

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ**

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**PCOS'LU HASTALARDA ENDOMETRİUM Bcl-2
EKSPRESYONU VE SİRİAL ARTER DOPPLER
ULTRASONOGRAFİ PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GÖNÜL KAZEZOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. FEZA BURAK**


MALATYA-2003

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2. 1. PCOS.....	4
2. 1. 1. Tanımı.....	4
2. 1. 2. İnsidans.....	5
2. 1. 3. Klinik.....	6
2. 1. 4. Fیزیopatoloji.....	7
2. 1. 5. Etyoloji.....	8
2. 1. 6. Uzun dönem komplikasyonları.....	9
2. 1. 7. Tedavi.....	10
2. 2. APOPTOZ, Bcl-2.....	11
2. 3. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ.....	13
2. 4. ANJİOGENEZ (NEOVASKÜLARİZASYON).....	14
2. 5. DOPPLER ULTRASONOGRAFİ.....	15
2. 6. UTERUSUN DAMARLANMASI.....	16
3. MATERYAL VE METOD.....	18
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇLAR.....	31
7. ÖZET.....	32
8. KAYNAKLAR.....	33
9. RESİMLER VE GRAFİKLER.....	41

"

T.C. İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ



10147594

tu RG 2003.K39
Kazeroğlu, Gönül
PCOS'lu hastalarda endometrium Bcl-2 ekspresy

KULLANILAN KISALTMALAR

PCOS	: Polikistik over sendromu
FSH	: Follikül stimüle edici hormon
LH	: Luteinizan hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dihidroepiandrosteron sülfat
NO	: Nitrik oksit
GTT	: Glukoz tolerans test
DM	: Diabetes mellitus
PRL	: Prolaktin
TNF- α	: Tümör nekroze edici faktör-alfa
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
INF	: İnterferon
IL-8	: İnterlökin-8
MMP-1	: Matriks metalloproteinaz-1
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
PBS	: Fosfatla tamponlanmış salin
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
USG	: Ultrasonografi

BÖLÜM I

GİRİŞ VE AMAÇ

PCOS (polikistik over sendromu), gelişmiş ülkelerde kadınları etkileyen endokrin hastalıklar içinde en sık görülenidir. Tanısı, klinik tablosu ve tedavisi halen çok az aydınlatılmış, çok bilinmeyenli bir denklemdir.

PCOS'lu hastalar uzun dönemde obesite, diabetes mellitus, hipertansiyon, kan lipid düzeyinde düzensizlik, koroner arter hastalığı, malignite ve kemik kitlesinde artış için risk taşırlar. Ayrıca PCOS, üreme, metabolik ve kardiovasküler sistemlerde de bozukluklara neden olur. Bu nedenle erken dönemde tanı konması gereken bir hastalıktır.

PCOS'da endometrium, östrojenin uzamış mitojenik etkisine maruz kalmaktadır ve normal menstrüel siklusun luteal fazı olmadığı için progesteronun etkisinden uzaktır. Bu durum sitolojik olarak atipili yada atipisiz endometrial hiperplazi riskini arttırmaktadır.

Endometrium karsinomu normal, atrofik yada hiperplastik endometriumlardan gelişebilir. Endometrium karsinomu oluşumundan iki tür mekanizma sorumlu tutulmaktadır. İlkinde karsinom normal yada atrofik endometriumdaki gelişmektedir. Östrojen fazlalığı ve endometrium hiperplazisi ile ilişkisi yoktur. Diğer mekanizmada ise endojen yada eksojen kaynaklı, karşılanmamış östrojenin varlığı söz konusudur. Karşılanmamış östrojenin ilişkili genetik değişikliklerle birlikte mitozu aktive ederek endometrium karsinomu riskini arttırdığı tahmin edilmektedir.

Apoptoz programlı hücre ölümüdür ve izole hücreleri etkiler. Hücreler yoğunlaşır, küçülür ve hücre sel tomurcuklanma ile oluşan apoptotik cisimcikler fagositoza uğrar. Neoplastik hücrelerin çoğalması sadece büyümeyi arttıran onkogenlerin aktivasyonu yada baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile değil, apoptozu düzenleyen genlerdeki mutasyona da bağlıdır. Hücre ömrü, apoptozu arttıran ve inhibe eden genlere bağlıdır. Apoptozu düzenleyen

geniş bir gen ailesi tanımlanmıştır. Bcl-2 prototipik bir anti-apoptoz genidir. Morfolojik farklılıklar gösteren, istenmeyen yada disfonksiyonel hücrelerin elimine edilmesini sağlayan bir yol olan apoptoz hücre içi moleküler düzeyde başlar. Hücrelerin sitoplazmalarında bozulmaya, yaşamsal proteinlerinin inaktivasyonuna ve mitokondrial membran potansiyellerinin bozulmasına neden olur. Apoptozisin kontrolünde, oksijen radikalleri, çeşitli sitokinler (interferon- γ , tümör nekrozitan faktör), NO, seks steroidleri ve bcl-2 ailesi genleri gibi birçok faktör rol alır. Bu faktörlerin endometriumda var oldukları gösterilmiştir (1).

Endometriumda apoptoz ilk kez 1976'da tanımlanmıştır (2). Bcl-2 endometrial karsinomlarda olduğu gibi normal endometrium ve endometrial hiperplazilerin birçok formunda tanımlanmıştır. Normal endometriumda bcl-2 reaktivitesi glandüler epitelde foliküler fazın sonunda maksimum seviyede iken sekretuar vakuoller ortaya çıktığında kaybolmaktadır. Bu durum bcl-2'nin hormon bağımlı bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (3).

Endometrium, over ve plasenta dışındaki erişkin dokularda fizyolojik koşullarda asla gerçekleşmeyen anjiogenezis süreci şöyle tanımlanabilir; var olan bir kapiller yada venin bazal membranında küçülme ve yer yer parçalanmalar olur. Buradan endotel hücreler göç ederek yeni bir vasküler yapı oluşturur. Bu yapıdaki endotel hücreler proliferasyon olarak vasküler yapı içinde lümen oluşturur. Anjiogenezisin başlamasında vasküler endotel hücre büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü α ve β , folikülostellat kaynaklı büyüme faktörü, anjiotropin, anjiogenin, tümör nekrotizan faktör α gibi birçok faktörün rol aldığı, inhibisyonunda ise INF'lar, platelet faktör-4, anjiostatin ve endostatin gibi faktörlerin rol oynadığı gösterilmiştir (4-7).

Ayrıca tümör büyümesinin ve yayılımının da anjiogenezise bağımlı olduğuna işaret eden çok sayıda çalışma yapılmıştır ve diğer solid tümörlerde olduğu gibi endometrium malignitelerinin de büyümesi ve yayılımının anjiogenezise bağımlı olduğu gösterilmiştir. Anjiogenezisle birlikte dokulardaki kan akımı değişmektedir (8).

Fizyolojik koşullarda endometrial siklus için yeni kapillerlerin tekrar tekrar büyümesi gereklidir. Endometrial siklus boyunca devam eden bu anjiogenezin çok sıkı kontrol altında olduğu düşünülmektedir (9).

Endometrial karsinom için risk taşıyan PCOS'da ovulasyon indüksiyonu öncesinde endometriumun biopsi ile değerlendirilmesinin gerekip gerekmeyeceği ve endometrial hiperplaziyi belirlemede kullanılabilecek öngörülerin neler olabileceği gibi klinik sorunlar halen devam etmektedir.

Ultrasonografik olarak endometrium kalınlığı ve morfolojik özelliklerinin belirlenmesi yanında, uterin arterlerden ve endometriuma verdiği dallarından elde edilecek kan akım hızı indeks değerlerinin endometrium kanserleri için tanı ve tanı etkinliğini arttıracak ve bu yöntemle asemptomatik kadınlarda bile endometrium malignitelerinin erken tanısının mümkün olabileceği ileri sürülebilir.

Çalışmamızda PCOS'lu hastalarda endometrial bcl-2 ekspresyonunun ve spiral arter kan akımı değişikliklerinin endometrial hiperplazi gelişimindeki rollerini ve endometrial hiperplazi öngörümünde kullanılabilirliğini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak belirlemeyi amaçladık.

BÖLÜM-II

GENEL BİLGİLER

2.1 PCOS

2.1.1 Tanım

PCOS, ilk kez Stein ve Leventhal tarafından obesite, amenore, hirsutismus, bilateral polikistik overleri bulunan yedi kadında tanımlanmıştır (10). 1960-70'li yıllarda PCOS'da hipotalamo-pitüiter aksda düzensizlik bulunduğundan sonra endokrin kriterler üzerine yoğunlaşmıştır. Hastalarda LH'da yükselme ve LH/FSH oranında artış üzerinde durulmaya başlanmıştır (11, 12). 1970-80'lerde pelvik ultrasonografinin kullanıma girmesi ile polikistik overlerin yapısı belirlenmeye başlanmıştır. Ultrasonografide klasik olarak overlerin büyümüş olduğu, her overin 2-8 mm. çapında en az on folikül içerdiği ve over stromasının belirgin şekilde artmış olduğu saptanmıştır. Fakat hastalığı sadece polikistik overler olarak tanımlamak eşlik eden endokrin bozuklukları gözardı etmek olacaktır. Ayrıca polikistik overler bazı normal kadınlarda, kanıtlanmış hipotalamik amenore ve konjenital adrenal hiperplazi durumlarında da ortaya çıkabilir (13, 14).

Son yıllarda renkli Doppler ultrasonografinin kullanıma girmesi ile PCOS'da ovarian morfoloji, ovarian kan damarları ve uterin arter kan akım parametreleri incelenmektedir. Serum hormon profillerinin renkli Doppler ultrasonografi ile bulunan parametreler ile uyumlu olduğu görülmüştür. PCOS'lu hastaların overlerinde artmış stromal vaskülarite gösterilmektedir. Gözlenebilen intraovarian damarlardaki rezistan indeksi ve pulsatilite indeksi değerleri düşük rezistans göstermektedir. Buna karşın uterin arterlerdeki rezistan ve pulsatilite indeks değerleri artmış rezistan ile uyumludur (15).

Ayrıca ovarian ve stromal volüm ölçümünde üç boyutlu ultrasonografi de kullanılmaktadır. Çalışmalarda PCOS'da stromal volüm artışı nedeniyle overlerin boyutlarının arttığı tespit edilmiştir (16).

PCOS en sık görülen endokrinopati olarak kabul edilmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda %4-6 oranında izlenmektedir (17). Üreme çağındaki kadınlarda infertilite, anormal vajinal kanama, artmış fetus kaybı gibi üreme bozuklukları gelişebileceği gibi uzun dönemde hipertansiyon, diabetes mellitus, endometriyum, over ve meme kanseri gelişme riski vardır. Tüm bu komplikasyonlar nedeniyle PCOS erken tanı koyulması ve menstrual fonksiyonların sıkı takibi gereken bir hastalık grubudur (18).

1990'da "The National Institutes of Health" tarafından yapılan çalışmada hastalığın adını ifade eden ortak bir konsensus oluşturulamamakla birlikte PCOS tanısının: Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon gösteren kadınlarda, adrenal ve over kökenli androjen salgılayan tümörler, cushing sendromu, hiperprolaktinemi ve geç başlayan adrenal hiperplazi gibi endokrin hastalıklar ekarte edildikten sonra koyulabileceği sonucuna varılmıştır.

Bu bağlamda PCOS tanı kriterleri:

- Hiperandrojenizm (beraberinde cilt bulguları var yada yok)
- Menstrual düzensizlik (anovulasyon yada oligoovulasyon)
- Diğer androjen metabolizma hastalıklarının yokluğu
- Ultrasonografide polikistik overlerdir (tanı için gerekli değildir fakat oldukça sıktır) (19).

2. 1. 2 İnsidans

PCOS'nun sıklığı hastalığın tanı kriterlerine göre değişkenlik göstermektedir. Hiçbir şikayeti olmayan kadınlara ultrasonografi yapıldığında bunların %22'sinde polikistik overlerin bulunduğu tespit edilmiştir (20,21). PCOS'nun tüm klinik özelliklerini taşıyan hastaların laparotomi sırasında overlerinin tamamen normal olduğu görülürken, klinik değerlendirmede PCOS düşünülen kadınların ultrasonografisinde polikistik overlerin bulunmadığı da saptanmıştır (22). Palson ve arkadaşları anovulatuvar kadınların %58'inde, Barnes ve arkadaşları ise hiperandrojenizm semptomları bulunan hastaların %60'ında polikistik over olduğunu bildirmişlerdir (23). Kendi popülasyonumuzda yapılan bir araştırmada, oligomenore ile başvuran hastaların %84'ünde, amenore ile başvuran hastaların

%12.9'unda ve idiopatik hirsutizm ile başvuranların %60.6'sında polikistik overlerin bulunduğu gösterilmiştir (24).

Bu veriler PCOS'nun heterojen bir hastalık olduğunu, tanı yöntemine göre insidansının değişebileceğini göstermektedir.

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, klinik ve endokrinolojik özelliklere göre üreme çağındaki kadınların %4-6'sında PCOS bulunduğu bildirilmektedir (17, 25).

2.1.3 Klinik

PCOS'lu olgularda en erken ortaya çıkan bulgu menarş sonrası menstrual kanamaların düzensiz olmasıdır. Erken puberte döneminde geceleri LH yükselmesi gözlenen adolesanların puberte sonrası düzenli mens gördükleri saptanmıştır. Buna karşın, gündüzleri LH piki saptanan genç kızlarda ise puberte sonrası düzensiz menstrual kanamalar ve polikistik overlerin geliştiği gözlenmiştir (26).

Klinik olarak PCOS'lu olgularda şu belirti ve bulgular saptanabilir:

- Menstrual siklus bozuklukları
- Oligomenore
- Amenore
- Akne
- Hirsutizm
- Abdominal obesite
- Oligo-anovulasyon
- İnfertilite
- Polikistik overler

Hormonal incelemeler yapıldığında serum düzeylerinde yükselme görülen hormonlar:

- Serbest testosteron
- Total testosteron
- Androstenedion
- DHEA-S (hastaların %50'sinde)
- Prolaktin (genellikle normal yada hafifçe yüksek)

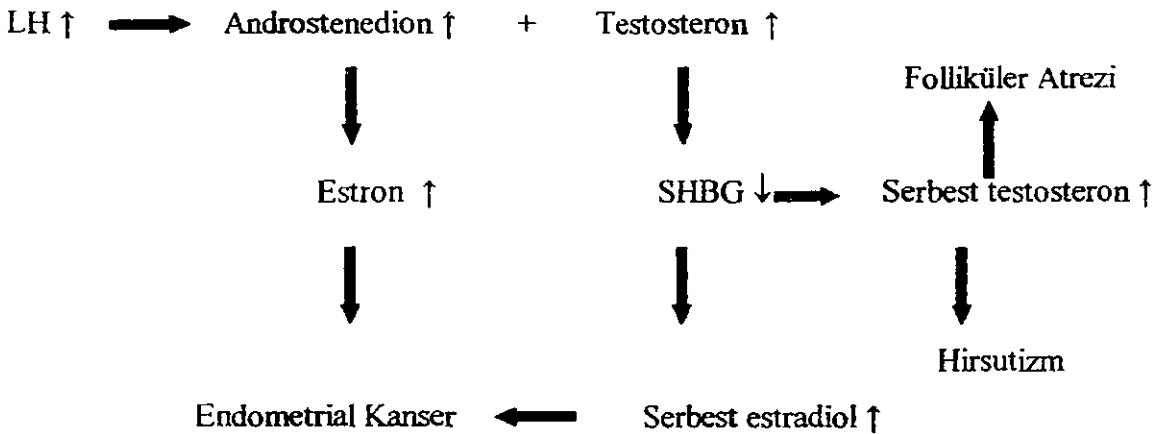
Bunların yanı sıra seks hormonu bağlayan globulin (SHBG) düzeylerinde belirgin düşme gözlenir. LH/FSH oranı LH lehine yükselmiştir.

2.1.4 Fizyopatoloji

PCOS'da serum LH düzeyleri yüksek, FSH düzeyleri düşük yada normaldir. LH düzeylerindeki yüksekliğin nedeni, pitüiter bezin GnRH stimülasyonuna artmış sensitivitesidir. LH sekresyonunun amplitüd ve sıklığında artış saptanmıştır (27). SHBG düzeylerinde %50 kadar bir düşme mevcuttur. Testosteron ve insülin SHBG üretimini üzerine inhibitör, östrojen ve tiroksin ise stimulatör etki yapar. PCOS'da östrojen düzeylerindeki yükselme iki nedene bağlıdır. Birincisi SHBG'deki azalma nedeniyle serum serbest estradiol düzeylerinde artış olması, ikinci neden ise overden yüksek miktarlarda salgılanan androstenedionun periferde estrona dönüşümüdür.

FSH düzeyleri düşmüş olmasına rağmen tamamen ortadan yok olmadığından yeni folikül gelişimi sürekli uyarılır, ancak tam maturasyon ve ovulasyon oluşmaz. Bu nedenle folliküllerin ömrü uzar ve 2-6 mm. çapında multipl folliküler kistler oluşur. Bu folliküller hiperplastik teka hücreleri ile çevrilidirler ve yüksek LH düzeylerine bağlı luteinize haldedirler. Atreziye giden bu folliküllerden gelişen doku, overin stromal kısmını giderek arttırır. Bu stromal dokudaki teka hücrelerinden androstenedion ve testosteron salgılanır.

LH düzeyi yüksek olduğundan androjenlerin üretim hızı artmıştır. Androjenlerin yükselmiş olması overde normal folliküler gelişimi bozar, prematür atrezi oluşturur. Böylece kalıcı anovulasyon gelişir. Wedge rezeksiyon sonrasında androjenlerin düşmesi sonucu ovuluar siklusların oluşması, intraovarian androjenlerin normal siklusları engelleyen en önemli faktör olduğunu düşündürmektedir (28).



2.1.5 Etyoloji

PCOS etyopatolojisi bilinmese de bazı faktörlerin sorumlu olduğu belirtilir. PCOS'un fizyopatolojisindeki teorileri özetlemek mümkündür:

1. Hipotalamo-hipofizer-over aksı bozuklukları

PCOS'lu olgularda GnRH pulse sıklığı ve amplitüdü yükselmiştir. Bunun sonucunda gonadotropin sekresyonu bozulmakta ve LH'in sürekli olarak yüksek düzeyde kalması ortaya çıkmaktadır (29).

Ovaryumlarda artan inhibin sekresyonu LH/FSH dengesini bozar. Kadınlarda inhibin, granüloza hücrelerinden, corpus luteumdan ve plasentadan salgılanan polipeptid yapısında bir hormon olup, hipofizer FSH'nin salgılanmasını frenler. PCOS'da serum inhibin düzeyinin, ovulatuvar siklusu olan kadınlara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (30).

2. İntrinsik over anormallikleri

Dolaşımdaki hiperandrojenemi yada overde anormal steroidogenez sonucunda oluşan intraovarian androjen yüksekliğinin anormal follüküllerin gelişmesine ve polikistik overe yol açtığı bilinmektedir. PCOS'lu olgularda overin artmış androjen üretimi 17-alfa-hidroksilaz / 17, 20 liyaz (Desmolaz) enzimlerinin disregulasyonuna bağlanmıştır. Bu enzimler 17-hidroksipregrenalononu DHEA'a çevirirler. Ayrıca progesteronu önce 17-hidroksi-progesterona sonra da androstenediona çevirirler. PCOS'da bu enzimlerin artışı suçlanmıştır (31).

3. Obesite ve insülin rezistansı

Glukoz intoleransı ile hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk kez 1921 yılında Archard'ın tanımladığı "sakallı-diabetik kadın"dır. İnsülin rezistansı sonucunda dolaşımda yükselen insülin, teka hücrelerinde insülin-like-growth faktör-I (IGF-I) reseptörlerine bağlanır. IGF-I, LH'a karşı teka hücrelerinin verdiği androjen yanıtını arttırır (32). Bu etkinin yanısıra, insülin karaciğerde SHBG ve IGF binding protein-I (IGFBP-I) sentezini azaltır (33). Böylece bir yandan androjenlerin yapımı artarken, bir yandan da dolaşımdaki serbest androjenler artar.

Ayrıca endometriumda da IGF-I aktivitesi, IGFBP-I düzeylerinin azalması ve insülinin direkt uyarısı sonucu artar. Artan IGF-I aktivitesinin endometrial proliferasyon ve endometrium karsinomu riskinin artışıdaki muhtemel mekanizmalardan olduğu bildirilir (34).

Obesitenin ovulasyon mekanizmasını üç yoldan etkileyerek anovulasyona neden olduğu bildirilir. Bu olgularda androjenlerin periferde östrojenlere aromatisasyonu artmıştır.

SHBG düzeyi azaldığı için serbest testosteron ve estradiol düzeyleri yüksektir ve overin stromasında androjen sentezini uyaran insülin düzeyleri de yüksektir. PCOS'lu hastalarda vücudun merkezi, karın duvarı ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanması sonucu android tip obezite mevcuttur. Bel/kalça oranı 0.85'ten fazladır (35).

4. Gonadotropin surge attenued edici faktör (GnSAF)

Son yıllarda PCOS etyolojisinde üzerinde durulan bir faktördür. Normal siklus gören maymunlara eksojen gonadotropin verilmiş, multipl follikül gelişimi ve artmış estradiol seviyeleri elde edilmiş, buna karşın midsiklus LH salınımı ortaya çıkmamıştır (36). LH seviyesindeki bu baskılanmanın estradiol konsantrasyonu, preovulatuvar follikül sayısı ve total folliküler sıvı volümüne bağlı olduğu gösterilmiştir. Böylece folliküllerden salgılanan, hipofizin GnRH ile uyarılma eşiğini yükselten ve prematür LH surge'ünü önleyen bir faktörün varlığı kesinlik kazanmıştır. PCOS'lu olgularda bu faktörün (GnSAF) eksikliği üzerinde durulmaktadır (37).

Ayrıca PCOS'nun bazı ailelerde daha sık görülmesi ve PCOS'lu olgulardan bazılarının HLA kalıtımı ile geçmesi hastalığın genetik olduğunu da düşündürmektedir (38).

2. 1. 6 Uzun dönem komplikasyonları

Obesite: PCOS'lu hastaların %40-50'sinde görülür (39). Genelde android tip obesitedir ve obezite kişide insülin direnci, diabetes mellitus ve kardiovasküler hastalık gelişme riskini artırır. PCOS'da koruyucu sağlık hizmetleri içinde özellikle önemli olan kişinin zayıflatılmasıdır. Bu kişilerde kilo verilmesi oldukça zordur. Nedeninin insülin direncine bağlı olarak adiposit lipolizinin azalması olduğu düşünülmektedir (40).

Kardiovasküler Hastalıklar: Mather ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PCOS'lu hastalarda kardiyak risk faktörlerinde artış olduğu ve buradaki en önemli etkenin ise insülin direnci olduğu rapor edilmiştir (41). PCOS'lu hastalarda en sık ateroskleroz izlenmektedir ve myokard infarktüs riski 7 kat artmıştır (42).

Glukoz Tolerans Bozukluğu ve DM: Legro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada üreme çağındaki PCOS'lu obes kadınların %31'inde glukoz toleransının bozulduğu ve %7.5'inde belirgin DM geliştiği görülmüştür. Obes olmayan PCOS'lu kadınların %1.5'inde glukoz tolerans bozukluğu ve DM izlenmiştir (43).

Serum Lipid Düzeylerinde Artma ve Fibrinoliziste Bozulma: PCOS'da kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid düzeylerinde artma, HDL-kolesterol, apolipoprotein-A1 düzeylerinde azalma şeklinde lipid metabolizması bozuklukları olur. Bu bulgular kişinin

kilosu, diyeti ve etnik kökeni ile değişebilir. Lipid metabolizması bozukluklarında hiperandrojenizm rol oynayabilmekle birlikte asıl etkenin insülin direnci olduğu düşünülmektedir (44, 45).

PCOS'lu kadınlarda serumda plazminojen aktivatör-inhibitör seviyelerinde bozulmayla giden fibrinolitik aktivite bozuklukları vardır ve bu durum vasküler lezyonlara yol açar (46).

Kemik kitlesinde artma: Androjen artışı, kemik demineralizasyonuna karşı koruyucu etki yapmaktadır. Ayrıca genç kadınlarda endojen östrojenin yüksek olmasının trabeküler kemik dansitesini arttırdığı bildirilmektedir. PCOS'lu hastalarda artmış androjenler ve östrojenler kemik kitlesini arttırıcı etki yapmaktadır (47).

Malignite: Kronik anovulasyon ve tedavi edilmemiş PCOS'nun endometrium adenokarsinomu riskini arttırdığı uzun süredir bilinmektedir. 31-65 yaş arası 176 endometrium kanserli ve 1746 kontrol gruplu bir çalışmada kanserli vakalarda en sık görülen ortak özelliğin PCOS olduğu belirtilmiştir (48).

2. 1. 7 Tedavi

PCOS erken teşhis edilmesi gereken bir hastalıktır. Uzun dönem tedavideki belirgin amaç insülin direncini yok etmek gibi görünmektedir. Burada diyet ve egzersiz ilk basamakta uygulanması gereken yaklaşımlar olmakla birlikte genelde yetersiz kalmaktadır. İnsülin duyarlaştırıcı ilaçlar faydalı olabilir fakat bu konuyla ilgili bir konsensus yoktur. Düşük doz oral kontraseptif ilaçlar siklusları düzenleyerek over, endometrium kanser riskini azaltmak açısından yararlıdır. Oral kontraseptiflerin insülin direnci üzerine etkileri olmamakla birlikte androjen düzeylerini azaltıp HDL kolesterol düzeyine pozitif etki yaparlar. Metformin kullanılan olgularda artmış insülin düzeylerinin azaldığı, menstrüel düzensizliğin düzeldiği saptanmıştır fakat metformin kullanımının endometrial hiperplazi veya neoplazi önleyici etkilerinin olup olmadığı bilinmemektedir, bunun için uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır. PCOS'lu obes kadınlarda gebelik öncesinde ve 40 yaş üzerinde oral GTT yapılması önemlidir. Lipid profili nedeniyle 35 yaş üzerindeki kadınlara üç beş yılda bir lipid profili bakılmasının yararı vardır.

PCOS'lu kadınlarda infertilite için ovulasyon indüksiyonu yapmak gereklidir ancak olguların bir kısmı klomifen sitrat ve human menapozal gonadotropinlere cevapsızdır. Günümüzde insülin duyarlılığın düzeltilmesi (metformin) ile ovulasyon indüksiyonu ve

fertilitenin sağlanması üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu ilaçların güvenilirlik ve etkinliği ile ilgili veriler giderek artmakta ancak yeterli değildir.

Bu nedenle PCOS'da kısa dönemde istenen amaç olan gebelik ve uzun dönemde istenmeyen DM, kalp hastalığı, endometriyum ve over kanserinin önlenmesi ile ilgili uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır (49, 50).

2.2 APOPTOZ , Bcl-2

Apoptoz, embriogenez, doku homeostazi, immün sistem fonksiyonları ve tümör regresyonunda istenmeyen hücre ölümünde rol oynayan doğal, fizyolojik bir mekanizmadır. Normal dokulardaki hücrelerin yok olmasından sorumlu hücre ölümünün modelidir (1).

Bu olay dokulardaki hücre sayısını kontrol altında tutmak için en önemli sistemlerden biridir. Her ne kadar bu genetik olarak programlanmış olay intrinsik faktörlerle kontrol edilmekte ise de aynı zamanda dışardan gelen ekstrinsik sinyaller de apoptozis yolunu uyarabilmektedir.

Apoptotik olay morfolojik olarak:

- Hücre büzülmesi
- Sitoplazmik tomurcuklanma ve kromatin yoğunlaşması
- Apoptotik cisim oluşması
- Apoptotik hücre ve cisimciklerin fagositozu ile karakterizedir (51-53).

Apoptozis yaşamın ayrılmaz bir parçası olup, hem fizyolojik hem de patolojik olaylarda görülmektedir.

Fizyolojik koşullarda apoptozis:

- Embriogenez esnasında programlı hücre harabiyeti
- Erişkinlerde hormona bağımlı involüsyon (menstrual siklus gibi)
- İntestinal kript epitel proliferasyonunu azaltılması
- Timus gelişimi sırasında immün hücrelerin ölümü gibi olaylarda izlenir (54).

Hücrelerde ölüm mekanizması çok iyi şekilde kontrol edilmektedir. Bu regülasyondaki en önemli kısımlardan biri mitokondridir. Mitokondride apoptozisde rol oynayan moleküllerin başında Bcl-2, Bax, Bcl-X gelmektedir.

Bcl-2 ailesi apoptotik (Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs) ve antiapoptotik (Bcl-2, Bcl-Xl) üyeleri içerir. Ayrıca IAP (Inhibitor of apoptosis protein) ve FLIP (Flice ligand inhibitor protein) proteinleri de sitoplazmadaki anti-apoptotik proteinlerdir. Bu moleküller apoptozis

Endometriyumda apoptozis ilk defa 1976'da Hopwood ve Levinson tarafından tanımlanmıştır (2).

Normal endometriyumda bcl-2 reaktivitesi glandüler epitelde folliküler fazın sonunda maksimum seviyede iken sekretuar vakuoller ortaya çıktığında kaybolmaktadır. Bcl-2 geni glandüler epitel, stroma ve myometriumdaki düz kas hücrelerinde bulunur. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin dağılımı ve varyasyonları ile bcl-2 reaktivitesi arasında paralellik mevcuttur. Bcl-2'nin estradiol ile up-regülasyonu, progesteron ile down-regülasyonu normal endometriyumun fizyolojik homeostazisinde rol alır (67, 68).

Proliferatif fazdaki bcl-2 salınımı endometriyumun bazal tabakasında daha belirgindir. Apoptotik hücreler geç sekretuar fazda görülürler ve apoptozis de endometriyum bazal tabakasında daha belirgindir (67, 69).

Bcl-2 salınımı myometrial arterlerde görülmezken endometriumdaki spiral arterlerde mevcuttur. Bu durum spiral arterlerin östrojen ve progesteron reseptörlerine sahip olmaları ile açıklanabilir (70).

Endometriozisli hastaların ötopik endometriyumun folliküler fazında bcl-2 salınımı fazladır ve ötopik glandüler epitel hücrelerdeki bcl-2 salınımı siklik değişiklik göstermektedir. Fakat ektopik endometriozis odaklarında bu değişiklikler gözlenmemiştir. Burada ötopik ve ektopik endometriumdaki diferansiyasyon ve proliferasyon mekanizmalarının farklı olduğu söylenebilir (71).

2.3 ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ

Endometrial hiperplazi anormal proliferasyonun heterojen bir grubunu oluşturur. Bazıları karsinom prekürsörüdür. Anormal proliferasyon normal proliferatif faza kıyasla glandüler yapıdaki değişikliklerle belirlenir. Bu anormal yapısal parametreye nükleer atipi de eklenebilir. Bu durum değişik etkilere bağlı olabilirken, östrojenik etki en önemli sebeptir. Endometrial hiperplazi, normal proliferatif endometriuma kıyasla artmış bez ve stroma oranı, düzensiz şekil ve boyutlardaki bez proliferasyonu olarak tanımlanır. Bu olay yaygındır fakat tüm endometriumu tutması gerekmez.

Hiperplazi, karşılanamayan östrojen stimülasyonu sonucudur ve hiperplazili hastaların çoğunda anovuluar siklus yada eksojen östrojen kullanımı öyküsü vardır. Anovulasyon menarş ve perimenapozal kadınlarda sıklıkla görülmesine rağmen hiperplazi genç kadınlarda genellikle görülmez. Rapor edilen en genç hasta 16 yaşındadır ve PCOS'ludur (72, 73).

Karşılanmamış östrojen stimulyasyonu ile endometrial karsinom ilişkisi oldukça kuvvetli olup; şişmanlık, kronik anovulyasyon gibi faktörler bu etkiye aracılık edip riski arttırmaktadır. Birçok çalışmada nulliparitenin bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir ve infertilitenin anovulyasyona bağılı olarak bu risk artışından sorumlu olduğu kanıtlanmıştır (74). Düşük doğum sayısı, obesite, hipertansiyon ve DM gibi yapısal faktörler endometrial karsinomlarla beraber görülebilmektedir (75).

Epidemiyoloji, ortaya çıkış ve davranış açısından iki farklı endometrial karsinom formu tanımlanmıştır.

Tip 1 Östrojen ile ilişkili form : Gençlerde, perimenapozal kadınlarda görülür ve düşük grade'li olmaya meyillidir.

Tip 2 Östrojen ile ilişkisi olmayan form : Postmenopozal yaşlı kadınlarda görülür ve daha kötü prognozlidir (76).

Östrojen endometrial glandüler epitelde proliferasyonu arttırmakta ve progesteron da terminal diferansiyasyonu sağlamaktadır. Karşılanmamış östrojen etkisi aşırı proliferasyona ve endometrial hiperplazilerin yapısal çoğalmalarına neden olur. Ancak bu durumun nasıl maligniteye dönüştüğü konusunda belirsizlik vardır. Çalışmalar endometrial karsinom gelişiminin çok basamaklı bir olay olduğunu desteklemektedir (77).

Bcl-2 direkt olarak apoptozu regüle eden, generalize hücre ölümünü baskılayan bir genidir ve endometrial karsinomlarda olduğu gibi endometrial hiperplazinin birçok formunda da tanımlanmıştır (2, 78, 79).

2.4. ANJİOGENEZ (NEOVASKÜLARİZASYON)

Önceki mikrodamarlardan yeni damarların şekillenmesi olarak tanımlanabilecek angienez, endotel hücreleri ve onlara komşu hücreler tarafından üretilen parçalayıcı enzimlerin kullanımı yoluyla bazal membranın ve ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesi ve ekstrasellüler matriks moleküllerinin sentezini kapsar. VEGF, asidik-bazik fibroblast büyüme faktörü, platelet kaynaklı büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü α ve β , anjiotropin, anjiogenin, TNF- α , IL-8 angienezin başlamasında rol alan faktörlerdir (4-7). Bunlar içinde VEGF en iyi bilinendir. Ovaryum, endometrium ve plasenta dışında erişkin dokularda fizyolojik koşullarda asla gerçekleşmeyen angienezin yara iyileşmesi ve inflamasyon reaksiyonlarında vazgeçilmez rolü vardır (80). Angienez, sitokinler ve büyüme faktörlerinin sıkı kontrolü altındadır. Bazı hipoksik durumlarda, diabetik retinopatide, romatoid artrit, psöriazis, karaciğer sirozu gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda

angiogenezin patojenik ve prognostik önemi vardır. Bunun yanında angiogenez solid tümörlerin büyümesi ve metastatik yayılımı için şarttır (9, 80, 81). Tümörlerin büyümesi ve metastazlarında, yeni damarların oluşumunun gerektiği ilk kez hayvanlarda oluşturulan deneysel tümörlerle ilgili olarak 1907 yılında E. Goldman tarafından yayınlanmıştır. Folkman 1972'de insanlarda tümör vaskülarizasyonunun önemini ortaya koymuştur ve günümüzde tümör büyümesinin angiogenezise bağımlı olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Tümör angiogenezisinde iki dönem vardır. Prevasküler ve vasküler dönem. Prevasküler dönem yıllar boyunca sürebilir ve genellikle sınırlı tümöral büyüme vardır, metastaz görülmez. Vasküler dönemde ise hızlı tümöral büyüme, kanama ve metastaz görülür. Patolojik damarlar düzensiz seyir gösterirler, arteriovenöz şantları vardır, intimada düz kasları bulunmaz ve damar duvarları biçimsiz ve incedir. Neovaskularizasyon oluşmadığı takdirde tümör 2 mm.'yi aşmaz ve metastaz yapma özelliği kazanamaz (9, 82-84).

Angiogenez reproduktif yıllarda fizyolojik endometriümda aktif bir fenomendir ve menopoza birlikte ortadan kalktığı görülmüştür (8). Rogers ve arkadaşları Von Willebrand faktör ile işaretleyerek immünohistokimyasal boyamayla endometriümdaki angiogenezisi incelemişler ve angiogenezisin menstrüel faz sırasında en zayıf, erken proliferatif dönemde en fazla olduğunu göstermişlerdir (85). Endometriüm kanserinin de büyüme ve yayılımının angiogenezise bağımlı olduğu gösterilmiştir. Ancak angiogenezisi ilerleten faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir (83).

2.5 DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler etkisi ilk olarak 1842 yılında Avusturyalı fizikçi Johann Christian Doppler tarafından gökyüzü cisimlerinin açıklanabilmesi amacıyla tanımlanmıştır. Klinik olarak Doppler damarlar içerisindeki kan akım hızının saptanmasında kullanılmaktadır. Bir ultrason ışını dolaşımında hareket halindeki milyonlarca hücre ile karşılaşırken bir yansıma fenomeni ortaya çıkar. Hareket eden kan hücrelerinden yansıyan sesin frekansı, kan akım hızı ile orantılı olarak kaynaktan (transduser) yayılan sesin frekansı ile hafifçe değişiklik göstermektedir. Bu frekans kayması günümüzde mevcut olan teknoloji ile saptanabilmekte ve eğer yayılan ses dalgasının açısı ve diğer özellikleri biliniyorsa kan akım hızına çevrilebilmektedir. Genellikle incelenen damarlar yanlış ölçümlere neden olabilecek kadar küçüktürler ve açı ölçülmesini zorlaştıracak kadar büküntülü seyir gösterirler. Bu nedenle diastol ve sistoldeki hızların değerlendirilmesinde üç indeks kullanılmaktadır. Klinisyen için

bu indekslerin kullanılmasının temel yararı hepsinin açılı ölçümlerinden bağımsız olması ve damar çapının ölçülmesine gereksinim göstermemesidir.

$S/D = \text{Sistolik} / \text{Diastolik} = \text{Maksimum sistolik hız} / \text{Minimum diastolik hız}$

$RI = \text{Rezistans indeksi} = \text{Maksimum sistolik hız} - \text{diastolik hız} / \text{sistolik hız}$

$PI = \text{Pulsatilité indeksi} = \text{Maksimum sistolik hız} - \text{diastolik hız} / \text{ortalama hız}$

Pulsatilité indeksi ilk kez Gosling ve King tarafından, rezistans indeksi Pourcelot tarafından S/D oranı da Stuart tarafından tanımlanmıştır. Bunların dışında geliştirilmiş olan pekçok indeks vardır ancak pratikte kullanılmamaktadır.

Eğer damar direnci yüksekse giden kan basıncı pulsu yüksek oranda yansır ve geri dönerek basınç pulsunun sonraki kısmını siler. Sonuçta basınç ortadan kalkar hatta negatif basınçlar oluşur ve bunlarda diastolde düşük ve ters akımlarla sonuçlanır. Eğer damarlardaki direnç düşükse yüksek diastolik akım devam ettiği sürece basınç pulsu değişmez. Kısaca klinik çalışmalarda rölatif olarak yüksek diastolik akım hızına sahip damarların düşük dirence, düşük diastolik akım hızına sahip damarların ise yüksek dirence sahip oldukları kabul edilir.(86, 87)

2.6 UTERUSUN DAMARLANMASI

Uterusun ana arteri hipogastrik arterlerin (a.iliaca interna) ön dalından çıkan a. uterina'lardır. A. uterina, kardinal ligament içerisinde ilerleyerek yaklaşık isthmus hizasında uterusu ulaşılarak asendan ve desendan dallarına ayrılır. Asendan dalı a. ovarica ile, desendan dalı yine hipogastrik arterin dalı olan a. vajinalis ile anastomoz yapar. Asendan dal uterusun korpusunu, desendan dal ise serviks ve üst vajeni kanlandırır. A. uterina muskuler tabakanın dış tarafında anterior ve posterior arkuat dallara ayrılır, myometriuma girerek karşı taraftan gelenlerle anastomoz yapar. Arkuat arterler seroza ve myometriuma dallar verir. Myometriuma gidenler radial arter adını alır ve myometriumdan sonra endometriumu besleyen spiral arterler olarak sonlanırlar. Arterlere eşlik eden uterus ven pleksusu myometriumu çepeçevre katederek arkuat arterlerle beraber ilerler. Renkli Doppler ultrasonografi ile uterin, arkuat, radial, spiral arter ve venler görüntülenebilmektedir. Endometrium patolojilerine yönelik olarak yapılan Doppler ultrasonografi araştırmalarında bilateral uterin arterlerden, endometrium veya görülen tümörün içinde yer alan arterlerden ölçümler yapılmaktadır. Malign patolojilerde artan neovaskularizasyon süreci içinde yeni oluşan damarların intimalarında düz kasların bulunmaması ve arteriovenöz şantların varlığı, vasküler direncin azalmasına ve arteriyel diastolik kan akım hızlarının belirgin olarak

artmasına neden olmaktadır. Bu durum Doppler ultrasonografi ile belirlenen kan akım hızı dalga yapılarından hesaplanan indeks değerlerinde belirgin azalma ile sonuçlanmaktadır (87-90). Transvajinal renkli Doppler görüntüleme ile kan akımına karşı düşük direnç gösteren tümör içi vaskülarizasyonun varlığının ovaryum kanserinde tarama yöntemi olarak kullanılabilceği gösterilmiş, adneksiyal kitlelerde 1.0' in altında PI ve 0.44'e eşit veya altında RI değerleri şüpheli kabul edilmiştir. Pelvis içindeki organ veya kitlelerden arteryal Doppler kan akım hızı ölçümleri yapılabilmesi, endometrium malignitesi taramasında ve erken tanısında bu yönteminde kullanılmasını gündeme getirmiştir (91,92).

BÖLÜM III

MATERYAL VE METOD

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji polikliniğine Ocak-2003 ile Mayıs-2003 tarihleri arasında başvuran ve PCOS tanısı alan 25 hasta çalışma kapsamına alındı. PCOS tanısı, hastaların öykü, hormon profili ve ultrasonografi sonuçlarına göre konuldu.

PCOS'da tanı kriteri olarak :

- Hiperandrojenizm
- Menstrual düzensizlik (anovulasyon yada oligoovulasyon)
- Diğer androjen hastalıkların yokluğu (androjen salgılayan over yada adrenal kaynaklı tümörler, cushing sendromu, hiperprolaktinemi, geç başlayan adrenal hiperplazi)
- USG'de polikistik overler, kabul edildi.

Hastaların USG ile değerlendirilmelerinden önce öyküleri alındı. Özgeçmiş, kullanılan ilaçlar, kullanma öyküsü, menstrual düzen, gebelik sayısı, infertilite için ovulasyon-indüksiyon tedavisi sorgulandı. Oligomenore, siklus uzunluğunun 35 gün yada daha uzun olması olarak belirlendi. Üç normal menstrüel siklus veya altı ay süresince adet görmeyen hastalar ise amenoreik olarak değerlendirildi. Hirsutizm, yüz, göğüs, sırt, alt karın ve uylukların üst kısımlarındaki koyu terminal kılların gelişimi olarak belirlendi.

PCOS tanısı alıp oral kontraseptif yada ovulasyon-indüksiyon tedavisi gören hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastaların genel fizik muayeneleri, pelvik muayeneleri ve ardından B Mod gri skalalı ultrasonografi ile değerlendirilmesi yapıldı. Ultrasonografi incelemeleri ATL HDI 3500, Ultrasound Systems, Bothell, WA, USA cihazın transvajinal 4-8 mHz probu

kullanılarak yapıldı. Uterus, endometrium ve overler değerlendirildi. Belirgin bir jinekolojik patoloji saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. USG'de polikistik overler için Atioma ve arkadaşlarının belirlediği kriterler esas alındı (93). Bu kriterler:

- Over volümü $> 9 \text{ cm}^3$
- Follikül sayısı (2-8 mm.) > 10
- Over stroma ekojenitesinde artma

Kontrol grubunu 20-35 yaş arası, normal menstrual sikluslu gönüllü kadınlar oluşturdu. Normal menstrual siklus; 21-35 günde bir olan, 2-7 gün süren ve 25-80 ml. kanamanın olduğu sikluslar olarak belirlendi. Kontrol grubundaki hastalardan öyküsünde, pelvik muayenesinde ve ultrasonografik incelemelerinde belirgin jinekolojik patolojileri olanlar, OK ve ovulasyon indüksiyon ajanları kullananlar ve endometrium üzerine etkisi bilinen medikasyon alanlar çalışmaya alınmadı.

Çalışma grubundaki hastaların oligomenore dönemlerinde, kontrol grubundaki olguların ise proliferatif ve geç sekretuar dönemlerinde pipelle ile endometrial örneklemeleri yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm olguların vücut kitle indeksleri ve bazal hormon profili (LH, FSH, LH/FSH, PRL, Total Testosteron, DHEA-S) belirlendi. Hormon tetkikleri Biokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında "DPC İmmulite 2000" cihazında kemilumenisans yöntemiyle ölçüldü.

Çalışma grubundaki her olguya 15 gün arayla iki kez, kontrol grubundaki her olguya da adetlerinin 7 ± 2 ve 21 ± 2 günlerinde Doppler ultrasonografi uygulandı. Hastalar litotomi pozisyonunda hazırlandı. Uterus longitudinal planda görüntülendi. Endometrium ve endometrium sınırlarının 5mm. içindeki subendometrial alan belirlendi. Power Doppler akım modu kullanıldı. Düşük debili akımları belirleyebilmek için tekrarlayan dalga frekansı en düşük seviyede tutuldu. Renk için güç ve gain ayarları küçük damarlardaki akımı tespit edebilecek şekilde ayarlandı. İnsonasyon açısı 0° derecede tutuldu. En fazla renk yoğunluğu olan damara Doppler sonografi yapıldı. Birbirini izleyen aynı şekle sahip en az üç dalga formu elde edildi Doppler analizi için kan akımına en düşük vasküler empedans gösteren dalga formları seçildi. Her hasta için RI değerlerinin ortalaması alındı.

Çalışma ve kontrol gruplarının endometrial biopsi örneklerinin hematoksilen eozin preparatları ve bcl-2 immunohistokimyasal incelemeleri kör olarak aynı patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Materyallerin hazır parafin bloklarından immunohistokimyasal boyama için, lizine daldırılmış lamalar üzerine 6 mikron kalınlığında kesitler alındı. Preparatlar 60°C'lı etüvde bir saat bekletildikten sonra ksilol ve derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek distile suda yıkandı. Takiben streptavidin-biotin peroksidaz yöntemi kullanılarak bcl-2 için hazırlanan preparatlara fare antikoru olan anti-bcl-2 (Mouse antihuman monoclonal –clone 100/D5 Neomarkers, Union City CA, USA) ile immunohistokimyasal boyama yapıldı.

Streptavidin – biotin boyama yöntemi bcl-2 için şu şekilde uygulandı:

Kesitlere 0,1 Molar pH = 6'da 20 dk. ısı uygulandı.

5 dk. H₂O₂ ile muamele edildi.

3 dk. Ultra V blok uygulandı.

10 dk. PBS' de yıkandı.

23 dk. Primer antikor uygulandı.

10 dk. PBS ile yıkandı.

13 dk. Biotinlenmiş sekonder antikor uygulandı.

13 dk. Streptavidin peroksidaz konjugatı uygulandı.

10 dk. PBS ile yıkandı.

20 dk. Antikor almış dokuları renklendirmek için kromojen uygulandı.

Kesitler deiyonize su ile yıkandıktan sonra 15 dk. Mayer'in hemotoksileni ile zıt boyama yapılarak çeşme suyunda yıkandı. Gliserin jel ile sulu kapatma yapıldı.

İmmünohistokimyasal yöntemle boyanmış preparatlarda, immünoreaktivite yoğunluk ve yaygınlığı, kör olarak aynı patoloji uzmanı tarafından ışık mikroskopunda değerlendirildi. Tüm doku kesitlerinde endometriumun glandüler epitel, yüzey epitel ve stroma hücrelerinde pozitif immün boyanma ayrı ayrı incelenip kaydedildi. Bcl-2 için sitoplazmik boyanma dikkate alındı. Stromal boyanma çok az olduğu için değerlendirmelerden çıkarıldı. İmmünoreaktivite yaygınlığı, pozitif boyanma gösteren hücrelerin yüzde olarak oranı şeklinde kaydedildi. İmmünoreaktivite şiddeti 0 ile +3 skala üzerinden (hafif: +1, orta: +2, şiddetli: +3) semikantitatif olarak değerlendirildi. Bu parametreler Andrea Castro ve arkadaşlarının kullandığı "histokimyasal skor = HSKOR" ile birleştirildi. HSKOR = [Yüzde olarak belirlenen pozitif hücre sayısı × (şiddet derecesi + 1)]/100 (3). Doku kesitlerinde bcl-2 için pozitif kontrol olarak normal lenfositler kullanıldı.

Çalışmamızda istatistiksel hesaplamalar SPSS for Windows 10,0 (Standart Version © Copyright SPSS Inc., 1989-1993) yazılımı kullanılarak yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki olgu sayılarının 30 dan küçük olması nedeniyle non-parametrik testler kullanıldı. Grupların

birbiriyle karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Aynı grup içindeki parametrelerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlarda ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BÖLÜM IV BULGULAR

Çalışma 25 PCOS'lu hasta ve 25 kontrol olmak üzere 50 olgudan oluşmaktadır.

	PCOS	Kontrol	p
Yaş (yıl)	28.36 ± 4.75	26.52 ± 3.42	0.110
BMI	22.72 ± 2.05	21.64 ± 1.91	0.080
LH (mIU/mL)	6.64 ± 1.84	3.86 ± 0.53	0.000
FSH (mIU/mL)	4.72 ± 1.12	5.50 ± 0.43	0.005
LH/FSH	1.39 ± 0.4	0.69 ± 0.08	0.000
Total Testosteron (ng/mL)	0.68 ± 0.12	0.52 ± 0.01	0.000
DHEA-S (µg/mL)	1.54 ± 0.58	1.56 ± 0.54	0.845
PRL (ng/mL)	17.76 ± 8.5	15.4 ± 9.6	0.160

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik ve hormonal karakteristikleri.

Hasta grubunun yaş ortalaması ve BMI değerleri kontrol grubundan yüksektir fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.110$, $p=0.080$). LH, LH/FSH, Total testosteron düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$). DHEA-S ve PRL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.845$, $p=0.160$).

Hasta grubundaki tüm olgular oligomenoreikdi ve 72 ± 5 günde bir adet görüyorlardı. Ortalama progesteron düzeyleri (adetlerinin 21. gününde) 1.32 ± 1.03 ng/ml ve endometrial kalınlıkları 8.32 ± 0.85 mm ölçüldü.

Hasta grubunda endometriumun glandüler ve yüzeyel epitelinde bcl-2 ekspresyonu kontrol grubunun proliferatif endometriumundan daha düşük bulunmuştur fakat istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0.068$, $p=0.061$).

	PCOS	Kontrol (proliferatif)	p
Glandüler epitel	3.11 ± 0.61	3.41 ± 0.36	0.068
Yüzeyel epitel	2.97 ± 0.71	3.16 ± 0.58	0.061

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun (proliferatif dönem) endometriumdaki bcl-2 ekspresyonu.

Hasta grubunda hem glandüler hem de yüzeyel epitelde bcl-2 ekspresyonu kontrol grubunun sekretuar dönem endometriumundan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p= 0.000$)

	PCOS	Kontrol (sekretuar)	p
Glandüler epitel	3.11 ± 0.62	0.85 ± 0.69	0.000
Yüzeyel epitel	2.97 ± 0.71	0.79 ± 0.79	0.000

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun (sekretuar dönem) endometriumdaki bcl-2 ekspresyonu.

Kontrol grubunda bcl-2 ekspresyonu sekretuar dönemde proliferatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p=0.002$)

	Kontrol (proliferatif)	Kontrol (sekretuar)	p
Glandüler epitel	3.41 ± 0.36	0.85 ± 0.69	0.002
Yüzeyel epitel	3.16 ± 0.58	0.79 ± 0.79	0.002

Tablo 4: Kontrol grubunda proliferatif ve sekretuar dönem endometriumdaki bcl-2 ekspresyonu.

Hasta grubunun endometrial biopsilerinin histopatolojik incelemeleri yedi olguda “geç proliferasyon”, üç olguda “erken proliferasyon”, iki olguda “düzensiz proliferasyon”, dokuz olguda “erken sekresyon” ve bir olguda “geç sekresyon” olarak değerlendirilmiştir. Üç

olgunun biopsi örnekleri değerlendirme için yetersiz bulunduğundan çalışmadan çıkartılmıştır. Kontrol grubunun hematoksilen eozin preparatları 20 olguda “erken proliferatif”, 5 olguda “geç proliferasyon”, 22 olguda “geç sekretuar”, 3 olguda “erken sekresyon” olarak değerlendirilmiştir.

PCOS’lu hastalarda siklusları boyunca 15 gün ara ile iki kez yapılan spiral arter RI değerleri, kontrol grubunun adetini 7±2 ve 21±2 günlerinde yapılan spiral arter RI değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.000, p=0.000).

	pcos 1.ölçüm	kontrol (A 7±2)	p
Spiral arter RI	0.59 ± 0.018	0.54 ± 0.008	0.000
	pcos 2. ölçüm	konrol (A 21±2)	p
Spiral arter RI	0.58 ± 0.013	0.53 ± 0.010	0.000

Tablo 5: Spiral arter RI değerleri.

BÖLÜM-V

TARTIŞMA

PCOS kadınlarda en sık görülen endokrin rahatsızlıktır. Hastalarda semptom ve bulgularda belirgin heterojenite vardır. PCOS hastalarında uzun dönemde DM, kardiyovasküler sistem hastalıkları, anovulasyon ve karşılanmamış östrojen nedeniyle endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom riski vardır (17,18). Endometrium kanseri için rölatif riskleri sırasıyla 2.1 ve 2.8 olan hipertansiyon ve Tip II DM' unda PCOS ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Endometrial karsinom gelişme riski kronik anovulasyon sendromu olan 1270 kişilik hasta grubunda araştırılmış ve bu çalışmada rölatif risk 3.1 olarak tanımlanmıştır. Bu riskin, karşılanmamış östrojenin anormal konsantrasyonlarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (94). Daha sonraki çalışmalar bu teoriyi, hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin seks hormon bağlayan globulin, IGF-I ve dolaşımdaki östrojen konsantrasyonlarına etkisi nedeni ile endometriumda potansiyel neoplastik değişikliği arttırdığını ileri sürerek genişletmiştir (95, 96).

Birçok mekanizma PCOS'lularda endometrial kanser riskinden sorumlu olabilir. PCOS' un kronik anovulatuvar yada oligoovulatuvar durumunda yüksek östrojen mevcut iken progesteron aktivitesi azdır yada yoktur, bu durum endometrial hiperplazi ile sonuçlanabilir. Çalışmamızdaki PCOS'lu hastaların hepsinde anovulasyon mevcuttu.

İnsan epitelyal kanserlerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalar bu kanserlerin karmaşık ve çok aşamalı bir süreç sonunda geliştiğini ortaya çıkarmıştır (97). Pekçok tümörde belirlendiği gibi kanser oluşum süreci üç aşamada tamamlanmaktadır. Başlama, promosyon ve ilerleme. Başlama evresi mutajenik faktörlerin DNA'da oluşturduğu hasar sonucu, somatik mutasyona bağlı olarak oluşan geri dönüşümsüz bir evre olarak karakterize edilir. Promosyon evresi benign büyüme ve farklılaşma özellikleri değişmiş hücrelerin oluşturduğu bir aşamadır. Karsinojen ile mutasyona uğramış bir hücre genellikle bölünme uyarısı alınca kadar sessiz kalır. Promotörler çoğalma uyarısı oluşturup, çoğalmayı başlatan epigenetik değişikliklere neden olurlar. Promotörlerin etkisi geri dönüşümlüdür ve bunlar karsinojen veya mutajen

değillerdir. Farbol esterleri, fenobarbitol, sakkarin ve östrojen bilinen promoterlerdir. Son evre ilerleme aşamasında ek genetik olaylarla genomik kararsızlık oluşur, hücrelerde daha agresif ve metastatik fenotiplerin ortaya çıkmasıyla sonuçta invazyon ve metastaz gelişir. Kanser hücrelerinin gelişimi çevresindeki stromadan gelecek besinlerin difüzyonuna bağlıdır. Bir mm³ den daha büyük solid tümörlerin büyümesi için yeni kan damarlarının oluşması gerekmektedir. Bu anjiogenezis kanser hücrelerinin metastazı içinde bir yol olabilmektedir. Tümör anjiogenezisin uyarılabilmesi için VEGF, FGF, MMP-1, anjiogenin, TNF α , β ve IL-8 gibi bazı sitokinler gereklidir (9, 81).

Neoplastik hücrelerin promosyon dönemindeki çoğalmaları sadece büyümeyi arttıran onkogenlerin aktivasyonu veya baskılayıcı genlerin inaktivasyonu ile değil apoptozisi düzenleyen genlerdeki mutasyona da bağlıdır. Apoptoz embriogenez, doku hemostazi, immün sistem fonksiyonları ve tümör regresyonunda istenmeyen hücre ölümünde rol oynayan doğal fizyolojik bir mekanizmadır (1). Apoptozisi düzenleyen geniş bir gen ailesi tanımlanmıştır. Bu gen ailesi apoptotik (Bax, Bak, Bcl-Xs) ve antiapoptotik (Bcl-2, Bcl-XL) üyeleri içerir (52, 53, 55-57, 98). Endometriyumda apoptozis ilk defa 1976 yılında Hopwood ve Levinson tarafından tanımlanmıştır (2). Çalışmamızda, düzenli siklusları olan hastalardan oluşan kontrol grubunda bcl-2 ekspresyonu proliferatif dönemdeki endometriyumda yüksek, sekretuar dönemde düşük tespit edildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Çalışmalarda normal endometriyumda bcl-2 reaktivitesinin, glandüler epitelde foliküler fazın sonunda maksimum seviyede olduğu, sekretuar vakuollerin ortaya çıktığı dönemde ise kaybolduğu gösterilmiştir (67, 68). Çalışmamızda normal endometriumlarda elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Yine çalışmalarda endometriyumda östrojen ve progesteron reseptörlerinin dağılımı ve varyasyonları ile bcl-2 ekspresyonu ile paralellik olduğu gösterilmiştir. Bcl-2 ekspresyonunun östrojen ile up-regülasyonu ve progesteronla down-regülasyonunun normal menstrüal fizyolojik hemostazisinde rol alabileceği üzerinde durulmuştur. Bu durum bcl-2 ekspresyonunun hormon bağımlı olabileceğini düşündürmektedir (67, 68, 99, 100).

Çalışmamızdaki PCOS'lu hastaların endometrial biyopsilerindeki Bcl-2 ekspresyonu kontrol grubunun proliferatif döneminden daha düşüktür fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir ancak kontrol grubu sekretuar döneminden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. PCOS'da kronik anovulatuvar veya oligoovulatuvar durum mevcuttur ve endometriyum yüksek östrojen etkisi altında iken progesteron aktivitesi azdır yada yoktur. Çalışmamızda da PCOS'lu hastaların hepsinde anovulasyon mevcuttu ve sikluslarının 21. gününde serum progesteron düzeyleri ortalama 1.32 ± 1.03 ng/ml idi. PCOS'lu hastalarda

tespit edilen yüksek bcl-2 ekspresyonu, endometriumun progesteronla karşılanmamış uzun süreli östrojen etkisinde kalmasıyla açıklanabilir. Bu durumda PCOS'da endometriumda yüksek östrojen nedeniyle bcl-2 ekspresyonunun arttığını ve progesteron yetersizliği nedeniyle down-regüle olamadığını söyleyebiliriz. PCOS'da bcl-2 ekspresyonu, endometriumda programlanmış hücre ölümünü inhibe ederek multipl karsinogenezin erken evresinden sorumlu anormal genleri içeren transforme hücreleri apoptozisin regülatuar mekanizmasından kurtarır, canlı kalmasına ve birikmesine yol açabilir. Bu durum neoplastik transformasyona neden olabilir.

Endometrial adenokarsinomlarda bcl-2 ekspresyonunun önemi henüz büyük oranda bilinmemektedir. Nakamura'nın çalışmasında kolorektal, mide, endoserviks ve endometriumun glandüler dokularının premalingn lezyonlarında bcl-2 ekspresyonu malign lezyonlardan belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Non-neoplastik normal hücrelerde ise bcl-2 ekspresyonu premaling lezyonlardan daha düşük bulunmuştur (101). Niemann ve arkadaşları çalışmalarında dört atipisiz hiperplazi olgularının tamamında, atipili olguların dörtte birinde ve 29 adenokarsinomdan on tanesinde pozitif bcl-2 reaktivitesi izlemişler, atipili hiperplazi ve karsinomlarda bcl-2 reaktivitesinin azaldığını belirtmişlerdir (79). Bir başka çalışmada bcl-2 reaktivitesinin yüksek histolojik gradeli adenokarsinomlarda düşük oranda boyandığı saptanmıştır. Bu seride iyi diferansiye adenokarsinomların %58,8'inde, orta derecede diferansiye vakaların %33,3'ünde, kötü diferansiye vakaların ise %20'sinde pozitif boyanma olduğunu göstermişlerdir (77). Endometriumda hiperplazi → kanser spektrumunda bcl-2 ekspresyonu boyanma şiddeti açısından basit hiperplazilerde aşırı ekspresyon gösterirken atipili hiperplazilerde ve kanserlerde ekspresyonu azalmaktadır. Bir kez maling transformasyon gelişmiş olan hücrelerde bcl-2 onkoproteini önemli bir role sahip değildir. Bu durumun neoplastik gelişim gösteren hücrelerin sellüler mekanizmalarındaki değişiklikler nedeniyle olabileceği ileri sürülmüştür (79). Endometrium kanser hücrelerinde bcl-2 onkoproteininin zayıf ekspresyonu kötü prognoz ile koreledir. Bazı çalışmalarda kötü prognostik faktörler olan grade, stage ve miyometrial invazyon derinliği ile bcl-2 zayıf ekspresyonu arasında korelasyon bulunmuştur (102). Proliferatif ve hiperplastik endometriumda bcl-2 ekspresyonunun daha fazla, atipili hiperplazi ve karsinomda daha az olması nedeniyle bazı çalışmalarda glandüler bcl-2'nin atipili ve atipisiz hiperplazi ayırımında kullanılabileceği vurgulanmıştır (2, 103).

Progesteron ile karşılanmamış hiperöstrojenizmin endometrium üzerindeki etkilerinin sırasıyla proliferasyon → hiperplazi → atipili hiperplazi → karsinom şeklinde bir sürece yol açtığı bilinmektedir. PCOS'lu hastalarda da progesteronla karşılanmamış bir

hiperöstrojenizm durumu mevcuttur. Hiperöstrojenizm ile up-regüle olan bcl-2 ekspresyonunun endometriumda anormal hücrelerin apoptozisten kurtulmasını sağlayabileceğini ve proliferasyon → hiperplazi → karsinom sürecinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bu bağlamda programlı hücre ölümünün regülatör mekanizmasından kurtulan anormal hücrelerin yaşamasına olanak sağlayan durumlardaki yüksek bcl-2 ekspresyonunun neoplastik transformasyonun erken evrelerinden biri olabileceği ve bcl-2 pozitif olan uzun yaşam süreli hücrelerde tümör progresyonu için anormal gen bulundurma şansının daha fazla olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın ikinci parametresi olan spiral arter rezistans indekslerinin değerlendirilmesinde; PCOS'lu hastaların anovulatuvar sikluslarında 15 gün arayla yapılan Doppler ultrasonografi spiral arter RI değerlerin, kontrol grubunun adetin 7 ± 2 ve 21 ± 2 günlerinde ölçülen spiral arter RI değerlerine göre daha yüksek olduğu tespit edildi.

Litaretürde ovulasyon indüksiyonu sırasında ölçülen spiral arter Doppler ultrasonografi incelemeleri dışında PCOS'lu hastalarda spiral arter Doppler ultrasonografi çalışmaları olmamakla birlikte, Kurjak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada uterin arterlerde proliferatif fazdan sekretuar faza geçerken diastol sonu akımında belirgin bir artış olduğunu yani uterin arterlerin PI, RI değerlerinde belirgin düşme olduğunu bildirmişlerdir. Anovulatuvar sikluslarda ise bu değişikliklerin olmadığını ve uterin arter PI, RI değerlerinde devamlı bir artış olduğunu tespit etmişlerdir (104). Yine PCOS'lu hastalarda uterin ve ovarian arter Doppler incelemelerini içeren birçok çalışmada uterin arterlerde yüksek rezistanslı bir akım bildirilmiştir. Bu yüksek rezistanslı akımın PCOS'lu hastalardaki yüksek androjenlerin arteriyel kan damar duvarındaki reseptörleri tarafından yönlendirilen direkt vazokonstriktif etkileri ve androjenlerin etkisiyle damar düz kas hücrelerinde kollajen, elastin depolanması sonucunda damar duvarının kalınlaşması sebepleriyle olabileceği belirtilmiştir (15, 92, 104).

Çalışmamızdaki PCOS'lu hastaların spiral arterlerinde tespit edilen yüksek rezistanslı akım da bu nedenlerle açıklanabilir.

Tümörlerde neovaskülarizasyon sonucu azalan vasküler dirence bağlı olarak kan akım hızları artmakta ve indeks değerleri azalmaktadır. Literatürde Doppler indeks değerlerindeki bu değişimin endometriumda ve endometriuma yakın küçük damarlardan en iyi saptanabileceği ve bu değişikliklerin uterin arterlere de yansiyabileceği ifade edilmektedir (82,89,91). Bizde çalışmamızda PCOS'da endometrial hiperplazi öngörümünde kullanılabilirliğini belirlemek amacıyla spiral arter kan akım hızlarını değerlendirdik.

Weiner ve arkadaşlarının postmenopozal ve perimenopozal vajinal kanama şikayeti olan 85 hastada uterin arterlerden Doppler ölçümleri yaptıkları çalışmalarında 6 hastada

endometriumda kanser saptamışlar ve bu olguların RI ortalamalarının (0.77 ± 0.003) benign olgulardan anlamlı olarak düşük olduğunu bulmuşlardır (105). Bourne ve arkadaşlarının 54 postmenopozal vajinal kanamalı hastada uterin arter Doppler ölçümü yaptıkları çalışmada da 17 hastada kanser saptamışlar. Kanser saptanmayan kanamalı hastalarla asemptomatik hastalardan elde edilen uterin arter PI değerleri benzer iken (3.82 ± 1.30 ve 4.62 ± 1.06) kanser hastalarında PI 0.89 ± 0.37 saptamışlar ve 2.0'nin altında PI değerlerinin maligniteye işaret edebileceği sonucuna varmışlardır (106). Aleem ve arkadaşları postmenopozal vajinal kanaması olan hastalarda yaptıkları uterin arter Doppler ölçümlerinde kanser, hiperplazi ve kontrol grubunda RI değerleri arasında anlamlı fark bulamamışlardır ve uterin arterlerin hemodinamik değişiklikleri göstermeleri açısından büyük damarlar olduğunu ve tümör neovaskülarizasyonuna bağlı hemodinamik değişikliklerin uterusun küçük bir bölümünde gerçekleştiğinden saptayamadıklarını öne sürmüşlerdir (107). Sheth ve arkadaşlarının çalışmasında da endometriumdan ölçülen ortalama RI değerleri benign endometrium patolojilerinde 0.48 ± 0.13 , malign endometrium patolojilerinde ise 0.48 ± 0.15 olarak bulmuşlar ve anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir (108).

Çalışmamızda spiral arterlerde, kontrol grubuna göre yüksek rezistanslı akım tespit edilmiştir. Bu durum çalışma grubu sayısının az olması ve çalışma grubundaki endometrial biopsilerin histopatolojik incelemelerinde hiperplazi ve karsinom saptanmaması ile açıklanabilir.

Ayrıca çalışmamızda PCOS'lu hastalarda spiral arterlerinde tespit edilen yüksek rezistanslı akım nedeniyle endometriumda hipoksik durum gelişebileceğini düşünmekteyiz. Bu durumda endometriumdaki siklik anjiogenezisin bozulduğunu ve endometriumun hipoksi ile salınımı artan VEGF gibi anjiogenik faktörlerin etkisi altında kaldığı söylenebilir. Bu durumu kesinleştirmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Endometriumdaki siklik anjiogenezis, anjiogenezisi başlatan VEGF, asidik-bazik fibroblast büyüme faktörleri, platelet kaynaklı büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü, anjiotropin, angiogenin gibi faktörler ile anjiogenezisi inhibe eden INF'lar, platelet faktör-4, anjiostatin ve endostatinin sıkı kontrolü altındadır. Bu faktörlerin salınımı hipoksi ve steroid hormonlarla düzenlenir. Tory ve arkadaşları menstrüal siklus boyunca VEGF mRNA ekspresyonunu inceledikleri çalışmalarında erken proliferatif fazdan geç sekretuar faza gidildikçe VEGF mRNA ekspresyonunun 3-5 kat arttığını bildirmişlerdir. Bu durum endometriumda VEGF ekspresyonunun progesteronla arttığını göstermektedir. Menstrüasyon sırasında ise endometrial gland ve stromadan simultane VEGF mRNA ekspresyonu

olmaktadır. Bu olay steroid miktarları düşükken meydana gelmektedir. VEGF mRNA daki bu salınım doku hipoksisine cevap olarak gelişir ve menstrüasyon ardından endometrium tamiri için gerekli olan revaskülarizasyonu sağlar (109).

PCOS'lu hastalarda spiral arterlerde yüksek rezistanslı akımın oluşturabileceği hipoksi ile indüklenen anjiogenezisin uzun dönemde hiperplazi gelişiminde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Endometrial hiperplazi veya karsinom geliştiği durumlarda da spiral arterlerde düşük rezistanslı akım izlenebilir. Bunun için uzun süreli takip gerektiren ve hiperplazi ve karsinom saptanan PCOS'lu hastalarında içinde olduğu daha fazla hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte endometrium kanseri için risk taşıyan PCOS'lu hastaların takibinde ultrasonografi ile endometrium kalınlığı yanında spiral arter Doppler ultrasonografinin de faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

BÖLÜM VI

SONUÇLAR

1. Düzenli ovulatuvar siklusları olan kadınlarda endometriumda sekretuar dönemde bcl-2 ekspresyonu azalmaktadır. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). PCOS'lu hastalarda ise bu durum izlenmemektedir. Oligoovulatuvar sikluslu PCOS'lu hastalarda progesteron ile down-regüle olamayan yüksek bcl-2 ekspresyonu endometriumda apoptozisi inhibe ederek anormal gen içeren transforme hücrelerin canlı kalmasına ve birikmesine yol açabilir. Bu durum endometrial hiperplaziden karsinom gelişimi spektrumunda rol oynayabilir.

2. PCOS'lu hastalarda spiral arter RI değerleri, düzenli siklusları olan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0.05$). Endometrial siklus boyunca anjiogenezis sıkı bir kontrol altındadır. PCOS'lu hastalarda oligoovulasyon-anovulasyon nedeniyle bu siklus bozulmakta ve endometrial anjiogenezisin hormonal kontrolü bozulmaktadır. Bunun yanında spiral arterlerdeki yüksek rezistanslı akım nedeniyle gelişebilecek hipoksik durum anjiogeneziste artmaya neden olarak, hiperplazi gelişimine katkıda bulunabilir. Çalışmamızda endometrial hiperplazi olguları olmadığı için hiperplazi durumlarında spiral arter RI değerlerini bilememekteyiz. Bunun için daha fazla hastanın uzun dönem izlenebileceği çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte endometrial kanser için risk taşıyan PCOS'lu hastaların takibinde spiral arter Doppler ultrasonografinin önemli bir yer tutacağını düşünmekteyiz.

BÖLÜM VII

ÖZET

Amaç: PCOS'lu hastalarda endometrial bcl-2 ekspresyonunun ve spiral arter kan akımı değişikliklerinin endometrial hiperplazi gelişimindeki rollerini ve endometrial hiperplazi öngörümündeki kullanılabilirliğinin belirlenmesi.

Araştırmanın yöntemi: Tanımlayıcı kontrollü

Çalışmanın yapıldığı yer ve olgular: İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran PCOS tanısı olan 25 hasta çalışma grubunu, normal menstrual siklusu olan 25 kadın da kontrol grubunu oluşturur.

Yapılan işlem ve ölçüm: Hasta grubuna bir siklus dönemlerinde 15 gün arayla iki kez ve kontrol grubuna adetlerinin 7 ± 2 ve 21 ± 2 günlerinde olmak üzere spiral arter Doppler ultrasonografik inceleme yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun endometrial biopsi örneklerinde bcl-2 proto-onkogen proteininin monoklonal antikorları kullanılarak boyandı. Hasta ve kontrol grubunun spiral arter RI değerleri ve immünohistokimyasal boyanmanın yaygınlık ve şiddeti değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Bulgular: PCOS'lu hastalarda spiral arter RI değerleri kontrol grubunun her iki adet dönemine göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunda proliferatif dönemdeki endometrial bcl-2 ekspresyonu, sekretuar dönemden yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). PCOS'lu hastaların endometriyumlarında bcl-2 ekspresyonu, kontrol grubunun sekretuar döneminden anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunun proliferatif döneminden ise daha düşük bulunmuştur fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Sonuç: Oligoovulatuvar sikluslu PCOS'lu hastalardaki bcl-2 ekspresyonunun endometrial hiperplazi ve karsinom için tetikleyici olabileceğini ve endometrial hiperplazi öngörümünde spiral arter Doppler ultrasonografinin de yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: PCOS, Doppler ultrasonografi, Bcl-2 proto-onkogen protein

BÖLÜM VIII

KAYNAKLAR

1. Hopwood D, Levison DA. Atrophy and apoptosis in the cycle human endometrium. *J Path* 1976; 119: 156-165.
2. Ioffe OB, Papadimitriou JC. Correlation of proliferation indices, apoptosis and related oncogene expression (bcl-2 and c-erbB-2) and p53 in proliferative, hyperplastic and malignant endometrium. *Hum Path* 1998; 29: 1150-1159.
3. Castro A, Johnson MC, Anido M, Cortinez A, Gabler F, Vega M. Role of nitric oxide and bcl-2 family genes in the regulation of human endometrial apoptosis. *Fertil Steril* 2002; 78: 587-595.
4. Klagsburn M, D'Amore D. Regulation of angiogenesis. *Annu Rev Physiol* 1991; 53: 217-39.
5. Kim KJ, Li B, Winner J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth in vivo. *Nature* 1993; 362: 841-4.
6. Folkman J, Klagsburn M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235: 442-7.
7. O'Reilly MS, Holmgren L, Chen CC, Folkman J. Angiostatin induces and sustains dormancy of human primary tumors in mice. *Nat Med* 1996; 2: 689-92.
8. Abulafia O, Sherer D. Angiogenesis of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 148-53.
9. Tempfer C, Wasicky R, Kaider A, Hefler L, Kainz C. Prognostic significance of tumor angiogenesis endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 367-71.
10. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-91.

11. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vanderberg G, Naftalin F. Characterization of inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320-9.
12. Labo RA, Kletzky OA, Campeau JD, Dizerega GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1983; 39: 674-8.
13. Abdel Gadir A, Khatim MS, Mawafi RA, Alhaser HM, Muharip NS, Show RW. Implications of ultrasonically diagnosed polycystic ovaries. Corelation with basal hormonal profiles. *Hum Reprod* 1992; 7: 453-7.
14. Swanson M, Sauerbrei EE. Medical implications of ultrasonographically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound* 1981; 9: 219-223.
15. Aleem FA, Predonic M. Transvaginal color Doppler determination of the ovarian and uterine blood flow characteristics in polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 1996; 65: 510-6.
16. Lakhoni K, Seifalian AM, Attoma WU. Polycystic ovaries. *The British Journal of Radiology* 2002; 75: 9-16.
17. Nestler JE. Polycystic ovary syndrome; a disorder for the generalist. *Fertil Steril* 1998; 70: 811-2.
18. Jackson RL, Dockerty MD. The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73: 161-73.
19. Zawdaki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach. In: Dunaif A, Given JR, Haseltine F, Merriam GR (Ed). *Polycystic Ovary Syndrome*. 3rd ed. Boston, Blackwell; 1992; p: 377-84.
20. Speroff L, *Clinical Gynecologic Endocrinology Infertility*. New York, Williams&Wilkins 1994; 714-750.
21. Clayton RN, Ogden V. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 37: 127-30.
22. Franks S. Polycystic ovary syndrome : A changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 87-92.
23. Adams J, Palson DW. Prevalance of polycystic ovaries. *British Medical Journal*.1992; 2: 293-7.
24. Tıraş MB, Özşaran A. Oligomenore, amenore ve idiopatik hirsutizmi olan kadınlarda polikistik overlerin sıklığı. *T Kin Jineköl Obstet* 1994; 1: 62-64.
25. Aleem F, Palson DW. Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *British Medical Journal* 1988; 293: 355-7.

26. Zumoff B, Freman R. A chronologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenager girls with the polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1983; 309: 1206-9.
27. Imse V, Halzapfel G. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1053-7.
28. Judd HL, Diggs LA. The effects of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 43: 347-9.
29. Azziz R, Zacur HA. Polycystic ovary syndrome. *Rep Med and Surgery* 1995; 230: 249-52.
30. Schomacker J. Neuroendocrin control in PCOS. *Gynecol Endocrinol* 1991; 5: 277-81.
31. Barnes RB, Rosenfield RL. Pituitary-ovarian responses to naforelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 559-63.
32. Beng C, Carlsson B. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like-growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59: 323-7.
33. Nestler JE, Powers LP. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex-hormone-binding globulin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 83-7.
34. Connover CA, Lee PDK. Insulin regulation of insulin-like-growth factor binding-protein-1 in obese and non-obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1355-8.
35. Hauner H, Ditschuneit HH. Distribution of adipose tissue and complications of obesity in overweight women with and without hirsutism. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 112: 709-81.
36. Schenkou RS, Hodgen GD. Follicle stimulating hormone induced ovarian hyperstimulation in monkeys: Blockade of luteinizing hormone surge. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 50-4.
37. Balen AH. Gonadotropin surge attenuating factor: Where we are now? *Clin Endocrinol* 1996; 44: 177-80.
38. Ober C, Weil S. Increased risk for polycystic ovary syndrome associated with human leucocyte antigen DQA1 0501. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1803-6.
39. Goldzieher JW, Axeriod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14: 631-53.
40. Ek I, Arner P, Bergquist A, Carlstrom K, Wohlenberg H. Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome; a possible link to insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1147-53.

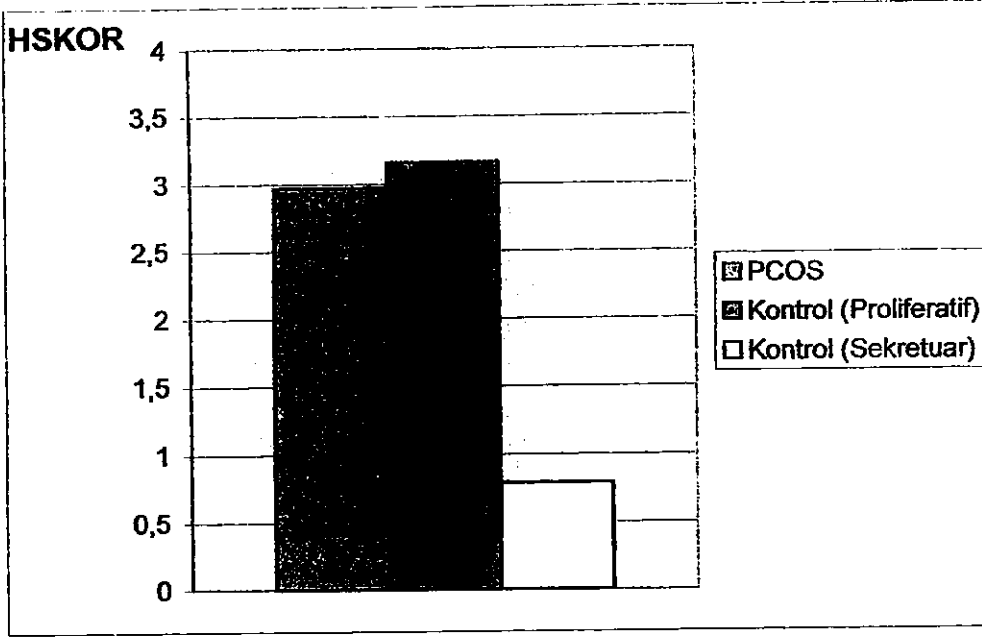
41. Muther KJ, Kwan F, Covenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000; 73: 150-6.
42. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 559-604.
43. Legro RS, Kunesman AR, Dadson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of the risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 165-9.
44. Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Laba RA. Alterations in low density lipoprotein and high density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: Influence of insulin genetic factors. *Fertil Steril* 1999; 72: 990-5.
45. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyanathan R, Bush A. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 277-84.
46. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 623-9.
47. Dicarlo C, Shaham Z. Polycystic ovaries as a relative protective factor for bone mineral loss in young women with amenorrhea. *Fertil Steril* 1992; 57: 314-7.
48. Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S. Endometrial carcinoma : Ovarian dysfunction-a risk factor in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 41: 143-150.
49. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: the new millennium. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001; 184: 87-93.
50. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med* 2000; 132: 989-993.
51. Granville DJ, Carthy CM, Hunt DWC. Apoptosis: Molecular aspect of cell death and disease. *Lab Invest* 1998; 78: 893-7.
52. Konoplera M, Zhao S, Xie Z. Apoptosis: Molecules and mechanism. *Adv Exp Med Biol* 1999; 457: 217-236.
53. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88: 355-8.
54. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Pathologic basis of disease*. London, WB Saunders Company, 1999; 317-21.

55. Green DR, Reed JC. Mitochondria and apoptosis. *Science* 1998; 281: 1309-12.
56. Reed JC. Bcl-2 family proteins. *Oncogene* 1998; 17: 3225-8.
57. La Casse EC, Baind S, Karneluk RG. The inhibitors of apoptosis (IAPs) and their emerging role in cancer. *Oncogene* 1998; 17: 3247-51.
58. Dragovich T, Rudin CM, Thompson CN. Signal transduction pathways that regulate cell survival and cell death. *Oncogene* 1998; 17: 3207-12.
59. Nunez G, Benedict MA, Hu Y. Caspase: the proteases of the apoptotic pathway. *Oncogene* 1998; 17: 3237-41.
60. Chan SL, Mattson MP. Caspase and calpain substrates: roles in synaptic plasticity and cell death. *J Neuroscience Res* 1999; 58: 167-9.
61. Korsmayer JS. Bcl-2: an antidote to programmed cell death. *Cancer Surv* 1992; 15: 105-118.
62. Korsmayer JS. Bcl-2: Initiates a new category of oncogenes: Regulators of cell death. *Blood* 1992; 80: 879-886.
63. Tsumijato Y, Gorham J, Cossman J, Jeffe E. The t(14:18) chromosome translocations involved in B-cell neoplasms results from mistakes in VDJ joining. *Science* 1985; 229: 1390-3.
64. Hockenbery D, Nuriel G, Millman C, Korsmayer JS. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; 348: 334-6.
65. Krajewski S, Tanaka S, Takayama S. Investigation of the subcellular distribution of bcl-2 oncoprotein: Residence in the nuclear envelope, ER and outer mitochondrial membranes. *Cancer* 1993; 53: 4701-4714.
66. Long LU, Poulsam R, Wong L. Bcl-2 expression in adult and embryonic nonhematopoietic tissue. *J Pathol* 1993; 168: 431-7.
67. Otsuki Y, Misaki O, Sugimoto O. Cyclic bcl-2 expression in human uterine endometrium during the menstrual cycle. *Lancet* 1994; 344: 28-9.
68. Uğur Y, Ors Ü. Cellüler falling off , shortly "Apoptosis". *Gynecol Obstet Reprod Med* 1998; 4: 59-65.
69. Tabibzadeh S, Zupi E, Babekmio A, Liu R, Marconi D, Romanini C. Site and menstrual cycle dependent expression of proteins of the tumor necrosis factor receptor family and bcl-2 oncoprotein and phase specific production of TNF alpha in human endometrium. *Hum. Reprod* 1995; 10 : 277-86.
70. Vinatier D, Dufour P, Subtil D. Apoptosis: A programmed cell death involved in ovarian and uterine physiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 67: 85-102.

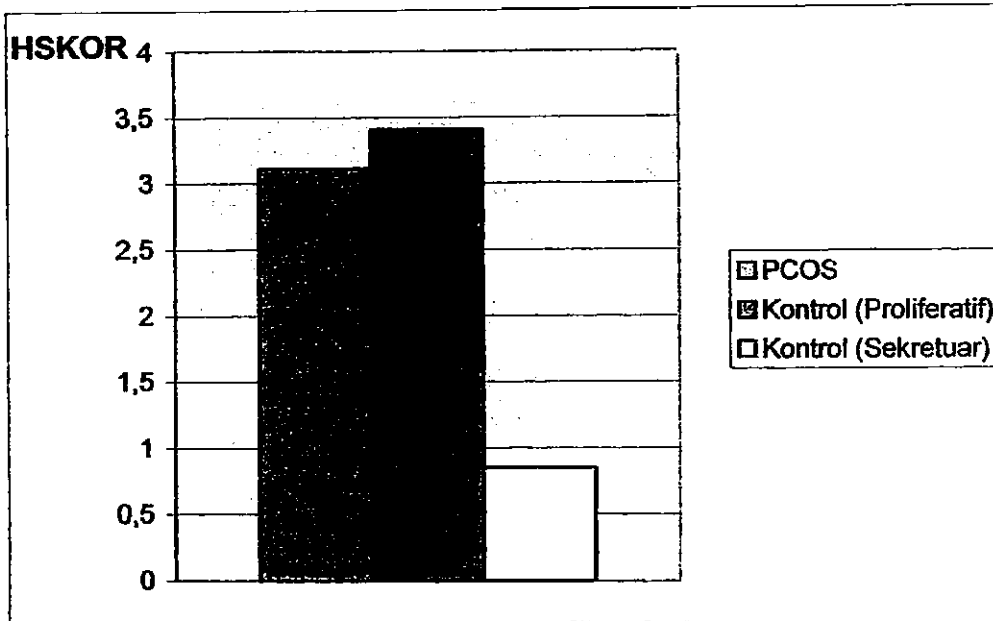
71. Watanabe H, Kanzaki H, Narukaman S. Bcl-2 and fas expression in eutopic and ectopic human endometrium during the menstrual cycle in relation to endometrial cell apoptosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 360-8.
72. Robert J Kurman. *Pathology of The Female Genital Tract*. New York, Springer-Verlag, 1994; 439-457.
73. Elliot J, Hasford S, Demopoulos RE, Perloe M, Sills S. Endometrial adenocarcinoma and polycystic ovary syndrome: Risk factors, management and prognosis. *Southern Medical Journal* 2001; 94: 529-32.
74. Escobedo LG, Lee NL, Peterson HB, Wingo PA. Infertility associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 1991; 76: 124-8.
75. Brinton LA, Karsmayer HJ. Reproductive, menstrual and medical risk factors for endometrial cancer: Results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1317-1325.
76. Bakhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-17.
77. Sato S. Evaluation of the degree of biological behavior in endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: An investigation of proliferative activity, oncogene and extracellular matrix. *Acta Obstet Gynecol Japonica* 1993; 45: 776-788.
78. Taşkın M, Lallas AT, Barber RKH, Sheuchuk MM. Bcl-2 and p-53 in endometrial adenocarcinoma. *Modern Path* 1997; 10: 728-734.
79. Nieman TH, Trgavac TL, Vaccarella L. Bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 318-322.
80. Norrby K. Angiogenesis: new aspects relating to its initiation and control. *APMIS* 1997; 105: 417-37.
81. Kau T, Kamura T, Kinukawa N, Kobayashi H, Sakai K, Tsuruchi N et al. Angiogenesis in endometrial carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 741-7.
82. Laverro G, Greca P, Vimercati A, Selvaggi L. Angiogenesis and endometrial carcinoma: correlations with blood flow analysis by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Minerva Gynecol* 1998; 50: 83-7.
83. Abulafia O, Triest WE, Sherer DM. Angiogenesis in malignancies of female genital tract. *Gynecol Oncology* 1999; 72: 220-31.
84. Taylor KJW, Ramos I, Carter D, Morse SS, Snower D, Fortune K. Correlation of Doppler US tumor signals neovascular morphologic features. *Radiology* 1988; 166: 57-62.

85. Rogers PA, Au CL. Immunohistochemical staining of Von Willebrand factor in human endometrium during the menstrual cycle. *Hum Reprod* 1992; 7: 1061-6.
86. Fleischer AC, Goldstein RB, Bruner JP, Worrel JA. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. In: Mari G, Copel JA (Ed). *Doppler Sonography*. 5rd ed. New York, A Simon&Schuster Company; 1996; p: 251-285.
87. Reece AE, Goldstein I, Hobbins JC. *Fundamentals of obstetrics & gynecologic ultrasound*. USA, Appleten & Long, 1994; 235-9.
88. Kurjak A, Zalud I, Jurkovic D, Alfirevic Z, Miljan M. Transvaginal color Doppler for the assessment of pelvic circulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989; 68: 131-5.
89. Kurjak A, Shalan H, Sosic A, Benic S, Zudenigo D, Kupesic S et al. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: Evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1597-603.
90. Emato M, Tamura R, Shirota K, Hachisuga T, Kawarabayashi T. Clinical usefulness of color Doppler ultrasound in patients with endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 700-6.
91. Roman LD, Morrow PC, Muderspach LI, Stein SM, Laifer-Narin S, Groshen S. Pelvic examination, tumor markers level and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 493-500.
92. Resede AV, Mendens MC, Maura M, Mendonca HC, Prenali G. Doppler study of the uterine arteries and ovarian stroma in patients with PCOS. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52: 153-7.
93. Atiomu WV, Pearson S, Show S, Archibald P, Dubbins P. Ultrasound criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 977-80.
94. Caluam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403-7.
95. Gibson M. Reproductive health and polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 1995; 98: 67-75.
96. Meriow D, Schenker JG. The link between female infertility and cancer: epidemiology and possible etiologies. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 63-75.
97. Weinberg R A. Oncogenes, antioncogenes and the molecular basis of multistep carsinogenesis. *Cancer Res* 1989; 49: 3713-3721.
98. Nunez G, Clarke MF. The Bcl-2 family of proteins: regulators of cell death and survival. *Trends in Cell Biology* 1994; 4: 399-403.
99. Kokawa K, Shikone T, Nakano R. Apoptosis in the human uterine endometrium during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4144-7.

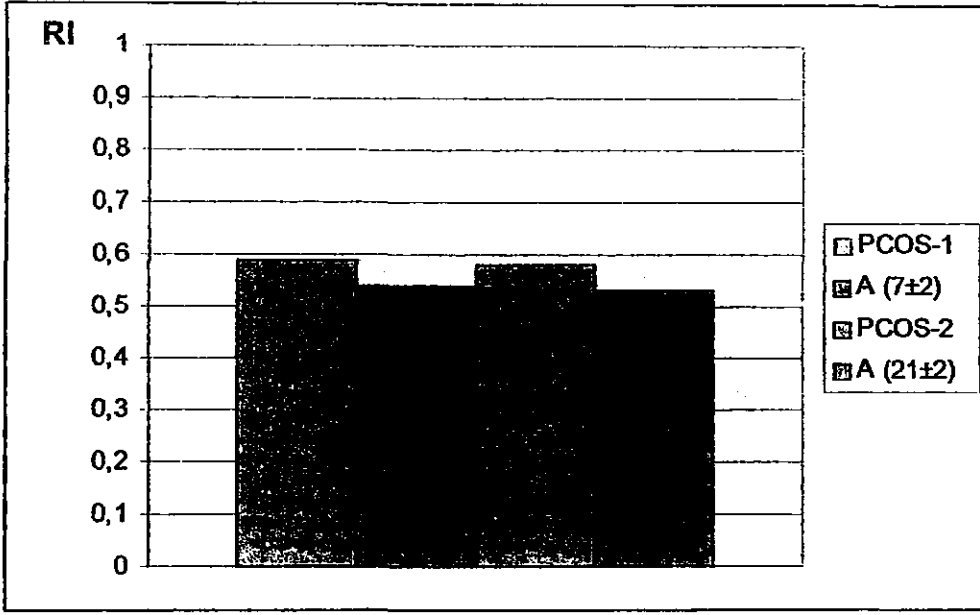
100. Vaskivou TE, Stenback F, Karhumaa P, Ristelli J, Dunkal L, Tapanainen JS. Apoptosis and apoptosis related proteins in human endometrium. *Mol Cell Endoc* 2000; 165: 75-83.
101. Nakamura T, Nomuta S, Sakai T, Naiya S. Expression of bcl-2 oncoprotein in gastrointestinal and uterin carcinomas and their premalignant lesions. *Hum Path* 1997; 28: 309-315.
102. Geiser JP, Geiser HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. Lack of bcl-2 persistence: An independent prognostic indicator of poor prognosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 71: 305-7.
103. Mora LB, Diaz JI, Cantor AB, Nicosia SV. Differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma by computerized image cytometry of cell proliferation, apoptosis and Bcl-2 expression. *Am Clin Lab Sci* 1999; 29: 308-15.
104. Kurjak A, Kupesic-Urec S, Schullman H. Transvaginal color flow Doppler in assesment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril* 1991; 56: 870-3.
105. Weiner D, Rottem S, Brandes JM, Thaler I. Uterine artery flow velocity waveforms and color flow women with perimenopausal and postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 72: 162-6.
106. Bourne TH, Campbell S, Whitehead MI, Royston P, Steer CV, Collins WP. Detection of endometrial cancer in postmenopausal women by transvaginal ultrasonography and colour flow imaging. *Br Med J* 1990; 301: 369-72.
107. Aleem F, Predanic M, Calame R, Moukhtar M, Pennisi J. Transvaginal color and pulsed Doppler sonography of endometrium: A possible role in reducing the number of dilatation and curettage procedures. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 139-145.
108. Sheth S, Hamper UM, Mc Collum ME, Caskey CI, Rosenshein NB, Kurman RJ. Endometrial blood flow analysis in postmenopausal women: can it help differentiate benign from malignant causes of endometrial thickening? *Radiology* 1995; 195: 661-5.
109. Torry DS, Torry RJ. Angiogenesis and the expression of vascular endotelial growth in endometrium and placenta. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37: 21-9.



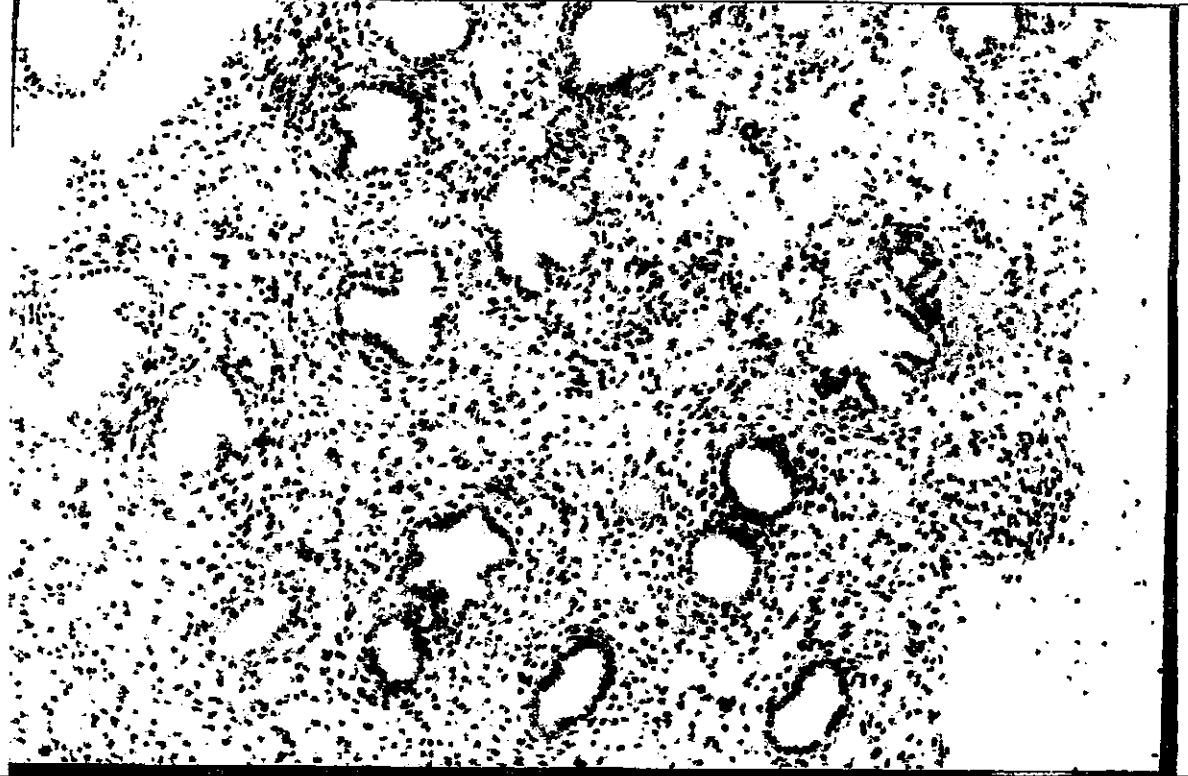
Grafik 1. PCOS ile kontrol proliferatif ve sekretuar dönem endometrium yüzeyel epitel hücrelerindeki bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması.



Grafik 2. PCOS ile kontrol proliferatif ve sekretuar dönem endometrium glandüler hücrelerindeki bcl-2 ekspresyonunun karşılaştırılması.

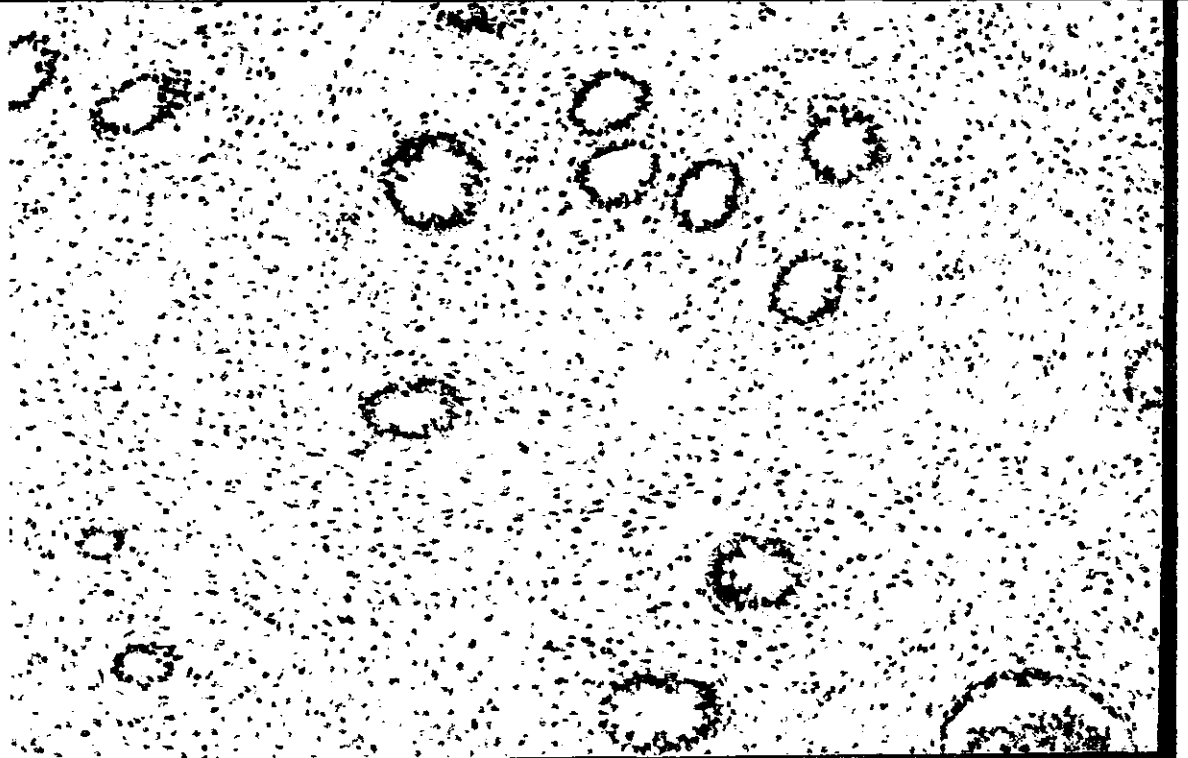


Grafik 3. PCOS'da 15 gün ara ile yapılan iki ölçüm ile kontrol grubunda adet 7 ± 2 ve 21 ± 2 günlerinde yapılan ölçümlerde spiral arter RI değerleri.



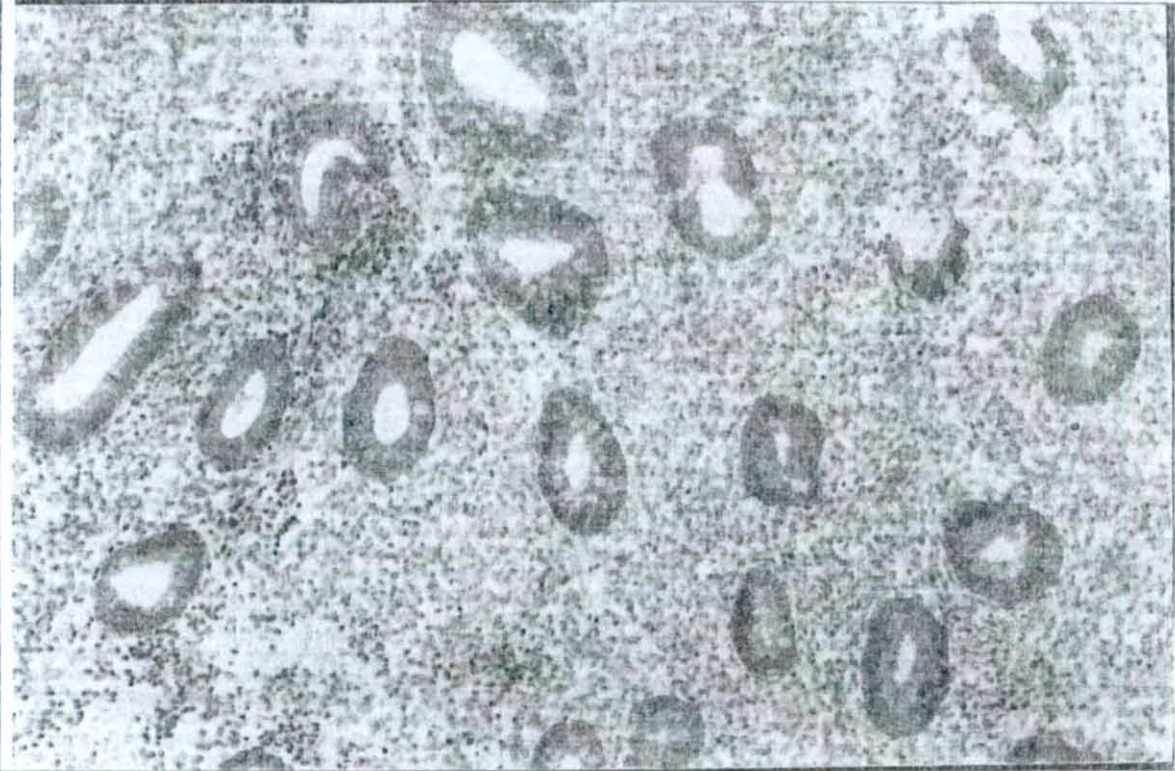
Resim 1 . Kontrol grubunda “sekresyon dönemi” endometriyumda glandüler hücrelerdeki bcl-2 ekspresyonu (streptavidin-biotin peroksidazX10).

Hafif : +1 boyanma

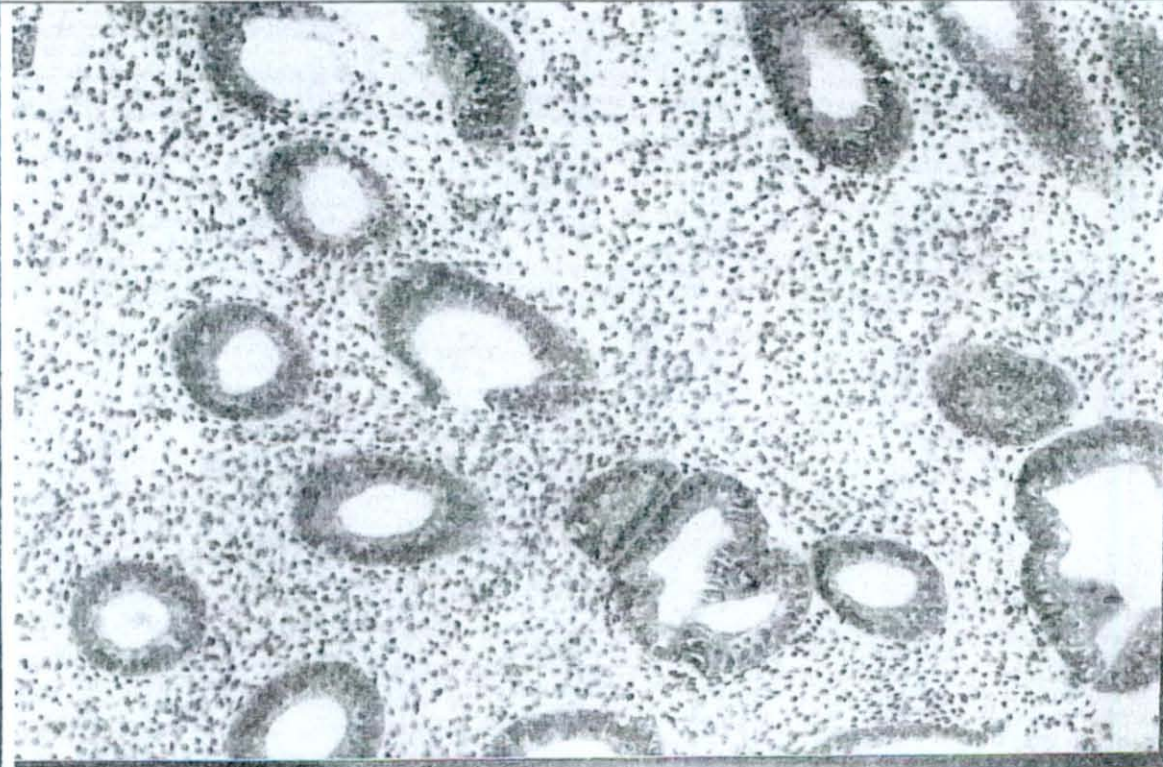


Resim 2 .Histopatolojik tanısı “erken sekresyon”olan PCOS’lu olguda endometriyum glandüler hücrelerdeki bcl-2 ekspresyonu (streptavidin-biotin peroksidazX10).

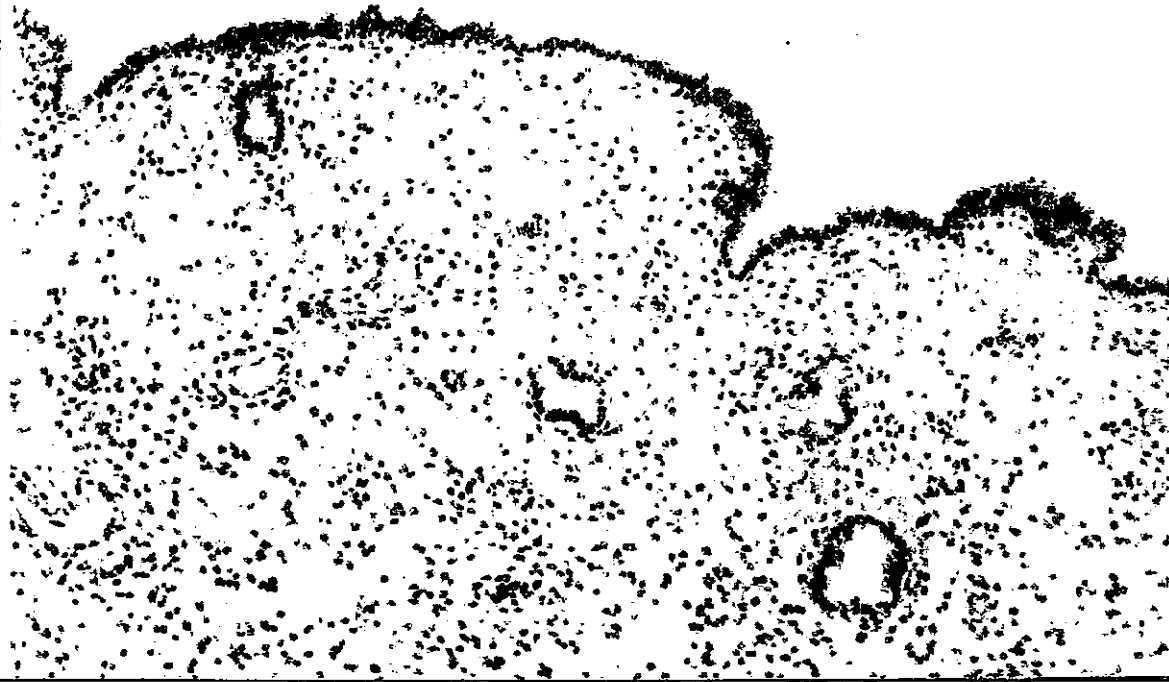
Orta : +2 boyanma



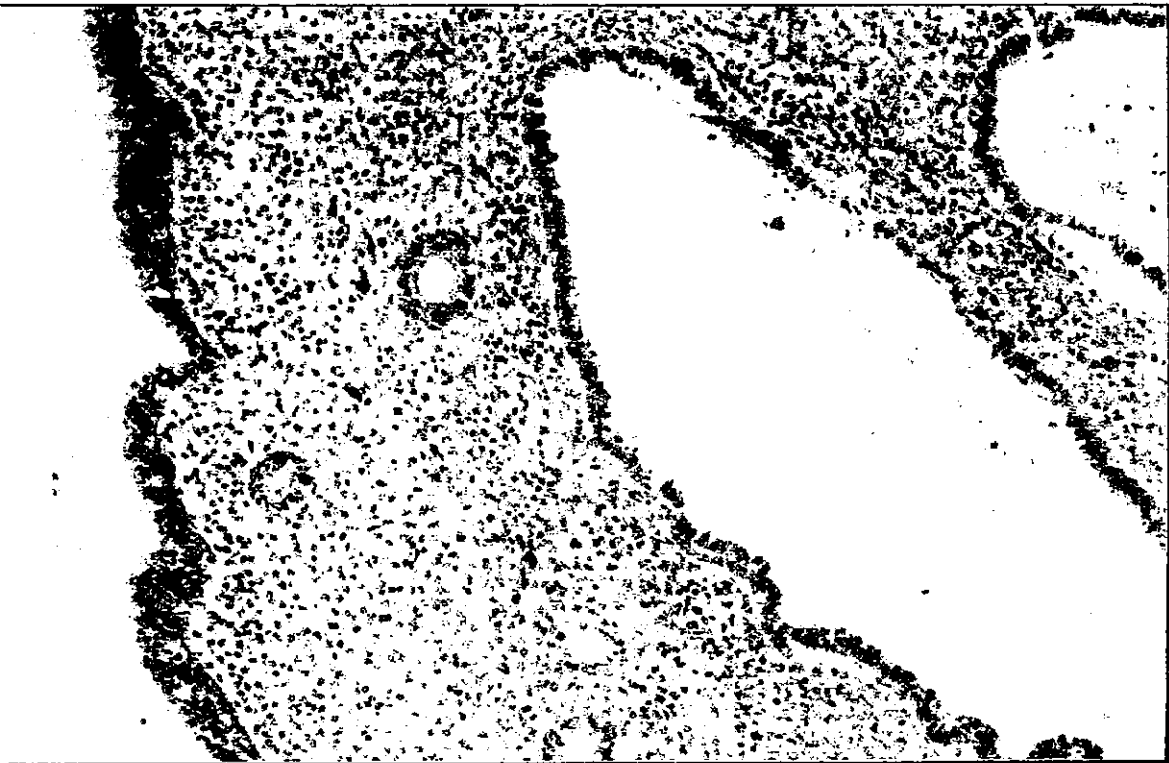
Resim 3. Kontrol grubunda “proliferasyon dönemi ” endometriumda glandüler hücrelerdeki bcl-2 ekspresyonu (streptavidin-biotin peroksidazX10).
Şiddetli : +3 boyanma



Resim 4. Histopatolojik tanısı “düzensiz proliferasyon” olan PCOS’lu olguda endometrium glandüler hücrelerdeki bcl-2 ekspresyonu (streptavidin-biotin peroksidazX10).
Şiddetli : +3 boyanma



Resim 5. Kontrol grubunda "sekresyon dönemi" endometriumda yüzeyel epitelde bcl-2 ekspresyonu (streptavidin-biotin peroksidazX10).
Hafif: +1 boyanma



Resim 6. Histopatolojik tanısı "erken sekresyon" olan PCOS'lu olguda endometrium yüzeyel epiteldeki bcl-2 ekspresyonu (streptavidin-biotin peroksidazX10).
Orta: +2 boyanma