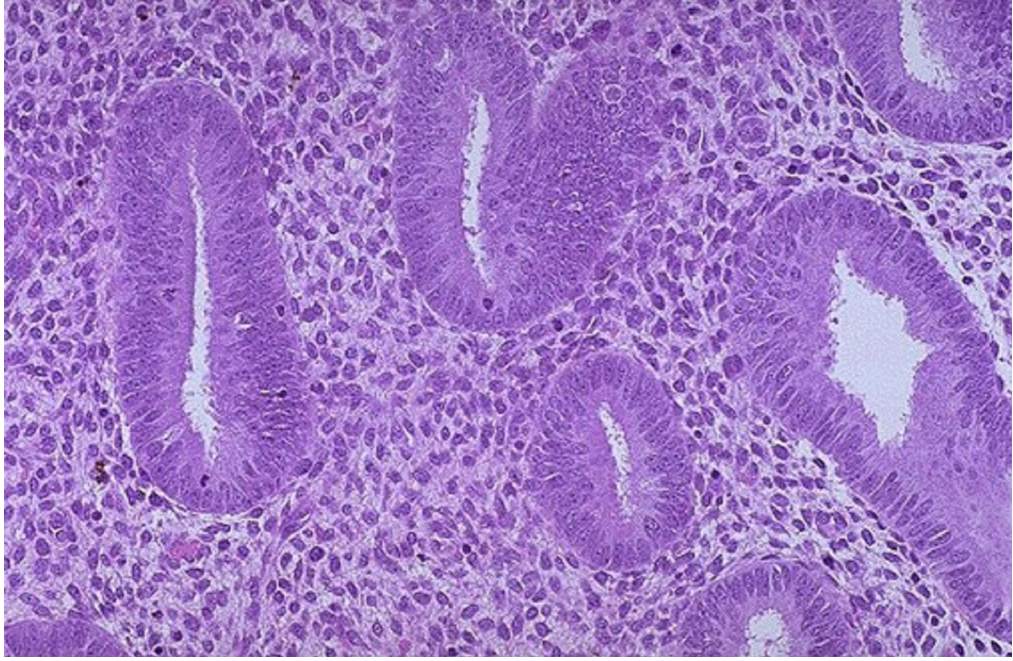
2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Endometrial hiperplaziler; progestagenlerle karşılanmamış östrojenik uyarıya bağlı olarak endometrial gland ve stromada oluşan morfolojik ve biyolojik değişikliklerdir. Bu lezyonlardan bazıları spontan olarak veya medikal tedaviyle normale döner, bir kısmı hiperplazi olarak kalır ve çok az bir kısmı ise endometrial adenokarsinoma dönüşür, hatta son yıllarda yapılan çalışmalar basit atipisiz endometrial hiperplazilerin premalign potansiyelinin olmadığını öne sürülmektedir.

Gerçekte endometrial hiperplazi invazif hastalığın bilinen tek doğrudan öncüsüdür. Hiperplazi tanısı koymak için gerekli ana kriter, düzensiz çoğalan glandların sayı ve büyüklüğündeki artış nedeniyle endometriumdaki kalınlaşmadır. Kalınlaşmanın yokluğunda, lezyonlar en iyi düzensiz proliferatif endometrium ya da fokal glandüler toplanma olarak tanımlanmaktadır.

Endometrial hiperplazi anormal proliferasyonun heterojen bir grubunu oluşturur. Anormal proliferasyon normal proliferatif faza kıyasla glandüler yapıda değişikliklerle belirlenir. Bu anormal yapısal parametreye nükleer atipi de eklenebilir. Bu durum değişik etkilere bağlı olabilirken, östrojenik etki en önemli sebeptir. Östrojen etkisine endometrium cevabı kompleks olup yapısal, nukleer ve sitoplazmik değişikliklerin kombinasyonu şeklinde yansır.



Resim 1: Normal endometrium

Endometrial hiperplazi, normal proliferatif endometriuma kıyasla artmış bez ve stroma oranı, düzensiz şekil ve boyutlardaki bez proliferasyonu olarak tanımlanır. Bu olay yaygındır fakat bütün endometriumu tutması gerekmez. Bu lezyonların bir kısmı spontan veya medikal tedavi ile normale döner, bir kısım hastada hiperplazi persiste eder, az bir kısım hastada ise endometrial adenokarsinoma ilerler. Endometrial hiperplazi tanısı ancak patolojik inceleme ile konur. Bu olay endometrial kaviteyi yaygın olarak tutabilir veya bir yada daha fazla odakta lokalize olarak bulunabilir.

Endometrial hiperplazi her yaşta görülebilir bazen anovulatuvar persiste östrojene maruz kalıp düzenli progesteron üretimi olmayan onlu yaşlardaki hastalarda da izlenebilir. En yaygın sebep anovulatuvar sikluslarla karşılaşma, yoğun eksojen östrojen uygulanması veya endojen kaynaklı dengelenmemiş östrojenle karşılaşmadır. Aynı zamanda Granüloza hücreli tm, tekoma, Adrenal kortikal hiperplazi, obezite ve eksojen östrojen kullanımı endometrial hiperplaziye neden olmaktadır. Endometrial hiperplazi tanısı alan hastaların en sık nedeni karşılanmamış östrojene maruz kalmasıdır. Karşılanmamış östrojene maruz kalmanın en sık nedeni ise anovulasyondur(18). Cullen endometriumun hiperplastik lezyonlarının endometrium karsinomu için öncül olduğunu bildiren bir makale yayımladı (19).

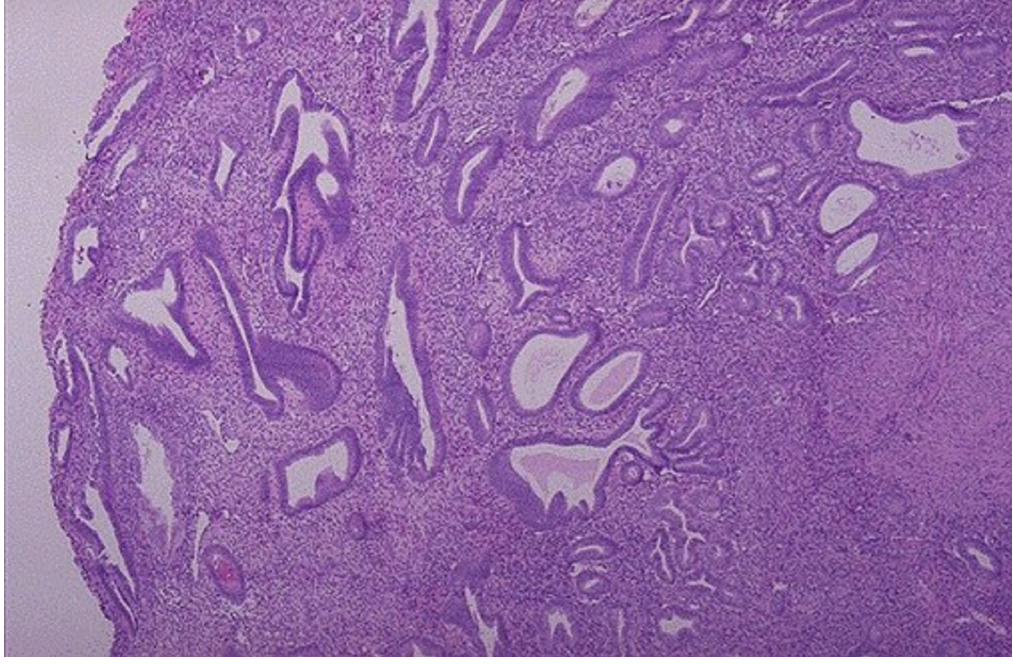
Yapısal olarak hiperplaziler basit ya da komplekstirler; major ayırıcı özellikler glanduler elemanların kompleksliği ve kalabalıklaşmasıdır. Uluslar arası Jinekolojik Patologlar Topluluğunun onayladığı en son klasifikasyon şeması lezyonların doğal gidişini yansıtan uzun süreli çalışmaların yanı sıra, sitolojik ve yapısal özelliklere dayandırılmıştır.(Tablo 1)(20).

Tablo 1: Endometrial Hiperplazide Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması

Endometrial Hiperplazide Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması	
Hiperplazi Tipleri	Kansere İlerleme (%)
Basit hiperplazi	1
Kompleks hiperplazi	3
Basit atipik hiperplazi	8
Kompleks atipik hiperplazi	29

1-Basit hiperplazi :

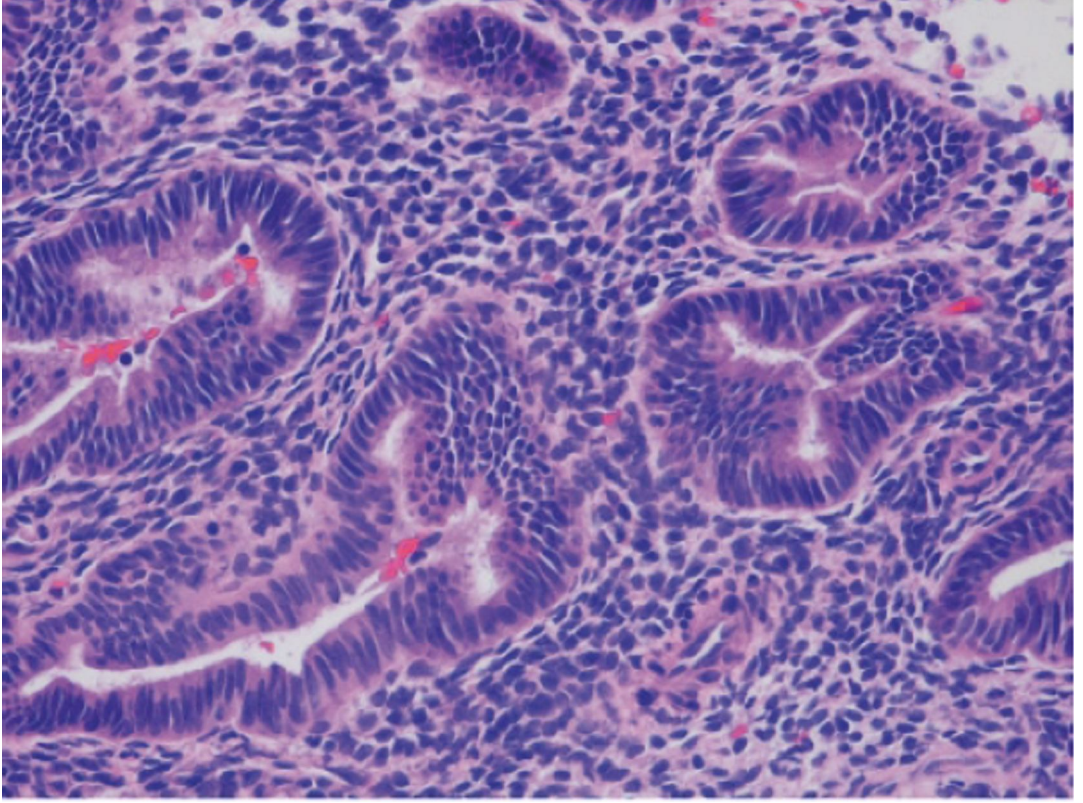
Selluler atipi olmaksızın sayıları artmış ve sırt sırta vermiş glandlar izlenir En sık rastlanan hiperplazi tipidir. Genişlemiş yuvarlak yada hafif düzensiz şekillerdeki kistik bezler glandüler kalabalıklaşma olmaksızın artmış bez stroma oranı ile karakterizedir. Burada glandlarda sırt sırta dizilme ve atipizm yoktur.(21,22)



Resim 2: Basit Hiperplazi

2-Kompleks Hiperplazi:

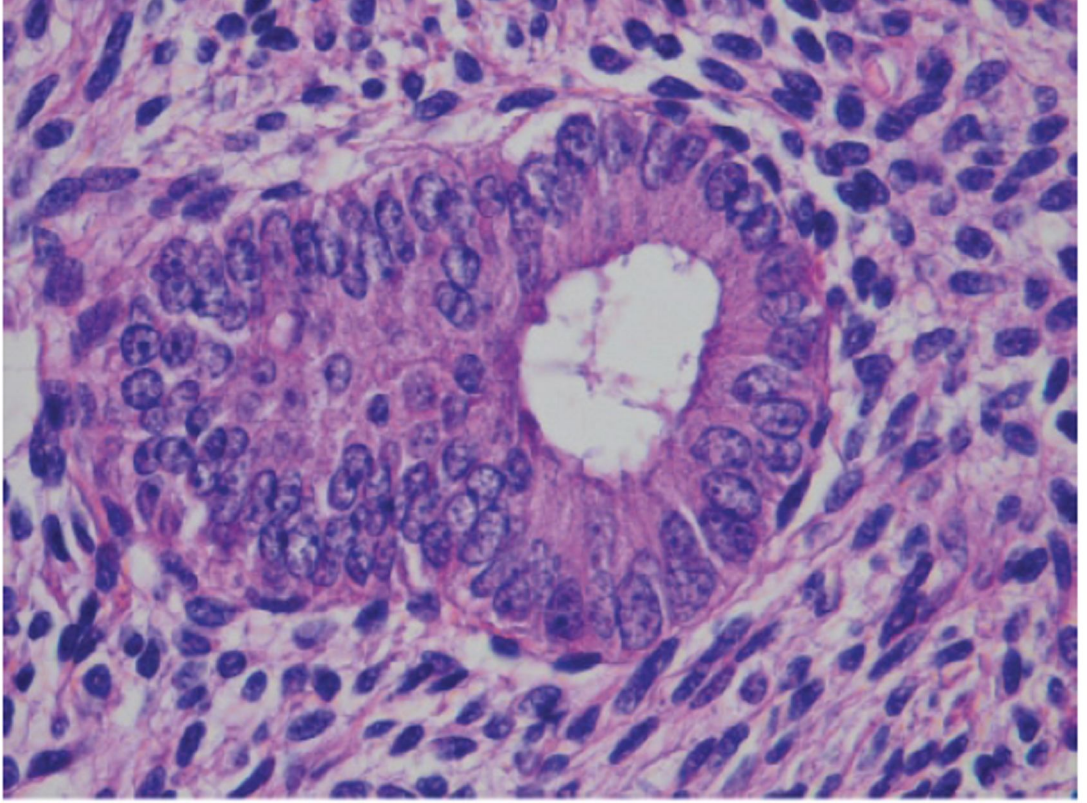
Sellüler atipi olmaksızın, sırt sırta vermiş kalabalıklaşmış, irregüler konturlu, belirgin yapısal kompleksite gösteren glandların izlenmesi ile tanınır. Glandüler yapı sayısı artmış ve yapısal komplekslik (tomurcuklanma ve katlanma) gösterir. Glandlar sırt sırta binmiştir. Döşeyici epitelyum hiperplastiktir ve lümeni çevreleyen epitelyumda sıklıkla stratifikasyona rastlanır. Stroma rölatif olarak daralmıştır (21)



Resim 3: Belirgin glandüler kompleksite gösteren atipisiz kompleks hiperplazi

3-Basit atipili hiperplazi:

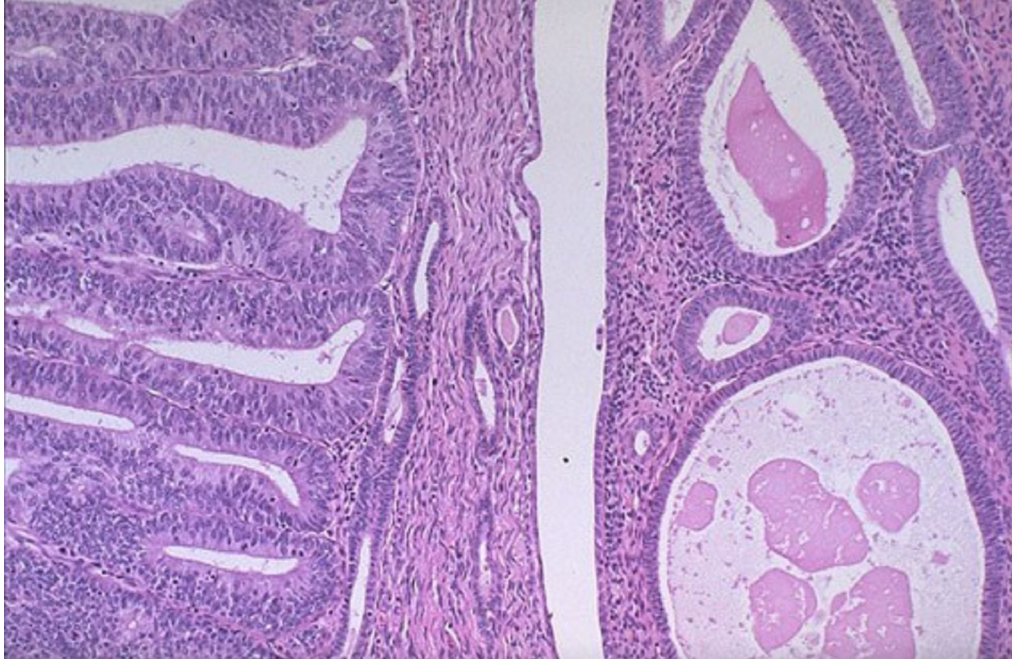
Glandüler değişiklikler basit endometrial hiperplazideki gibidir, ancak sitolojik atipi eşlik eder.



Resim 4: Basit atipili hiperplazi

4-Kompleks atipili hiperplazi:

Glandüler değişiklikler kompleks endometrial hiperplazideki gibidir, ancak sitolojik atipi mevcuttur. Bezlerin kompleks yapısına ve kalabalık görünümüne ek olarak tanı koydurucu sellüler atipik özellik; sitomegali, polarite kaybı, hiperkromazi, nükleolus belirginliği ve nüve stoplazma oranı değişiklikleridir.(21,22)



Resim 5: Kompleks Atipili Hiperplazi

Mutter tarafından yayımlanan bir araştırmada nukleer atipinin malign potansiyel ayrımında temel belirleyici olduğu söylenmiştir. Atipili olgularda glandüler epitelyal hücrelerin nükleusları normalden büyük, yuvarlak olup nukleuslarda polarite kaybı izlenir.

Klinikte endometrial hiperplazi tipik olarak anormal kanamaya yol acar. Hiperplazi, karşılanmamış östrojen stimülasyonu sonucudur. Hiperplazi gross olarak fark edilemez.

Bununla birlikte histerektomi olgularında genellikle kadifemsi, yumru şekilli, mat bir yüzey ve sınırları belirsiz süngerimsi bir doku olarak gözlenir. Diffüz kalınlaşma tipiktir. Fakat polibi andıran fokal aşırı gelişme olabilir. Mikroskopik olarak artmış bez ve stroma oranı ile birlikte anormal yapısal gelişim kalıbı ile karakterizedir. Bezler değişik şekil ve büyüklüktedir.

Yapısal anomali derecesinin artması sonucunda bezlerde kompleks ve irreguler dallanmayla birlikte sınırlar düzensizlenmeye başlar. En önemli prognostik kriter nukleer atipidir. Atipiden yoksun hücreler oval, bazalde yerleşmiş , düzgün konturlu nukleusa sahiptir. Aksine atipi ile birlikte hücreler çok sıralı görünüme bürünürler ve polarite kaybı, artmış nukleus sitoplazma oranı dikkati çeker.

Atipi tek tük hücrelerin aksine dikkatli bir araştırmaya gerek kalmadan fark ediliyorsa o zaman atipik hiperplaziden bahsedilir. Basit atipi göstermeyen hiperplazide kistik genişlemiş bezler aşırı gelişmiş stroma ile çevrilidir. Stroma proliferatif endometriuma kıyasla sıkıca bir araya gelmiş büyük nükleuslu ve sitoplazması seçilemeyen lapa lapa hücrelerden oluşur.

Endometrial hiperplazilerin premalign potansiyeli olduğuna genellikle inanılmaktadır. 1980 yılına kadar endometrial karsinomanın hiperplastik bölgelerden kaynaklandığına veya hiperplazilerin çoğunluğunun prekanseröz potansiyeli olduğuna inanılırdı. Zamanla bu süreklilik konsepti değişerek sitolojik atipi varlığında bu lezyonların servikal intraepitelyal neoplaziler gibi davranış gösterdiği şeklinde değişikliğe uğradı. Atipik formların, atipik olmayanlara göre daha fazla malignite potansiyeli taşıdığı, ancak bunun oranının tam olarak bilinemeyeceği görüşü ağırlık kazandı. Endometrial hiperplazilerin kansere progresyon oranını tam olarak ortaya koymak için yapılacak prospektif çalışmalar, olguların çoğunluğuna histerektomi yapılması nedeni ile az sayıda ve sınırlı vakada yapılabilmektedir(22).

Kurman ve ark. (8) tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi olan ve ortalama 13.4 yıl takip edilen 170 hastanın endometrial küretaj sonuçları üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmanın bulgularına göre kansere ilerleme riski basit hiperplazili hastalarda % 1, kompleks hiperplazili hastalarda % 3, atipik basit hiperplazili hastalarda % 8, atipik kompleks hiperplazili hastalarda % 29 olarak tespit edilmiştir. Hiperplazilerin çoğunun değişmeden kaldığı (% 74) ya da düzeldiği (% 18) gözlenmiştir (8). Endometrial doku örneklemesinde atipik hiperplazi saptanan hastalarda histerektomi yapılırsa yaklaşık % 25 oranında genellikle iyi diferansiye olmuş endometrium kanserinin eşlik ettiği saptanmıştır(21) Tüm bu çalışmalar endometrial hiperplazilerin prognozunu saptamada en önemli kriterin; atipinin varlığı veya yokluğu olduğunu göstermektedir

Atipik hiperplazilerin gerçek premalign potansiyelini saptamak güçtür. Bazı araştırmacılar prekanseröz lezyonların kansere progresyon oranlarını tahmin etmenin imkansız olduğunu bildirmekle beraber bazıları ise %10 gibi tahmini bir oran bildirmişlerdir. Basit hiperplazilerin kansere regresyon oranları 24 yıllık bir izleme sonunda % 0.4 olarak bildirilmiştir (23). Hiperplazinin kansere dönüşme potansiyelini yaş, altta yatan over hastalığı, endokrinopati, obezite ve ekzojen

hormona maruz kalma etkilemektedir. Genel bir kanı endometrial prekanseröz lezyonlarda malignite potansiyelinin postmenopozal hastalarda, premenopozal olanlara göre belirgin olarak daha fazla olduğu doğrultusundadır (24).

Yapılan genetik çalışmalarda, endometrial kanserin ve atipili kompleks endometrial hiperplazilerin öncül prekürsörleri, monoklonal olarak tanımlanmıştır ve genetik ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Zeillinger ve ark.(25) çalışmaları sonucunda 8.kromozomun kısa kolundaki delesyon sıklıkla endometrial hiperplazi ve kanser örneklerinde görülmüştür ve bu delesyonlar endometrial kanser gelişimi için erken belirteçler olarak önerilmişlerdir .

2.2. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ İLE EN SIK KARISAN PATOLOJİLER;

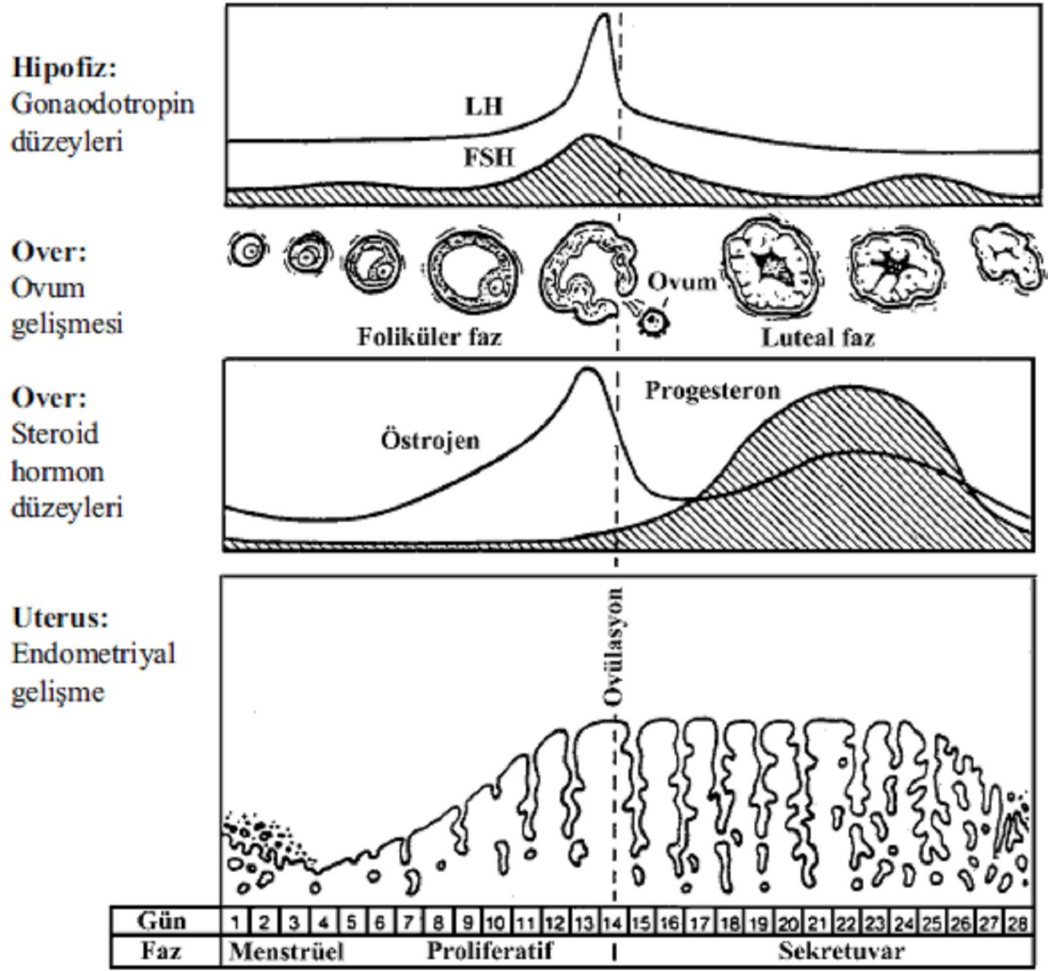
- Endometrial Polip
- Endometril metaplaziler
- Menstruel patern
- Artefaktlardan kaynaklanan görünüm.

Endometrial polipler hiperplastik glandüler patern gösterirler, fakat polip şeklinde olmaları ve kalınlaşmış vasküler bir sap içermeleri ile ayrılırlar . Menstruel paternde stromal kırılma ile birbirlerine yaklaşmış endometrial glandlar izlenir, ancak bu gerçek bir glandüler kalabalıklaşma değildir.

2.3. SIKLUS BOYUNCA ENDOMETRİUMDA İZLENEN FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Ovulatuvar siklus boyunca endometrium glanduler vaskuler ve stromal komponentlerinde değişiklikler izlenir. Görülen değişiklikler 4 grupta toplanılabilir.(Şekil 1)

1. Menstuel Endometrium
2. Proliferatif faz
3. Sekretuar faz
4. Endometrial kırılma fazı



Şekil 1: Menstrüel siklustaki hormonal ve endometrial değişiklikler

Endometrium morfolojik olarak değerlendirildiğinde üst 2/3 tabaka fonksiyonel tabaka , alt 1/3 tabaka ise bazal tabaka olarak isimlendirilir. Fonksiyonel tabaka endometriumu blastokist implantasyonu için hazırlar. Aynı zamanda bu tabaka, proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun izlendiği yerdir. Endometriumun bazal tabakası fonksiyonel tabakanın menstruasyon ile kaybını takiben endometrium rejenerasyonunu sağlar .

2.3.1. Menstruel Endometrium

Bu fazda endometrium nispeten ince ancak dens bir dokudur. Az miktarda reziduel stratum spongiosum ve nonfonksiyonel bazal tabaka fragmanlarından oluşur. Glandların yapısal bütünlüğü bozulur damarlarda ve stromada fragmentasyon, nekroz, lokosit infiltrasyonu ve eritrositlerde intertisyel diapedez izlenir.

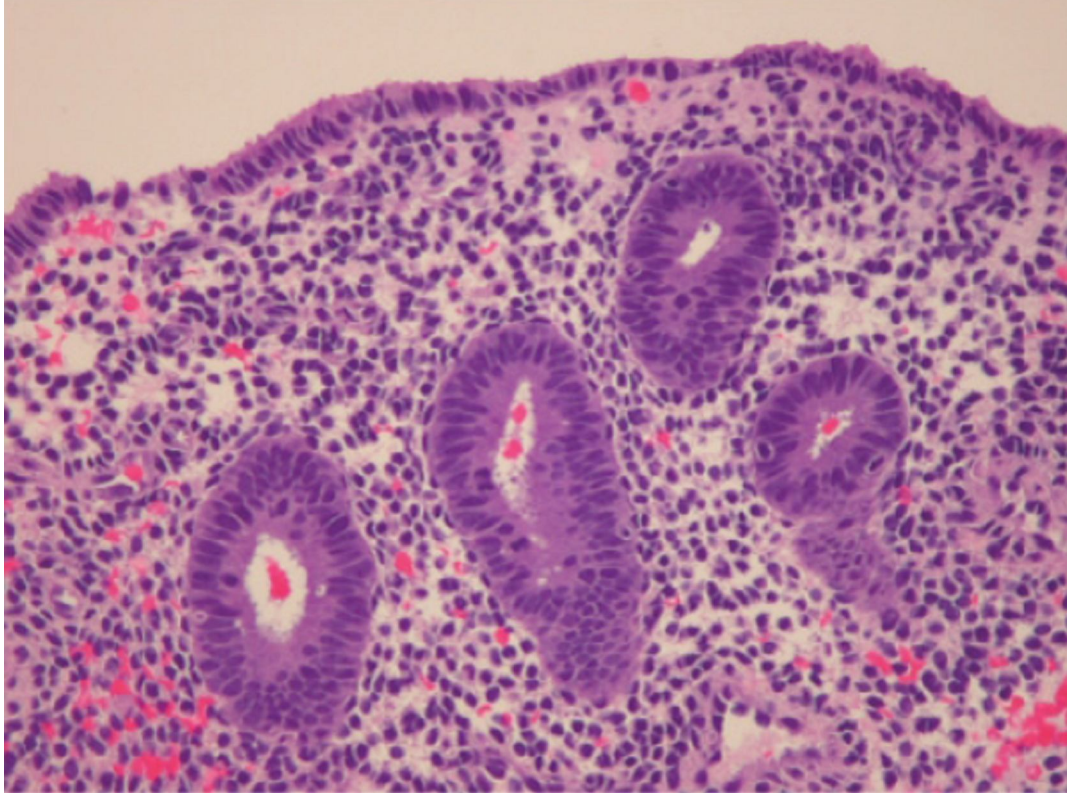
Endometriumdaki bu dökölmenin ardından hızlı bir şekilde tamir başlar. Siklusun 4.gününde kavitenin $\frac{3}{4}$ ü yeni endometrium ile kaplanmıştır. 5-6 . günde kavite reepitelize olur ve stromal değişiklikler başlar

Ultrasonografide, endometriumun iç tabakaları, menstruasyon sırasında en belirgin hale gelen santral yerleşimli lineer bir ekojenite şeklinde görülürler. Bu ekojenite ara yüzeyi muhtemelen myometrium kompakt ve nispeten hipovasküler iç tabakasına tekabül eden hipoekojen bir bant çevreler. (26)

2.3.2.Proliferatif Faz

Proliferatif faz ovaryen follikulun büyümesi , salgıladığı östrojen miktarını arttırması ile ilişkilidir. Östrojen etkisi ile endometrium gelişmesi ve rekonstruksiyon başarılıdır. Estrojene glandların verdiği cevap dikkate değerdir. Başlangıçta glandlar dar ve tubuler olup basık kolumnar epitel ile çevrilidir, daha sonra mitoz belirginleşir ve psodostratifikasyon izlenir. Sonuçta glandlar genişler. 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. Proliferasyon süresinde endometrium iki duvar kalınlığı yaklaşık 0,5 mm. den 3,5-5mm. yüksekliğine ulaşır. Endometrium bu fazda hipoekojen olarak görülür. Fonksiyonel tabaka proliferasyon gösteren temel tabakadır.Endometrial gelişiminin östrojen dominant fazının en önemli özelliği mikrovilluslu ve silialı hücrelerin sayısında artmadır. Siliojenesis siklusun 7-8. günlerinde başlar. Östrojen etkisiyle izlenen bu endometrium cevabı hiperöstrojenizme bağlı hiperplastik endometriumlarda olması gerekenden daha ileridir.



Resim 6: Menstrüel siklus boyunca endometrial değişiklikleri gösteren mikroskopik fotoğraf; proliferatif faz: düzden hafif halka şeklini almış tubüler bezler, yaygın mitoz olan yalancı çok katlı kolumnar epitelyumle örtülmüş.

2.3.3. Sekretuar Faz

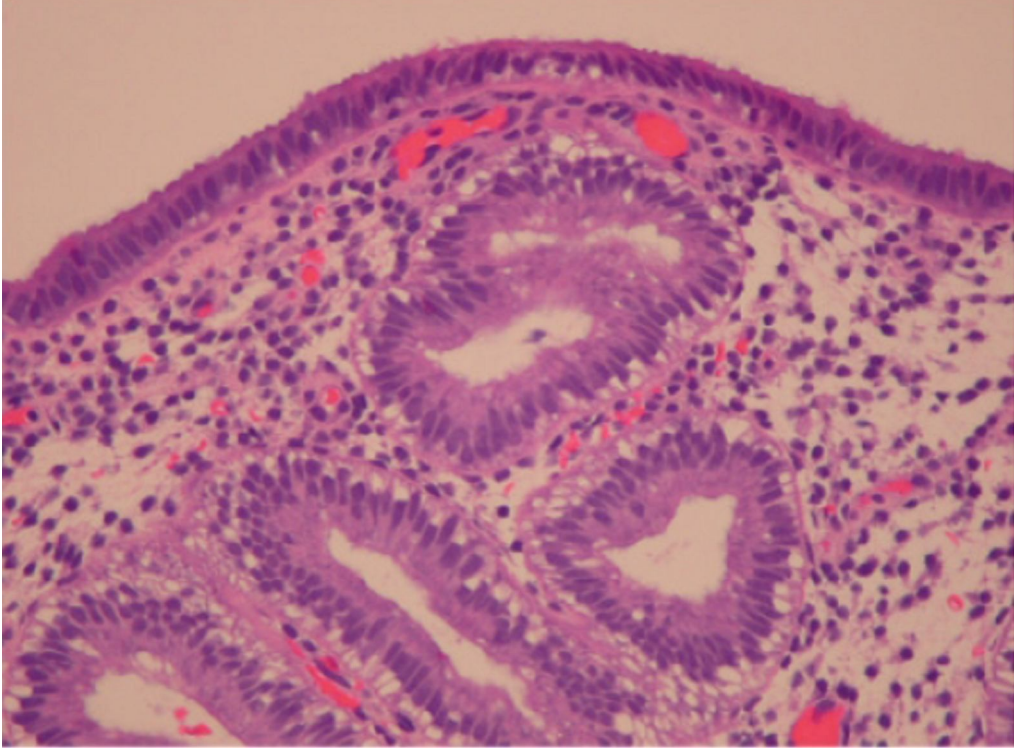
Ovulasyon sonrasında endometrium östrojen ve progesteron karşısında kombine bir cevap geliştirir. Östrojene maruz kalmaya devam etmesiyle birlikte endometriumun preovulatuvar iki duvarda 5-6 mm.olarak ölçülen kalınlığı 7-12 mm ye yükselir (27). Endometiumun en sıklıkla proliferatif fazda görülen hipoekojen yapısı, bu dönemde genişleyen glandlar ve stromanın özel düzeneği ile alakalıdır.

Sekretuar fazda mevcut olan stromal ödem büyük bir olasılıkla glanduler ve stromal elemanlar arasındaki ara yüzeylerin sayısını arttırarak endometriumun siklusun bu dönemdeki ekojenik yapısına katkıda bulunur. Siklusun periovulatuvar ve sekresyon dönemlerinde küçük bir miktar intraluminal sıvı izlenebilir (28). İlaveten endometriumun iç tabakası ödemli olabilir ve bu durum çok tabakalı bir görünüme veya halo konfigürasyonuna yol açabilir (29).

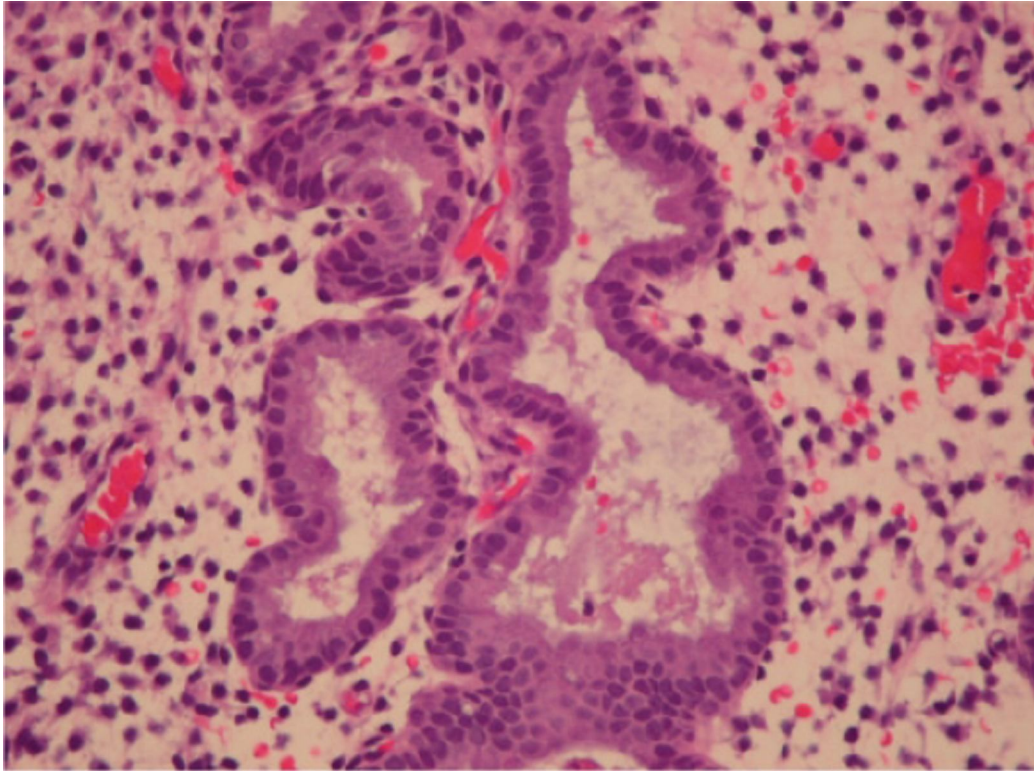
Epitel proliferasyonu ovulasyon sonrasındaki 3. günde sona erer (30). Bu sınırlanma veya inhibisyonun progesteron tarafından yapıldığına inanılmaktadır.

Östradiolu östron sulfata dönüştüren sülfotransferaz ve 17 beta hidroksteroid dehidrogenazın progesteron stimülasyonu ve progesteron ile ilişkili östrojen reseptör ekspresyonunun sebep olduğu DNA sentezinde ve mitoz sayısında azalma bu inhibisyon ile ilişkilidir. Östrojen kendisinin attırdığı büyümeye aracılık eden çok sayıda onkogeni stimüle eder. Progesteron bu etkiyi onkogen mRNA nin östrojen aracılıklı transkripsiyonunu baskılayarak antagonize eder (31).

Sekresyon fazının ilerlemesi ile glandlar düzensiz kenarlı bir hal alır ve spiral arterioller kırılmaya başlar. Intraglanduler sekretuar olaylar vakuole ilerler ve postovulatuvar 7. günde iyi bilinen intraluminal lokalizasyonda izlenirler. Bunların sonucunda gland lumeni kıvrıntılı genişlemiş hücre yüzeyi düzensizleşmiştir. Stroma gittikçe ödemli bir hal alır, spiral arterioller belirginleşmiş ve halka şeklini almışlardır. Siklusun 17. 18. günlerinde ovulasyonun ilk işareti olarak glanduler epitel içerisinde intrastoplazmik glikojen vakuolleri izlenir. En üst sekretuar aktivite siklusun ortasındaki gonadotropin atağından 7 gün sonra blastokist implantasyon sürecinde izlenir. Siklusun 21-27. günlerinde endometriumda kayda değer değişiklikler izlenir. Bu periodun başlangıcında ince bir stromanın ayırdığı genişlemiş ve kıvrıntılı hale gelmiş kıvrıntılı glandlar dikkati çeker. Siklusun 21-22. günlerinde predominant morfolojik özellik endometrial stromal, ödemdir. Bu değişiklik endometriumda östrojen ve progesteronun eşlik ettiği prostoglandin artışına sekonderdir. Lokal prostaglandin artışının sonucu kapiller permeabilite artar. Mitoz ilk olarak 22. günde izlenir .22-23. günde kan damarları ile çevrili sitonükleer genişleme artmış sitonükleer aktivite ve bazal membranın oluşması ile predesidual hücreler tanınabilir.



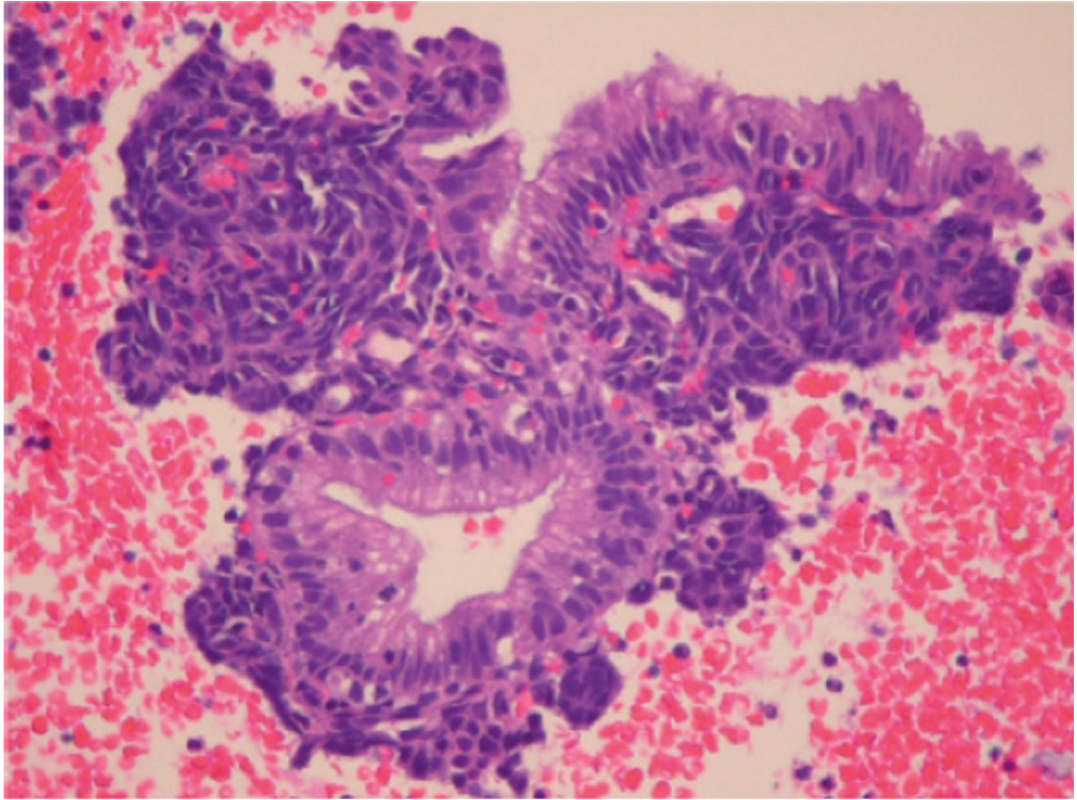
Resim 7: Erken sekretuar faz: Çaplarındaki hafif artışla birlikte halka şeklindeki bezler, belirgin Subnukleer vakuolleri olan basit kolumnar epitelyumle örtülmüş



Resim 8:Geç sekretuar faz: Lümen içindeki salgılarla girintili, dilate hale gelen bezler kısa kolumnar epitelyumle örtülmüş.

2.3.4. Endometrial Kırılma Fazı

Menstruasyondan 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 menstruasyon ortaya çıkar. Vazokonstriksiyon ile spiral arterlere ulaşan kan akımının azalması ile venöz dönüş engellenir ve bunu vazokonstriksiyon takip eder. Menstruasyondan 24 saat önce iskemi ve staz belirgenleşir ve kapiller duvara doğru lokosit göçü olur. Arterial vazomotor değişiklikler suresince intertisyel alana eritrosit göçü gözlenir. Bazal endometrium menstruasyon boyunca dökülmeden kalır ve endometrium tekrardan buradan yenilenir. Endometrium menstrual sıvıdaki litik enzimlerden glandüler ve stromal hücrelerin ürettiği musinoz tabaka sayesinde korunur.



Resim 9: Menstrüel Faz: Kanın zemininde sekretuar vakuollü bezler ve yoğun stroması olan parçalanmış endometrium

Östrojenler ve Progestinlerin Uterin Etkileri

Endometriumda, östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu, menstrüel siklus boyunca çok iyi düzenlenir. Steroid reseptör sayısındaki bu düzenleme,

endometrial gelişim ve fonksiyondaki steroid etkisini kontrol etmek için ek mekanizma sağlar.

Östrojen reseptörleri, epitelyum, stroma ve myometrium hücrelerinin nukleuslarında eksprese edilir ve proliferatif fazda en yüksek konsantrasyonda görülür. Ancak, luteal faz sırasında yükselen progesteron düzeyleri östrojen reseptör ekspresyonunu azaltır.(32) Endometrium progesteron reseptör düzeyleri, artan östrojen düzeyine yanıt olarak siklusun ortasında pik yapar. Ekspresyon stromal kompartmanda midluteal faza kadar güçlü olsa da, endometriumda progesteron reseptör ekspresyonu neredeyse yoktur.(32,33)

Uterin epitelyumun çoğalması ve farklılaşması östrojen, progesteron ve çeşitli büyüme faktörlerinin kontrolü altındadır. Endometrial gelişim için östrojenlerin önemi, karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda gösterilen endometrial hiperplazideki artışla vurgulanmıştır. Östrojen etkisini doğrudan östrojen reseptörleriyle etkileştirerek ve IGF-I, TGF- α ve epidermal büyüme faktörü (EGF) gibi çeşitli büyüme faktörlerini indükleyerek oluşturur.(34, 35) Progesteronun endometrial büyümeye etkisi endometrial tabakaya göre değişir. Progesteron fonksiyonel tabakanın proliferatiften sekretuar paterne dönüşümü için oldukça önemlidir. Ayrıca, progesteronun bazal tabakadaki hücre çoğalmasını artırdığı da görülmektedir.

Büyüme Faktörleri ve Hücre adezyon Molekülleri

Endometriumda çok sayıda büyüme faktörü ve ilişkili reseptör saptanmıştır.(Tablo 2) Bu faktörlerin her birinin ekspresyon paterni vardır ve bu karmaşıklık, endometrium fonksiyonu için hangi faktörlerin çok önemli olduğunun saptanmasını güçleştirmiştir (36,37). Büyüme faktörlerine ek olarak, endometriumda bulunan hücre adezyon moleküllerinin de endometrium fonksiyonunda önemli bir rolü vardır. Bu moleküller 4 sınıfa ayrılır: İntegrinler, kadherinler, selektinler, ve immunglobulin süper ailesinin üyeleri. Herbiri endometrial rejenerasyonu ve embriyo implantasyonunu etkiler.(38)

Tablo 2: Endometrial Büyüme Faktörleri ve Fonksiyonları

Büyüme Faktörleri	Önerilen Fonksiyonu	Üretildiği Yer
Transforming Growth Faktör- β (TGF- β) ailesi	TIMP'ler ve PAI-1'i düzenleyerek ekstrasellüler matriksin oluşumunu düzenler.	Epitelyum ve stroma hücreleri
Epidermal Büyüme Faktörü(EGF)	Stromal hücrelerin farklılaşmasını uyarır, integrinlerin endometrial hücrelerdeki ekspresyonunu düzenler.	Stroma ve glandüler hücreler
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörleri (IGF-I, IGF-II)	Endometriumda mitoz ve farklılaşmayı destekler.	Endometrium, over ve trofoblastlar
IGF Bağlayıcı Protein-1	Trofoblast invazyonunu düzenler.	Desidüalize stroma hücreleri
Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü(PDGF)	Anjiogenezi destekler, stroma hücrelerinin çoğalmasını uyarır.	Stroma hücreleri, aktive trombositler
Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü(VEGF)	Anjiogenez ve vasküler permeabiliteyi düzenler.	Glandüler hücreler
Tümör Nekrosis Faktör- β (TNF- β)	Mitojenik, anjiogenik, inflamatuvar ve immunmodülatör etkileri düzenler.	Endometrium, trofoblastlar
Makrofaj Koloni-stimülan faktör	Monosit matürasyonunu uyarır, matür makrofaj hücre fonksiyonunu düzenler.	Endometrium, desidua, plasenta
Lösemi İnhibitör Faktör(LIF)	Blastokist implantasyonunu destekler.	Endometrium, blastokist, plasenta

2.4. KLİNİK GÖRÜNÜM

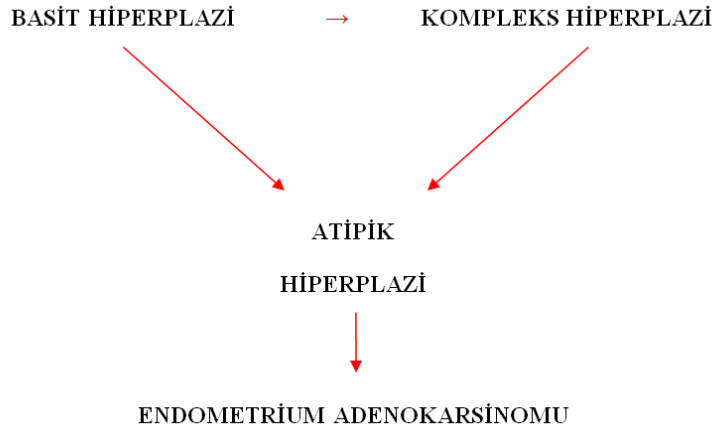
Endometrial hiperplazi menarş sonrası ilk yıllarda ve perimenapozal dönemde anovulatuvar sikluslardaki karşılanmamış östrojene bağlı olarak sık izlenir. Endometrial hiperplazinin temel semptomu genellikle irregular bazan yoğun uterin kanamadır. Endometrial kavite içinde kan ve kan pıhtılarının birikmesine bağlı kramp şeklinde karın ağrısı olabilir. Olguların üçte ikisi postmenapozal kanama ile başvurur (39) .

Endometrial hiperplazi aynı zamanda granüloza hücreli tümör, ovaryen tekoma , polikistik over sendromu, adrenokortikal hiperplazi ve ekzojen ostrojen kullanım ile ilişkili olabilir. Bu grupta tipik hikaye siklik adetlerin kesilmesi, adetlerde atlama olması, adetlerin gecikmesi olabilir. Bu şikayetlerle başvuran hastada vajinal ultrasonografi yapıldığında endometrial kalınlık ile hastalık arasında ilişki olduğu saptanabilir. Postmenapozal kanaması olan hastaların alındığı, büyük çok merkezli bir çalışmada endometrium karsinomlu olguların tümünde, endometrial hiperplazili olguların %95 inde endometrial kalınlık iki duvarda 5mm veya daha kalın ölçülmüştür. Aynı zamanda transvajinal ultrasonografide iki duvar kalınlığı 4mm olan bir endometriumdan kuretaj ile doku alındığında patolojik endometrium bulma riskinin %5,5 olduğu bildirilmiştir. Üst sınır 4 mm olarak alındığında histolojik olarak anormal endometriumu bulma sensitivitesi %96, spesifitesi %68, pozitif prediktif değer %61, negative prediktif değer %97, kesinlik %78 dir. Sınır eğer 5mm olarak alınır ise bu değerler sıra ile %94, %78, %69, ve %84 tur.

Endometrium kanserinde transvajinal USG ile ölçülen iki duvar endometrium kalınlığı ortalama 21mm dir. Karlsson ve ark. nın (40) yaptığı çalışmada da USG de endometrial kalınlığın 5mm den az olduğu hastaların hiç birinde endometrium kanseri izlenmemiştir. Bu çalışmaya alınan hasta sayısı 1168 olup, transvajinal ultrasonografide hastaların 606 tanesinde endometrial kalınlık 5mm ve altında ölçülmüştür. Endometrium iki duvarda 5mm ölçüldüğü ve endometrium kanseri bildiren bir çalışma vardır. Bu çalışmada değerlendirilen 100 hasta içinde bildirilen 2 tanesinde endometrium transvajinal USG ile <5mm olarak değerlendirilmiştir (41).

Ancak neredeyse 2000 hastanın değerlendirildiği Karlsson ve ark. (40) nın çalışmasında ve diğer çalışmalarda endometrium < 5mm olduğu hastalarda endometrium kanseri bildirilmemiş olması endometrium 5mm den ince olduğu hastalarda endometrium kanser riskinin çok düşük olduğunu göstermektedir.

2.5. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLİ HASTAYA YAKLAŞIM



Şekil 2: Hiperplaziden karsinoma progresyon modeli

Endometrial hiperplaziye yaklaşımda en önemli karar hastanın yaşı ve hiperplastik gidişin histolojik özellikleridir. Tanı çoğunlukla anormal uterin kanama ile başvuran hastada yapılan endometrial örneklemede endometrial hiperplazi tespit edilmesi ile konulur. 20. yüzyılın başından beri dilatasyon ve küretaj endometrial örnekleme için en çok kullanılan metod olmuştur. (42)

Endometrial patolojilerin tanısında dilatasyon ve küretaj ile alınan endometrial doku örneklerinin histopatolojik incelemesi halen en önemli tanı yöntemlerinden biridir. Dilatasyon ve küretaj tanıda esas yöntem olarak kabul edilmesine rağmen yöntemin endometrial patolojilerin değerlendirilmesinde yeterli duyarlılığa sahip olduğu söylenemez. Bu yöntemin yanlış negatiflik oranı %2-6 arasında değişmektedir. (42) Bu yöntemi kullanarak endometriumun tamamından örnekleme yapılamaz, yöntem girişimseldir, uterus perforasyonu, enfeksiyon, kanama ve yalancı pasaj oluşturulması gibi komplikasyonlar ile karşılaşılabilir. Güvenilir histopatolojik tanıya

yetmeyecek kadar az endometrial doku temin edilebilen vakalarla karşılaşılabılır, ancak bu bulgu genellikle malignitenin olmadığı yönünde değerlendirilir.

Dilatasyon ve kuretajın endometrium kanseri ve endometrial hiperplazi tanısında %2-6 arasında değişen yalancı negatiflik oran olduğu bilinmektedir. (42) Bu durum pipelle gibi daha az invaziv teknikler içinde geçerlidir.

Stock ve Kambour'un yaptıkları çalışmada 50 hastaya dilatasyon ve kuretaj yapılmış ve hemen ardından histerektomisi yapılan hastaların %60'ında kavitenin yarısından daha az bir bölümünün örneklendiği, %16'sında ise %25'ten daha azının kürete edilebildiği gösterilmiştir.(43) Stovall ve ark.(44) dilatasyon ve kuretaj ile endometrial hiperplazi ve endometrial kanser vakalarının %5.7'sinin atlandığını Novak biopsi kanülünün kullanıldığında ise kadınların %4'ünde endometrial hiperplazi ve endometrial kanserin atlandığını bildirdiler.

Dilatasyon ve kuretajın histeroskopi ile karşılaştırıldığı çalışmada 6 hastaya hem histeroskopi hem de dilatasyon ve kuretaj yapılmıştır. Sonuçta 44 (%83) vakada histeroskopi ile daha fazla bilgi sağlanmış dilatasyon kuretaj 9 (%17) olguda daha doğru sonuç vermiştir (45).

Endometrium pipelle ve benzeri bir çok kuret ile dilatasyon ve kuretaja yakın doğrulukta değerlendirilebilir. Endometrial örnekleme tanı atlanması veya tanı yanlışlığı bakımından dilatasyon ve kuretaja benzerdir. Pipelle ile endometrium yüzey alanının %4.5-15'i örneklenebilir ve %4-10 hastada servikal stenoz sebebi ile başarısız olunabilir (46).

Pap testi endometrium kanseri tanısında diagnostik değer taşımaz. Endometrium kanserli hastaların ancak yarısında pozitif Pap testi bulunabilmiştir.(34) Pap testi ile normal endometrial hücrelerin gösterildiği %5-10 hastada ise endometrial hiperplazi veya kanser bulunduğu gösterilmiştir (47).

Bütün bu tanı yöntemlerinden biriyle değerlendirilen hastalar içinden atipi olmaksızın endometrial hiperplazi olan genç hastalar konservatif tedavi için ideal hastalar iken perimenapozal ve postmenapozal ciddi derecede atipili hiperplazisi olanlar ise histerektomi için uygun hastalardır.

2.6 ENDOMETRİAL HİPERPLAZİDE TEDAVİ

Medikal Tedavi Seçenekleri

- Progestinler
 - Medroksiprogesteron asetat (MPA)
 - Megestrol asetat;
 - Mikronize progesteron;
 - Oral
 - Vaginal
- Oral Kontraseptifler (OK)
- Levonorgestrel içeren IU sistem
- Danazol
- GnRH analogları
- Aromataz inhibitörleri

Cerrahi Tedavi Seçenekleri

- Dilatasyon küretaj (D&C)
- Endometrial ablasyon veya rezeksiyon
- Histerektomi

Endometrial hiperplazili kadınların tedavisi, çoğunlukla hastanın yaşına ve sitolojik atipinin olup olmadığına bağlıdır. Ancak, cerrahi olmayan tedavi doğal olarak tanıdaki uyumsuzluk ve bireysel lezyonların doğal seyrini öngörmedeki belirsizlik nedeni ile risklidir. Ayrıca progestin tedavisi ile hangi tiplerin gerileyeceğini tahmin etmenin yolu yoktur. Ancak endometrial örnek, tanımlayıcı ve işlemi yapan kişinin eşlik eden invazif karsinomdan kuşulanılması için bir nedene sahip olmadıkça, endometrial hiperplaziyi hormonal ya da cerrahi aracılığı ile tedavi etme kararı klinik yargıya güvenmeye dayanır.

Atipisiz Endometrial Hiperplazi

Atipi olmayan endometrial hiperplazide premenopozal kadınlarda tipik olarak 3 ile 6 aylık düşük doz progestin tedavi planı gerekir. Her ay, 12 ile 14 gün süreyle günlük 10 ile 20 mg dozda oral olarak verilen siklik medroksiprogesteron , Mikronize 100-200 mg/gün veya Megestrol 20-40 mg/g yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer sık kullanılan seçenek ise kombine oral kontraseptif başlanmasıdır. Progesteron içeren RİA'lar da etkilidir. Bazı hastalarda histeroskopik endometrial ablasyon tedavi edici olabilir, fakat tedavi sonrası izlem oldukça zordur ve sonrasında histerektomi oranları oldukça yüksektir.

(48) Lezyonlar tedavisiz kendiliğinden gerileyebilse de progestinler genellikle kronik anovulasyon ve aşırı östrojen gibi altta yatan nedenleri saptamak için kullanılırlar.(49)

İzlem sırasında biyopside rezidü hiperplastik endometrium bulunmazsa, bu durumda hastalar progestinlere devam etmeli ve menopoza kadar izlenmelidirler. Yeni kanamalar için ek biyopsi yapılması gerekir.

Genel olarak, hasta progestin kullanırken biyopsiden kaçınılmalıdır, çünkü bu hormon, endometrial morfolojideki değişikliğe neden olarak patolojik tanıyı karıştırır. Geri çekilme kanaması sırasındaki endometrial dökülme, ilaç kullanımının neden olduğu ablasyonun aynı zamanda gerekli bir bileşenidir ve persistansı değerlendirmeden önce tamamlanmış olmalıdır. Biyopsiden önce hormon kesildikten sonra 2 ile 6 hafta beklemek bu sorunu çözer.

Atipik olmayan endometrial hiperplazili postmenopozal kadınlar da, düşük doz siklik ya da devamlı 2.5 mg/gün MPA ile tedavi edilebilir. Ancak özellikle yaşlı kadınlarda stolojik atipiji dışlamak için yeterli bir örneğin elde edildiğinden emin olmak çok önemlidir. Bazı durumlarda D&C gerekli olabilir. Örneğin bazen pipelle alınan doku miktarı yetersiz yada kanama semptomları beklenenden daha belirgindir.

Pratikte, basit hiperplazili postmenapozal kadınlar sıklıkla tedavisiz izlenmektedir. Atipisiz kompleks hiperplazi genellikle progestinlerle tedavi edilmektedir. Bu kadınların izleminde yıllık endometrial biyopsi uygulanmalıdır.

Atipi Olmayan Endometrial Hiperplazilerin Progestinlere Yanıtı

Pek çok çalışma, EH tedavisinde progestinlerin etkili olduğunu göstermektedir. Progestinlerin tedavi edici etkisi; antiöstrojenik etkisine (östrojen reseptörlerini down regüle eder, sellüler östrojen dehidrogenaz seviyelerini arttırır),antimitotik özelliğine (G1 fazında mitotik aktivite blokajı,DNA sentezi inhibisyonu) ve androjenik özelliğine bağlıdır.Apopitozisi indükler , onkojenlerin östrojene bağlı transkripsiyonunu baskılar.Neoplastik endometriumda metaplazi ve atrofiye neden olur.(50)

Atipi olmayan endometrial hiperplazide progestin tedavisinin genel klinik ve patolojik gerileme oranı % 90 dan fazladır (51). Tekrarlanan biyopsilerde persistan hastalığı olan kadınlarda tedavi, günlük oral 40 ile 100 mg MPA ya da 160mg megestrol asetat gibi yüksek doz rejimleriyle değiştirilmelidir. Bundan başka klinisyen uygun tedavi aralığından sonra endometriumdan yeniden örnek alarak hormonal ablasyonun gerçekleştiğini doğrulamalıdır. Lezyonlar, medikal tedaviye dirençli ise, histerektomi de tekrar düşünülmelidir.

Atipili Endometrial Hiperplazi

Histerektomi, herhangi bir yaşta atipik endometrial hiperplazisi olan kadınlarda en iyi tedavidir, çünkü eşlik eden subklinik invazif hastalık riski yüksektir (52). Fertilitelelerinin şiddetle korunmasını isteyen premenopozal kadınlar başlıca istisnadır. Yüksek doz progestin tedavisi, iyi motive edilmiş kadınlar için en uygun tedavi olabilir.(53) Cerrahi için kötü adaylarda, progestinler hormonal ablasyonu denemek gerekli olabilir. Tedaviye yanıt gösterilene kadar her 3 ayda bir seri endometrial biyopsilerle hiperplazinin iyileşmesi doğrulanmalıdır. Aksi halde, histerektomi önerilmelidir.(54) Hiperplazinin iyileşmesinden sonra, er geç karsinoma ilerleme potansiyeli nedeniyle izlem uzun süre devam etmelidir.(55)

Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG), toplumda atipik endometrial hiperplazisi tanısı almış 289 hastada prospektif bir kohort çalışması gerçekleştirmiştir. Katılımcılar, biyopsiden sonra 3 ay içinde histerektomi geçirmişler ve % 43'ünün eşlik eden bir endometrium kanserine sahip olduğu bulunmuştur.(56) Sonuçlar, histerektomi yapmadan önce doğru bir tanı koymaya çalışmanın yararsız olduğunu ve konservatif hormonal tedavinin potansiyel risklerini göstermektedir.

Atipik endometrial hiperplazi için histerektomi yapılan hastalarda özellikle invazif hastalık olasılığı ve cerrahi evreleme gereksinimi için dikkatli olunmalıdır.

2.7.METFORMIN

2.7.1.Etki mekanizması, Farmakokinetik ve Kullanım Şekli

Metformin, Biguanid grubu bir oral antihiperglisemik ajandır ve tip 2 diabetes tedavisinde kullanılır. Hiperglisemi diyetle düzeltilemezse tek ajan terapisi olarak metformin tercih edilebilir. Metformin, moleküler seviyede adenosin monofosfatla aktive protein kinaz aktivitesini artırır (57). Hepatik glukoz outputunu baskılar, glukozun intestinal emilimini azaltır, periferik dokularda insülin aracılı glukoz kullanımını artırır ve yağ asit konsantrasyonlarını düşürerek ve glukoneogenezi azaltarak antilipolitik etki gösterir (57,58)

Metformin, oral olarak alındıktan sonra ince barsaklardan hızla emilir ve iki saat sonra plazma pik konsantrasyonuna ulaşır. Yemek, metforminin emilimini ve pik konsantrasyonunu azaltır. Metformin metabolize edilmez ve büyük oranda böbreklerden atılır. Metforminin renal klirensi, kreatin klirensinin yaklaşık üçbuçuk katıdır. Bu da metforminin asıl atılım yolunun tübüler sekresyon olduğunu gösterir. Plazmada eliminasyon yarı ömrü 6 saattir. Metforminin 500mg (Glucophage XR; Bristol Myers Squibb Co, Princeton, NJ, ve Bilim, Glukofen), 850 mg ve 1000 mg tabletlik jenerik formları vardır. Hedef dozu 1500 mg'dan 2550 mg'a kadar degisebilir (57,59). Günlük 1000 mg'ın altında düzenli bir klinik cevap gözlenmez.

2.7.2.Metforminin yan etkileri

En sık yan etkileri; diyare, bulantı, kusma, siskinlik, hazımsızlık ve karında rahatsızlık hissidir. GIS yan etkilerinin, barsaklarda metformin konsantrasyonunun artmasının barsak duvarında laktik asit yapımını artırmasıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (57). Metformin, gastrointestinal sistem (GIS) yan etkilerini azaltmak için, yemeklerle birlikte verilir. Birçok klinisyen GIS yan etkilerini azaltmak için yemeklerle birlikte ve 500mg/gün dozunda baslar, tedavi tolere edilebilirse dozu öğlen ve akşam yemeklerinde de 500'er mg alınacak şekilde tedrici olarak artırır. Maksimum doz günde üç kere 850 mg'dır (2550 mg).

Metformin kullananlarda nadir görülen bir yan etki de laktik asidozdur. Ortaya çıkması halinde %30-50 mortaldır. Metformin böbreklerden atılır ve metformine bağlı laktik asidoz genellikle böbrek yetmezliği olan ve plazma kreatinini >1.4 mg/dl olan hastalarda görülür. Ayrıca konjestif kalp yetmezliği ve sepsis gibi durumlarda laktik asidoz gelişme ihtimali artar (60). Aktif karaciğer hastalığı olanlarda ve daha önce laktik asidoz geçirenlerde metformin kontrendikedir. Metformin tedavisi, sıvı alımının kısıtlanması gereken bütün major cerrahi girişimlerde durdurulmalıdır ve normal sıvı alımı sağlanıncaya kadar ya da böbrek fonksiyonları normale dönünceye kadar tekrar başlanmamalıdır. Metformin alan hastalar Simetidin almamalıdır. Çünkü simetidin renal klirens için metforminle yarısır ve kan metformin düzeyleri yükselebilir (60). Metforminle renal klirens için yarısın diğer katyonik ilaçlar: Digoxin, amilorid, kinidin, ranitidin, triamteran, trimetoprim ve vankomisinidir.

Metformine bağlı laktik asidoz vakalarının yaklaşık % 10'u hastalara intravenöz iyotlu kontrast madde uygulamasını takiben gelişmiştir (60). Dolayısıyla bazı otörler iyotlu kontrast madde uygulanacak hastalarda 48 saat önce metforminin kesilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Buna karşın bazı otörler ise böbrek fonksiyonları normal olanlarda metformin alırken kontrast maddenin verilebileceğini savunmaktadır.

Metforminle yapılan kontrollü klinik çalışmalarda %10-30 hastada Vit B12 malabsorbsiyonu geliştiği gözlenmiştir. Metformin muhtemelen intestinal intrasellüler kalsiyum metabolizmasını etkileyerek ve ileumda kalsiyum bağımlı Vit B12 absorpsiyonunu önleyerek Vit B12 emilimini azaltır. Ancak anemi gelişimi nadirdir (57).

Metformin FDA'ye göre kategori B bir ilaçtır. Bazı klinisyenler gebelerdeki diyabetin tedavisinde rutin olarak metformin kullanmaktadır. Ancak birçok klinik deneyim gebelikte kan şekeri regülasyonu için en uygun ajanın insülin olduğu yönündedir.

Hiperinsülinemi endometrial fonksiyonları ve endometrial çevreyi etkileyerek erken gebelik kayıplarına yol açabilir. Serum glikodelin düzeyi, endometrium fonksiyonunu gösteren bir biyobelirteçtir ve erken gebelik kayıpları olan kadınlarda serum glikodelin düzeyi düşüktür (61).

IGFBP-1 ise feto-maternal adhezyon olusumunu kolaylastırarak implantasyonda ve gebeligin devamında önemli rol oynar. PKOS’lu kadınlarda implantasyon oranı düşük ve birinci trimester gebelik kayıp oranı daha yüksektir. Metformin tedavisi artmış plazma glikodelin seviyeleri ve azalmış uterin spiral arter direnç indeksi ile iliskilidir ki bunlar implantasyon ve gebelik sonuçlarını etkileyen faktörlerdir. Ayrıca birinci trimester boyunca metformin uygulamanın spontan abortus riskini azalttığı gösterilmistir (61). Jakubowicz ve arkadasları, hiperinsülinemik insülin direncinin implantasyon oranlarını düşürdüğünü ve birinci trimester gebelik kayıplarını artırdığını öne sürmüşlerdir. 96 PKOS’lu gebe kadının 65’ine gebelik süresince metformin verirken 31 hastaya metformin vermediler. Metformin grubunda erken gebelik kaybı %8.8 oranında görülürken, metformin almayan grupta %41.9 oranında erken gebelik kaybı görüldü ve metformine bağlı herhangi bir teratojenik etki izlenmemiştir. Çalışmanın sonucunu PKOS’lu kadınlarda gebelik süresince metformin uygulaması birinci trimester gebelik kayıplarını azaltır seklinde yorumlamışlardır (59). Glueck ve arkadasları benzer sonuçlar bildirdiler (62).

2.7.3. Metforminin kullanım alanları

Kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde, PKOS’un patogenezinde insülin direncinin rolü belirlendikten sonra, metformin insülin direncini tedavi etmek için en sık kullanılan ilaç olmuştur. Hiperandrojenizm üzerine olan etkisini; karaciger tarafından üretilen SHBG yapımını arttırıp, bunun sonucunda dolasındaki sT seviyelerini azaltarak saglar. Aynı zamanda sitokrom P450c17X aktivitesinin etkisini kısıtlayarak, adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmistir (57,59).

Böylece metformin; daha düşük T seviyesi, artmış SHBG seviyesi, menstruel siklusta düzelme, kılınmada azalma, kilo kaybı ve neticede ovulasyonu saglayarak gebeligin gerçekleşmesini kolaylastırıcı etki, gebelik boyunca kullanımında ise ilk trimesterde spontan düşük ve gestasyonel diabet insidansında azalma sağlamaktadır. Uzun dönemde ise; DM insidansında azalma, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)-kolesterolde azalma, HDL kolesterolde artma, PAI-1 ve lipoprotein-a düzeyinde azalma sağlamıştır (63). Çalışmalarda metforminin vasküler yapılar üzerine koruyucu etkisinin 26 aya kadar uzadığı tespit edilmistir(57). PKOS’daki kullanım dozu 2 veya 3 x 850 mg/gündür.

2.7.4. Metforminin endometrium üzerine etkileri

Metformin son yıllarda yapılmış bir çalışmada in vitro olarak endometrioizde enflamatuvar etkinin azalmasını, aromataz enzim inhibisyonunu ve endometriotik stromal hücrelerin çoğalmasının önlenmesini sağlamıştır (64). Metformin aromataz enzim inhibisyonuna bağlı endometriozis gibi bu enzimi içeren patolojik alanlarda östrojenin etkisini azaltmaktadır. Metformin ayrıca SHBG seviyelerini arttırıp dolaşımdaki estradiol seviyelerinin sistemik olarak azalmasına neden olmuştur (65). Metforminin endometrial hiperplazi tedavisinde kullanımı ile ilgili vakasunumu bildirilmiştir (66). Metformin ile yapılan bir rat modeli çalışmasında endometrial hiperplaziyi geriletliği ve endometrial hücrelere karşı moleküler düzeyde proliferasyonu durdurduğu gösterilmiştir (15). Ayrıca PKOS'lu hastalarda yapılmış bir çalışmada metformin kullanan hastalarda endometrial proliferasyonun azaldığı ve dolaşımdaki östrojenin normal seviyelere düştüğü gösterilmiştir (67). Başka bir çalışmada ise metforminin PKOS'lu hastalarda hiperinsulineminin neden olduğu aromataz enzim ve lokal östrojen artışına bağlı oluşan endometrial hiperplazileri ve kanseri önlediği gösterilmiştir (68).

2.8. AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

2.8.1. Kimyasal Yapı ve Farmakokinetik

Aromataz enzimi P450 hemoprotein enzim kompleksi süper ailesinin bir üyesidir. Androstenedionun östrona, testosteronun (T) E2'ye hidroksilasyonunun sağlandığı, östrojen üretiminin hız kısıtlayıcı final basamağını katalizler (69). Aromataz aktivitesi overler, beyin, yağ dokusu, kas, karaciğer, meme ve malign meme tümörleri gibi birçok dokuda gösterilmiştir. Uzun yıllardır meme kanseri tedavisinde aromataz inhibitörleri (AI) adjuvan tedavi olarak kullanılmaktadır. AI steroidal ve nonsteroidal yapıda olabilirler. Steroidal inhibitörler yalancı substrat görevi gören androstenedion deriveleri olup, androjen bağlanma alanlarına irreversible bağlanırlar. Aminoglutethimide medikal adrenalektomiye neden olan nonspesifik nonsteroidal birinci kuşak AI'dir. Uyuşukluk, mide bulantısı, ciltte kızarıklık ve ateş gibi yan etkileri vardır (70). Formestane daha selektif ve daha az yan etkisi olan ikinci kuşak AI'dir, fakat intramusküler uygulanmak zorunda olduğundan lokal reaksiyonlar

görülmüştür. Birinci ve ikinci kuşak AI'lerin yan etkilerinin fazla olması, potens ve spesifitelerinin yetersiz olması nedeniyle son 10 yılda üçüncü kusak AI'ler geliştirilmiştir.

Üçüncü kuşak AI'ler iki nonsteroidal inhibitör (Anastrozole ve Letrozol) ve bir steroidal inhibitörü (exemestan) içerir. Bu ilaçların Kuzey Amerika, Avrupa ve dünyanın birçok yerinde postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde endikasyonu vardır. Letrozol ve Anastrozole reversible, yarışmalı olarak bağlanan, potensleri Aminoglutetimidenden yaklaşık 1000 kat fazla olan ajanlardır. Günlük dozları 1-5 mg arasındadır. Çok duyarlı immünoassay yöntemlerle bakıldığında dolaşımdaki östrojen seviyelerini %97 ile %99 arasında düşürdükleri görülür. Üçüncü kusak AI'ler oral alımdan sonra tama yakın emilir, yarılanma ömürleri yaklaşık 45 saattir (30-60 saat arasında). Karaciğerden atılırlar, yan etkilerinin çoğu hafif gastrointestinal rahatsızlıklardır ve nadiren tedavi gerektirir (71).

2.8.2.Aromataz İnhibitörlerinin Santral Etki Mekanizması

Overyan foliküller ve yağ dokusundan dolaşıma salınan ve beyinden lokal olarak üretilen östrojen hipotalamik-hipofizer aksta negatif feedback etki gösterir, hipofizer bezden FSH salınımını azaltır. Mitwally ve Casper'ın (72) varsayımlarına göre; aromataz inhibisyonu ile östrojen üretiminin bloklanması, hipotalamik-hipofizer aksta oluşan negatif feedback etkiyi geçici olarak ortadan kaldıracaktır. Bu durum FSH üretimini arttıracak ve overyan folikül gelişimini stimüle edecektir. Ayrıca östrojenlerin santral olarak çekilmesi aktivinleride arttırır. Aktivinler hipofiz bezinde içinde bulunduğu birçok dokuda üretilir ve direkt olarak FSH sentezine neden olur. Selektif nonsteroidal AI'leri (Letrozol) klomifen sitratdan daha kısa yarılanma ömrüne sahip olan ve vücuttan daha hızlı atılan ilaçlardır. AI'leri klomifen sitrat gibi östrojen reseptörlerini deprese etmediği için santral negatif feedback mekanizması sağlam kalır. Dominant folikül büyür, östrojen seviyeleri artar, normal santral negatif feedback çalışır ve FSH'nın baskılanması ile sonuçlanır. Daha küçük foliküller atreziye gider, çoğu vakada tek dominant folikül ve monoovulasyon oluşur.

Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda FSH'nın aşırı baskılanması overlerde aşırı androjen üretimi ile sonuçlanır. Oluşan androjenler beyinde aromatize olarak östrojene dönüşür. AI'leri overlerde ve beyinde östrojen üretimini azaltır. Bu sayede PKOS'da AI'leri FSH salınımını arttırarak, folikül stimülasyonuna ve ovulasyona

sebeptir. FSH salınımı PKOS'lu hastaların kanındaki artmış inhibin seviyelerini de muhtemelen azaltır. AI'leri bir noktadan sonra beyindeki östrojen üretimini bloke etmez, östradiol ve inhibin seviyeleri artarak FSH'yı sınırlar. Bu sayede multiple ovulasyon ve overyan hiperstimülasyon sendromundan kaçınılmış olur (73).

2.8.3.Aromataz İnhibitörlerinin Periferik Etki Mekanizması

İkinci bir mekanizma AI'ler ile olan overyan stimülasyonda FSH'ya karşı artmış foliküler sensitivitedir. Aromataz inhibisyonundan dolayı geçici bir intraoveryan androjen birikimi oluşur. Primatlardaki son veriler androjenlerin erken foliküler büyümeyi desteklediği yönündedir. Primatlarda testosteronun foliküler FSH reseptörlerini ve indirekt olarak foliküler büyümeyi arttırdığı ve güçlendirilmiş FSH etkisi ile östradiol seviyesini arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca androjen birikimi İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) salınımını stimüle ederek, FSH'nın folikülogenezdeki etkisine sinerjistik etki eder (74). PKOS'lu hastalardaki artmış intraoveryan androjen seviyesinin nedeni muhtemelen mevcut olan intraoveryan aromataz eksikliğidir. Yukarıda da belirtildiği gibi androjenler foliküler FSH reseptörlerini artırarak, PKOS'lu overleri hem ekzojen hem de AI'lerine bağlı azalmış östrojen feed-backine sekonder üretilen, endojen FSH'ya karşı duyarlı kılar. Aromataz inhibisyonuna bağlı FSH yükselmesi rölatif olarak küçük bir yükseliştir çünkü normal çalışan östrojen feed-backi genellikle monofoliküler gelişime izin verir, bu sayede de Ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişmesinden de kaçınılmış olunur (75).

2.8.4.Aromataz İnhibitörlerinin Optimal Dozu

AI'ler için optimal doz henüz belli değildir. Bugüne kadar olan birçok çalışmada letrozol (2,5 mg/gün) ve Anastrozole (1 mg/gün) postmenopozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanıldığı gibi kullanılmıştır. Biljan ve ark. (76) açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda 2,5mg ve 5mg Letrozolü karşılaştırmış ve 5mg verilen grupta daha fazla folikül geliştiğini göstermişlerdir. Bununla birlikte anlamlı bir fark göstermek için alınan örnek sayısı yeterli değildir. Daha güncel bir çalışmada Healey ve ark. (77) IUI ve süper ovulasyon yapılan hastalarda, ardışık rejimlerde FSH ile 5mg Letrozol+FSH alan grupları karşılaştırdıklarında; kombine grupta FSH ihtiyacının azaldığını, benzer gebelik oranlarının olduğunu, fakat endometrial kalınlıkta hafif negatif bir etki olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durum yüksek doz

Letrozolün östrojen seviyesini düşürmesine bağlanmıştır. Benzer olarak 7,5mg Letrozolün adet 3–7. günleri kullanıldığı bir çalışmada endometrium inceliği klomifen sitrata benzer bulunmuştur (78). Son veriler optimal Letrozol dozunun 2,5-5mg arasında olduğunu, yüksek doz Letrozol verilmesinin, ovulasyon günü yeterli endometrial kalınlığı sağlayan östrojen seviyelerini çok düşürdüğünü göstermiştir. Anastrozole için 1 mg’lık dozun ovulasyon ve optimal folikül gelişimi için az olduğu, fakat optimal dozun bilinmediği söylenebilir (79).

2.8.5.Aromataz İnhibitörlerinin Yan Etkileri

Klinik kullanımda nonsteroidal AI’ler genelde iyi tolere edilir. Meme kanserli yaşlı kadınlarda birkaç ay kullanıldığında ortaya çıkan ana yan etkiler, sıcak basması, baş ağrısı ve bacak kramplarıdır (80). Ovulasyon indüksiyonu için, genç sağlıklı kadınlarda kısa süreli kullanıldıklarında yan etkiler daha azdır. Genel olarak yakınmalar sıcak basması ve premenstrüel sendrom tipi yakınmalardır.

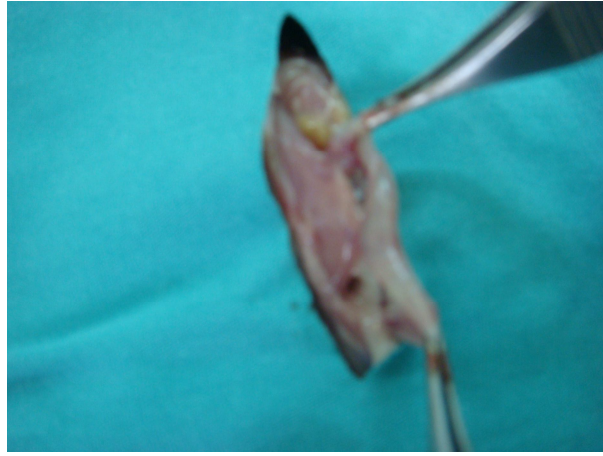
Son çalışmalar anastrozolün hayvan embriyolarında teratojenik etkisinin olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte gebelik sırasında yanlışlıkla Letrozol alınmasının teratojenik etkileri olabilir (81). Her iki ilacın yarılanma ömrünün kısa olması, erken foliküler fazda alınması, implantasyon zamanına kadar dolaşımdan temizlenmesi gebeliği etkilememelerinin nedenleridir. Bununla birlikte hastalara ilacı verirken gebe olmadıklarından emin olmak gerekir. Özellikle premenopozal hastalarda AI’leri kullanılmadan önce serum human koryonik gonadotropin (hCG) seviyesine bakılması önerilir.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

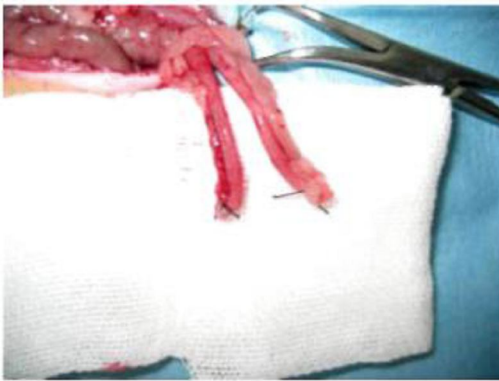
Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan Cetinsaya Klinik ve Deneysel Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Araştırmada ağırlıkları 180-260 g olan 8 haftalık dişi Wistar-Albino rat kullanıldı. Yapılan bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruluna ve dünya hayvan hakları bildirgesine uygun olarak yapılmıştır, Denekler 12 saat aydınlık/karanlık ışıklandırması olan, ısısı $24\pm 2^{\circ}\text{C}$ ve nemi $55\pm 5\%$ olarak ayarlanmış ortamda yaşatıldı. Hayvanlar deneye başlamadan 1 hafta önce kafeslere konularak ortam koşullarına adaptasyonları sağlandı. Su ve besin ihtiyaçları günlük olarak sağlandı ve sağlık durumları kontrol edildi. Çalışmaya başlamadan hemen önce her bir rata 125 mg ampisilin profilaktik olarak verildi. Tüm ratlar, intraperitoneal olarak 50 mg/kg dozda ketamin hidroklorit (Ketalar flakon, Eczacıbaşı), 7 mg/kg xylazine hidroklorit (Rompun, Bayer) kullanılarak anestezi verildikten sonra abdomen traşı yapıldı. Saha temizliği povidoniyot ile sağlandı. Steril kompreslerle abdomen örtüldü. Laparotomi orta hat insizyon ile yapıldı. Uterin hornlar eksplore edildi ratlara bilateral ooforektomi yapıldı. (Resim 10,11)



Resim 10: Uterin hornlar



Resim 11: Bilateral overler



Resim 12: Bilateral Ooforektomi ve İnsizyonun Kapatılması

Abdomen iki tabaka halinde kapatıldı. Birinci tabakada 3.0 polyglactin, ikinci tabakada 4.0 polypropylene sütür kullanıldı. (Resim 12).Tüm operasyon süresince mikro cerrahi prensiplerine ve steriliteye azami dikkat gösterildi. Bir hafta süre ile bakımı ve takibi yapılan ratlara hiçbir ilave medikasyon yapılmadı. Bir hafta sonra bu ratların her birine grubuna uygun olarak medikasyon ba  landı .çalışma planına göre bu ratlar 5 gruba ayrıldı; 1. grup 8 rattan oluşan kontrol grubu, 2. grup 8 rattan oluşan 4 mg/kg 17    Estradiol hemihydrate ba  lanan grup, 3. grup 8 rattan oluşan 4 mg/kg 17    Estradiol hemihydrate ile 0.1 mg/kg letrozol ba  lanan grup ve 4. grup 8 rattan oluşan 4 mg/kg 17    Estradiol hemihydrate ile 50 mg/kg metformin ba  lanan grup 5.grup 8 rattan oluşan 4 mg/kg 17    Estradiol hemihydrate ile 1mg/gün medroxiprogesteron ba  lanan grup oldu. Deneysel olarak ratlarda 17    Estradiol hemihydrate verilerek hiperplazi oluşturuldu (15). Çalışma sırasında kontrol grubundan 2, östrodiol grubundan 2, östrodiol + metformin grubundan 1, östrodiol + progesteron grubundan da 1 rat öldü. Ratlara ilaçlar günlük bir kez beslenme tüpü ile verildi. 10 gün sonra yüksek doz eter inhale ettirilerek ratların hepsi öldürüldü ve ikinci kez laparotomi ile histerektomileri yapıldı. Ayrıca bütün materyaller formol içerisine konulup uterus uzun eksenini boyunca kesitler yapılarak formolin tesbiti sonrası parafin bloklardan hazırlanan dokulardan 5'er mikrometrelik kesitler alındı hematoksilin eosin ile boyandı. Alınan kesitlerde ışık mikroskopunda luminal epitelyal kalınlığı(  m), endometrium kalınlığı(  m) ve endometrial gland sayıları dansite (her bir alana düşen bez yo  unulu  u) incelendi. Endometriyal kalınlık ve luminal epitelyal kalınlık her kesitte 100 hücre içermek üzere ölçüldü ve endometrial gland sayısı 400x büyütmede 10 sahada 100 hücre içeren alandan sayılıp ölçüldü, gruplara göre karşılaştırıldı.

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 yazılımını kullanıldı. Nicel veriler ortalama $\pm$ standart deviasyon ($x \pm s.d.$) olarak tanımlandı. Dağılımının normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov – Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan verilerde ise gruplar arasındaki farklılık Kruskal – Wallis Varyans analizi ile Mann Whitney U testi kullanılarak belirlendi. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca çalışmanın gücü Sigmastat 3.1 ile ölçüldü ve % 99.8 bulundu. (alfa = 0,050: 0,998)

4. BULGULAR

Çalışmamız 40 rattan ve toplam 5 gruptan oluşmaktaydı. Her grupta 8 rat bulunmaktaydı. Çalışma sırasında kontrol grubundan 2, östrodiol grubundan 2, östrodiol + metformin grubundan 1, östrodiol + progesteron grubundan da 1 rat öldü.

Tüm tedavi gruplarında en kalın endometrium östrodiol alan gruptaydı ve tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı. Östrodiol ile metformin, progesteron veya letrozol alan gruplarda endometrial kalınlık kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı incedi. Östrodiol + metformin, östrodiol + progesteron ve östrodiol + letrozol alan gruplarda endometrial kalınlıklar benzer olarak bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Tedavi sonuçlarının ve çalışma gruplarının endometrial kalınlık açısından kıyaslanması

GRUPLAR	Endometrial kalınlık(nm)	P
Kontrol	422±43 ^a	<0.001
Östrodiol	831±175 ^b	
E2+Metformin	317±60 ^c	
E2+Progesteron	324±60 ^c	
E2+Letrozol	275±128 ^c	

a,b,c: Aynı harfi taşıyan gruplar arasında fark yoktur.

Çalışmamızda endometrial bez sayısı açısından kıyaslandığında en fazla grup östrodiol grubunda idi. Kontrol grubu, östrodiol + metformin, östrodiol + progesteron ve östrodiol + letrozol alan gruplar kıyaslandığında aralarında endometrial bez sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: Tedavi sonuçlarının ve çalışma gruplarının endometrial bez sayısı açısından kıyaslanması

GRUPLAR	Endometrial Bez Sayısı	P
Kontrol	46.5±24.02 ^a	<0.001
Östrodiol	98.5±18.84 ^b	
E2+Metformin	53.5±23.25 ^a	
E2+Progesteron	54.1±11.56 ^a	
E2+Letrozol	55.0±18.24 ^a	

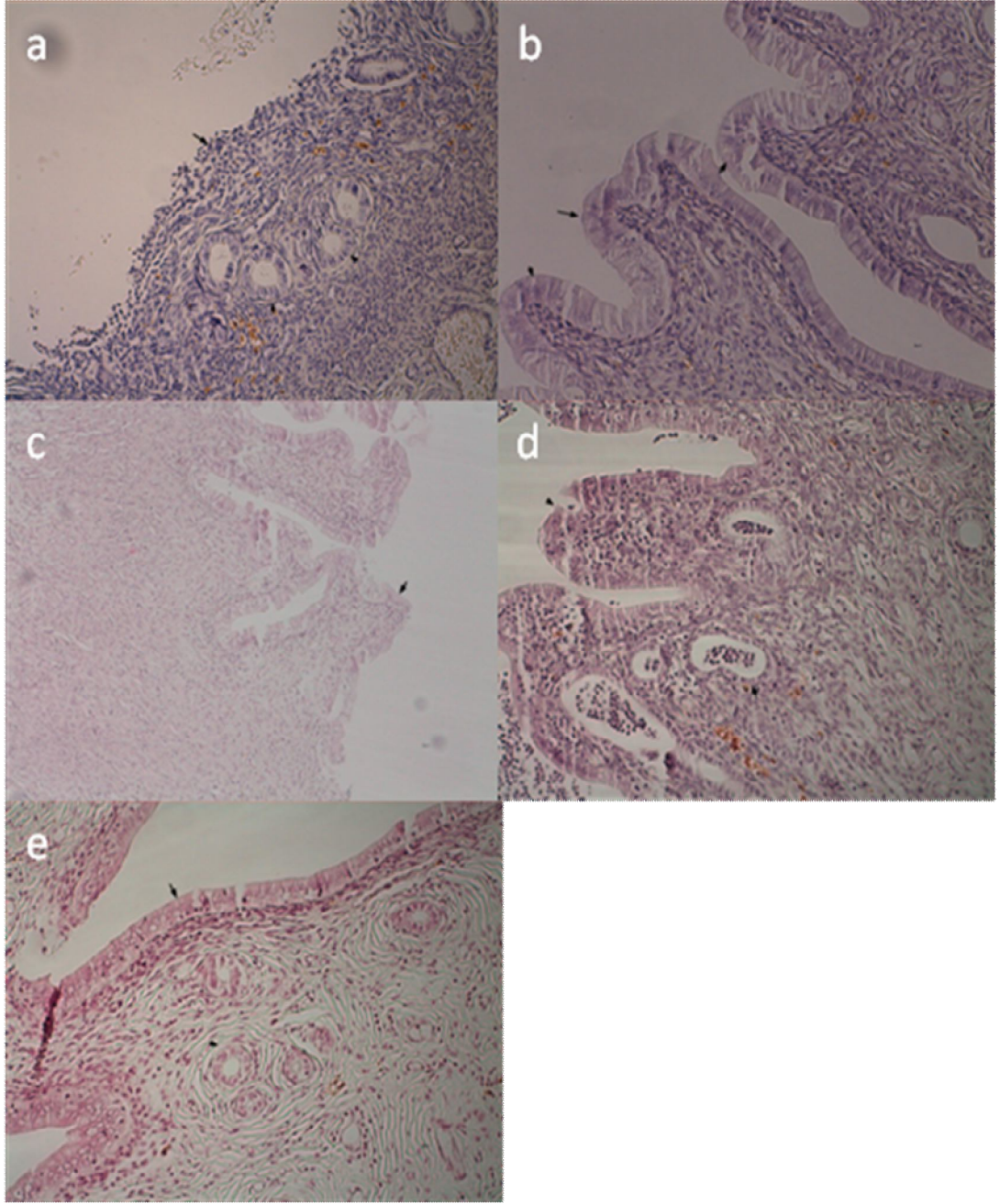
a,b: Aynı harfi taşıyan gruplar arasında fark yoktur.

Tedavi sonuçlarının ve çalışma gruplarının luminal epitelyal kalınlık açısından kıyaslandı. Buna göre en kalın grup östrodiol verilen gruptu. Kontrol grubu, östrodiol + metformin, östrodiol + progesteron ve östrodiol + letrozol alan gruplar kıyaslandığında aralarında luminal epitelyal kalınlık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 5).

Tablo 5: Tedavi sonuçlarının ve çalışma gruplarının luminal epitelyal kalınlık açısından kıyaslanması

GRUPLAR	Luminal epitelyal kalınlık(nm)	P
Kontrol	22.50±3.83 ^a	<0.001
Östrodiol	48.14±10.81 ^b	
E2+Metformin	29.38±6.14 ^a	
E2+Progesteron	25.63±9.01 ^a	
E2+Letrozol	30.29±5.25 ^a	

a,b: Aynı harfi taşıyan gruplar arasında fark yoktur.



Resim 13: Endometriumların mikroskopik görünümü. (a) kontrol grubu, (b) östrodiol grubu, (c) metformin grubu (d) progesteron grubu (e) letrozol grubu.

Endometriumların mikroskopik görünümü ve tedavi gruplarına göre karşılaştırmaları Resim 13 'te özetlenmiştir.

5. TARTIŞMA

Endometrial hiperplaziler; progestagenlerle karşılanmamış östrojenik uyarıya bağlı olarak endometrial gland ve stromada oluşan morfolojik ve biyolojik değişikliklerdir. Bu lezyonlardan bazıları spontan olarak veya medikal tedaviyle normale döner, bir kısmı hiperplazi olarak kalır ve çok az bir kısmı ise endometrial adenokarsinoma dönüşür, hatta son yıllarda yapılan çalışmalar basit atipisiz endometrial hiperplazilerin premalign potansiyelinin olmadığını öne sürülmektedir. Klinik olarak ciddi hiperplaziler sıklıkla progestin etkisi yokluğunda uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan proliferatif endometrium zemininde gelişirler ve anormal uterus kanamasına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometrial kanser ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler (21). Endometrial hiperplazilerin temelinde karşılanmamış östrojen olduğu için biz de çalışmamızda kontrol grubu hariç diğer gruplara yüksek doz ekzojen östrojen vererek hayvan modelinde endometrial hiperplazi elde etmeye çalıştık. Endometrial dokunun uyarılması ile endometrial hiperplazi oluşturmak ratlarda sıkça kullanılan bir metottur (15). Bundan dolayı, bu endometrial hiperplazi rat modeli, endometrial patofizyolojisininide içeren çalışmaların da aydınlanmasına izin veren iyi bir yöntemdir

Endometrial hiperplazilerde küretaj materyali tipik olarak fazla miktardadır ve histerektomi materyalinde soluk, kalın endometrium görülür. Bu sebeple histeroskopik inceleme sırasında hiperplaziden şüphelenebilir ancak, tanı mikroskopik analiz ile konulur. International Society of Gynecological Pathologists ve World Health Organization(WHO)'nun onayladığı endometrial hiperplaziye yönelik en son klasifikasyon şeması, lezyonların doğal gidişini yansıtan uzun süreli çalışmaların yanı sıra sitolojik ve yapısal özelliklere dayandırılmıştır. Buna göre sınıflama; Basit hiperplazi, Kompleks hiperplazi, Basit atipili hiperplazi ve Kompleks atipili hiperplazi olarak ayrılmaktadır.

Endometrial hiperplazilerin premalign potansiyeli olduğuna genellikle inanılmaktadır. 1980 yılına kadar endometrial karsinomanın hiperplastik bölgelerden kaynaklandığına veya hiperplazilerin çoğunluğunun prekanseröz potansiyeli olduğuna inanılırdı. Zamanla bu süreklilik konsepti değişerek sitolojik atipi varlığında bu lezyonların servikal intraepitelyal neoplaziler gibi davranış gösterdiği şeklinde değişikliğe uğradı. Endometrial hiperplazide atipik formların, atipik olmayanlara göre daha fazla malignite potansiyeli taşıdığı, ancak bunun oranının tam olarak bilinemeyeceği görüşü ağırlık kazandı. Günümüzde endometrial hiperplazilerden atipik olmayanların maligniteye dönüşme ihtimali yok denecek kadar az kabul edilmektedir. Endometrial hiperplazilerin kansere progresyon oranını tam olarak ortaya koymak için yapılacak prospektif çalışmalar, olguların çoğunluğuna histerektomi yapılması nedeni ile az sayıda ve sınırlı vakada yapılabilmektedir (22).

Kurman ve ark. (8) tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi olan ve ortalama 13.4 yıl takip edilen 170 hastanın endometrial küretaj sonuçları üzerinde çalışmışlardır. Bu çalışmanın bulgularına göre kansere ilerleme riski basit hiperplazili hastalarda % 1, kompleks hiperplazili hastalarda % 3, atipik basit hiperplazili hastalarda % 8, atipik kompleks hiperplazili hastalarda % 29 olarak tespit edilmiştir. Endometrial hiperplazinin tipi ve erken tespiti hastanın prognozu açısından çok önemlidir.

Endometrial hiperplazilerin medikal tedavisinde sıklıkla amaç endojen östrojen üretimini azaltmaktır. Medroksiprogesteron asetat, danazol, oral kontraseptifler, letrozol ve GnRH analogları endometrial hiperplazilerin medikal tedavisinde kullanılmaktadır. Fakat bu tedavilerin uzun süreli kullanımına bağlı yan etkileri fazla

ve tedavi kesilmesinden sonra endometrial hiperplazi rekürens oranı yüksektir, Endometrial hiperplazilerin tedavisinde gold standart olarak progesteron ilk tercih olarak kullanılmaktadır,

Literatürde birçok çalışma endometriyal hiperplazilerin tedavisinde progestinlerin etkili olduğunu göstermektedir. Progesteronun en az 10-12 gün kullanımında endometriumda mikroskopik olarak gözlenen regresyon yaptığı literatürde bildirilmektedir ve bizim çalışmamızda da MPA'ın endometriumda kalınlık, endometrial gland sayısı ve luminal epitelyal kalınlık açısından E2 verilen gruba kıyasla bariz bir şekilde geriletği görülmüştür. Progestinlerin tedavi edici etkisi antiöstrojenik özelliğine bağlıdır. Endometriyal hiperplazilerin tedavisinde çok değişik kimyasal yapıda progestinler değişik doz ve sürelerde kullanılmaktadır. Günümüzde en çok kullanılan medroksi progesteron asetatıdır (MPA). Atipisiz hiperplazilerin tedavisinde 10-20 mg/gün MPA'nın 3 ay süreyle siklik kullanımı oldukça başarılı bulunmuştur. Atipik hiperplazilerde 1 gr/hafta MPA'nın 12 hafta süreyle veya 80-160 mg/gün megestrol asetatın 8 hafta süreyle kontinu kullanımı ile tama yakın cevap bildirilmiştir(53). Ferenczy ve ark.ı (82) seksenbeş endometriyal hiperplazili hastadan oluşan bir araştırma yayınlamışlardır. Bunların 65'i sitolojik atipi içermeyen endometrial hiperplazili grup olup bu grubun %84'üne MPA verilmiştir. MPA kesilmesini takiben bunların 4'ünde hiperplazi yeniden oluşmuş ancak 7 yıl içinde takip edilen vakaların hiçbirinde kanser gelişmemiştir. Sitolojik atipili endometrial hiperplazili 20 hastanın %50'sine MPA uygulanmış ve bunların 5'inde (%25) rekürren hiperplazi ve 5'inde ise (%25) adenokarsinom gelişmiştir(82). Oral kullanımın yanında intrauterin sistem olarak verilen progestagen lokal olarak endometriyum baskılayarak etkisini göstermektedir. Böylece etkinin daha fazla, yan etkinin daha az olabileceği düşünülmektedir. Bizde çalışmamızda yıllardan beri standart tedavi olarak kullanılan progesteron ile letrozol ve metformini karşılaştırdık ve bir gruba progesteron verdik ve endometrium üzerine etkilerini diğer gruplarla kıyasladık. Progesteronun hem kontrol hem de östrojen ile endometrial hiperplazi oluşturulan gruba göre endometrial kalınlığı, endometrial bez sayısını ve luminal epitelyal kalınlığı anlamlı olarak azalttığını gösterdik.

Aromataz östrojen biyosentezi için gerekli bir enzimdir. Premenopozal kadınlarda başlıca östrojen kaynağı overlerdir. Postmenopozal kadında over fonksiyonel değildir

ve dolaşımdaki östrojen düzeyi çok düşüktür. Postmenopozal kadınlarda östrojenler adrenal bezden salınan androjenlerden kas, yağ dokusu ve meme tümörünün kendisi gibi periferik dokularda üretilir. Yağ dokusu ekstragonadal östrojen sentezinin ana kaynağıdır. Burada androjenlerin östrojenlere dönüşümünden sorumlu enzim aromataz enzimidir. Aromataz enzimi sitokrom p-450 enzim sistemine dahil olan androjenler, androstenedion ve testosteronu östron ve östradiole çeviren bir enzimdir. Aromataz inhibitörleri ovaryan granuloza hücrelerindeki aromataz enzimini inhibe ederek overden sentezlenen ve endometriyumun proliferasyonundan sorumlu olan östrojenin yapımını azaltmaktadır. Yapılmış çalışmalarda aromataz inhibitörlerinin endometriumu incelttiği gösterilmiştir (83,84). Hatta son zamanlarda benzer mekanizma ile endometrial hiperplazi ve endometrial kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. (85,86). Aromataz enziminin ayrıca endometriozis, endometrium, myoma uteri gibi patolojik dokulardada androjenleri östrojene çevirdiği ve proliferasyona katkı sağladığı gösterilmiştir. Son yıllarda aromataz inhibitörleri endometriozis, endometrial hiperplazi, myoma uteri tedavisinde kullanıldığı ile ilgili vaka çalışmaları ve hayvan deneyleri mevcuttur (15,87). Bizde çalışmamızın bir grubuna letrozol verdik ve endometrium üzerine etkilerini diğer gruplarla kıyasladık. Rat modelinde letrozolün endometrium üzerindeki etkisi ile ilgili sadece iki çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda da letrozol endometrial kalınlığı azalmaktadır (15,87). Bizim çalışmamızda da, benzer çalışmalardaki gibi letrozol rat modelindeki endometrium kalınlığını, bez sayısını azaltmaktadır ve diğer çalışmalardan farklı olarak luminal epitelyal kalınlığın da azaldığı objektif şekilde gösterilmiştir, fakat letrozolün aromataz enzimi inhibisyonu ile antiproliferatif etki göstermesine karşın ooferektomi yapılmış ratlarda, endometriumda reseptör düzeyinde etki ettiği düşünülmektedir ve bunun objektif olarak ortaya konulabilmesi için östrojen ve progesteron reseptör düzeylerinin belirleneceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde Honghzen Li ve ark.(88) yapmış olduğu 5 vakalık bir çalışmada basit atipisiz endometrial hiperplazide endometrial kalınlığın azaldığını bulmuşlardır fakat endometrial kalınlığın USG ile ölçülmüş olması ve vaka sayısının yetersiz olması bu çalışmanın kanıt düzeyini düşürmektedir ve çalışmadaki otörlerin de belirttiği gibi ileri çalışmalara gereksinim göstermiştir ki bizim çalışmamız da endometrial kalınlığın azaldığını objektif olarak ortaya koymaktadır.

Metforminin endometrial bezler üzerine antiproliferatif etkisi bulunmaktadır (64,66,89). Metforminin bu antiproliferatif etkisi damarsal düz kas hücrelerinde gösterilmiştir (90). Endometrial hiperplazi de artmış aromataz aktivitesi ve lokal östrojen üretimine bağlı olarak progresyon gösterilmiştir (91). Ayrıca metformin FSH'yı, insuline bağlı progesteron ve granuloza hücrelerinde estradiol üretimini inhibe etmektedir (92). Metformin hem ovarian hem de lokal östrojen üretimini baskılayarak endometriozisi inhibe etmektedir. İnsulin duyarlaştırıcı ajan olan metformin, anovulasyonun ve infertilitenin en sık sebebi olan ve üreme çağındaki kadınların % 5-10'unda görülen PKOS'ta kullanılmaktadır (93). PKOS'lu kadınlarda, metformin tedavisi doğal menstrüel siklusu düzeltir ve artmış ovulasyonla, fertilizasyonla ve gebelik oranlarıyla ilişkilidir (94). Bu etkiler insulin seviyelerinin azalmasına, SHBG'nin artması ile azalmış hiperandrojenik duruma bağlıdır (95,96). Artmış SHBG seviyeleri ile dolaşımdaki östrojen seviyeleri azalmaktadır. Bizim düşüncemize göre, bu çalışmada gösterilen endometrial hiperplazinin oluşmasının engellenmesinde hem doku hem de sistemik östrojen seviyelerindeki azalmaya bağlı olabilir. Literatürde metforminin endometrium üzerine etkisini gösteren tek bir çalışma endometrial hiperplazi rat modelinde gösterilmiştir (15). Bu çalışmada endometriumda hücrel proliferasyonu inhibe ederek etki ettiği moleküler olarak gösterilen metforminin ek olarak verilen grupta endometrial hiperplazinin görülmediği tespit edilmiştir. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda metforminin etkinliğini endometrial hiperplazi tedavisinde altın standart olan progesteron ile karşılaştırdık ve antiproliferatif etkinliğin değerlendirilmesinde endometrial kalınlık ve endometrial gland sayısının ölçümüne ek olarak luminal epitelyal kalınlığı da değerlendirdik ve metformin ile progesteron arasında anlamlı bir fark bulmadık. Bu çalışmayla açıkça gösterdik ki biguanid insulin duyarlaştırıcı olan metformin endometrial hiperplazi rat modelinde endometrial hiperplazi oluşmasını etkin bir şekilde önlemektedir. Bu çalışmada endometrial hiperplazi, metformin ve letrozol gruplarında gerilemiştir. Fakat metforminin endometrial hiperplazi üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir. Metforminin artmış aromataz aktivitesini azaltması en önemli nedenlerdendir (64). Bizim çalışmamızda da metformin aromataz inhibitörü grubu kadar endometrial hiperplazi üzerine etkili bulunmuştur. Bu çalışma deneysel endometrial hiperplazi oluşturulan rat modelinde metforminin ve letrozolün endometrial hiperplazi üzerine

etkisinin gösterildiği ve bu etkinin endometrial hiperplazi tedavisinde altın standart olan progesteron ile kıyaslandığı ilk çalışmadır.

Metformin ve letrozolün endometrial hiperplazi üzerine etkilerinin kıyaslanması bu çalışmadaki amaçlarımızdan bir tanesidir. Yan etkiler bakımından kıyaslandığı zaman metformin, letrozol ve progesteron arasında ciddi farklılık mevcuttur. Endometrial hiperplazi tedavisinde hipoöstrojenik duruma bağlı özellikle ciddi kemik kaybıyla sonuçlanan yan etkilerin fazlalığı nedeniyle uzun süreli GnRH analogu kullanımı pratik değildir (97). Letrozolün de hipoöstrojenik ortama bağlı benzer yan etkileri mevcuttur, Hongzhen Li ve ark. (88) yapmış olduğu çalışmada progesterona bağlı baş ağrısı kas ağrısı ve sersemlik yan etkileri letrozol verilen hastalarda görülmemiştir. İlerleyen zamanda ciddi yan etkilerin azlığına bağlı metformin ve letrozol kullanımı daha faydalı hale gelebilir. Fakat progesteronun halen ilk tercih olarak kullanılmasında letrozol tedavisi maliyetinin yüksek olması bugün için olmasa da ilerleyen zamanlarda letrozol kullanımını gündeme getirebilir(98).

Bu çalışmada hem metformin hem de letrozol endometrial hiperplazinin oluşumunu önlediği gösterilmiştir ve endometrial hiperplazi tedavisinde kullanılabilir. Her iki tedavi modalitesi endometrial hiperplazi üzerine benzer etki göstermiştir. Sonuç olarak, metformin ve letrozol endometrial hiperplazi tedavisinde altın standart olan progesteron kadar etkilidir.

6. SONUÇLAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hakan ÇETİNSAYA Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi'nde(DEKAM) gerçekleştirilen 'Endometrial Hiperplazi Oluşturulan Ratlarda Letrozol, Metformin ve Progesteron etkilerinin karşılaştırılması' adlı çalışmamızın sonuçları şu şekilde sıralanabilir;

1-Letrozol, Metformin, Progesteron verilen gruplarda mikroskopik olarak endometrium kesiti incelendiğinde endometrial kalınlık, endometrial gland sayısı ve luminal epitelyal kalınlık açısından E2 verilen grup ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde regresyon tespit edilmiştir.

2-Letrozol, metformin, progesteron arasında endometrium kesiti incelendiğinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

3-Bu çalışmada hem metformin hem de letrozol endometrial hiperplazinin oluşumunu önlediği gösterilmiştir ve endometrial hiperplazi tedavisinde kullanılabilir. Her iki tedavi modalitesi endometrial hiperplazi üzerine benzer etki göstermiştir. Sonuç olarak, metformin ve letrozol endometrial hiperplazi tedavisinde altın standart olan progesteron kadar etkilidir.

KAYNAKLAR

- 1- Hauge WM, adams J, Algar V. HLA associations in Patients with congenitaladrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency J Clin Endoc 1990;32:407-415
- 2- Bengisu E, Ermiř H: Endometriyal Hiperplaziler. in: Atasii T, Aydınli K (ed) Jinekolojik Onkoloji. Logos İstanbul. 1996:312-35.). ISGP'ın (International Society of Gynecological Pathologists
- 3- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al. Uterine corpus. In: Scully RE, Poulsen HE,Sobin LH,editors.Histořogical typing of female genital tract tumors. New York: Springer-Verlag: 1994. p. 13.
- 4- Woodruff JD, Pickar JH: Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. Am J Obstet Gynecol. 1994; 170: 1213-23.
- 5- Harlap S: The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. Am J Obstet Gynecol. 1992; 166: 1986-92.
- 6- Gelfand M M , Ferenezzy A: A prospective 1 -year study of estrogen and progestin in postmenopausal women: effects on the endometrium. Obstet Gynecol. 1989; 74: 398-412.
- 7- Christopherson W M , Albrhasky RC, Connelly P.I: Carcinoma of the endometrium. A clinicopathologieal study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. Cancer. 1982; 49: 1511-23
- 8- Kurman RJ, Kaminski PF, Morris IT J: The Behavior of Endometrial Hyperplsia. Cancer. 1985; 56: 403-12

- 9- Lindahl B, Willen R: Spontaneous endometrial hyperplasia. A prospective, 5 year follow-up of 246 patients after abrasio only, including 380 patients followed-up for 2 years. *Anticancer Res.* 1994; 14: 2141-6.
- 10-Goodarzi MO, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 654–665.
- 11-Lord J, Wilkin T 2004 Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 16:481–486.
- 12- Bergheim I, Luyendyk JP, Steele C, Russell GK, Guo L, Roth RA, Arteel GE 2006 Metformin prevents endotoxin-induced liver injury after partial hepatectomy. *J Pharmacol Exp Ther* 316:1053–1061.
- 13-Isoda K, Young JL, Zirlik A, MacFarlane LA, Tsuboi N, Gerdes N, Schonbeck U, Libby P 2006 Metformin inhibits proinflammatory responses and nuclear factor- κ B in human vascular wall cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:611– 617.
- 14-Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS 2003 Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4649–4654.
- 15-Erdemoglu E, Güney M, Giray SG, Take G, Mungan T. Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a Mouse model of endometrial hyperplasia. *Eur J Obstet Rep Bio.* 2009; 145: 195-199
- 16-Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochromes P-450 aromatase. *J Med Chem* 1990;33:2933- 2944
- 17-Oner G, Ozcelik B, Ozgun M, Turkyılmaz C, Uludag S, Serin S. Endometrial Histologic Changes in Breast Cancer Patients Receiving Endocrine Therapy. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2009;19(1):25-9.
- 18-Hauge WM, Adams J, Algar V. HLA associations in Patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency *J Clin Endoc* 1990;32:407-415

- 19-** Carey AH , Chan KL, Short F, Jhine D, Williamson R, Frank S. Evidense for asingle gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness . J Clin Endoc 1993; 38: 653-659
- 20-** Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carsinoma of the endometrium. Semin Oncol 1994;21:60-70
- 21-** Berek JS. Novak Jinekoloji. In: Lurain JR, ed. Uterus kanseri.Nobel Tıp Kitabevleri,2004;Bölüm IV:1144-5
- 22-** Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. In: Özgünen T, ed. Korpus Uterinin Premalign-Malign Hastalıkları. Güneş Kitabevi , 2004 Bölüm 80 :890-2
- 23-** Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carsinoma of the endometrium. Semin Oncol 1994;21:64-70
- 24-** Smith M, McCartney AJ. Occult, high risk endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1985;22:154-61
- 25-** Fabjani G, Kucera E, Schuster E, Minai-Pour M, Czerwenka K, Sliutz G, Leodolter S, Reiner A, Zeillinger R.Cancer Lett. 2002 Jan 25;175(2):205-11
- 26-** Demure R ,Suziki T, Tajima S. Human Plasma free activin and inhibin levels during the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76:1080-1082
- 27-** Devroey P, Vol Steireghen A, Monnoerts B. Sucesfull in vitro fertization and embryo transfer after reatment vith human FSH. Lancet 1992; 339: 1170-1171
- 28-** Irainni F, Hodgen GD. Mechanism of ovulation. Endoc end Metabolism Clinics of North America 1992;21:19-38
- 29-** 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; 10:2079-2083
- 30-** Rosenfield RL , Barnes RB, Cora JF, et al. Dysregulation of cytochrome P 450 17 alpha as the cause of hiperplazi . Fertilitiy and sterility 1990 ;53:785-788

- 31-** Hodgen GD. The dominant ovarian follicle. *Fertil and Steril* 1982;38:281-300
- 32-** Lessey BA, Killam AP, Metzger DA, et al: Immunohistochemical analysis of human uterine estrogen and progesterone receptors throughout the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 67:334, 1988 [PMID: 2455728]
- 33-** Press MF, Udove JA, Greene GL: Progesterone receptor distribution in the human endometrium. Analysis using monoclonal antibodies to the human progesterone receptor. *Am J Pathol* 131:112, 1988 [PMID: 3281468]
- 34-** Beato M: Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 56:335, 1989 [PMID: 2644044]
- 35-** Dickson RB, Lippman ME: Estrogenic regulation of growth and polypeptide growth factor secretion in human breast carcinoma. *Endocr Rev* 8:29, 1987 [PMID: 3549276]
- 36-** Ohlsson R: Growth factors, protooncogenes and human placental development. *Cell Differ Dev* 28:1, 1989 [PMID: 2679983]
- 37-** Sharkey AM, Dellow K, Blayney M, et al: Stage-specific expression of cytokine and receptor messenger ribonucleic acids in human preimplantation embryos. *Biol Reprod* 53:974, 1995 [PMID: 8547494]
- 38-** Coutifaris C: *Advances in Obstetrics And Gynecology*. St. Louis, Mosby, 1997
- 39-** Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al: Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: Clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 14:348, 2004 [PMID: 15086736]
- 40-** Hillard A, Berek J, Adashi E. Ureme fizyolojisi. *Novak Jinekoloji* 1998;7:149-175
- 41-** Chang RJ, Seth EK. Diagnosis polycystic ovary sendrome *Endocrinol and metab Clin North America* 1999;28:397-407
- 42-** Goldzier JW, Axelrod LR. Klinikal and biocemikal features of the polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963;14:631-638

- 43- Poretsky L, Piper B. Insulin resistance , hypersecretion of LH and dual effect hypothesis for the pathogenesis of PCOS . *Obstet and Gynec* 1994; 84:613-621
- 44- Rivier C. Inhibin mediated feed – back control of follicle stimulating hormone secretion in the female rat. *Science* 1986; 234:205-208
- 45- Franks S. Polycystic ovarian syndrome Review *uEuropean Journal Medicine* 1995;333:853-861
- 46- Pauerstein CJ, Eddy CA . Temporal relationships of estrogen , progesterone to ovulation in women and infra human primates . *Am J Obstet and Gynecol* 1998;130 876-882
- 47- Moler DE , Flier JS . Insulin resistance mechanism , syndromes and implications . *N Engl J Med* 1991;325:938-948
- 48- Jarvela IY, Santala M: Treatment of non-atypic endometrial hyperplasia using thermal balloon endometrial ablation therapy. *Gynecol Obstet Invest* 59:202, 2005 [PMID:15731561]
- 49- Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, et al: The behavior of endometrial hyperplasia: A prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res* 23:223, 1997 [PMID:9255033]
- 50- Apgar BS, Greenberg G.using progestins in clinical practice. *Am Fam Physician*. 2000 Oct 15;62(8):1839-46, 1849-50
- 51- Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatrisak K, et al: Clinical and pathological responses of progestin therapy for nonatypical endometrial hyperplasia: A prospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 31:98, 2005 [PMID: 15771634]
- 52- Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, et al: Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: Clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 14:348, 2004 [PMID: 15086736]

- 53-** Randall TC, Kurman RJ: Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated carcinoma of the endometrium in women under age 40. *Obstet Gynecol* 90:434, 1997 [PMID: 9277658]
- 54-** Orr J, Chamberlain D: ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, no. 65, August 2005: Management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 106:413, 2005
- 55-** Rubatt JM, Slomovitz BM, Burke TW, et al: Development of metastatic endometrial endometrioid adenocarcinoma while on progestin therapy for endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 99:472, 2005 [PMID: 16099019]
- 56-** Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 106:812, 2006 [PMID: 16400639]
- 57-** Robert L. Barbieri. Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Am College of Obstet and Gynecol* 2003; 101: 785- 93
- 58-** De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 633- 67
- 59-** Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 524- 29
- 60-** Bloomgarden ZT, Futterweit W, Poretsky L: Use of insulin sensitizing agents in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Practice* 2001; 7: 279- 86
- 61-** Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004; 115: 125- 33
- 62-** Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75: 46- 52

- 63-** Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 73: 1149- 54
- 64-** Takemura Y, Osuga Y, Yoshino O, Hasegawa A, Hirata T, Hirota Y, Nose E, Morimoto C, Harada M, Koga K et al. Metformin suppresses interleukin (IL)-1beta-induced IL-8 production, aromatase activation, and proliferation of endometriotic stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3213–3218
- 65-** Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolini E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139- 146
- 66-** Shen ZQ, Zhu HT, Lin JF. Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 465- 7
- 67-** Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatuk CL, Williams NI, Dodson WC. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196: 402- 407
- 68-** Randolph JF Jr, Kipersztok S, Ayers JW, Ansbacher R, Peegel H, Menon KM. The effect of insulin on aromatase activity in isolated human endometrial glands and stroma. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1534- 9.
- 69-** Cole PA, Robinson CH. Mechanism and inhibition of cytochrome P-450 aromatase. *J Med Chem* 1990; 33: 2933–2944
- 70-** Santen RJ, Lipton A, Kendall J. Successful medical adrenalectomy with aminoglutethimide: role of altered drug metabolism. *JAMA* 1974; 230: 1661–1665
- 71-** Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of AIs as adjuvant therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: status report. *J Clin Oncol* 2002; 2015: 3317– 3327

- 72-** Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin Reprod Med* 2004; 22: 61- 78
- 73-** Roberts VJ, Barth S, El-Roeiy A, Yen SSC. Expression of inhibin/activin system messenger ribonucleic acids and proteins in ovarian follicles from women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1434– 1439
- 74-** Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, Bondy CA. Androgens promote oocyte insulin-like growth factor I expression and initiation of follicle development in the primate ovary. *Biol Reprod* 1999; 612: 353– 357
- 75-** Casper RF, Mitwally MF. Aromatase Inhibitors for Ovulation Induction. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 760– 771
- 76-** Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. Prospective randomized trial comparing the effects of 2.5 and 5.0 mg of letrozol (LE) on follicular development, endometrial thickness and pregnancy rate in patients undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2002; 78: 55- 58
- 77-** Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozol on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 806: 1325- 1329
- 78-** Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozol versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82: 1561– 1563
- 79-** Al-Omari, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000: 85; 289- 291
- 80-** Hamilton A, Piccart M. The third-generation nonsteroidal AIs: a review of their clinical benefits in the second-line hormonal treatment of advanced breast cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 377– 384
- 81-** Tiboni GM. AIs and teratogenesis. *Fertil Steril* 2004; 81: 1158– 1159

- 82-** Ferenczy A, Gelfand M. The biologic significance of cytologic atypia in progesterone-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:126-9
- 83-** Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353 (26):2747-57
- 84-** Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1105-1109
- 85-** Garuti G, Cellani F, Centinaio G, Montanari G, Nalli G, Luerti M. Prospective endometrial assessment of breast cancer patients treated with third generation aromatase inhibitors. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 599–603. Barker LC, Brand IR, Crawford SM
- 86-** Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2009
- 87-** Gokalp Oner, Bulent Ozcelik, Mahmut Tuncay Ozgun & Figen Ozturk. The effects of metformin and letrozole on endometrium and ovary in a rat model. *Gynecological Endocrinology*, 2011; 27(12); 1084-1086
- 88-** Hongzhen Li, Xinna Chen, Jie Qiao, Letrozole as primary therapy for endometrial hyperplasia in young women *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (2008) 100, 10–12
- 89-** Session DR, Kalli KR, Tummon IS, Damario MA, Dumesic DA. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol* 2003;17:405–407

- 90- Li L, Mamputu JC, Wiernsperger N, Renier G. Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2 expression induced by leptin: inhibitory effect of metformin. *Diabetes* 2005;54:2227–2234
- 91- Attar E, Bulun SE. Aromatase and other steroidogenic genes in endometriosis: translational aspects. *Hum Reprod Update* 2006;12:49–56
- 92- Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003;79:956–962
- 93- Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995;333:853–861
- 94- Vela'zquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicality after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:392–395., Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001;75:310–315
- 95- Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, Zanolin E, Muggeo M. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:139–146
- 96- Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decrease in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617–623
- 97- Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotrophin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. *Fertil Steril* 2000;74:964–968
- 98- M. El-shamy, A. Gibreel, E. Refai. Aromatase inhibitor " letrozole " versus progestin "norethisterone" in women with simple endometrial hyperplasia without atypia: A prospective cohort trial, *Middle East Fertil Soc J* (2012), doi:10.1016/j.mefs.2011.11.11.005

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mustafa Taş 'a ait “ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ OLUŞTURULAN RATLARDA LETROZOL, METFORMİN VE PROGESTERON ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI ” adlı çalışma, jürimiz tarafından **Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında** Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza:

Başkan.....İmza

Üyeİmza

Üyeİmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza