



**T.C.  
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ANORMAL UTERİN KANAMA ETİYOLOJİSİNDE LÖSEMİ İNHİBİTÖR  
FAKTÖR'ÜN YERİ**

**Dr. Ayşenur KAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**BURSA - 2021**



**T.C.**  
**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ANORMAL UTERİN KANAMA ETİYOLOJİSİNDE LÖSEMİ İNHİBİTÖR  
FAKTÖR'ÜN YERİ**

**Dr. Ayşenur KAYA**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN**

**BURSA - 2020**

## İÇİNDEKİLER

|  |     |
|--|-----|
| Özet.....  | iii |
| İngilizce Özet.....  | v   |
| 1.Giriş.....   | 1   |
| 1.1. Kadın Reprodüktif Sistem.....                         | 3   |
| 1.1.1. Uterus .....  | 3   |
| 1.1.1.1 Myometrium .....                                   | 4   |
| 1.1.1.2 Endometrium .....                                  | 4   |
| 1.1.2. Menstrül Siklus.....                                | 5   |
| 1.1.2.1. Erken Foliküler Faz .....                         | 7   |
| 1.1.2.2. Mid-Foliküler Faz .....                           | 7   |
| 1.1.2.3. Geç Foliküler Faz.....                            | 8   |
| 1.1.2.4. Luteal Faz:Midsiklus Dalgalanması ve Ovulasyon .. | 8   |
| 1.1.2.5. Midluteal ve Geç Luteal Faz .....                 | 8   |
| 1.1.3. Endometriumdaki Siklik Değişiklikler .....          | 8   |
| 1.1.3.1. Proliferatif Faz .....                            | 10  |
| 1.1.3.2. Sekretuar Faz .....                               | 10  |
| 1.1.3.3. Menstruasyon.....                                 | 11  |
| 1.2. Anormal Uterin Kanama .....                           | 12  |
| 1.2.1. Anormal Uterin Kanama .....                         | 12  |
| 1.2.1.1. Prevalans .....                                   | 12  |
| 1.2.1.2.Sınıflandırma .....                                | 13  |
| 1.2.2. PALM-COEIN Sınıflamasına Göre Etiyoloji.....        | 14  |
| 1.2.2.1. Polipler (AUK-P).....                             | 14  |
| 1.2.2.2. Adenomyozis (AUK-A).....                          | 15  |
| 1.2.2.3.Leiomyoma (AUK-L).....                             | 17  |
| 1.2.2.4. Malignite ve Premalign Lezyonlar (AUK-M).....     | 18  |
| 1.2.2.5. Koagülopati (AUK-C).....                          | 19  |
| 1.2.2.6. Ovulatuvar Bozukluklar (AUK-O).....               | 19  |
| 1.2.2.7. Endometriyal Nedenler (AUK-E).....                | 20  |
| 1.2.2.8. İatrojenik (AUK-I).....                           | 20  |

|   |    |
|---|----|
| 1.2.2.9. Sınıflandırılmayan (AUK-N).....                      | 21 |
| 1.3. Lösemi İnhibitör Faktör.....                             | 21 |
| 1.3.1 LIF ve Endometrium.....                                 | 23 |
| 1.3.2 Endometriyal LIF ve Hormonlar.....                      | 24 |
| 1.3.3 Endometriyal LIF ve Menstruel Siklus.....               | 24 |
| 1.3.4 Endometriyal LIF ve Sitokinler.....                     | 26 |
| 2. Gereç – Yöntem.....  | 28 |
| 2.1. Araştırma Yeri ve Zamanı.....                            | 28 |
| 2.2. Etik Kurul İzni.....                                     | 28 |
| 2.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri.....                      | 28 |
| 2.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....        | 29 |
| 2.5. Materyallerin Toplanması.....                            | 30 |
| 2.6. RNA İzolasyonu.....                                      | 31 |
| 2.7. RNA Saflık Tayini.....                                   | 31 |
| 2.8. cDna Eldesi.....   | 31 |
| 2.9. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)..... | 32 |
| 2.10. İstatistiksel Analiz.....                               | 33 |
| 3. Bulgular.....  | 34 |
| 4. Tartışma ve Sonuç.....                                     | 44 |
| 5. Kaynaklar.....   | 54 |
| 6. Ekler.....   | 66 |
| 6.1. Kısaltmalar ve Simgeler.....                             | 66 |
| 6.2. Şekil Listesi.....                                       | 68 |
| 6.3. Tablo Listesi.....                                       | 69 |
| 7. Teşekkür.....  | 70 |
| 8. Özgeçmiş.....  | 72 |

## ÖZET

**Amaç:** Çalışmanın amacı anormal uterin kanama (AUK) yakınması ile başvuran hastaların; kanama etiyolojilerindeki Lösemi inhibitör Faktör (LIF) ekspresyon düzeylerinin saptanarak ve progesteron reseptörü (PR) ile ilişkilerinin belirlenmesi, premalign ve benign özelliklerine göre karşılaştırılmasıdır.

**Gereç-Yöntem:** Bu prospektif çalışma, Temmuz 2019 / Temmuz 2020 tarihlerinde, Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı ile birlikte yürütüldü. AUK yakınması ile başvuran; değerlendirme sonrasında endometrial örnekleme gereken hastalar çalışmaya dahil edildi. Elli iki hastanın, ikisinde belirtmedikleri hormon kullanımının olması 2 hasta ise PCR analizlerinde ekspresyonlarının olmaması sebebiyle hariç bırakıldı. Çalışmaya alınan malign, premalign ve malign potansiyeli olan hastalar Grup-1'e (AUK-M), benign özelliklere sahip hastalar Grup-2'e dahil edildi. Subgrup analizi için Grup-2'ye alınan hastalar ile AUK-Polip (AUK-P), AUK-Adenomyozis (AUK-A), AUK-Leiomyoma (AUK-L), AUK-Ovulatuvar bozukluklar (AUK-O) ve AUK-Endometrial nedenler (AUK-E) olmak üzere 5 ayrı subgrup oluşturuldu. Grup-1'de 8, Grup-2'de 40 hasta mevcuttu. Alınan dokular örneklerinde LIF ve PR gen ekspresyonları real-time PCR ile değerlendirildi. Grupların gen ekspresyonları karşılaştırıldı.

**Sonuçlar:** Grup-1 ve Grup-2'nin LIF ve PR ekspresyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Subgruplar arasında LIF ve PR ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilemedi. Gruplar, LIF ve PR ekspresyon düzeyleri ile E2, PRG, FSH ve LH düzeyleri açısından değerlendirildiğinde Grup-1'de (AUK-M), LIF ve PRG arasında ters yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı. AUK-P'de LIF ve PRG arasında yine ters yönde anlamlı bir ilişki mevcuttu. AUK-A grubunda LIF

ile serum E2 arasında aynı yönde, AUK-L grubunda ise LIF ve serum PRG arasında aynı yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edildi.

**Tartışma:** Gen ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı fark olmamasının nedeninin; hiperplazi ve premalign lezyonların aynı grupta değerlendirilmesi ve eşlik eden post-reseptör mekanizmalarının etkileri olduğu düşünöldü. Subgruplardaki, değişkenler arasındaki ilişkiler göz önüne alındığında LIF ve PR'nin etiopatogeneizde karmaşık bir role sahip olup ve mekanizmaların netleştirilmesinin benign hastaların takip ve tedavileri için önemli olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Anormal uterin kanama, LIF, PR

## SUMMARY

### The Role Of LIF In The Etiology Of Abnormal Uterine Bleeding

**Aim:** The study aimed to determine if patients with abnormal uterine bleeding (AUB); the determination of Leukemia Inhibitory Factor (LIF) expression levels in the etiology of the bleeding and the determination of their relationship with progesterone receptor (PR) and comparison of them according to their premalignant and benign characteristics.

**Material and Methods:** This prospective study was carried out on July 2019 / July 2020, together with Bursa Uludağ University Gynecology and Obstetrics Department, Histology and Embryology Department, and Medical Pathology Department. Applying with the AUK complaint, patients who required endometrial sampling after evaluation were included in the study. Two out of 52 patients had unspecified hormone use and, two patients were excluded because they were not expressed in PCR analysis. Patients with malignant, premalignant, and malignant potential were included in Group-1 (AUK-M), and patients with benign characteristics were included in Group-2. For subgroup analysis, patients included in Group-2 and AUK-Polyp (AUK-P), AUK-Adenomyosis (AUK-A), AUK-Leiomyoma (AUK-L), AUK-Ovulatory disorders (AUK-O), and AUK- 5 separate subgroups were created as endometrial causes (AUK-E). There were 8 patients in Group-1 and 40 patients in Group-2. LIF and PR gene expressions were evaluated by real-time PCR in the tissue samples taken. The gene expressions of the groups were compared.

**Results:** When both groups' LIF and PR expression levels were compared, no statistically significant difference was found between them. When the LIF and PR expression levels were evaluated among the subgroups, no statistically significant result was obtained. When the groups were evaluated in terms of LIF and PR expression levels and serum E2, PRG, FSH, and LH levels, a statistically significant inverse relationship was found between LIF and PRG in Group-1 (AUK-M). There was also a significant inverse relationship

between LIF and PRG in AUK-P. A statistically significant correlation was found in the same direction between LIF and serum E2 in the AUK-A group, and in the same direction between LIF and serum PRG in the AUK-L group.

**Conclusions:** The reason for the lack of significant difference between gene expression levels; The evaluation of hyperplasia and premalignant lesions in the same group, and the effects of accompanying post-receptor mechanisms. Considering the relationships between variables in the subgroups, it was concluded that LIF and PR have an intricate role in etiopathogenesis, and clarification of the mechanisms may be necessary for the follow-up and treatment of benign patients.

**Keywords:** Abnormal Uterine Bleeding, LIF, PR



## GİRİŞ

Anormal uterin kanama (AUK), jinekoloji polikliniklerine başvuruların en sık nedenlerinden olup hastalar için oldukça kaygı vericidir. AUK, jinekolojik operasyon sebeplerinin %25'ini oluştururken, jinekoloji polikliniklerine başvuru sebeplerinin ise yaklaşık üçte birini oluşturan yaygın bir yakınmadır (1). Birleşik Devletlerde, 18 ila 50 yaş arasındaki kadınlarla yapılmış bir çalışmada, insidansı 1000 kadın başına 53 oranında olduğu saptanmıştır (2). AUK, sıklıkla reproduktif sistemdeki bir patolojiden kaynaklanırken sistemik hastalıklarla veya ilaçlarla da ilişkili olabilir (3). Reproduktif dönemde hastaneye sık başvuru gerektiren sağlık sorunlarından biri olan AUK'nin önemi ise meydana gelen kanama nedeniyle kadınların yaşam kalitesini etkilemesi, azalmış cinsel sağlık ve üreme sağlığına bağlı olarak üretkenliğin azalması ve artmış sağlık hizmetleri kullanımı sonucunda yükselen sağlık harcamaları konusundaki büyük etkisi ile ilgilidir (4).

AUK; sıklık, düzen, hacim veya süre bakımından normal menstrüel kanamadan farklıdır (3). 2011 yılında tanımlanmasındaki zorluğu ortadan kaldırmak amacıyla anormal uterin kanama terminolojilerini tanımlamak için FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu) tarafından bir konsensus yayınlanmıştır. Menoraji; uzamış veya şiddetli kanamaları tanımlamak amacıyla kullanılan bir terminolojidir. Objektif tanımı ise 7 günden uzun süren veya 80 ml den fazla olan kanamalardır (5). Metroraji; iki menstrüel kanama dönemi arasında düzensiz bir şekilde ya da her siklus aynı zamanda ortaya çıkan kanamaları tanımlamaktadır (5). Menometroraji; uzamış şiddetli menstruasyon kanamaları ve iki menstruasyon dönemi arasında olan kanamaları açıklamak için kullanılmaktadır (5). Anormal uterin kanaması olan kadınlarda endometrial örnekleme ve histolojik değerlendirme; infeksiyon, endometrial hiperplazi, kanser, polip gibi tümöral lezyonların belirlenmesini ve tanıda ayırım yapılmasını sağlamaktadır. AUK yakınması olan kadınlarda altta yatan etiyolojiyi netleştirmek ve maligniteyi dışlamak amacıyla Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 35 yaş ve üstü kadınlarda endometrial örnekleme yapılmasını önermektedir.

Sitokinler, hücreler düzenleyici proteinlerdir. Çeşitli uyarılara cevap olarak özel hücreler tarafından salgılanır ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkilerler. Belli bir sitokin çeşitli hücreler tarafından farklı dokularda salgılanır. Fakat aynı biyolojik etkiyi gösterir. Sitokinler, hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve bağışıklık sisteminin regülasyonu, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücreler metabolizmanın değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır. En önemli etkilerinden biri hücre bölünmesi ve farklılaşması üzerinedir (6). Yapılan çalışmalar çok sayıda hastalığın patogenezi veya tedavisinde sitokinlerin rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Kontrol dışı veya aşırı üretimlerinin ise çok sayıda klinik hastalık tablosuna neden olduğu bilinmektedir. Sitokinlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi çeşitli isimlendirme ve sınıflama sistemine göre yapılmıştır. Bu sınıflandırma sitokinler arasındaki fonksiyonel benzerliklere etki mekanizmalarına dayanmaktadır. Bu çalışmada rolü değerlendirilmesi hedeflenen Lösemi İnhibitör Faktör (LIF), koloni stimüle edici faktörler grubunda yer almaktadır. LIF, dört alfa heliks yapısında bir sitokindir. Bu molekül sinyal iletimini gp130 proteini yoluyla yapar (7).

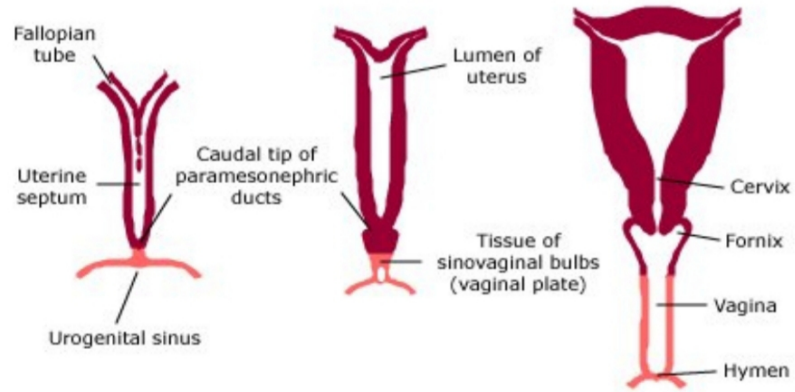
Endometrium, menstrüel siklusun fazları boyunca hormonların lokal etkilerine bağlı olarak değişim ve gelişim göstermektedir. Bu değişim ve gelişim sürecinde hücreler adezyon molekülleri ve çeşitli sitokinler rol oynamakta, normal sınırlarda menstrüel döngüyü ve düzenini sağlamaktadır. Progesteron (PRG) tarafından karşılanmamış östrojenin endometriumda hücreler çoğalmayı indüklemesi, polip gibi tümoral gelişimler kanama düzeninin değişimine neden olmaktadır. Yine progesteronun döngüdeki etkisinin azalması LIF ekspresyonuna da etki etmektedir.

Bu çalışmada, endometriumdaki progesteron reseptör (PR) düzeyi göz önünde bulundurularak; endometriumun hücre proliferasyonu, adezyonu ve büyümesi üzerine etkileri olan ve ekspresyonu hormonal değişimlerden etkilenen LIF'in anormal uterin kanamada etkin olacağı hipotezinden yola çıkılmıştır. AUK tanısı olan, endometrial doku örneklemesi planlanan hastalarda; AUK etiolojisinde LIF'in yerinin değerlendirilmesi ve premalign ve benign özelliklerine göre karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## 1.1. Kadın Reprodüktif Sistemi

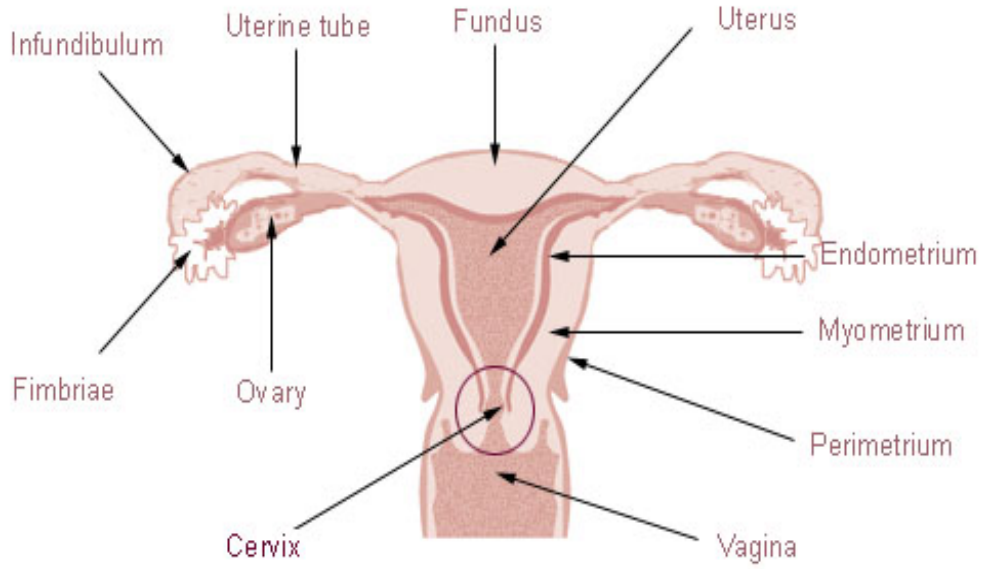
### 1.1.1. Uterus

Uterus; round, utero-overyan ve kardinal ligaman ile desteklenen mesane ve rektum arasında yerleşmiş periton ile çevrili, intrauterin yaşamdan yaşamın sonuna kadar değişim gösteren, yaşama yön veren bir organdır. Reprodüktif dönemde boyutu ve ağırlığı doğum sayısına göre değişmektedir. Nullipar kadınlarda ortalama uzunluğu 8 cm, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında; 40-100 gr ağırlığındadır. Multigravidlerde ise bu değerler artış göstermektedir (8). Gestasyonun 6. haftasında müllerian kanallar orta hatta füzyon oluşturabilmek için kaudale doğru uzamaya başlar. Mezoderm orijinli olan müllerian kanallar, 8.-9. gestasyonel haftalarında karşılıklı gelerek füzyon oluşturmaya sekonder gelişir. Müllerian kanalın kranial kısmında kalan füzyonun gerçekleşmediği alanlardan ise fallop tüpleri ve fibrialar gelişir (9). Yirminci gestasyonel haftaya ulaşıldığında, endometrium tek katlı silindirik epitel altında fibroblastik stromadan oluşur. Yirminci haftadan sonra yüzey epiteli stromaya invajinasyon gösterir ve gladüler yapıları oluşturur (10).



**Şekil-1:** Uterus ve vajen gelişimi şematizasyonu(11)

Uterus; en içte bağ ve epitel dokudan oluşan endometrium, orta katmanda düz kas ve zengin damar ağından oluşan myometrium ve en dışta bağ doku ve mezotelyumdan oluşan perimetrium olmak üzere 3 temel tabakadan oluşmaktadır (12).



**Şekil-2:** Kadın üreme organları şematizasyonu

#### **1.1.1.1. Myometrium**

En kalın tabakayı oluşturan myometriumda, düz kas lifleri bağ doku ile birbirinden ayrılmıştır. Sınırları net çizilmemekle birlikte 4 farklı kas tabakası izlenebilir. En dış ve iç tabakada lifler uzun eksene paralel seyrederken orta katmandakiler farklı yönlerde seyreden düz kas lifleri ve kan damarların oluşmaktadır. Her sıklusta yenilenebilme yeteneği göz önüne alındığında menstrüel siklus boyunca meydana gelen değişimler ile vücudun en dinamik dokularından biridir. Myometriumda en belirgin gebelik esnasında gerçekleşir. Düz kas hücreleri protein ve kollajen sentez yeteneği kazanarak hipertrofi ve hiperplaziye gider (13).

#### **1.1.1.2. Endometrium**

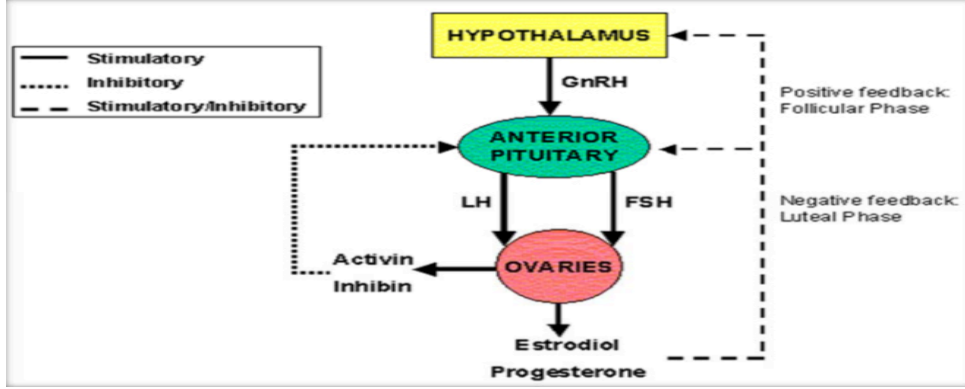
Endometrium, uterusun kavitesine bakan tabakadır. Tek katlı silli, silindirik epitel ile döşelidir. Epitel hücreleri, tübüler endometrial bezlerin epiteli ile devam eder. Bu hücrelerin altında lamina propria tabakası bulunmaktadır (14). Fonksiyon olarak değerlendirildiğinde endometrium iki tabakadar oluşmaktadır. Endometriumun üst 2/3'lük kısmını oluşturan kaviteye bakan tabaka fonksiyonel tabaka olarak adlandırılır. Embriyonun implantasyonunda önemli bir yere sahip olan bu tabaka, siklus boyunca proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun

görüldüğü tabakadır. Alt 1/3'lük kısmı oluşturan tabaka ise fonksiyonel tabakanın kanama sonrasında yeniden yapılanmasını sağlayan bazal tabakadır. Endometrium menstrüel siklus boyunca yaklaşık her 28 günde bir siklik olarak değişimler geçirir.

### **1.1.2. Menstrüel Siklus**

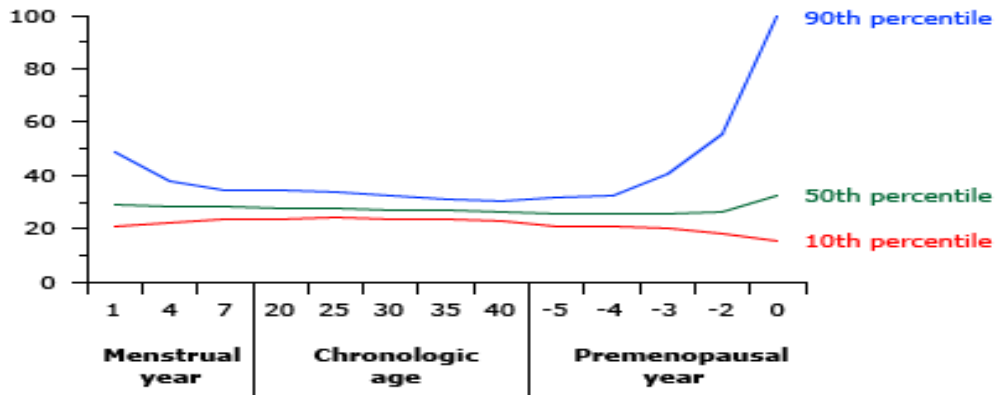
Pubertal dönemin bitişi ve reproduktif döneme geçiş menarş ile gerçekleşir. Menstruasyon, menopoza kadar aylık aralıklarla meydana gelen uterus kanaması ile ilişkili olarak endometriumun fizyolojik dökülmesidir. İki kanama dönemi arasındaki süreç, menstrüel siklus olarak adlandırılmakta olup bir kadın hayatı boyunca ortalama 400 ila 500 defa bu siklik süreçteki değişimi yaşamaktadır. Yüz binlerce primordial oosit havuzundan tek bir olgun oosit salınması ile sonuçlanan sıkı bir şekilde koordine edilen, düzenlenmesine hormonlar, parakrin ve hala tanımlanmamış otokrin faktörlerin katkıda bulunduğu bir süreçtir. Normal menstrüel siklusta siklik hormon üretimine bağlı olarak uterus endometriumunda embriyonun implantasyonuna hazırlık için proliferasyon gerçekleşir. Normal sınırların dışına çıkan siklus bozukluklarında menstrüel siklus fizyolojisinin bozulmasına bağlı olarak infertilite, tekrarlayan gebelik kayıpları ve malignite gibi patolojiler ortaya çıkabilmektedir (15).

Menstrüel siklus, hipotalamo-hipofizer-ovaryan aksı kapsayan nöroendokrin sistemin kontrolündedir. Normal menstrüel kanamanın olabilmesi için hipotalamustan pulsatil GnRH salgılanmalı, GnRH uyarısı ile overleri stimüle edecek kadar gonadotropin salgılanması gerçekleşmeli, overlerde cevap verecek folikül bulunmalı ve foliküllerden östradiol (E2) sentez ve sekreyonu için gerekli enzimatik mekanizmalar düzgün çalışmalıdır. Bunu ek olarak endometrium uyarılara cevap verebilmeli, menstrüel kan akımı için genital sistem normal anatomik yapıda olmalıdır. Menstrüel siklusta, embriyonun implantasyonu için endometriumda proliferasyon olur.



**Şekil-3:** Hipotalamo-Hipofizer-Overyan Aks(11)

Eğer gebelik ve buna bağlı olarak hızla yükselen insan koryonik gonadotropini (hCG) olmazsa korpus luterum regrese olur ve azalan PRG seviyelerine bağlı olarak progesteron çekilme kanaması görülür (11). Menstruasyon kanamasının ilk günü döngünün ilk gününü temsil eder ve daha sonra döngü iki aşamaya ayrılır. Overyan siklus foliküler ve luteal fazlara, endometrial siklus ise proliferatif ve sekretuar fazlara ayrılır. Yetişkin bir kadının ortalama adet döngüsü 21 ila 35 gün sürmekte, kanama 2-7 gün sürmekte ve total kan kaybı 20-80 cc kadar olmaktadır. Foliküler dönem 14 ila 21 gün iken luteal faz daha stabil olup 14 günlük bir zaman dilimini oluşturur (16). 20- 40 yaş arasındaki kadınlar arasında görece olarak çok az döngü değişikliği olurken menarştan sonraki ilk 5 ila 7 yıl ve menopozdan önceki 10 yıllık süreçte siklusta daha fazla değişimler görülebilir. Bu dönemlerde düzensiz, anovuluar siklus oranları daha yüksektir (17).



**Şekil-4:** Yaşa Bağlı Menstrüel Siklus İntervalleri(18)

### **1.1.2.1. Erken Foliküler Faz**

Erken foliküler faz, overin hormonal olarak en az aktif olduğu zaman dilimi olup, bu dönemde düşük serum E2 ve PRG konsantrasyonları mevcuttur. Östradiol, progesteron ve luteal fazdaki inhibin-A'nın negatif feedback etkilerinin ortadan kalkmasıyla geç luteal/erken foliküler fazda gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) salınım frekansında artış, serum folikül uyarıcı hormon (FSH) konsantrasyonunda yaklaşık %30'luk bir artış meydana getirir (18). FSH sekresyonundaki bu küçük artış, yeni gelişecek foliküllerin seçilmesinde etkili olur ve seçilen folikül o siklusun dominant folikülü haline gelerek siklusun ovulatuvar folikülü olur (19).

Seçilmiş folikül havuzundan salgılanan serum inhibin-B konsantrasyonlarının siklusun bu sürecinde FSH yükselişini baskılayıcı etkisi mevcuttur (20). Ayrıca erken foliküler fazda luteinizan hormon (LH) salınım frekansında da hızlı bir artış meydana gelerek salınımı her dört saatte birden 90 dakikada bir inmiştir. Erken foliküler fazda nedeni ve mekanizması bilinmeyen bir şekilde menstrüel siklusun diğer fazlarından farklı olarak uyku sürecinde LH salınımında azalma ya da tamamen kesilme meydana gelmektedir.

Serum antimülleryan hormon (AMH), ovaryan yaşlanma için kullanılan potansiyel bir değerdir. Küçük antral foliküller tarafından salınır ve total antral folikül sayısı ile korelasyon gösterir. Menstrüel siklus boyunca serum AMH değerinin gösterdiği değişkenlik minimaldir (21).

### **1.1.2.2. Mid-Foliküler Faz**

Erken foliküler fazdaki FSH sekresyonundaki ılımlı yükselme, E2 üretimini ve folikülogenezi stimüle ederek seçilmiş foliküllerin büyümesini sağlar. Birden çok folikül antral evreye kadar büyür ve granüloza hücreleri hipertrofiye giderek bölünür. Bunun sonucunda serum E2 seviyelerinde hızlı bir artış meydana gelir. Östradiol düzeyindeki artış hipotalamus ve hipofiz üzerinde negatif feedback etki yaparak ortalama serum FSH ve LH düzeylerinde azalmaya yol açar. Buna karşılık GnRH pulsatilitesinin hızı artar ve LH salınım frekansı 60 dakikada bir olacak şekilde düzenlenir. GnRH stimülasyonundaki artış büyük ihtimalle bir

önceki siklus luteal fazdaki progesteronun negatif etkisinin tamamen ortadan kalması ile ilgilidir.

#### **1.1.2.3. Geç Foliküler Faz**

Serum E2 ve inhibin-A seviyeleri, ovulasyondan bir hafta öncesinden başlayarak giderek artış gösterir. Ovaryan E2 ve diğer hormon salınımlarının negatif feedback etkisi nedeniyle serum FSH ve LH konsantrasyonları bu sürede azalır. Dominant folikülün seçilmesiyle birlikte FSH overdeki LH reseptörlerini uyararak insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi intrauterin büyüme faktörlerinin salınımını arttırır.

#### **1.1.2.4. Luteal Faz: Midsiklus Dalgalanması ve Ovulasyon**

Ovulasyondan bir gün öncesine kadar serum E2 seviyeleri artarak pik seviyesine ulaşır. Takiben midsiklus dalgalanması meydana gelir. Bu dalgalanma overyan hormonların LH üzerindeki negatif feedback etkilerin tersine çevirerek pozitif eki ile LH seviyelerinde 10 kat kadar artışa neden olur.

#### **1.1.2.5. Midluteal ve Geç Luteal Faz**

Korpus luteumdan PRG salgısı, midluteal ve geç luteal fazda sürekli artan bir progesteron seviyesi oluşmasını sağlar (22). Bu LH salınımını iyice yavaşlatır ve her 4 saatte bir salınmasına yol açar. Korpus luteumdan aynı zamanda inhibin-A salgılanır ve midluteal serum seviyeleri pik yapar. Luteal faz boyunca inhibin-B salınımı olmaz. Ayrıca serum leptin seviyeleri luteal fazda yüksek düzeydedir.

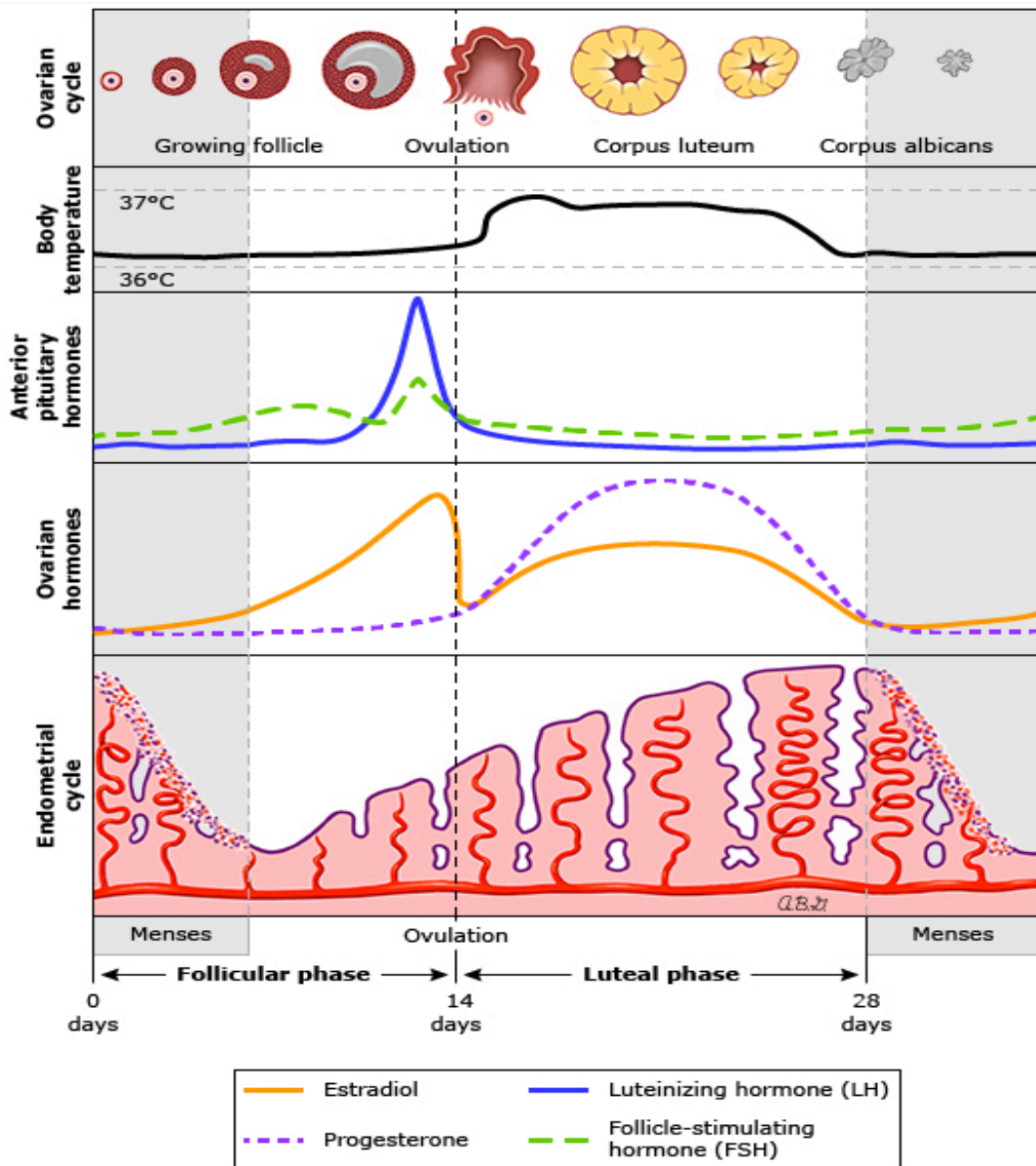
Geç luteal fazda fertilizasyon olmamışsa LH seviyelerindeki azalma korpus luteumdan progesteron ve östradiol üretiminde azalmaya yol açar. Ancak oosit fertilize olursa ovulasyondan 7 gün sonra endometriuma implante olur. Koryonik gonadotropin üretimi başlayarak, korpus luteumun ve progesteron üretiminin devamlılığı sağlanır.

#### **1.1.3. Endometriumdaki Siklik Değişiklikler**

Yetişkin bir insanın endometriumundaki histolojik değişiklikler Noyes, Herting ve Rock tarafından 1950 de tanımlanmıştır. Bu değişiklikler overde siklik



olarak üretilen hormonlara cevap olarak oluşmaktadır. Endometriumun yüzeyel 2/3'lük bölümü, proliferen olan ve gebelik oluşmadığı takdirde siklus sonunda atılan bölümdür. Endometriumun siklik olarak değişikliğe uğrayan bu bölümü, desidua fonksiyonalis adını almakta olup derindeki intermedier zon (stratum spongiosum) ve yüzeyel kompakt zondan (stratum kompaktum) oluşmaktadır. Desidua bazalis, endometriumun en derin bölümü olup her ay proliferasyona uğramamakta fakat her menstruasyon sonrasında oluşan endometrial rejenerasyona kaynak oluşturmaktadır (14).



**Şekil-5:** Menstrüel Siklus Değişimleri

### **1.1.3.1. Proliferatif Faz**

Vajinal kanamanın ilk günü, menstrüel siklusun birinci günü kabul edilir. Menstruasyondan sonra desidua bazalis primordial guddeler ve myometriuma komşu bölgede fakir bir stromadan oluşmaktadır. Proliferatif fazda embriyonun implantasyonuna hazırlık amacıyla ve dolaşımında artan E2 düzeylerinin etkisi ile desidua fonksiyonaliste progresif bir mitotik büyüme oluşmaktadır. Proliferatif fazın başında endometrium kısmen incedir. Bu dönemde meydana gelen başlıca değişiklik başlangıçta düz, dar ve kısa görünümdeki endometrial guddelerin daha uzun ve kıvrıntılı bir hale dönüşümüdür. Prolifere olan bu yapılarda, histolojik olarak çok sayıda mitotik hücre mevcut olup bu hücrelerin organizasyonu erken proliferatif dönemde tak katlı prizmatik epitelden ovulasyon öncesinde psödostratifiye paterne değişim göstermektedir. Bu süreçte yoğun kompakt bir tabaka halindedir. Vasküler yapılara nadir olarak rastlanmaktadır.

### **1.1.3.2. Sekretuar Faz**

Tipik bir 28 günlük siklusta ovulasyon, 14. günde oluşmaktadır. Ovulasyonu takip eden 48-72 saat içerisinde progesteron sekresyonunun başlaması endometriumun histolojik görünümünü değiştirmekte ve sekretuar faza sokmaktadır. Bu faza "sekretuar faz" adının verilmesinin nedeni; guddelerin lümenlerinde eosinofilik proteinden zengin sekretuar ürünlerin mevcut olmasıdır. Proliferatif fazın aksine sekretuar faz, hücrelerin üzerinde östrojene ilaveten progesteron etkileri ile karakterizedir. Genelde progesteron etkileri östrojene antagonistik olup endometrial hücrelerdeki östrojen reseptör konsantrasyonunda progresif bir azalma oluşmaktadır. Bunun sonucunda östrojen uyarısı ile oluşmuş DNA sentezi ve hücresel mitoz siklusun ikinci yarısında antagonist etki altındadır (14).

Sekretuar fazda endometrial guddeler, karakteristik periodik asit schiff (PAS) ile pozitif boyanma gösteren ve glikojen içeren vakuollerden oluşmaktadır. Başlangıçta subnükleer olarak ortaya çıkan bu vakuoller, 16.güne kadar, daha sonra gudde lümenine doğru ilerlemektedir. Nükleuslar hücrelerin orta bölümünde 17. günde görülmekte ve daha sonra 19-20. günlerde gudde

lūmenine apokrin salgı oluřturmaktadır. Guddelerin sekretuar aktiviteleri postovulatuar 6-7. gūnlerde maksimum olup bu gūnlerde endometrium da blastokistin implantasyonu için optimal řekilde hazırlanmıř olmaktadır. Sekretuar fazda stromada postovulatuar 7. gūne kadar histolojik açıdan deęiřiklik olmamakta, 7. gūnden itibaren progresif bir Ődem oluřmaktadır. Geç sekretuar dŐnemde maksimum stroma Ődemi ile birlikte spiral arterler belirgin řekilde gŐrőlebilmekte ve sekretuar fazın kalan bŐlőnőmde gittikçe uzamakta ve kıvrıntılı bir hal almaktadır. Yirmi dŐrdőncő gūnde perivaskőler stromada eozinofilik bir boyanma patterni gŐrőlmektedir. Daha sonra eosinofili stromada adalar ve bu adaların birleřme noktalarını oluřturacak řekilde ilerlemektedir. Ődemli stromanın bu boyanma patternine gebelikte oluřan patterne benzerlięinden Őtőrő “psŐdodesidual” adı verilmektedir. Menstruasyondan 2 gūn kadar Őnce vaskőler sistemden bu bŐlgeye gŐ eden polimorfonőkleeer lenfositlerin sayısında dramatik bir artıř olmaktadır. Bu lŐkosit infiltrasyonu endometrial stromanın kollapsının ve menstrőel kanamanın bařlayacaęının habercisi olmaktadır.

### **1.1.3.3. Menstruasyon**

İmplantasyon oluşmadığı takdirde granduler sekresyon durmakta ve desidua fonksiyonalis dőzensiz bir şekilde yıkıma uğramaktadır. Sonuçta endometriumun bu tabakası dŐkőlmekte ve bu olaya “menstruasyon” adı verilmektedir. Bu dŐkőlmenin nedeni korpus luteumun harab olması ve Östrojen ile progesteron Őretiminin azalmasıdır. Seks steroidlerinin ortamdaki çekilmesi ile spiral arterlerde çok kuvvetli bir spazm oluşmakta ve bu da endometriumda iskemiye neden olmaktadır. Bu arada lizozomlar parçalanmakta ve proteolitik enzimler açığa çıkmakta ve bunlar da lokal doku harabiyetine yol açmaktadır. BŐylelikle endometriumun bu tabakası dŐkőlőrken daha sonra endometrial bŐyőmeyi sağlayacak olan desidua bazalis sağlam kalmaktadır. Menstrőel siklus boyunca prostaglandin sentezi oluşmakta ve menstruasyon esnasında en yőksek dőzeye ulaşmaktadır. Prostaglandin F2 alfa kuvvetli bir vazokonstriktŐr olup arterioler vazospazmı ve endometrial iskemiye daha da arttırmaktadır. Prostaglandin F2 alfa ile aynı zamanda myometrial kontraksiyonlar da oluşturmakta, bu kontraksiyonlar hem uterus duvarında lokal kan akımını

azaltmakta hem de dökülen endometrial dokuların uterusdan dışarı atılmasını kolaylaştırmaktadır (14).

## 1.2. Anormal Uterin Kanama

### 1.2.1. Anormal Uterin Kanama

AUK; miktarı, süresi ve zamanlaması anormal olan kanamaları tanımlamaktadır (1). Normal sınırlardaki menstruasyon; en fazla 7 gün süren, 21 ile 35 gün arasında, düzenli aralıklarla devam eden, 5 ile 80 ml arasında kan kaybı ile olan fizyolojik bir süreçtir. 7 günden fazla, 21 günden kısa veya 35 günden uzun ve 80 ml'den fazla olan kanamalar AUK olarak tanımlanır (23). AUK'yi tanımlamak için kullanılan terminolojinin karmaşıklığı nedeniyle tanımlamada terminoloji kullanmak yerine kanama paternini tarif etmek daha önemlidir.

**Hipermenore:** Menstrüel kanamanın normal sürede fakat fazla miktarda olmasıdır.

**Metroraji:** Menorajinin tersine düzensiz aralıklarla meydana gelen normal veya azalmış kanamayı tanımlar. Menstrüel periyodlar arasında herhangi bir zamanda oluşan kanamadır.

**Menometroraji:** Düzensiz aralıklarla meydana gelen uzamış ve aşırı miktarda kanamayı tanımlar.

**Polimenore:** Menstrüel siklusun 21 günden daha kısa sürmesine denir. Sikluslar düzenli olup, foliküler fazın kısalması ile karakterizedir.

**Menoraji:** Düzenli aralıklarla meydana gelen, ancak aşırı veya uzamış menstrüel kanamaları tanımlar. Tanım olarak açıklanmak istendiğinde her siklusta 80 ml'den fazla kan kaybı ve/veya menstrual periyodların 7 günden uzun sürmesi şeklinde açıklanabilir. Her siklusta 60 ml' den daha fazla kan kaybeden kadınların önemli bir bölümünde demir eksikliği anemisi bulguları oluşur.

#### 1.2.1.1. Prevalans

Anormal uterin kanamanın prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ortalama menarş yaşı 12 (24), ortalama menopoz yaşı 51 (25) kabul

edildiğinde 18-50 yaş aralığında 1000’de 53 olarak saptanmıştır (26). Jinekoloji polikliniklerine başvuran hastaların %30’u AUK şikâyeti ile başvurmaktadır (1).

### **1.2.1.2.Sınıflandırma**

Gerek reproduktif dönem gerekse postmenopozal dönemdeki kadınların en önemli doktora başvuru sebeplerinden biri olan AUK, klinisyenler tarafından sık karşılaşılan bir şikâyettir. Tanımlama ve potansiyel nedenlere yönelik evrensel olarak kabul edilen bir sınıflandırma sisteminin olmaması AUK’nin araştırma ve yönetiminde zorluklar yaratmakta, klinisyen ve araştırmacıların bilgi paylaşımını, homojen hasta grupları üzerinde araştırma yapabilmesini ve yapılan çalışmaların karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır (27,28). Bu sebeple FIGO onkolojik evrelemelerde olduğu gibi AUK’de de pratik ve evrensel bir sınıflama sistemi geliştirmeyi hedeflemiştir. Reprodüktif çağda gebe olmayan kadınlarda AUK’de kullanılan terminolojiyi standardize etmek için PALM-COEN (polyp, adenomyosis, leiomyoma, malignancy ve hyperplasia, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial, iatrogenic, not yet clasified) oluşturulmuştur (Tablo1). PALM kısaltması histopatolojik olarak tanısı konulabilen nedenleri, COEN kısaltması ise histopatolojik olarak tanısı konulamayan ve yapısal olmayan nedenleri ifade eder (29).

Yeni sınıflandırmada etiyolojinin yanında kanama şekillerinde de yeni bir düzenleme yapılmış, ‘menoraji’ terimi yerine ‘şiddetli menstrüel kanama’, ‘metroraji’ terimi yerine ‘intermenstrüel kanama’ terimlerinin kullanımı önerilmiştir. Herhangi yapısal bir patolojinin bulunmadığı durumlarda kullanılan ‘disfonksiyonel uterin kanama’ terminolojisi yeni sistemde kullanılmamaktadır. Bunlara ek olarak, daha önce ayrımı yapılmayan akut ve kronik AUK terimleri de yeni sistemde kullanılmaya başlanmış olup kronik AUK son altı ayın büyük bölümünde var olan uterin korpus kaynaklı anormal miktarda düzensiz kanamaları tariflerken, akut AUK klinisyen tarafından daha fazla kan kaybını önlemek için müdahale gerektiren şiddetli kanama ataklarıdır (30).

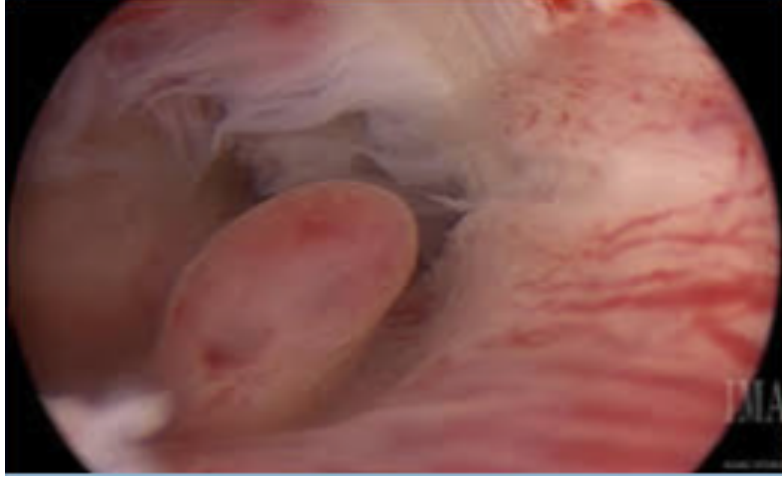
| <b><u>PALM</u></b>            | <b><u>COEIN</u></b>   |
|-------------------------------|-----------------------|
| Polyp                         | Coagulopathy          |
| Adenomyosis                   | Ovulatory dysfunction |
| Leiomyoma (submucosal /other) | Endometrial           |
| Malignancy / hyperplasia      | Iatrogenic            |
|                               | Not yet classified    |

**Tablo-1:** FIGO (PALM-COEIN) Anormal Uterin Kanama Sınıflandırma Sistemi

### **1.2.2. PALM-COEIN Sınıflamasına Göre Etiyoloji**

#### **1.2.2.1. Polipler (AUK-P)**

Endometrial polipler, değişik derecelerde vasküler, glandüler ve bağ dokusu içeren epitel proliferasyonları olup hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda görülen anormal uterin kanamanın en sık sebeplerindendir (31). Polipler, endometrial bezlerin aşırı çoğalması ve endometriumun yüzeyinden sapsız ve/veya kabarık bir çıkıntı oluşturan vasküler çekirdeğin etrafındaki stromadan oluşurlar. Düz kas dokusu içerebilirler (32). Nadir olarak malign karakterde olup büyük çoğunluğu benigndir (33). Boyutları milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilen polipler, tek veya multiple olabilirler. Risk faktörleri arasında tamoksifen kullanımı, obezite gibi nedenler vardır (34). Bazı çalışmalarda ise postmenopozal dönemde hormon tedavisinin kullanımının, özellikle yüksek doz östrojen ve/veya düşük doz antiöstrojenik aktiviteye sahip progestin içeren preparatların ilişkili olabileceği gösterilmiştir (35). PALM-COEIN sınıflamasında histopatolojik tanı olsun ya da olmasın ultrasonografi (USG) ve/veya histeroskopi ile tanı konarak var ya da yok şeklinde sınıflandırılırlar.



**Şekil-6:** Histeroskopide Endometrial Polip Görüntüsü

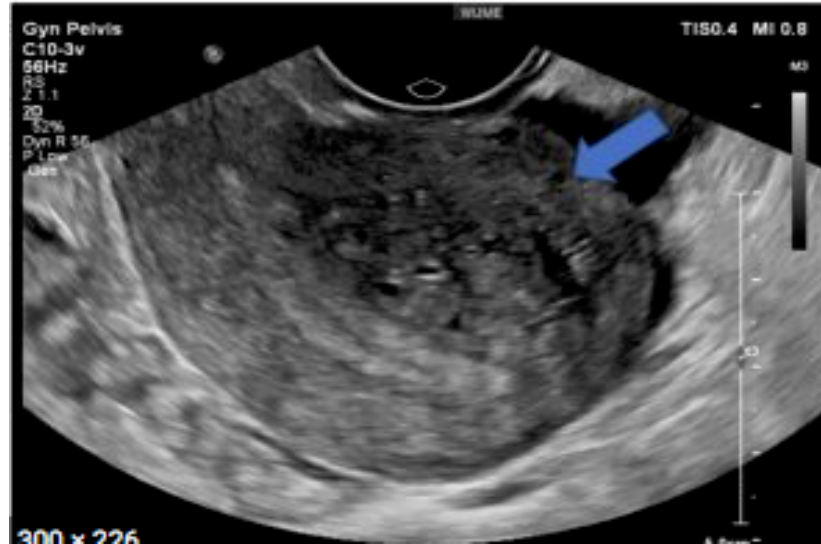
Tipik olarak AUK ve en sık da intermenstrüel kanama ile başvuran hastalarda tanımlanırlar. Birçok polip asemptomatiktir ve infertilite değerlendirmesi, servikal sitoloji üzerinde endometrial hücrelerin bulunması veya endometrial örnekleme, pelvik görüntüleme veya histeroskopide insidental bulgu olarak ortaya çıkar (36).

Semptomatik polipler çıkarılmalıdır. Yaklaşık %95'i benign olsa da semptomatik poliplerin malignite potansiyeli daha yüksektir. Bu nedenle yapılacak polipektominin amacı hem semptomların giderilmesi hem de olası malignitenin saptanmasıdır (37). Vizualize edilerek eksizyonu sağlandığı için histeroskopik polipektomi çoğunlukla tercih edilen tedavi şeklidir (38).

#### **1.2.2.2. Adenomyozis (AUK-A)**

Adenomyozis, endometrial bezlerin ve stromanın uterus kas tabakası içinde bulunduğu bozukluğu ifade eder. Ektopik endometrial dokunun bulunması çevre myometriyumun hiperplazisini indüklediği görülür. Bu durum ise global olarak büyümüş bir uterus ile sonuçlanır. Bu klinik tablonun yanısıra bazı kadınlarda sadece mikroskopik olarak belirgin olan diffüz küçük alanlar bulunurken, bazı kadınlarda ise klinik olarak leiomyomlara benzeyen nodüller geliştirirler (39). Adenomyozisin patogenezi bilinmemektedir. Yoğun ve ağrılı menstrüel kanamalar majör semptomdur (39). Vakaların 1/3'ü asemptomatiktir (40).

Klasik olarak tanı, histerektomi spesmenlerinde endometrial-myometrial bileşke altındaki endometrial dokunun derinliğinin histopatolojik incelenmesi ile konulur. Bu nedenle insidansı kesin olarak belirlenememiştir. Fakat değişik kaynaklarda prevalansının %5 ile %70 arasında verildiği göz önünde bulundurulduğunda tanımlanımında inceleyen kişiye göre büyük ölçüde farklılık olduğu görülmektedir (41). Histopatolojik olarak tanı koymak klinik sınıflandırmada fayda sağlamayacağı için bu sistemde adenomyozis tanısı USG veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. İki yöntem, ulaşılabilirlik açısından değerlendirildiğinde ise tanı koymak için ultrasonografik tanı kriterlerinin kullanılması uygun görülmüştür (29). Ultrasonografik tanı kriterleri; myometrial ekonun endometrial-myometrial bileşkeyi seçilemez hale getirecek şekilde diffüz olarak heterojen hale gelmesi, anekoik lakün ve/veya kistlerin bulunması, myometrium ekosunun fokal olarak anormallikler göstermesi ve uterusun globüler ve/veya asimetrik hal almasıdır (41,42). Gerek histopatolojik gerekse görüntüleme yöntemlerinde yapılacak standardizasyon çalışmaları adenomyozis alt sınıflarının oluşturulmasında fayda sağlayacaktır.



**Şekil-7:** Ultrasonografide Adenomyozis Bulguları

Bulgulara dayanarak, fertilitisini tamamlamış semptomları belirgin olan kadınlar için histerektomi tercih edilen bir tedavi yöntemi iken gebelik istemi olan



genç popülasyonda semptomatik rahatlama için alternatif tedaviler denenebilir (43).

### **1.2.2.3.Leiomyoma (AUK-L)**

Fibroid ve myom olarak da adlandırılan myometriyumun, benign fibromusküler tümörleri olan leiomyomlar çoğunlukla asemptomatik olup kümülatif insidansı siyahi kadınlarda %80 ve beyaz kadınlarda ise yaklaşık %70 kadardır. Düz kas hücrelerinden kaynaklanan monoklonal benign tümörlerdir. Farklı boyut, sayı ve lokalizasyonda bulunabilirler. Bu sebeplede sınıflandırmada ayrı bir sınıf olarak değerlendirilmektedirler (44). Östrojen ve progesteronun yaşam döngüsü değişikliklerine paralel olarak insidansı farklılık göstermektedir (45).

Siyah ırk, multiparite, erken menarş, erken yaşta başlanan hormonal kontrasepsiyon, obezite, kırmızı et tüketimi, alkol kullanımı, hipertansiyon varlığında risk artarken sigara kullanımı riski azaltmaktadır (46,47). Polip ve adenomyomlar gibi leiomyomlarında büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Semptomlar; myomların sayısı, boyutu ve lokalizasyonu ile ilgilidir. Uterin leiomyomların klinik tanısı, pelvik muayene ve pelvik ultrason bulguları temelinde yapılır. Histereskopi, MRG, bilgisayarlı tomografi (BT) gibi yöntemlerde kullanılabilir.

Primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere sınıflama sistemleri oluşturulmuştur (43). Bu sistem oluştururken;

1)Myomun endometrium ve seroza ile ilişkisi.

2)Uterus içindeki lokalizasyonu. (alt/üst segment, serviks, anterior, posterior veya lateral)

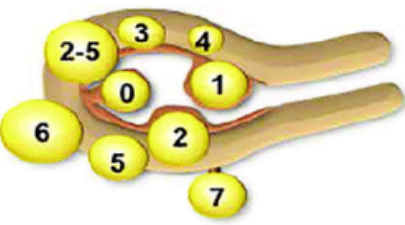
3)Lezyonların boyutu, sayısı.

4)Mevcut sınıflandırma sistemleri göz önüne alınmıştır (48-49).

Primer sınıflandırma da sayı, lokalizasyon ve büyüklükten bağımsız olarak USG ile saptanan myomun varlığı ya da yokluğu belirlenir. Sekonder sistemde ise klinisyenin anormal uterin kanamalarla yakın ilişkisi olduğundan endometrial kavite ile ilişkili myomları (submukozal, SM) diğerlerinden(O) ayırması istenir. Tersiyer sınıflandırma ise, temelde daha önce var olan Wamsteker tarafından

önerilip ve “ European Society for Human Reproduction of Embryology (ESHRE)” tarafından kabul edilen sınıflama sistemine dayanmaktadır (48). PALM-COEIN sınıflaması bu sisteme intramural ve subserozal myomlar yanında parazitik myomları da eklemiştir.

**Leiomyoma Subclassification System**



|   |  |  |
|---|--|--|
| <b>S – Submusosal</b>   | 0  | Pedunculated intracavitary   |
|   | 1  | < 50% intramural   |
|   | 2  | ≥ 50% intramural   |
| <b>O – Other</b>  | 3  | Contacts endometrium; 100% intramural  |
|   | 4  | Intramural   |
|   | 5  | Subserosal ≥ 50% intramural  |
|   | 6  | Subserosal < 50% intramural  |
|   | 7  | Subserosal pedunculated  |
|   | 8  | Other (specify e.g. cervical, parasitic)   |
| <b>Hybrid leiomyomas (impact both endometrium and serosa)</b> | Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below |  |
|   | 2-5  | Submusosal and subserosal, each with less than half the diameter in the endometrial and peritoneal cavities, respectively. |

**Şekil-6:** FIGO lokalizasyonlarına göre myomların sınıflandırılması

‘ Hibrid lezyonlar ’ hem endometrium hem de seroza ile ilişkili myomlarda önce submukozal sonra da subserozal sınıf belirlenir ve bu iki rakam arasına (-) koyularak sınıflamada belirtilir. Myom sayısı, uterus cesameti ve myomların uterusun hangi bölgesinde yerleştiği henüz bu sınıflama sistemine dahil edilmemiştir.

Her ne kadar myomlar birçok kadında asemptomatik olsa ve acil müdahale gerektirmesede, semptomlar hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Tedavinin başlıca amaçları ise bulgularının, semptomlarının ve boyutunun azaltılması, bunların sonucunda fertilitenin korunması veya iyileştirilmesi yoluyla yaşam kalitesine olumlu katkı yapılmasıdır.

#### **1.2.2.4. Malignite ve Premalign Lezyonlar (AUK-M)**

Hiperplazi ve malignite, reproduktif dönemdeki kadınlarda sık görülüyor olsa da özellikle obezite ve kronik anovülasyon gibi risk faktörü taşıyan kadınlarda göz ardı edilmemesi gereken bir nedendir. Endometrial stromal sarkomlar da

dahil olmak üzere sitolojik atipi ve karsinomlu endometrial hiperplazi, genellikle örnekleme ile teşhis edilen endometriumun epitelyal neoplazmlarıdır.

AUK ile birlikte reproduktif dönemdeki kadınların endometriyal örnekleme, atipik endometriyal hiperplazi veya endometrium kanserini belirlediğinde, birey AUK-M olarak sınıflandırılır ve daha sonra uygun Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sistemi veya FIGO kanser sınıflandırma sistemi kullanılarak histolojiye dayalı olarak sınıflandırılır (50).

#### **1.2.2.5. Koagülopati (AUK-C)**

Koagülopati, hemostazın sistemik bozukluklarının spektrumunu kapsar. Hemostaz parametrelerini etkileyen birçok sistemik hastalık AUK'ye neden olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda ciddi uterin kanaması olan hastaların yaklaşık %13'ünde biyokimyasal olarak tanı konulan von Willebrand faktör eksikliği gibi hemostaz bozuklukları saptansada, bu biyokimyasal bozuklukların anormal kanama patogeneğinde tam olarak nasıl bir rol oynadığı, hangi sıklıkla ortaya çıktığı veya ne kadar ağır bir klinik tablo oluşturabildiği netlik kazanmamıştır (51). Hastaların belirlenmesinde en önemli yöntem, pıhtılaşma bozuklukları için belirti ve risk faktörlerini değerlendirmek için detaylı bir anamnez alınmasıdır. Takiben oluşan şüphe laboratuvar tetkikleri ile doğrulanır (52). Menarştan bu yana olan şiddetli kanama, postpartum, cerrahi veya dental prosedürler sonrasında kanama ve morarma öyküleri, epistaksis, diş eti kanaması ve kanama ile aile öyküleri tanı koymada yardımcıdır (42).

Herhangi bir nedenle reproduktif dönemde antikoagülan kullanımına bağlı ağır kanaması olan hastalarda koagülopati sınıfına dahil edilmektedir.

#### **1.2.2.6. Ovulatuvar Bozukluklar (AUK-O)**

Ovulatuvar disfonksiyon, bir kadının düzenli siklus ile uyumlu bir şekilde ovule olamadığı veya seyrek bir şekilde ovule olduğunu tanımlar. Özellikle perimenopozal dönemlerde ortaya çıkar (53). Bu grup önceki yıllarda kullanılmakta olan disfonksiyonel uterin kanama etiolojisinde yer alan bozukluklara dahil edilmekteydi. Amenoreden ağır vajinal kanamaya kadar değişen miktarlarda kanama olabileceği gibi bu kanamaların ne zaman olacağı

ön görülemez. Polikistik over sendromu (PKOS), hiperprolaktinemi, hipotiroidi gibi birçok endokrin bozukluk yanında, steroid hormon kullanımı veya dopamin metabolizması üzerinden etkisini gösteren fenotiazin veya trisiklik antidepresanlar gibi iatrojenik nedenler, kronik karaciğer hastlığı, kronik böbrek hastalığı gibi sistemik hastalıklar, stres, yeme bozuklukları, ağır egzersiz gibi hipotalamik-pitüiter disfonksiyon nedenleri bu grup içinde yer alırlar (54). AUK-O olan kadınlar, uygun laboratuvar testleri de dahil olmak üzere klinik değerlendirme ile değerlendirilmelidir. Ayrıca adölesan ve perimenopozal dönem gibi reproduktif dönemin uç noktalarında da sık görüldüğü akıldan çıkarılmamalıdır.

#### **1.2.2.7. Endometrial Nedenler (AUK-E)**

Endometrial sebepler, endometriyumun primer disfonksiyondan kaynaklanır. Beklenen zamanda siklik paternde oluşan, fakat altta yatan herhangi bir neden tespit edilememiş olan kanamalardır. Şiddetli kanamalara neden olabildikleri gibi, uzamış veya intermenstrüel kanama şeklinde de bulgu verebilirler. Şiddetli kanamalarda endometriumdaki hemostaz mekanizmalarında bozukluk olası nedenlerdir (55). Prostaglandin E2 ve prostosiklin gibi vazodilatatör maddelerin üretiminde artış prostoglandin F2a ve endotelin-1 gibi lokal vazokonstriktörlerin üretiminde defekt veya plazminojen aktivatörlerinde artış sonucu pıhtıların lizisinde artış ağır menstrüel kanamaya neden oluşturabilir (56). Bunun yanında endometrial enflamasyon veya enfeksiyon hali de sekonder olarak reepitelizasyon mekanizmalarında olası bir defekt yaratıp intermenstrüel veya uzun süren kanamalara neden olabilir.

Günümüzde, bu bozukluklara yönelik herhangi bir test bulunmamaktadır. Bu nedenle AUK-E, reproduktif dönemdeki kadınlarda AUK'yi oluşturabilecek diğer etiolojiler dışlanarak konulmaktadır (57).

#### **1.2.2.8. İatrojenik (AUK-I)**

Bu gruba dahil edilenler, endometriyumu direkt olarak etkileyen hormonlu veya inert intrauterin sistemler veya koagülasyonu bozarak dolaylı yollarla

etkileyen farmakolojik ajanlardır. AUK-I' ye en sık neden olabilecek ilaçlar şunlardır:

- Gonadal steroidler. ( Örn; östrojenler, progesterinler, androjenler )
- Gonadal steroid ile ilişkili tedavi. ( Örn; gonadotropin salgılatıcı hormon analogları, aromataz inhibitörler, selektif östrojen reseptör modölatörleri, selektif progesteron reseptör modölatörleri )
- Antikoagülanlar.
- Ovulasyon bozukluklarına katkıda bulunan ajanlar. ( Örn; dopamin metabolizmasına müdahale eden veya hiperprolaktinemiye neden olan sistemik ilaçlar )
- Rahim içi araçlar (58).

#### **1.2.2.9. Sınıflandırılmayan (AUK-N)**

Anormal uterin kanamanın altında yatan nedenlerden bir kısmı henüz tam tanımlanmamış, detaylı incelemesi yapılmamış veya nadir durumlar olup AUK patogenezi nasıl katkıda bulunduğu netlik kazanmamıştır. Bu sebepler topluca AUK-N kategorisinde sınıflandırılmaktadır. Örnek olarak uterus eski sezaryen skarı defekti (isthmosel) veya arteriovenöz malformasyonlar bu kategoriye girer (60-61). Bunların yanında moleküler veya biyokimyasal detaylı incelemeler gerektiren, henüz tanı konulamamış hastalıklarda altta yatan patolojiyi ortaya çıkarabilir. Bu sebeple yapılacak daha detaylı çalışmalar ile bu gruptaki bazı hastalıklar diğer grupların birine dahil edilebilir veya yeni sınıflar ortaya çıkabilir (30).

### **1.3. Lösemi İnhibitör Faktör (LIF)**

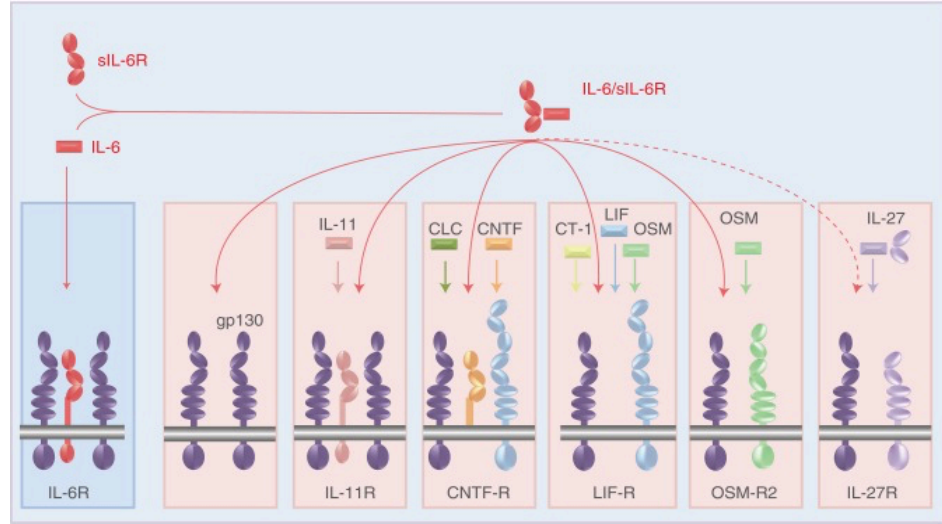
LIF, ilk olarak fare M1 myeloid lösemi hücrelerinin makrofajlara farklılaşmasını indükleyen bir faktör olarak tanımlandı (61). Bu sitokin aynı zamanda hücrenin büyümesi ve farklılaşması, kemik metabolizması, kaşeksi, nöral gelişim, embriyogenez ve enflamasyon üzerine etkileri bulunmaktadır. İnsanda 22q12 kromozomu üzerinde LIF'i kodlayan 3 ekson geni mevcuttur (62). LIF geninin karmaşık bir genomik organizasyonu, alternatif promotörlerden farklı

şekide eksprese edilen üç bağımsız LIF transkript formu mevcuttur: LIF-D, LIF-M ve LIF-T (63). LIF-D ve LIF-M transkriptleri salgılanacak proteinleri kodlarken; LIF-T transkripti, hücre içerisinde görevli proteinleri kodlar (64).

Bu faktör, glikozilasyon sonrasında olgun forma ulaşır. Matur LIF molekülü, üç molekül içi disülfid köprüsü oluşturan altı sistein içeren 180 amino asit bileşiminden oluşur. LIF ayrıca dört alfa heliks yapısı içermektedir. LIF, LIF hücre yüzeyi reseptör kompleksi ile etkileşime geçer. LIF reseptör (LIFR) kompleksi, LIFR zinciri ve gp130 reseptör zincirinden oluşur. LIFR zinciri, LIF'i spesifik ancak nispeten düşük afinite ile bağlar. Yüksek afiniteli kompleks ise LIF-LIFR kompleksi gp130 a bağlandığında oluşur ve aktive olur (65,66). LIFR, farklı hücre tiplerinde JAK/STAT, MAPK ve P13-kinaz yollarını aktive ederken; gp130, STAT1, STAT3 ve STAT5b'nin aktivasyonunu sağlar (67).

LIF, interlökin (IL)-6 sitokin ailesine aittir. Bu aile; IL-6, LIF, IL-11, kardiyotrofin, oncostatin-M ve silyer nörotrofik faktörü içerir (69). Gp130, bu grup sitokinler için spesifik reseptör zincirinin komponentidir. Reseptörlerin bu ortak komponenti, IL-6 ailesi sitokinlerinin ayrıca LIF'in pleiotropik etkilerinin çoğunu sergilemesinin nedenlerinden biri olabilir (68). LIF sinyal yolağı, soluble LIF reseptör antagonisti ve soluble gp130'in doğal antagonisti ile düzenlenir. Sitokin-reseptör kompleksinin, LIF'in sinyal aktivitesini başlatmasını ve biyolojik aktivitesini bloke etmesini önleyen bir antagonist görevi görürler (69). LIF, pleiotropik işlevlerini hematopoez, kemik metabolizmaları, nörobiyoloji ve üreme gibi çeşitli fizyolojik süreçlerde gerçekleştirir (70). Hematopoezde LIF sadece lösemik hücre proliferasyonunu engellemekle kalmaz aynı zamanda miyeloid progenitörlerin megakaryositik farklılaşmasını ve trombositopeni sonrası trombosit üretimini de uyarır (71). LIF ayrıca nöral öncü hücrelerin astrositlere çoğalmasında ve farklılaşmasında hayati bir rol oynar ve nöronal farklılaşmayı önleyebilir veya stimüle edebilir (72). Kemik metabolizmasında ise osteoklastların sayısı, kemik oluşumu ve kalsiyum emiliminin güçlü bir düzenleyicisidir (73). Yapılan son çalışmalar, fizyolojik endometrial fonksiyonun düzenlenmesinde LIF'in kritik bir rol oynadığını güçlü bir şekilde vurgulamaktadır (74,75). Hem endometrial dokunun normal fonksiyonunun devamında hem de embriyonun

implantasyonunda görevli temel faktörlerdendir. Ekspresyonunun bozulması, menstrüel siklusun düzenin bozulmasına ve infertiliteye neden olabilir.



**Şekil-8:** IL-6 Ailesi ve Lösemi İnhibitör Faktör

### 1.3.1 LIF ve Endometrium

Endometrium, fizyolojik menstruasyon döngüsü sürecinde implantasyon, desidualizasyon ve erken gebelikte önemli bir rol oynayan siklik olarak yeniden şekillenen bir dokudur. İnsan endometriumu, glandüler ve epitelyal hücreler hariç, endometriumdaki tüm hücrelerin %8-30 kadarını oluşturan immünokompetan hücreleri içerir (76). Siklusun fazları boyunca bulunan hücre sayısı ve komponenti değişmektedir (77). Makrofajlar, T hücreleri, B hücreleri ve Doğal Öldürücü (NK) hücreler endometriumun en önemli immünoisitleridir. Eozinofiller, nötrofiller ve mast hücreleri sadece menstruasyon öncesi dönemde endometriumdaki görülür (78). Endometrial doku; steroid hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinlerin kontrolü altındadır (79). Son çalışmalar, LIF'in üreme sistemi ve fizyolojik endometrial süreçlerde kritik bir rol oynadığını kuvvetle ortaya koymaktadır (80). Chen ve ark., Charnock-Jones ve ark., Kojima ve ark. ve Cullinan ve ark. insan endometriumunda LIF ve proteini kodlayan haberci ribonükleik asitin (mRNA) ekspresyonunu tarif etmiştir (81). Kojima ve ark. (82) ise uterusdaki LIF gen ekspresyonunu Northern blot analizi ve kantitatif ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile incelemiştir. Endometrial doku ve

desiduanın yüksek seviyelerde LIF mRNA içerdiği; ilk trimesterde plasentadaki koryonik villusun düşük seviyelerde LIF mRNA içerdiği tespit edildi. İnsanda LIF, epitelyal endometrium, CD16-56 NK hücreler ve Th2 hücreleri tarafından salgılanır (83). GP130 ve LIFR'nin immunolokalizasyonu incelendiğinde ise glandüler epitel ve endotelyal hücrelerin LIF için hedef olduğu gösterilmiştir (84). Özellikle lokal olarak desidual hücreler tarafından üretilen LIF otokrin ve parakrin etki ile endometrial stromal hücrelerin canlılığını arttırabilir (85). LIF, ayrıca insanda, implantasyonun düzenlenmesindeki etkileri; trofoblastik hücrelerin migrasyonu ve invazyonu, başarılı bir plasenta gelişimindeki önemi dikkate alındığında sağlıklı bir gebelik eldesi için aktif rol alan bir sitokindir.

### **1.3.2 Endometrial LIF ve Hormonlar**

Reprodüktif dönem boyunca insan endometriumu her siklusta kapsamlı bir değişime uğrar. Ovaryan steroid hormonlar olan östrojen ve progesteron bir orkestra şefi gibi bu değişimi yönetir (77). LIF'in insan endometriumu tarafından üretimi ve salgılanması da hormonal bir düzenleme ile ilişkilidir. Hambartsoumuan ve ark. overin fonksiyonel etkileri olmadan in vivo ve in vitro şartlarda progesteron tarafından uyarılan LIF'in endometriuma etkilerini değerlendirmiştir (86). Bu çalışmanın sonucunda diğer çalışmalardan tutarsız bir şekilde normal menstrual siklusu olan kadınlarda, progesteron uygulanması LIF'in etki kapasitesini baskılamıştır (87). Yapılan bir başka çalışmada Piccinni ve arkadaşları (88), LIF'in düzenlenmesinin progesteron tarafından sağlandığını göstermiştir. Östradiol ile etkileşiminin değerlendirildiği bir çalışmada ise ovulasyon dönemi ve erken gebelik haftalarında yükselen östradiolün doz bağımlı bir şekilde LIF ekspresyonunu arttırdığı saptanmıştır (89). Bamberger ve arkadaşları (90,91) ise 1997 yılında yayınlamış oldukları çalışmalarında, endometrial adenokarsinom hücrelerinde insan LIF promotörünün varlığını kanıtlamıştır.

### **1.3.3 Endometrial LIF ve Menstrüel Siklus**

Arici ve ark. (87) ve Vogliagis ve ark. (92), endometrial dokuda LIF ekspresyonunu değerlendirmek için Northern blot yöntemini kullanarak LIF

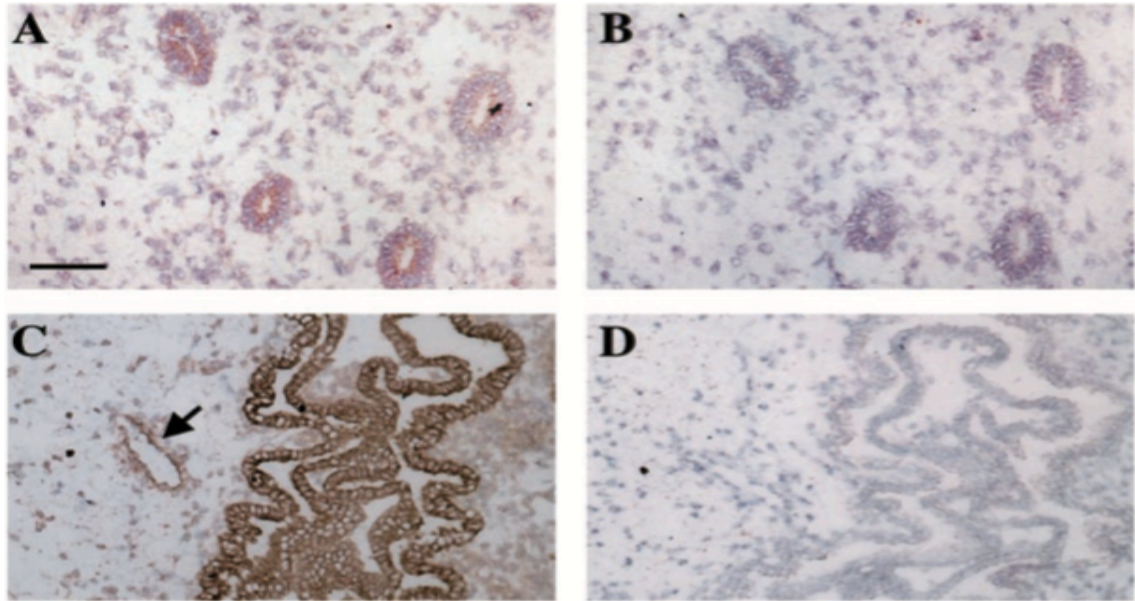


mRNA sını analiz etmişlerdir. Bu çalışmalarının sonucunda ise LIF'in endometrial dokuda siklus bağımlı salgılandığı ve fizyolojik endometrial fonksiyonun sağlanmasında parakrin ve otokrin görevinin olabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca proliferatif dönemde düşük LIF seviyeleri saptanması ile LIF'in endometrial büyüme ve gelişiminde düzenleyici fonksiyona sahip olduğu gösterilmiştir. Maksimum ekspresyonu, implantasyon penceresine denk gelen siklusun 19-25. günlerinde olur (93,94). LIF ve LIF mRNA erken sekretuar dönemde saptanabilir, saptanamayacakları veya ekspresyonlarının çok az olduğu dönem ise proliferatif dönemdir. Orta ve geç sekretuar fazda ise bol miktarda eksprese olurlar (87). Laird ve ark., sağlıklı fertil kadınlardan siklusun dönemleri boyunca elde edilen uterin yıkama sıvılarında in vivo olarak LIF ekspresyonunu araştırmışlardır (95). Luteal fazın 0-6. günlerinde uterin yıkama sıvısındaki LIF konsantrasyonu ELISA kitinin sensitivitesinin altında kalmış; luteal fazın 7. günü itibariyle konsantrasyon dereceli artış göstererek luteal fazın 12. gününde maksimum seviyeye ulaştığı görülmüştür.

Vogigas ve ark. (92) ise siklus bağımlı olarak LIF in endometriumdaki immünreaktif değişimini değerlendirdiklerinde luminal epitel ve glandüler yapılar incelendiğinde, proliferatif fazda zayıf; orta ve geç luteal fazda ise güçlü boyanma olmuştur. Stromada ise siklus boyunca orta ile yüksek düzeyde immünhistokimyasal boyanma elde edilmiş ve döngüsel varyasyon saptanmamıştır. Chen ve ark. (96) in vitro şartlarda endometrial glandüler ve stromal hücrelere ait primer kültür oluşturarak LIF sekresyonunu değerlendirmişler ve kültür süpernatantında LIF proteini ilk 48 saatin sonunda saptayabilmişlerdir. Foliküler fazda ve geç luteal fazda her iki hücrede de LIF ekspresyonu çok düşük seviyede veya saptanamayacak düzeyde değerlendirilmiştir. Epitelyal hücrelerde ise, siklusun her aşamasında stromal hücrelerden önemli ölçüde daha fazla LIF salgırlar. Glandüler epitel hücreleri ise mid-luteal fazda, döngünün diğer aşamalarına göre önemli ölçüde daha fazla LIF salgırlar. Bu dönem ise implantasyon penceresi zamanıdır. Aghajanova ve ark. (97), pinopod oluşumuna göre LIF ve LIFR'nin endometrial hücre tipine spesifik ekspresyonu olduğunu saptamışlardır. Luteal fazın 6-9. günlerinde elde edilen endometriumdaki pinopodların görünümü ile LIF ve LIFR ekspresyonu

arasında gözlenen güçlü korelasyon, hücrede yapısal ve moleküler değişiklik oluşturarak blastosist implantasyonunun başlangıcında önemli olduğunu düşündürmektedir.

LIF'in çalışmasında önemli ve gerekli olan LIFR ve gp130'un endometriumdaki ekspresyonları değerlendirildiğinde ise Cullinan ve ark. normal endometrial RNA örneklerinde LIFR-b ve gp130 ekspresyonunu incelemişler ve epitelyal endometriumdaki gp130 transkriptlerini saptamışlardır. Analiz edilen hiçbir dokuda stromal yapıda gp130 saptanmamıştır (98). Sherwin ve ark. (84) ise, gp130'un immünoaktivitesinin glandüler epitelde proliferatif faz sırasında düşük olduğunu ve sekretuar fazda arttığını bulmuştur. Ayrıca, reseptörün antagonisti, LIF'in diğer hücreler üzerindeki etkisini düzenler. Döngünün 20. ve 26. günleri arasında artan gp130 salgısının birincil kaynağı glandüler epitelidir.



**Şekil-9:** gp130 un Menstrüel Siklusun Fazlarındaki Değişimleri. Panel A proliferatif faz panel B sekretuar faza ait bulgular, panel B-D negatif ilgili antikor ile kontrol grubunu temsil etmektedir (84).

#### **1.3.4 Endometrial LIF ve Sitokinler**

Endometrial dokunun fizyolojik büyümesi ve gelişimi, yerel sitokin ağı tarafından düzenlenir. Normal endometrial fizyoloji için LIF, tümör nekroz faktörü alfa (TNF-a), IL-1, IL-4, IL-6 ve transformatör büyüme faktörü-beta1 (TGF-b1)

gibi endometrial sitokinlerin etkileşimleri gereklidir. Bu faktörler ise kültürdeki endometrial hücrelerde LIF ekspresyonunun potansiyel indükleyicisidir. IL-1 öncelikle adet döngüsünün ikinci aşamasında sentezlenir ve sentez fazı göz önüne alınarak değerlendirildiğinde LIF üretimini uyarabilir (87). Buna ek olarak, LIF-D ve LIF-M transkriptlerinin ekspresyonu, IL-1beta (IL-1b) ve TNF-a gibi proenflamatuar sitokilere yanıt olarak düzenlenir. Glukokortikoidler, östradiol, fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2), TGF-b1 de dahil olmak üzere doku büyüme ve gelişimindeki moleküler aktiviteye etki eden faktörler LIF ekspresyonunu da değiştirmektedir (63). İnterferon-gama (IFN- $\gamma$ ), LIF'in endometrium üretimini inhibe etmek için etkili olmuştur. Lokal üretilen sitokinler arasındaki disfonksiyon, siklusun ikinci kısmı sırasında LIF üretimini etkileyebileceğini öngörmek mümkündür (99). Bu sitokinlerin endometriumdaki kontrollü ekspresyonu, siklusun düzeninin devamında ve hamileliğin erken döneminde lökosit aktivitesinin düzenlenmesi ile immün reaksiyonun modülasyonuna katkıda bulunurlar (100). T hücreleri klonları üzerinde yapılan çalışmalarda, T hücreleri tarafından da üretilen LIF'in esas olarak Th2 benzeri hücreler tarafından üretildiğini buldular. Bu ekspresyon, Th1 hücrelerinin oluşumunu indükleyen IL-12, IFN- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  tarafından down-regüle edilirken, T hücrelerinin Th2 hücrelerine dönüşümünü indükleyen IL-4, progesteron tarafından up-regüle edilir (101,102).

## **GEREÇ – YÖNTEM**

### **2.1. Araştırma Yeri ve Zamanı**

Bu çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı ve Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmada olgular 1 Temmuz 2019 – 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde genel jinekoloji polikliniklerine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Genel jinekoloji polikliniğine AUK yakınması ile başvuran, reproduktif dönemde olup anamnez, fizik muayene, ultrasonografik görüntüleme sonrasında poliklinik şartlarında endometrial örnekleme planı yapılan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalardan 52 olgu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalardan sözlü bilgilendirmeye ek olarak gönüllü / hasta katılım formları ile yazılı onamları alınmıştır.

### **2.2. Etik Kurul İzni**

Çalışmamızın protokolü için Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 26.06.2019 tarihindeki toplantısında 2019-11/11 nolu karar ile onay alındı. Çalışmamızın verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanıldı ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmadı. Çalışmanın tasarım, uygulama ve sonuçların değerlendirilmesi aşamalarında herhangi bir kurum ya da kuruluş ile çıkar ilişkisi kurulmamıştır.

### **2.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri**

Çalışma, prospektif bir araştırma olmakla birlikte; verilerin düzenli olarak kaydedilmesi ve araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamına erişilmesi gibi yönleri bakımından kesitsel özelliği de bulunmaktadır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili hastalara ait 1 Temmuz 2019 – 1 Temmuz 2020 arası veriler, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili dönem için temsil edici nitelik taşımaktadır. Çalışma dahilinde

reprodüktif dönemde olan AUK yakınması ile başvuran ve bu kanamayı açıklayan, uterus dışı bir patolojisi veya sistemik hastalığı olmayan, değerlendirme sonrasında endometrial örnekleme yapılması gereken hastalar dahil edildi. Elde edilen endometrial materyallerin patolojide yapılan incelemeler sonucunda elde edilen patoloji sonuçlarına göre hastalar etiyolojik gruplara ayrıldı. Etiyolojileri belirlenen bu hastaların çalışma için ayrılmış doku materyalleri qRT-PCR ile değerlendirilerek dokudaki PR ve LIF gen ekspresyon düzeyleri incelendi. Ekspresyon analizi sonuçları ile etiyoloji, PR ve LIF arasındaki ilişki değerlendirildi.

#### **2.4. Araştırmaya Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri**

Çalışma, insanlardan elde edilen örneklerde laboratuvar analizi yapılmasını içeren prospektif bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar 1 Temmuz 2019 – 1 Temmuz 2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde genel jinekoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından seçildi. Kanama düzensizliği ve/veya yoğun kanama yakınması ile başvuran reprodüktif dönemde olan hastaların sistemik hastalıkları, olası cerrahi öyküsü, kullandıkları ilaçlar ve aile öyküsünü de içerecek şekilde ayrıntılı anamnezleri alındı. Takiben perine-vulva, spekulum ile vajen ve serviks makroskobik olarak değerlendirildi. Ardından bimanuel muayene gerçekleştirildi. Endometrium natürü, myometrium ve adneksiyel yapılar, ultrasonografi ile değerlendirildi. Siklusun 3. ve 21. günlerinde hormonal ölçümleri yapıldı. Tüm bu değerlendirme sonucunda endometrial örnekleme yapma gerekliliği doğan reprodüktif dönemde, 21 günden kısa ve/veya düzensiz aralıklarla gerçekleşen, uzun süreli miktarı fazla menstruasyon kanaması olan, kanamaya neden olabilecek uterus dışı bir patolojisi ve sistemik hastalığı olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan hariç bırakılma kriterleri; hastanın reprodüktif dönemde olmaması, normal kabul edilen sıklıkta, düzende ve yoğunlukta menstruasyon kanamasının olması, kanamaya neden olabilecek uterus dışı bir patolojisinin olması, kanamaya neden olabilecek sistemik hastalığının olması olarak belirlendi.

Çalışmaya toplam 52 hasta katıldı. İki hasta anamnezinde belirtmedikleri steroid hormon kullanımının saptanması nedeniyle çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, gravida-parite bilgileri, boy, kilo, BMI, ultrasonografik değerlendirmeleri, patolojik tanıları ve serum östradiol (E2), FSH, LH , PRG seviyeleri prospektif olarak kaydedildi.

## **2.5. Materyallerin Toplanması**

Genel jinekoloji polikliniğine kanama düzensizliği, yoğun kanama yakınması ile başvuran reproduktif dönemde hastaların anamnez, fizik muayene ve görüntüleme ile değerlendirilmesinden sonra adet siklusunun 3. günü ve 21. günü, ovarian fonksiyon değerlendirmesi için laboratuvar tetkikleri çalışılmaktadır. Bu değerlendirilmeler sonrasında, endometrial örnekleme gerekliliği olan hastalar anamnezleri ve siklusun 21. günü görülen laboratuvar tetkikleri baz alınarak siklusun luteal dönemine denk gelecek şekilde endometrial örnekleme planlandı. Örnekleme günü, örnekleme öncesinde hastaların gebe olmadıkları teyit edildi. Takiben endometrium kalınlıkları değerlendirilen hastalar, jinekolojik muayene masasına alındı. Uygulayıcının sterilizasyonu sağlandıktan sonra, disposable spekulum yardımı ile serviks vizualize edilmesi sonrasında tenekulum yardımı ile serviks saat 12 hizasından tutularak stabilize edildi. Ardından histerometri yardımı ile uterin kavitenin uzunluğu ölçüldü. Kavitenin uzunluğunun belirlenmesinden sonra polipropilenden üretilen 23.5 cm uzunluğunda 3.1 mm çaplı içerisindeki piston sayesinde negatif basınç oluşturarak poliklinik ortamında endometrial örnekleme yapma imkânı sağlayan pipelle kanülü servikal kanaldan ölçülen uzunlukta ilerletilerek endometrial örnekleme yapıldı. Endometriumdan elde edilen dokunun bir kısmı ependorf tüpüne alındı. Örnekleme sırasında elde edilen dokunun ana komponenti ise içerisinde %10 luk formaldehit bulunan patolojinin taşıma kaplarına koyularak hastanın adı-soyadı ve protokol numarası yazıldı ve Tıbbi Patoloji Anabilim Dalına teslim edildi. Ependorf tüpüne alınan doku ise 1 cc serum fizyolojik ile yıkanarak fazla kan bileşenlerinden temizlendi. Analiz gününe kadar mRNA degradasyonunu önlemek amacı -80° C'de derin dondurucuda saklandı.

## 2.6. Rna İzolasyonu

Ultra derin dondurucuda saklanan dokular, mekanik lizis yapılarak homojenize edilmesi işleminin ardından LIF ve PR genlerinin ekspresyonlarını değerlendirmek üzere analiz edildi.

Çalışma kapsamında örnek eldesi gerçekleştirilen toplamda 50 hastanın endometrium dokularından “Aurum Total RNA Mini Kit” (BIO RAD., U.S.A) ticari kit yardımı ile RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Tüm örnekler, dondurulup çözme sonrasında 500xG hızında 3 dakika santrifüj edildi. Hücrelerin pellet olarak toplanması sağlandı ve dondurma solüsyonu uzaklaştırıldı. Kit içeriğindeki lizis ve yıkama tamponlarına ek olarak, DNase I enzimi uygulaması ile üretici firmanın protokolü takip edilerek RNA izolasyonu gerçekleştirildi. İzole edilen RNA örnekleri, degradasyonu önlemek amacıyla -80° C'de ultra derin dondurucuda RNA saflık tayini yapıncaya kadar saklandı.

## 2.7. Rna Saflık Tayini

Örneklerin RNA'ları 15 µl RNaz-free su içerisinde elde edilmiş olup, saflıkları 260 nm'de RNA'nın ve 280 nm'de DNA ve proteinin vermiş olduğu absorbans ölçüldü. 260nm/280nm absorbans oranından RNA saflığı saptandı. O.D. 260/ O.D. 280 oranı 1,7-1,8 olarak okunan RNA'lar saf olarak kabul edildi.

## 2.8. cDna Eldesi

Saflık tayini sonrasında, uygun olan örneklerin “SensiFAST cDNA Synthesis Kit” (BIOLINE LIFE SCIENCE COMP., U.S.A) ticari kit yardımı ile cDNA eldesi gerçekleştirildi. Her örnek için, 5X TransAMP Buffer 4µl Reverse Transcriptase enzimi 1µl, 100 ng/µl olacak şekilde örnek miktarı ve toplam reaksiyon hacmi 20 µl' ye dH<sub>2</sub>O ile tamamlandı. Enzim aktivasyon koşulları olarak; 25°C'de 10 dakika – ilk bağlanma, 42°C'de 15 dakika – revers transkripsiyon, 85°C'de 5 dakika – enzim inaktivasyonu ve 4°C'de reaksiyon sonlanması olarak kit üretici firma protokolü uygulandı. Elde edilen cDNA örnekleri çalışma zamanına kadar -20°C'de saklandı.

## 2.9. Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PCR)

Elde edilen cDNA örneklerinden, gerçek zamanlı PCR çalışmasında 3 tekrarlı olmak üzere LIF ve progesteron reseptörü genleri çalışıldı. “The SensiFAST™ SYBR® Hi-ROX Kit” (BIOLINE LIFE SCIENCE COMP., U.S.A) ticari kit yardımı ile gen ekspresyon analizi SYBR Green probları ile gerçekleştirildi. Kit içeriğinde yer alan; 2x SensiFAST SYBER Hi-ROX Mix 10µl, 10µM konsantrasyonunda olarak şekilde Forward ve Revers Primerler (0,4 µl), cDNA örneği ve toplam reaksiyon hacmi 10 µl’ ye dH<sub>2</sub>O ile tamamlandı.

**Tablo-2.** Primer Dizaynı

| Gen                          | Primer Dizi Bilgisi                      |
|------------------------------|--|
| <b>LIF</b>                   | Forward – 5’-<br>AGATCAGGAGCCAACTGGCACA  |
|                              | Reverse – 5’-<br>GCCACATAGCTTGTCCAGGTTG  |
| <b>PROGESTERON RESEPTÖRÜ</b> | Forward – 5’-<br>GTCGCCTTAGAAAGTGCTGTCAG |
|                              | Reverse – 5’-<br>GCTTGGCTTTCATTTGGAACGCC |
| <b>AKTİN BETA (AKTβ)</b>     | Forward – 5’-<br>CACCATTGGCAATGAGCGGTTC  |
|                              | Reverse – 5’-<br>AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT  |

Hazırlanan reaksiyon karışımı; polimeraz zincir reaksiyonu gerçekleştirilmek üzere, eş zamanlı 96 örnek analizi gerçekleştirilebilen şeffaf kuyucuklar içeren plakaya yüklendi. Bio-Rad CFX connect Real-Time PCR Detection System (BIORAD, BD) kullanılarak örneklerin yüklendiği plakalarda enzimatik reaksiyon ve 465-510 nm dalga boyunda ölçümler ile prob ışımaya oranına bağlı olarak ekspresyon seviye tayini gerçekleştirildi. Enzim aktivasyon koşulları olarak; 95°C’de 3 dakika – polimer aktivasyonu, 95°C’de 10 saniye – denatürasyon, 60°C’de 30 saniye – polimer bağlanma ve uzama olarak 40 tekrarlayan döngü kit üretici firma protokolü uygulandı. Tüm örnekler ayrı olarak LIF ve PR genleri gen ekspresyon seviyesi, referans gen olan “Aktin beta (AKTβ)” ekspresyonuna göre



göreceli olarak  $2^{-\Delta\Delta CT}$  yöntemine göre hesaplandı.

## 2.10. İstatistiksel Analiz

Ekspresyon analizleri için internet tabanlı Qiagen PCR-Data Analiz (RT<sup>2</sup> profiler PCR array data analysis version 3.5) programından yararlanıldı. Qiagen PCR-Data Analiz sisteminde  $2\Delta CT$  değerlerinden gen ekspresyon kat değişim oranları belirlendi. AKT $\beta$  geni referans gen olarak kullanıldı ve AKT $\beta$ 'ya ilişkin göreceli LIF ve progesteron reseptörü mRNA ifadeleri  $\Delta\Delta Ct$  yöntemi kullanılarak analiz edildi.

Elde edilen ekspresyon değeri verileri ve demografik bilgiler SPSS v22 paket programı ile analiz edildi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar, Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Betimleyici değerler medyan(min-max) değer olarak verildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon katsayısı ile incelendi. İstatistiksel analizlerde  $\alpha=0,05$  olarak alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 52 hasta katıldı. İki hasta, sonradan saptanan steroid hormon kullanımının saptanması nedeni ile çalışmadan çıkarıldı. AUK-A grubundan bir ve AUK-P grubundan bir hastanın PCR analizlerinden ekspresyon elde edilemedi. Bu sebeple bu iki hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan toplam 48 AUK tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar muayene, USG, laboratuvar tetkikleri ve patoloji değerlendirmesi sonrasında etiyolojik gruplara ayrıldığında AUK-P grubunda 7, AUK-A grubunda 5, AUK-L grubunda 13 hasta, AUK-M grubunda 8, AUK-O grubunda 7 ve AUK-E grubunda 8 hasta mevcuttu. Premalign ve malign potansiyeli olan hastalar FIGO sınıflamasında tanımlandığı şekilde AUK-M grubuna dahil edildi ve bu Grup-1 olarak tanımlandı. AUK-P, AUK-A, AUK-L, AUK-O ve AUK-E grubuna dahil edilen hastalar ise Grup-2 olarak tanımlandı.

Her iki grubun yaş ortalaması, gravida (G), parite (P) ve yaşayan (Y) bilgileri, serum E2, LH, FSH ve PRG ölçümleri ile elde edilen laboratuvar sonuçları, BMI, şikâyet süresi, örnekleme günü ve USG değerlendirmesi ile elde edilen genel demografik bilgileri **Tablo-3'**de verilmiştir. Grup-1'in yaş median değeri 41,5 (36-46), Grup-2'nin yaş median değeri 43,5 (33-49) idi. Her iki grubun median yaş değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,881$ ). İki grup gebelik öyküleri açısından değerlendirildiğinde Grup-1 de gravida ortalaması 3,5 (1-4), parite ortalaması 3 (1-4), yaşayan ortalaması 3 (1-4) iken Grup-2 de gravida ortalaması 3(0-8), parite ortalaması 2,5(0-7) ve yaşayan ortalaması 2 (0-7) idi ( $p=0,734$ ,  $p=0,694$ ,  $p=0,541$  sırasıyla). Serum hormon düzeyleri açısından iki grup değerlendirildiğinde Grup-1 de E2'nin median değeri 50 ng/L (10-306), LH'nin median değeri 5,39 IU/L (2,19-27,92), FSH'nin median değeri 6,73 IU/L (2,90-45,88) ve P'nin median değeri 3,75  $\mu$ g/L(0,10-12,30) saptanmışken Grup-2 de E2'nin median değeri 53 ng/L (12-380), LH'nin median değeri 5 IU/L (1,72-18,60), FSH'nin median değeri 6.34 IU/L(1,90-37,34) ve P'nin median değeri 3,45  $\mu$ g/L (0,10-13,40) olarak saptandı ( $p=0,714$ ,  $p=0,615$ ,  $p=0,818$ ,  $p=0,776$  sırasıyla). Çalışmaya alınan olguların BMI'ları karşılaştırıldığında Grup-1 de ortalama 29,62 (22,58-39,06) Grup-2 de ise 27,20

(22,76-42,52) olarak hesaplandı. Bu değerler ile iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,674$ ). Başvuru anında beyan ettikleri şikâyet süreleri göz önüne alındığında Grup-1 de ortalama süre 7,5 ay (4-12) Grup-2 de ortalama süre 12 ay(2-24) idi ( $p=0,280$ ). Gruplar endometrial örneklemenin yapıldığı menstrüel siklus günü açısından değerlendirildiğinde Grup-1 de median değer 22 (19-24) Grup-2 de 21,5 (18-25) idi. Çalışmaya alınan olgular USG değerlendirmesi sonrası endometrial kalınlıkları (EK) bilgileri ile karşılaştırıldığında Grup-1 de ortalama değer 13 mm (6-21) Grup-2 de ise 9 mm (6-25) olarak belirlendi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,268$ ).

**Tablo-3:** Grup-1 (AUK-M) ve Grup-2 (AUK-P, AUK-A, AUK-L, AUK-O, AUK-E) gruplamasına göre gruplararası karşılaştırmalar

|                       | Grup-1<br>(n=8)     | Grup-2<br>(n=40)    | p     |
|-----------------------|---------------------|---------------------|-------|
| Yaş                   | 41,5(36-48)         | 43,5(33-49)         | 0,881 |
| Gravida               | 3,5(1-4)            | 3(0-8)              | 0,734 |
| Parite                | 3(1-4)              | 2,5(0-7)            | 0,694 |
| Yaşayan               | 3(1-4)              | 2(0-7)              | 0,541 |
| Estradiol             | 50,00(10,00-306,00) | 53,00(12,00-380,00) | 0,714 |
| LH                    | 5,39(2,19-27,92)    | 5,00(1,72-18,60)    | 0,615 |
| FSH                   | 6,73(2,90-45,88)    | 6,34(1,90-37,34)    | 0,818 |
| Progesteron           | 3,75(0,10-12,30)    | 3,45(0,10-13,40)    | 0,776 |
| BMI                   | 29,62(22,58-39,06)  | 27,20(22,76-42,52)  | 0,674 |
| Şikâyet Süresi        | 7,50(4,00-12,00)    | 12,00(2,00-24,00)   | 0,280 |
| Biyopsi Günü          | 22(19-24)           | 21,5(18-25)         | 0,541 |
| Endometriyal Kalınlık | 13(6-21)            | 9(6-25)             | 0,268 |

Grup-1 ve Grup-2 arasındaki LIF ve PR ekspresyon düzeyleri değerlendirildiğinde; Grup-1 de istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte LIF ekspresyonu daha düşük saptandı ( $p=0,488$ ). Grupların PR ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p=0,694$ ). (Tablo-4)

**Tablo-4:** Grup-1 (AUK-M) ve Grup-2 (AUK-P, AUK-A, AUK-L, AUK-O, AUK-E) arasında LIF ve PR ekspresyonlarının karşılaştırılması

|     | Grup-1<br>( n=8 ) | Grup-2<br>( n=40 ) | p     |
|-----|-------------------|--------------------|-------|
| LIF | 0,50(0,39-7,94)   | 1,13(0,16-108,87)  | 0,488 |
| PR  | 1,65(0,08-12,67)  | 0,60(0,02-28,24)   | 0,694 |

Grup-1 olarak tanımlanan AUK-M grubu ve Grup-2 subgruplarına ayrıldığında oluşturulan AUK-P, AUK-A, AUK-L, AUK-O ve AUK-E grupları birbirleriyle LIF, PR ekspresyon değerleri ve demografik verileri ile karşılaştırıldı. Yaş, serum E2, LH, FSH, PRG düzeyleri ve BMI açısından gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında yaş, E2, LH, FSH ve BMI açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,447$ ,  $p=0,090$ ,  $p=0,806$ ,  $p=0,904$ ,  $p=0,413$  sırasıyla ). Gruplar serum PRG seviyeleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi ( $p=0,015$ ). Serum PRG seviyesinde anlamlı fark elde edilmesi nedeniyle gruplar ikili olarak kendi içlerinde karşılaştırıldığında AUK-P ve AUK-E grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,044$ ). Karşılaştırılan diğer ikili gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. (Tablo-5.1)

**Tablo-5:** Alt gruplara göre değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalar

| SUB-GRUP        | YAŞ             | E2                   | LH                   | FSH                  | PRG                  | BMI                    |
|-----------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------------|
| AUK-M<br>(n=8)  | 41,5<br>(36-48) | 50,0<br>(10,0-306,0) | 5,39<br>(2,19-27,92) | 6,73<br>(2,90-45,88) | 3,75<br>(0,10-12,30) | 29,62<br>(22,58-39,06) |
| AUK-P<br>(n=7)  | 44<br>(38-49)   | 73,0<br>(48,0-173,0) | 3,89<br>(2,22-6,28)  | 7,44<br>(1,90-12,30) | 0,20<br>(0,10-12,30) | 24,78<br>(22,99-37,83) |
| AUK-A<br>(n=5)  | 41<br>(37-49)   | 38,0<br>(12,0-61,0)  | 4,84<br>(2,29-18,60) | 6,47<br>(3,64-37,34) | 5,40<br>(2,70-11,80) | 27,83<br>(23,01-34,42) |
| AUK-L<br>(n=13) | 44<br>(40-47)   | 56,0<br>(23,0-380,0) | 5,37<br>(2,03-11,34) | 5,35<br>(3,84-13,30) | 3,90<br>(0,10-13,40) | 29,69<br>(24,90-42,52) |
| AUK-O<br>(n=7)  | 41<br>(36-47)   | 73,0<br>(25,0-115,0) | 5,26<br>(1,72-13,24) | 7,87<br>(2,60-23,50) | 0,60<br>(0,10-2,90)  | 28,26<br>(22,76-38,10) |
| AUK-E<br>(n=8)  | 39,5<br>(33-49) | 34,0<br>(24,0-126,0) | 5,75<br>(2,81-7,45)  | 5,95<br>(4,53-18,00) | 6,50<br>(2,70-13,40) | 25,59<br>(23,51-28,69) |
| p               | 0,447           | 0,090                | 0,806                | 0,904                | <b>0,015</b>         | 0,413                  |

**Tablo-5.1:** Anlamli elde edilen sonucun ikili gruplar halinde değerlendirilmesi

| SUB-GRUP            | YAŞ | E2 | LH | FSH | PRG          | BMI |
|---------------------|-----|----|----|-----|--------------|-----|
| AUK-P<br>–<br>AUK-O |     | -  |    |     | 1,000        |     |
| AUK-P<br>–<br>AUK-M |     | -  |    |     | 1,000        |     |
| AUK-P<br>–<br>AUK-L |     | -  |    |     | 0,887        |     |
| AUK-P<br>–<br>AUK-A |     | -  |    |     | 0,504        |     |
| AUK-P<br>–<br>AUK-E |     | -  |    |     | <b>0,044</b> |     |
| AUK-O<br>–<br>AUK-M |     | -  |    |     | 1,000        |     |
| AUK-O<br>–<br>AUK-L |     | -  |    |     | 1,000        |     |
| AUK-O<br>–<br>AUK-A |     | -  |    |     | 0,561        |     |
| AUK-O<br>–<br>AUK-E |     | -  |    |     | 0,051        |     |
| AUK-M<br>–<br>AUK-L |     | -  |    |     | 1,000        |     |

Subgruplar LIF ve PR ekspresyonları, G, P, Y, Şikâyet süresi, biyopsi günü ve EK açısından karşılaştırıldığında LIF ve PR ekspresyonları, G, P, Y, biyopsi günü ve EK için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,299, p=0,064, p=0,353, p=0,821, p=0,852, p=0,718, p=0,112 sırasıyla). Gruplar arasında Şikâyet süresi açısından değerlendirme yapıldığında ise anlamlı bir fark mevcuttu (p=0,017). Anlamlı fark elde edilmesi sonrasında ikili gruplar

arasında karşılaştırma yapıldığında AUK-P grubunda ortalama süre 4 ay (2-15) ve AUK-L ortalama süre 12 ay(7-24) idi ve bu sonuçlar ile gruplar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edildi (p=0,049). Diğer ikili gruplar arasında anlamlı fark elde edilemedi. (Tablo-6.1)

**Tablo-6:** Alt gruplara göre değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalar

| SUB-GRUP        | LIF                  | PR                   | G            | P          | Y            | Şikâyet Süresi | Biyopsi Günü    | EK                 |
|-----------------|----------------------|----------------------|--------------|------------|--------------|----------------|-----------------|--------------------|
| AUK-M<br>(n=8)  | 0,50<br>(0,39-7,94)  | 1,65<br>(0,08-2,67)  | 3,5<br>(1-4) | 3<br>(1-4) | 3<br>(1-4)   | 7,5<br>(4-12)  | 22,0<br>(19-24) | 13,0<br>(6,0-21,0) |
| AUK-P<br>(n=7)  | 1,24<br>(0,29-5,08)  | 0,53<br>(0,24-2,25)  | 2<br>(1-8)   | 2<br>(1-7) | 2<br>(1-7)   | 4,0<br>(2-15)  | 21,0<br>(18-23) | 15,0<br>(6,0-25,0) |
| AUK-A<br>(n=5)  | 1,48<br>(0,31-68,49) | 0,84<br>(0,05-8,24)  | 4<br>(2-5)   | 2<br>(2-5) | 2<br>(2-5)   | 7,0<br>(2-24)  | 21,0<br>(20-25) | 12,0<br>(7,0-15,0) |
| AUK-L<br>(n=13) | 2,57<br>(0,21-108,8) | 0,40<br>(0,02-11,59) | 3<br>(2-5)   | 3<br>(2-5) | 2<br>(2-4)   | 12,0<br>(7-24) | 21,0<br>(19-24) | 8,0<br>(6,0-15,0)  |
| AUK-O<br>(n=7)  | 0,51<br>(0,16-24,13) | 4,37<br>(0,91-8,08)  | 3<br>(0-4)   | 2<br>(0-3) | 2<br>(0-3)   | 6,0<br>(3-12)  | 22,0<br>(20-24) | 9,0<br>(6,0-14,0)  |
| AUK-E<br>(n=8)  | 0,57<br>(0,17-5,76)  | 0,42<br>(0,06-1,45)  | 4<br>(2-6)   | 3<br>(1-4) | 2,5<br>(1-4) | 12,0<br>(4-24) | 22,0<br>(20-23) | 9,5<br>(6,0-18,0)  |
| p               | 0,299                | 0,064                | 0,353        | 0,821      | 0,852        | <b>0,017</b>   | 0,718           | 0,112              |

**Tablo-6.1:** Anlamli elde edilen sonucun ikili gruplar halinde değerlendirilmesi

| SUB-GRUP            | LIF | PR | G | P | Y | şikâyet Süresi | Biyopsi Günü | EK |
|---------------------|-----|----|---|---|---|----------------|--------------|----|
| AUK-P<br>–<br>AUK-O | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |
| AUK-P<br>–<br>AUK-M | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |
| AUK-P<br>–<br>AUK-A | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |
| AUK-P<br>–<br>AUK-E | -   | -  | - | - | - | 0,668          | -            | -  |
| AUK-P<br>–<br>AUK-L | -   | -  | - | - | - | <b>0,049</b>   | -            | -  |
| AUK-O<br>–<br>AUK-M | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |
| AUK-O<br>–<br>AUK-A | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |
| AUK-O<br>–<br>AUK-E | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |
| AUK-O<br>–<br>AUK-L | -   | -  | - | - | - | 0,173          | -            | -  |
| AUK-M<br>–<br>AUK-A | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |
| AUK-M<br>–<br>AUK-E | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |
| AUK-M<br>–<br>AUK-L | -   | -  | - | - | - | 0,257          | -            | -  |
| AUK-A<br>–<br>AUK-E | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |
| AUK-A<br>–<br>AUK-L | -   | -  | - | - | - | 0,979          | -            | -  |
| AUK-E<br>–<br>AUK-L | -   | -  | - | - | - | 1,000          | -            | -  |



Grup-1 ve Grup-2 arasında LIF ve PR nin serum E2, LH ve PGR arasındaki ilişkiler değerlendirilerek sonuçlar Tablo-7.1 ve Tablo-7.2 de verilmiştir.

**Tablo-7.1:** Grup-1 ve Grup-2 arasında LIF, PGR, E2 ve LH arasındaki ilişkilerin incelenmesi

|           | Grup-1 (n=8)<br>r (p)           | Grup-2 (n=40)<br>r (p)          |
|-----------|---------------------------------|---------------------------------|
| LIF - PRG | <b>-0,790</b><br><b>(0,020)</b> | -0,100<br>(0,537)               |
| LIF - E2  | 0,036<br>(0,933)                | 0,082<br>(0,614)                |
| E2 - PRG  | -0,259<br>(0,536)               | <b>-0,340</b><br><b>(0,032)</b> |
| LIF - LH  | 0,333<br>(0,420)                | -0,042<br>(0,796)               |

Grup-1 de LIF ve serum PRG düzeyleri arasında ters yönde istatistiksel anlamlı bir ilişki saptandı ( $r=-0,790$ ,  $p=0,020$ ). Grup-1 arasında diğer değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Grup-2 de ise serum E2 ve PRG arasında ters yönde anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $r=-0,340$ ,  $p=0,032$ ). Grup-2 de yine diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

**Tablo-7.2:** Grup-1 ve Grup-2 arasında LIF, PR, E2 ve LH arasındaki ilişkilerin incelenmesi

|          | Grup-1 (n=8)<br>r (p) | Grup-2 (n=40)<br>r (p) |
|----------|-----------------------|------------------------|
| LIF – PR | 0,048<br>(0,911)      | 0,234<br>0,146         |
| PR – E2  | -0,120<br>(0,778)     | 0,223<br>0,166         |
| PR– LH   | 0,000<br>(1,000)      | 0,028<br>0,862         |

Grup-1 ve Grup-2 arasında LIF, PR, E2 ve LH arasındaki ilişkilerin incelendiğinde ise iki grupta da değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Subgruplar kendi içlerinde LIF ve PR nin serum E2, LH ve PGR arasındaki ilişkiler açısından değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo-8.1 ve Tablo 8.2 de verilmiştir.

**Tablo-8.1:** Subgruplar arasında LIF, PGR, E2 ve LH arasındaki ilişkilerin incelenmesi

|           | AUK-M<br>(n=8)<br>r (p)         | AUK-P<br>(n=7)<br>r (p) | AUK-A<br>(n=5)<br>r (p)            | AUK-L<br>(n=13)<br>r (p) | AUK-O<br>(n=7)<br>r (p) | AUK-E<br>(n=8)<br>r (p) |
|-----------|---------------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| LIF - PRG | <b>-0,790</b><br><b>(0,020)</b> | -0,593<br>(0,161)       | 0,100<br>(0,873)                   | -0,209<br>(0,493)        | 0,450<br>(0,310)        | 0,262<br>(0,531)        |
| E2 - PRG  | -0,259<br>(0,536)               | -0,334<br>(0,465)       | 0,100<br>(0,873)                   | -0,193<br>(0,528)        | -0,198<br>(0,670)       | -0,048<br>(0,910)       |
| LIF - E2  | 0,036<br>(0,933)                | 0,393<br>(0,383)        | <b>1,000</b><br><b>(&lt;0,001)</b> | 0,165<br>(0,590)         | -0,214<br>(0,645)       | -0,599<br>(0,117)       |
| LIF - LH  | 0,333<br>(0,420)                | 0,107<br>(0,819)        | -0,300<br>(0,624)                  | -0,071<br>(0,817)        | -0,036<br>(0,939)       | 0,262<br>(0,531)        |

AUK-M grubunda LIF ve serum PRG arasında ters yönde bir anlamlı ilişki saptanmıştır ( $r=-0,790$ ,  $p=0,020$ ). AUK-M grubunda diğer değişkenlerde anlamlı bir fark saptanamamıştır. AUK-A grubunda değişkenler arasındaki ilişki incelendiğinde LIF ve serum E2 arasında aynı yönde bir anlamlı ilişki ( $r=1$ ,  $p<0,001$ ) saptanırken diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki elde edilememiştir. AUK-P, AUK-L, AUK-O ve AUK-E grupları değişkenlerin birbirleriyle ilişkisi açısından incelendiğinde değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır.

**Tablo-8.2:** Subgruplar arasında LIF, PR, E2 ve LH arasındaki ilişkilerin incelenmesi

|          | AUK-M<br>(n=8)<br>r (p) | AUK-P<br>(n=7)<br>r (p)         | AUK-A<br>(n=5)<br>r (p) | AUK-L<br>(n=13)<br>r (p)       | AUK-O<br>(n=7)<br>r (p) | AUK-E<br>(n=8)<br>r (p) |
|----------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| PR - LIF | 0,048<br>(0,911)        | <b>-0,857</b><br><b>(0,014)</b> | 0,300<br>(0,624)        | <b>0,731</b><br><b>(0,005)</b> | 0,536<br>(0,215)        | -0,429<br>(0,289)       |
| PR- E2   | -0,120<br>(0,778)       | -0,357<br>(0,432)               | 0,300<br>(0,624)        | 0,335<br>(0,263)               | 0,071<br>(0,879)        | 0,180<br>(0,670)        |
| PR- LH   | 0,000<br>(1,000)        | -0,214<br>(0,645)               | 0,800<br>(0,104)        | -0,044<br>(0,887)              | -0,143<br>(0,760)       | -0,405<br>(0,320)       |

AUK-P grubunun kendi içinde değişkenler açısında ilişkiler incelendiğinde PR ve LIF arasında ters yönde anlamlı bir ilişki elde edilmiştir ( $r=0,857$ ,  $p=0,014$ ). AUK-P grubu diğer değişkenler açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. AUK-L grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde ise PR ve LIF arasında aynı yönde anlamlı ( $r=0,731$ ,  $p=0.005$ ) bir ilişki saptanırken diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. AUK-M, AUK-A, AUK-O ve AUK-E grupları kendi içlerinde LIF, PR, E2 ve LH arasındaki ilişkiler açısından değerlendirildiğinde değişkenler arasında anlamlı ilişki elde edilememiştir.

## TARTIŞMA VE SONUÇ

AUK, kadının yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, toplumda sık karşılaşılan ve üzerine yapılan tüm çalışmalara rağmen aydınlatılamayan noktaları bulunan bir hastalıktır. Moleküler düzeyde yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, hormonal düzensizlikler ile çeşitli sinyal yolları ve sitokinlerin de endometriumun düzenlenmesinde görevli olduğu vurgulanmıştır. LIF de endometriumun düzenlenmesinde görev almaktadır. Tıbbi literatüre bakıldığında henüz LIF ekspresyon düzeyleri ile AUK arasında doğrudan ilişki olup olmadığını gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak AUK oluşturan etiyolojilerin ayrı ayrı değerlendirildiği çalışmalarda, LIF ekspresyonunun kontrol gruplarına göre bu hasta gruplarında değişim göstermekte olduğu görülmüştür. Yapılmış çalışmalar, kanama ile başvuran bu hasta gruplarında da LIF ekspresyonunun değişebileceğini düşündürmektedir. Bu düşünce ile çalışmamızda öncelikle AUK'li hastalarda organik ve inorganik nedenlere göre kanama etiyolojileri belirlendi. Elde edilen etiyolojik gruplara göre AUK de LIF ekspresyon düzeylerinin saptanarak progesteron reseptörü ile ilişkisinin incelenmesi, premalign ve benign özelliklerine göre karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışmamızda, Grup-1 (n=8) ve Grup-2 (n=40) yer alan hastalardan alınan endometrial örneklerde LIF ve PR ekspresyon düzeyleri ve etiyolojiler arasındaki ilişki araştırıldı. Gruplar arasında LIF ekspresyonu, Grup-1 de istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte görece olarak benign gruba göre daha düşük saptandı ( $p=0,488$ ). Mylonas ve ark. yapmış olduğu çalışmada hiperplastik ve malign endometrial dokularda LIF değerlendirdiklerinde malign tanısı olan hasta grubunda, normal ve hiperplastik gruba göre daha düşük oranda ekspresyon saptamışlardır. Bu sonuç, AUK-M grubunda benign özellikteki gruplara göre daha düşük seviyede elde edilen LIF ekspresyonu ile aynı yöndedir (103). Grup-1'e dahil edilen hastaların patolojik tanılarında atipisiz hiperplazi ve EIN mevcuttu. İki patolojik tanıda, günümüze kadar yapılmış çalışmaların sonucunda elde edilen bilgiler doğrultusunda karşılanmamış östrojenin yarattığı klinik sonuçlardır. Fakat temelde aynı neden olduğu bilinmesine rağmen, patolojik tanıyı oluşturmak için incelenen preparatlardaki hücrelerin görünümü birebir aynı değildir. Birbirleri ile

aynı görünüme sahip olmayan bu dokuların, LIF ekspresyonlarında farklı olduğunu düşünmekteyiz. Yine Mylonas ve ark. (103) çalışmalarında hiperplazi grubunda, proliferatif dönemde olan endometrium ve adenokarsinom grubundan farklı olarak, anlamlı oranda yüksek ekspresyon saptamışlardır. Bu sonuç, farklı yapılanmalar göstererek hiperplazi ve EİN tanısını oluşturan hücrelerin LIF ekspresyonlarının da farklı olduğu görüşümüzü desteklemektedir. Steroid hormonların LIF üretimi üzerindeki etkisi hakkında net olarak bilinmemektedir. LIF'in endometriumda, progesteron tarafından karşılanmamış östrojen metabolizması ile bir ilişkisi varsa bu değerlendirilmelidir. İn vitro şartlarda yapılan farklı bir çalışmada ise, Hambartsoumani ve ark. progesteronun ve östrojenin LIF ekspresyonu üzerine etkilerinin değerlendirmiştir. Çalışmalarının sonucunda, progesteronun anlamlı derecede LIF sekresyonunu baskıladığı görülmüştür (104). Yapılan farklı çalışmalarda in vitro ortamlarda progesteronun, LIF üzerine baskılayıcı etkisi doğrulanırken, normal menstruasyonlu kadınların endometriumu değerlendirildiğinde bu bulgu doğrulanmamıştır (87,96). Çalışmamızda da steroid hormonlar ile ilişkisi incelendi. Grup-1 de yer alan olguların LIF ekspresyon seviyeleri ile serum hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde LIF ve PRG arasında ters yönde anlamlı bir ilişki elde edilirken ( $r=-0,790$ ,  $p=0,020$ ) diğer steroid hormonlar ve PR ile anlamlı bir ilişki elde edilemedi. Grup-1 de PRG ile elde edilen ilişki diğer çalışmalar ile aynı yöndedir. Grup-2 de LIF'in PR ve steroid hormonlar ile ilişkisi incelendiğinde anlamlı bir sonuç elde edilemedi.

Grupların PR ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında; Grup-1 de istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmayacak şekilde ekspresyon daha yüksekti ( $p=0,694$ ). Progesteronun mitotik aktiviteyi inhibe ettiğini biliyoruz. Bu sebeple bu hasta grubunda PR düzeyini daha düşük beklemekteydik. Janzen ve ark., yapmış oldukları hayvan çalışmasında dokularda PR mevcut olduğunu göstermişlerdir. Bu dokularda progesterona yanıtız hastalık tablosu incelendiğinde reseptördeki metilasyonunun ve mikroçevre değişiminin progesterona yanıtız hastalık tablosu oluşturduğunu ortaya koymuşlardır (105). Progesteron tedavisine yanıt vermeyen endometrium kanserinin morfolojik ve moleküler özelliklerinin değerlendirildiği Mignon ve ark.'nın çalışmasında bu hasta grubunda Wnt ve PI3K/Akt sinyal

yolaklarında cevap verenlere göre değişimlerin olduğu saptamıştır (106). Çalışmamız, yapılmış olan hayvan ve insan çalışmaları sonucunda reseptör mevcudiyetine rağmen progesteronun işini yapamaması ve dokuda mitojenik aktivitenin hakimiyet kazanmasında post reseptör, çalışan yolakların ve mikroçevrenin de rolü olduğunu düşünmekteyiz. Bu hasta grubunda kanama patogenezi açıklayacak şekilde LIF ve PRG arasında net bir ilişki elde edilememiştir.

Endometrial polipler asemptomatik olabildikleri gibi premenapozal ve postmenapozal kadınlarda AUK'ye neden olabilirler. Allen-Davis ve Schlaff'ın yapmış oldukları çalışmaya göre AUK'lerin %7 ila %25'inde endometrial polipler rol oynamaktadır. Kurman ve Mazur ise; yaptıkları değerlendirme sonrası poliplerin bazal tabakadaki fokal hiperplazi sonrasında oluştukları ve çeşitli oranda gland, stroma ve kan damarlarından oluştuklarını ortaya koymuşlardır (107). Endometrial polip gelişimi sürecinde, mukozanın küçük bir alanının östrojenik uyarılara daha duyarlı olduğu düşünülmektedir. Lopes ve ark. (108) çalışmalarında; polip epiteli ve normal epitelde PR ve ER değerlendirmesi yapmıştır. Polipin glandüler epiteli ile normal epitelin glandüler yapıları değerlendirildiğinde polip grubunda anlamlı oranda ER daha yüksek oranda eksprese olurken stromadaki fark küçük ve istatistiksel olarak önemsiz olarak yorumlanmıştır. PR ile ilgili olarak değerlendirme yapıldığında yine glandüler epitelde, polip grubunda daha yüksek oranda ekspresyon mevcutken, stroma da ekspresyon düzeyleri tamamen aynı olarak saptanmış. Elde edilen bu sonuç poliplerin glandüler bir fokal hiperplazi formunu temsil ettiğini düşündürmektedir. Mylonas ve ark.'nın (103) yapmış olduğu çalışmada polip grubu ayrıca değerlendirildiğinde ise normal doku ile karşılaştırıldığında endometrial polip hastalarında LIF ekspresyonu atılmış olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada, meme kanserinde anti-östrojenik etkilerinden faydalanılan fakat endometriyumda östrojenik etkileri olan tamoksifenin etkisi ile oluşan polipler değerlendirildiğinde hastalarında LIF ekspresyonu artmış olarak saptanmış, fakat istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir. Çalışmamızın AUK-P grubu değerlendirildiğinde AUK-M grubuna göre LIF ekspresyonu daha yüksek, PR ekspresyonu daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo-6). Yine bu

grupta LIF ve PR nin birbirleriyle ilişkisi değerlendirildiğinde ters yönde anlamlı bir ilişki mevcuttu ( $r=-0,857$ ,  $p=0,014$ ). Çalışmamız ve yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar ile LIF ekspresyonunun düzenlenmesinin polip hastalarında östrojen ile aktive yolak üzerinden ilerlediğini düşünmekteyiz. Endometriumdaki artan östrojen ve azalan progesteron etkileri ile LIF ekspresyonunun artmış olduğu ve bu artışın polip gelişimi üzerine etkisi olduğunu kanısına vardık. Oluşan bu düzenleme, polip zemininden gelişecek hiperplazi ve maligniteler açısından önemlidir. Simone ve ark. (109), yayınlamış oldukları sistematik review de atipik polip saptanan hastalarda endometrium ca saptama oranı %5.6 (95% CI 0,2-17,6%) idi. Tüm sonuçlar dikkate alındığında bu hasta grubunun takibi ve planlanacak ileri tedaviler gelişebilecek hiperplazi ve endometrium kanserinden dolayı önem arz etmektedir.

Son 20 yılda ultrason ve MRG gibi görüntüleme yöntemlerine erişimin ve bu yöntemlerin kullanımının artması ile tanı sıklığı artan adenomyozisin (110), aslında patolojik bir antite olup olmadığı konusunda fikir ayrılığına düşülmüştür (41). Çünkü junctional bölge düzensizliği gibi tanımlar asemptomatik kadınlarda da bulunmaktadır. Başlıca semptomları, ağrı ve anormal uterin kanamadır. Adenomyozis, anti-östrojenik ilaçlar ve GNRH agonistleri gibi medikal tedavilere yanıt verebilen östrojen bağımlı bir durumdur (111). Kombine oral kontraseptifler, progestinler, levonorgestrelli RıA ve steroid hormon reseptör mediyatörleri gibi medikal tedaviler kanama ve ağrı gibi semptomların gerilemesine olumlu katkı sağlamaktadır (112). Bu hasta grubunun infertilite perspektifinde değerlendirmesi yapıldığında implantasyon dönemine denk gelen endometriumun sekretuar döneminde LIF ve LIFR ekspresyonunun azaldığı görülmüş. Yine aynı çalışmanın kontrol grubuna dahil olan kadınlarda implantasyonda önemli fonksiyonel tabakada LIF ve LIFR ekspresyonları adenomyozis grubuna göre daha baskın olduğu saptanmıştır (113). Guo ve ark. (114) yapmış olduğu çalışmada hayvan modeli üzerinde değerlendirildiğinde, adenomyozis grubunda LIF ekspresyonunun ve endometrial reseptivitinin azalmış olduğu sonucu elde edilmiş. Bu çalışmada adenomyozis grubunda tedavi olarak GnRH uygulandığında LIF ekspresyonunda artış eldesi olmuş. Bu sonuçlar infertilitesi olan adenomyozisli kadınlardan elde edilmiştir. Çalışmamıza

dahil edilen hastaların infertilitesi olmamasına rağmen bu sonuçlar fonksiyonel tabakanın düzenlenmesinde LIF'in görev aldığı yorumunu yapmamızı sağlamaktadır. Çalışmamızın adenomyozis grubu değerlendirildiğinde ise AUK-A grubu AUK-M ile karşılaştırıldığında LIF ekspresyonu daha yüksek ve PR ekspresyonu daha düşüktü (Tablo-6). Bu grup kendi içerisinde LIF ve PR ekspresyon düzeyleri ile serum E2 ve PRG değerlerinin ilişkileri açısından karşılaştırıldığında LIF ve serum E2 düzeyi arasında aynı yönde değişen anlamlı bir ilişki mevcuttu ( $r=1$ ,  $p<0,001$ ). Yine bu hasta grubunda LIF gen ekspresyonu ile PR ve diğer steroid hormonlarla arasında anlamlı bir ilişki elde edilemedi. Adenomyozis patogenezinde östrojenin oynamış olduğu rol göz önüne alındığında E2 ve LIF arasındaki aynı yönde değişim önemlidir. Östrojenin mitotik etkisi göz önüne alındığında bu ilişki hücreleri malign dönüşümü açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Chen ve ark. (115), yayınlamış oldukları bir vaka bildiriminde AUK yakınması ile başvuran ve infiltratif adenomyozis ve rekürren polip saptanan hastanın 5 yıllık takibinde düşük dereceli stromal sarkom geliştiğini gözlemlemişlerdir. Yine bildirilen başka bir vakada, AUK nedeniyle başvurusu olan endometrial polip ve adenomyom saptanan, polip nedeniyle opere edildikten sonra adenomyomu nedeniyle takibe alınan 29 yaşındaki bir hasta da yaklaşık 2 yıllık takibin sonunda şikayetlerinin yinelemesi nedeniyle yapılan muayene ve operasyon sonrası patoloji tanısı sarkomatöz büyüme gösteren adenosarkom olarak saptanmıştır (116). Bu çalışmalar, hastalığın patogenezinde E2'nin oynadığı rol ve LIF ile aynı yönde değişim göstermesi dikkate alındığında prezispoze edebileceği klinik tablo nedeniyle bu hasta grubunun her yaş aralığında takibi ve tedavisi özenle yapılmalıdır.

Myoma uteri, kadınların en yaygın pelvik tümördür (44). Downes ve ark. (117), reproduktif grupta insidansının %12 ila %24 olduğunu bildirmişlerdir. Bu lezyonlar asemptomatik olabildikleri gibi AUK'ye, pelvik basıya sekonder gastrointestinal ve üriner sistem semptomlarına, pelvik ağrıya ve infertiliteye neden olabilirler. Yapılmış olan çalışmalarda myoma uteri, kaviteyi distorte etmesine sekonder infertilite ile ilişkilendirilmiş ve LIF'in ekspresyonuna etkileri sorgulanmıştır. Kara ve ark.'nın (117) çalışmasında myoma uterisi olup infertilite nedeniyle başvuran hastalarda LIF ekspresyonu değerlendirildiğinde kontrol



grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük ekspresyon seviyeleri elde edilmiş. Ei Hasegawa ve ark. (118) ise çalışmalarında myoma uteri grubunda LIF ekspresyon seviyeleri daha düşük elde etmişlerdir. Bu iki çalışmanın bulguları birbirine desteklemektedir.

Leiomyomlar, endometrial yüzey alanı artışına sebep olmaları, menstrüel kanama sırasında myometriumun kontraktilesinin zayıflamasına neden olmaları gibi sebeplerle AUK'ye neden olurlar (119). Steroid hormonların myoma uteri ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde progesteron reseptörleri, normal myometriuma kıyasla leiomyomlarda upregüle edildiği saptanmış (120,121). Fakat bu çalışmalarda myom tanısı olan hastaların endometriumlarındaki steroid hormon reseptörleri ile alakalı yorum yapılmamıştır. Bu hastaların endometriumu değerlendirildiğinde, çalışmaya dahil edilmiş diğer hasta gruplarına göre en yüksek oranda LIF ekspresyonu mevcutken PR yine diğer gruplara karşılaştırıldığında en düşük seviyede idi (Tablo-6). Grup kendi içerisinde LIF ve PR ekspresyonları ile serum E2 ve PRG düzeyleri arasında ilişki açısından değerlendirildiğinde LIF ve PRG arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki mevcuttu ( $r=-0,790$ ,  $p=0,020$ ). Progesteronun, leiomyomun gelişim patofizyolojisinde proliferatif etkisini gösteren başrol oyuncusu olduğunu bilinmektedir. Bu sebeple önceki çalışmalarda PR'nin karşılaştırılması, hücrelerin orijinleri de göz önüne alınarak myometrium ve leiomyoma arasında yapılmış ve leiomyom dokusunda daha yüksek oranda olduğu gözlemlenmiştir. Fakat bu hasta grubunun endometrial PR seviyesi üzerine aydınlatıcı bir şekilde yapılmış yorum bulunmaması nedeniyle elde ettiğimiz sonuçlar ilk yorum özelliğindedir. Çalışmamız da elde edilen sonuçlar LIF ekspresyonu için değerlendirildiğinde önceki çalışmalar ile aynı bulgulara sahip değildir. Fakat değerlendirilen hastaların gebelik öyküleri birbirinden farklıdır. LIF ve PRG'nin aynı yönde değişimi dikkate alındığında, leiomyomun oluşumunda proliferatif etki gösteren progesteron endometriumda beklenilenden farklı etkiler göstererek LIF ekspresyonunu arttırmış olabileceğini düşünmekteyiz. Tüm bulgular göz önüne alındığında bu hasta grubundaki ekspresyon seviyeleri diğer hasta gruplarından ayrıca değerlendirilmelidir.

Hiperplazi, endometrial kanserin bir öncüsü olarak düşünülebildiği için LIF, hücre dönüşümünün bir belirteci olabilir. Bu bulgular LIF'in hiperplastik ve malign endometrial büyüme regülasyonunda komplike bir rol oynadığını düşündürmektedir. Solid tümörlerin patogenezinin değerlendirildiği bir çalışmada LIF'in meme kanseri dahil bazı tümör türlerinde rol alabileceği belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada LIF'in meme kanserinin kemik iliğinde metastatik oluşumda önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür, ancak bu hipotez açıklığa kavuşturulamamıştır (122). Farklı bir çalışmada LIF promotörünün, insan meme kanseri hücrelerinde transkripsiyonel olarak aktif olduğu ve aktivitesinin LIF proteinini eksprese eden hücrelerde progesteron ve anti-progestinler (yani MPA) tarafından modüle edilebilir olduğu gösterilmiştir (90). İnsan endometrium kanseri hücrelerinde, LIF'in kesin ekspresyonu ve düzenlenmesi hala net olarak bilinmemektedir. Endometrial karsinomlar, muhtemelen östrojenin progesteron tarafından karşılanmayan etkisine bağlı olarak oluşan hiperplastik öncü lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu doğrultuda endometrial hücre hatları ile yapılan bir çalışmada SKUT-1B de tanımlandığı gibi HEC-1B hücrelerinde de progesteron reseptörü B varlığında progesteron tedavisi ile LIF promoterlerinde uyarılma görülmemiştir (90,91). Çalışmamızda ise, beklenilenin aksine LIF ekspresyonu diğer gruplara göre en düşük seviyede iken PR; AUK-P, AUK-A, AUK-L ve AUK-E grubuna göre daha yüksek eksprese oldu. Yapılmış diğer çalışmalar dikkate alınarak elde ettiğimiz sonuçlar değerlendirildiğinde, LIF ve premalign değişimler arasında önceki bulguları destekleyen ilişki elde edemedik. Bu sonuçlar, LIF'in endometriumun hiperplastik ve malign regülasyonunda karmaşık bir rol oynadığını düşündürmektedir. LIF gen ekspresyonunun moleküler temelini net olarak anlaşılması ile uterus tümör hücrelerinde LIF modülasyonu sağlanabilecek ve terapötik etkiler elde edilebilecektir.

AUK, anovulatuvar ve ovulatuvar paternlere ayrılabilir. Kronik anovülasyon, düzensiz ve yoğun kanamaya neden olabilir (123). Endometriumun uzun süreli karşı konulmamış östrojen ile uyarılması ise artmış endometrial kanser riskine yol açabilir. Nedenleri arasında PCOS, kontrolsüz DM, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi ve antipsikotik veya antiepileptik kullanımı yer alır (123). Yapılmış olan çalışmalar anovulatuvar hastaların endometriumunda ER $\alpha$  ve

steroid reseptör koaktivatörlerinin aşırı eksprese edildiğini ve progesteron etkinliğinin azaldığını göstermişlerdir (124). Anovülasyona sekonder endometrial steroid reseptörü ve koaktivatörünün ekspresyonundaki değişiklikler, artmış östrojen eylemleri buna bağlı olarak artan hiperplazi ve kanser riski, azalmış endometrial reseptivite ile ilişkilidir (125). Çalışmamızda AUK-O grubunda yer alan hastaların LIF ekspresyon düzeyi diğer gruplar ile karşılaştırıldığında AUK-M grubundan sonra en düşük LIF ekspresyonu bu grupta gerçekleşti. Anovulasyon grubunda da steroid hormonlarla ilişkisi dikkate alınarak değerlendirildiğinde LIF'in ekspresyonu diğer çalışmalardan farklı şekilde elde edildi. Fakat proliferasyon amacıyla çalışan karşılanmamış östrojenin yaratmış olduğu klinik tablolar oldukları göz önüne alındığında iki grupta da birbirini destekler yönde değişim gösteren bir sonuç elde ettik. Grup, PR ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde ise serum PRG seviyesi düşük düzeyde olmasına rağmen diğer gruplara göre PR ekspresyonu en yüksekti. Burney ve ark. (126), çalışmalarında progesteron rezistansının kanama düzensizlikleri ve infertilite tablosu ile karşımıza çıktığını göstermişlerdir. Bir başka çalışmada yine PKOS nedeniyle infertil progesteron rezistansı olan hasta grubunun endometriumunda LIF ekspresyonu değerlendirildiğinde ekspresyonunun down regüle olduğu sonucunda varılmış (127). Kara ve ark. (128), PKOS tanılı hastalar ile yapmış oldukları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında LIF ekspresyonu anlamlı olarak azalmış olarak elde etmişlerdir. Bu çalışmaların sonuçları ve elde ettiğimiz sonuç ise benzer şekildedir. Elde ettiğimiz bu sonuç, çalışmaya dahil edilen bu hasta grubunda post reseptör hormon direnci olabileceğini düşündürmektedir. Anovülasyona sekonder oluşan androjenik mikroçevre ve yüksek E2 düzeyleri, kolesterol ve progesteron biyosentez basamaklarında görevli enzimlerin etkilerinde değişimlere neden olabilir. Bu basamaklarda görevli enzimlerden birinin değerlendirildiği Dai ve ark.'nın (129) çalışmasında, enzimin görevinde yaşanan değişime sekonder insülinin de etkisi ile endometrial hücrelerde proliferasyonun arttığı ve sonucunda progesteron direnci olan endometrium kanserinin oluşmuş olduğu sonucuna varılmıştır. Malign değişimin öncül tablosu olabileceği düşünüldüğünde, ovulatuar bozukluğu olan hasta grubunun tedavi planı ve takibi önemlidir.

LIF ekspresyonu, menstrüel siklusun tüm evrelerinde endometrial hücrelerde gösterilmiş olup, birincil olarak luminal ve glandüler epitelde lokalize olmuştur ve yapılmış önceki çalışmaların verileri bu sonucu teyit etmektedir(82-83). Menstrüel döngünün tüm evrelerinde ekspresyonu gösterilmiş olmasına rağmen ekspresyonun erken ve geç sekretuar dönemde daha güçlü olduğu gösterilmiştir (83,104). Laird ve arkadaşları (96), yapmış olduğu çalışmada proliferatif faz sırasında, birincil olarak bezlerin lüminal yüzeyinde zayıf boyanma gözlenirken geç sekretuar fazda ise glandüler epitel hücrelerinin lümen ve bazal kısımlarında sitoplazmik LIF boyanması gözlenmiştir. Bu, LIF in parakrin fonksiyon göstererek implantasyon için endometrial olgunlaşma da ve endometriumda döngüsel düzenin sağlanmasında önemli bir rolü olduğunu düşündürebilir. Çalışmamızda, USG değerlendirmesinde, laboratuvar sonuçlarında patolojik bulgusu olmayan ve doku değerlendirmeleri sekretuar endometrium olarak sonuçlanan hastalar FIGO sınıflamasının tanımlamaları dikkate alınarak AUK-E grubuna dahil edilmiştir. AUK-E grubunda ekspresyon seviyeleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında LIF ekspresyonu AUK-L, AUK-P ve AUK-A grubunda daha düşüktü. PR ekspresyonu ise AUK-O, AUK-M, AUK-P ve AUK-A grubuna göre daha düşüktü (Tablo-6). AUK'ye neden olabilecek somut bir bulgu ve sonucu olmayan, daha tam olarak net aydınlatılmamış mekanizmaların etkin olabileceği düşünülen bu hasta grubunda LIF'in kanama patogenezindeki yeri açıklanamamıştır. Net yorum yapılabilmesi için, hastaların proliferatif dönemdeki ekspresyonun düzeyleri göz önünde tutularak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızın güçlü yanları arasında, insan endometrium dokusundan alınan canlı örneklerde, AUK patogenezinin araştırılmış olması, prospektif bir çalışma oluşu, menstrüel siklus boyunca endometriumun yaşadığı değişimde görevi olduğu düşünülen LIF'in ve PR'nin kanama etiolojisinde gen ekspresyon seviyeleri ile serum steroid hormon düzeylerinin ilişkisinin incelendiği ilk çalışma olması sayılabilir. Vaka popülasyonu açısından çok geniş kapsamlı olmaması da çalışmamızın zayıf özellikleri arasında gösterilebilir.

Sonuç olarak, biz bu çalışmamızda AUK patogenezinde LIF ve PR genlerinin etiyojilere göre değişen ekspresyonlarını araştırarak AUK-P grubunda LIF ve PR'nin ters yönde değişim gösteren bir ilişkinin mevcut olduğunu

gösterdik. AUK-A grubunda, LIF ve E2 arasında aynı yönde değişen ilişki gösterirken AUK-L grubunda da LIF ve PR'nin aynı yönde değişimi elde edildi. Subgruplar, kendi gelişim patogenezi de göz önüne alınarak değerlendirildiğinde; AUK-M ve AUK-O gruplarında ise LIF ve PR'nin ekspresyonları benzer şekilde idi. Östrojenik etkilerin hâkim olduğu bu iki hasta grubunda PR gen ekspresyonları diğer gruplarla karşılaştırıldığında beklenilenin dışında yüksek oranda elde edildi. Elde edilen bu sonuç ve hasta gruplarında oluşan klinik tablolar değerlendirildiğinde, eşlik eden post-reseptör mekanizmaların ve değişen mikroçevrenin de önemli olduğu düşünüldü. AUK-E grubunda ise LIF ve PR gen ekspresyonları değerlendirildiğinde ve diğer gruplarla karşılaştırıldığında kanamayı açıklayacak net ilişki elde edilemedi. Grup-1 de Grup-2 ye göre düşük seviyede LIF ve beklenilenin tersine yüksek düzeyde PR ekspresyonu mevcuttu. Gruplardaki değişen LIF'in ekspresyonları değerlendirildiğinde, tüm etiyolojilerde kanama mekanizmasını tek hipotez ile net bir şekilde açıklayan ilişki elde edilemedi. LIF ve PR'nin, kanamanın etiyolojisinde serum steroid değerleri ile birlikte karmaşık ve kompleks bir görevi olduğu kanısına varıldı. Bu sebeple etki mekanizmalarının netleştirilmesi benign kabul edilen ve malign dönüşüm gösterebilecek AUK etiyolojilerinin klinik takibi ve tedavisi açısından önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Spencer CP, Whitehead MI. Endometrial assessment re-visited. Br J Obstet Gynaecol 1999.
2. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: findings from the National Health Interview survey, 1984 to 1992. Am J Public Health 1996.
3. Committee on Practice Bulletins Gynecology Practice Bulletin No 128: Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstet Gynecol 2012.
4. Matteson KA, Boardman LA, Munro MG, Clark MA. Abnormal uterine bleeding: a review of patient-based outcome measure. Fertil Steril 2009.
5. The FIGO Classification System ("PALM-COEIN"). J Gynaecol Obstet 2011.
6. Kubly J. Immunology, 1992 W.H. Freeman and Company, 245.
7. Sherwin JRA and Sharkey AM. Regulation of embryo-endometrial interactions at implantation. Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. Parthenon Publications Group. 2005.
8. Staebler A, Sherman ME, Zaino RJ, Ronnett BM. Hormone receptor immunohistochemistry and human papillomavirus in situ hybridization are useful for distinguishing endocervical and endometrial adenocarcinomas. The American journal of surgical pathology 2002; 26:998-1006.
9. Langman J Medical Embryology, 4th ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 1981. P. 253.
10. Sadler TW. Ürogenital Sistem. Editör: Başaklar AC. Medikal Embriyoloji. 6. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1990: 246-280.
11. Speroff L, F.M. Disfonksiyonel Uterus Kanaması. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite, 8th edition. Ankara, Güneş Tıp Kitabevi 2013.
12. Gartner L.P. and Hiatt J.L. Female reproductive system. In Color Textbook of Histology, Gartner L.P. and Hiatt J.L. (eds), W.B. Saunders Press, Philadelphia, 1997, pp. 390-398.

13. Kierszenbaum A.B. Follicle development and menstrual cycle. In *Histology and Cell Biology*, Kierszenbaum A.B. (ed) Mosby Press, Philadelphia, 2002, pp.570-583.
14. Abraham L. Kierszenbaum, MD, PhD. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*, Ankara, Palme Yayıncılık, 2006.
15. Jonathan S. Berek. *Berek&Novak's Gynecology*. Ankara, Nobel Tıp Kitapevi; 5/2017.
16. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 1975; 55:699.
17. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12:77.
18. Hall JE, Schoenfeld DA, Martin KA, Crowley WF Jr. Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion and follicle-stimulating hormone dynamics during the luteal-follicular transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:600.
19. Welt CK, Martin KA, Taylor AE, et al. Frequency modulation of follicle-stimulating hormone (FSH) during the luteal-follicular transition: evidence for FSH control of inhibin B in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2645.
20. Welt, C.K., et al. Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(1): p.105-11.
21. Kissell, K.A., et al. Biological variability in serum anti-Müllerian hormone throughout the menstrual cycle in ovulatory and sporadic anovulatory cycles in eumenorrheic women. *Hum Reprod*, 2014. 29(8): p.1764-72.
22. Stocco, C., C. Telleria, and G. Gibori, The molecular control of corpus luteum formation, function, and regression. *Endocr Rev*, 2007. 28(1): p.117-49.
23. Cheong Y. Abnormal Uterine Bleeding. *Br Med Bull*, 2019.
24. Ferenczy, Alex, Gracia Bertrand, and Morrie M. Gelfand. Proliferation kinetics of human endometrium during the normal menstrual cycle. *American journal of obstetrics and gynecology* 133.8 1979: 859-867.
25. Anderson, Sarah E., and Aviva Must. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 10 years apart. *The Journal of pediatrics* 147.6 ,2005: 753-760.

26. Mckinlay, Sonja M. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas* 23.2 ,1996: 137-145.
27. Weelcock JG, Critchley HO, Munro MG, Broder MS, Fraser IS. Review of the confusion in current and historical terminology and definitions for disturbances of menstrual bleeding. *Fertil Steril* 2008;90(6):2269-80.
28. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG. Abnormal uterin bleeding: getting our terminology straight. *Curr opin Obstet Gynecol* 2007; 19:591-5.
29. Munro, M. G., H. O. Critchley, and I. S. Fraser. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding: the FIGO Working Group on Menstrual Disorders. *Int J Gynaecol Obstet*113.1 2011: 1.
30. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM- COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011;113(1):3-13.
31. Lieng, Marit, Olav Istre, and Erik Qvigstad. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 89.8, 2010: 992-1002.
32. Mutter GL, et al. Endometritis, metaplasias, polyps, and miscellaneous changes. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductie Tract, 2nd ed. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J,(Eds), Churchill Livingston Elsevier, Oxford 2009. p.343.
33. Lee, Stephanie Cruz, et al. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology* 116.5, 2010: 1197-1205.
34. Cohen, Ilan. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecologic oncology*94.2, 2004: 256-266.
35. Oguz, S., et al. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas* 50.3, 2005: 231-236.
36. Hassa, Hikmet, et al. Are the site, diameter, and number of endometrial polyps related with symptomatology?. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 194.3, 2006: 718-721.



37. Baiocchi, Gabriela, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 201.5, 2009: 462-e1.
38. Preutthipan, Sangchai, and Yongyoth H. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. *Fertility and sterility* 83.3 , 2005: 705-709.
39. McElin, T. W., and C. C. Bird. Adenomyosis of the uterus. *Obstetrics and gynecology annual* 3, 1974: 425.
40. Levгур, M. Diagnosis of adenomyosis: a review. *The Journal of reproductive medicine* 52.3, 2007: 177-193.
41. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(4):569-82.
42. Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classifications of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril* 2011;95(7):2204-8, 2208.e1-3.
43. Reinhold, C, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics* 19.suppl\_1, 1999: S147-S160.
44. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and White women ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(1)100-7.
45. Baird, D. et al. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 188.1, 2003: 100-107.
46. Huyck, Karen L., et al. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 198.2, 2008: 168-e1.
47. Marshall, Lynn M., et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertility and sterility* 70.3, 1998: 432-439.
48. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82(5):736-40.

49. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. Submucous myomas: a new presurgical classification to evaluate the viability of hysteroscopic surgical treatment- preliminary report. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(4):308-11.
50. Tavassoli, Fattaneh A., and Peter D, eds. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*. Iarc, 2003.
51. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. Von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG* 2004;111(7):734-40.
52. Kadir, Rezan A., et al. Frequency of inherited bleeding disorders in women with menorrhagia. *The Lancet* 351.9101, 1998: 485-489.
53. Hale, Georgina E., et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out- of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause* 16.1, 2009: 50-59.
54. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Practice bulletin: management of anovulatory bleeding*. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72(3):263-71.
55. Critchley, Hilary OD, and Jacqueline A. Maybin. *Molecular and cellular causes of abnormal uterine bleeding of endometrial origin*. *Seminars in reproductive medicine*. Vol. 29. No. 05. © Thieme Medical Publishers, 2011.
56. Gleeson NC. Cyclic changes in endometrial tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in women with normal menstruation and essential menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(1):178-83.
57. Molitch, Mark E. *Drugs and prolactin*. *Pituitary* 11.2, 2008: 209-218.
58. *Drugs for psychiatric disorders*. *Treat Guidel Med Lett* 2013; 11:53
59. Kim, Tae-Hee, and Hae-Hyeog Lee. Presenting features of women with uterine arteriovenous malformations. *Fertility and sterility* 94.6, 2010: 2330-e7.
60. Tower, Amanda M., and Gary N. Frishman. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications. *Journal of minimally invasive gynecology* 20.5, 2013: 562-572.
61. Gearing DP, Gough NM, King JA, Hilton DJ, Nicola NA, Simpson RJ, Nice EC, Kelso A, Metcalf D. Molecular cloning and expression of cDNA encoding a murine myeloid leukaemia inhibitory factor (LIF). *EMBO J* 1987; 6:3995-4002.

62. Sutherland GR, Baker E, Hyland VJ, Callen DF, Stahl J, Gough NM. The gene for human leukemia inhibitory factor (LIF) maps to 22q12. *Leukemia* 1989; 3:9–13.
63. Haines BP, Voyle RB, Rathjen PD. Intracellular and extracellular leukemia inhibitory factor proteins have different cellular activities that are mediated by distinct protein motifs. *Mol Biol Cell* 2000; 11:1369–1383.
64. Voyle RB, Haines BP, Pera MF, Forrest R, Rathjen PD. Human germ cell tumor cell lines express novel leukemia inhibitory factor transcripts encoding differentially localized proteins. *Exp Cell Res* 1999; 249:199–211.
65. Gearing DP, Comeau MR, Friend DJ, Gimpel SD, Thut CJ, McGourty J, Brasher KK, King JA, Gillis S, Mosley B. The IL-6 signal transducer, gp130: an oncostatin M receptor and affinity converter for the LIF receptor. *Science* 1992; 255:1434–1437.
66. Taga T, Kishimoto T. Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol* 1997; 15:797–819.
67. Cheng JG, Chen JR, Hernandez L, Alvord WG, Stewart CL. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:8680–8685.
68. Taupin JL, Pitard V, Dechanet J, Miossec V, Gualde N, Moreau JF. Leukemia inhibitory factor: part of a large ingathering family. *Int Rev Immunol* 1998; 16:397–426.
69. Heinrich PC, Behrmann I, Muller-Newen G, Schaper F, Graeve L. Interleukin-6-type cytokine signalling through the gp130/Jak/STAT pathway. *Biochem J* 1998; 334:297–314.
70. Metcalf D: The unsolved enigmas of leukemia inhibitory factor. *Stem Cells* 2003; 21:5–14.
71. Metcalf D, Waring P, Nicola NA. Actions of leukaemia inhibitory factor on megakaryocyte and platelet formation. *Ciba Found Symp* 1992; 167:174–187.
72. Turnley AM, Bartlett PF. Cytokines that signal receptor through the leukemia inhibitory factor receptor-b complex in the nervous system. *J Neurochem* 2000; 74:889– 899.

73. Reid LR, Lowe C, Cornish J, Skinner SJ, Hilton DJ, Willson TA, Gearing DP, Martin TJ. Leukemia inhibitory factor: a novel bone-active cytokine. *Endocrinology* 1990; 126:1416–1420.
74. Heath JK. Cytokines; can there be life without LIF. *Nature* 1992; 359:17.
75. Bhatt H, Brunet LJ, Stewart CL. Uterine expression of leukemia inhibitory factor coincides with the onset of blastocyst implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:11408–11412.
76. Stewart JA, Bulmer JN, Murdoch AP. Endometrial leukocytes: expression of steroid hormone receptors. *J Clin Pathol* 1998; 51:121–126.
77. Salamonsen LA, Zhang J, Brasted M. Leukocyte networks and human endometrial remodelling. *J Reprod Immunol* 2002; 57:95–108.
78. Salamonsen LA, Woolley DE. Menstruation: induction by matrix metalloproteinases and inflammatory cells. *J Reprod Immunol* 1999; 44:1–27.
79. Giudice LC. Growth factors and growth modulators in human uterine endometrium: their potential relevance to reproductive medicine. *Fertil. Steril.* 1994; 61:1–17.
80. Lass A, Weiser W, Munafo A, Loumaye E. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. *Fertil Steril* 2001; 76:1091–1096.
81. Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Fenwick P, Smith SK. Leukaemia inhibitory factor mRNA concentration peaks in human endometrium at the time of implantation and the blastocyst contains mRNA for the receptor at this time. *J Reprod Fertil* 1994; 101:421–426.
82. Kojima K, Kanzaki H, Iwai M, Hatayama H, Fujimoto M, Inoue T, Horie K, Nakayama H, Fujita J, Mori T. Expression of leukemia inhibitory factor in human endometrium and placenta. *Biol Reprod* 1994; 50:882–887.
83. Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998; 4:1020–1024.
84. Sherwin JR, Smith SK, Wilson A, Sharkey AM. Soluble gp130 is up-regulated in the implantation window and shows altered secretion in patients with primary unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3953–3960.

85. Nakajima S, Tanaka T, Umesaki N, Ishiko O. Leukemia inhibitory factor regulates cell survival of normal human endometrial stromal cells. *Int J Mol Med* 2003; 11:353– 356.
86. Hambartsoumian E, Taupin JL, Moreau JF, Frydman R, Chaouat G. In-vivo administration of progesterone inhibits the secretion of endometrial leukaemia inhibitory factor in vitro. *Mol Hum Reprod* 1998; 4:1039– 1044.
87. Arici A, Engin O, Attar E, Olive DL. Modulation of leukemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1908–1915.
88. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109:30–33.
89. Sawai K, Matsuzaki N, Okada T, Shimoya K, Koyama M, Azuma C, Saji F, Murata Y. Human decidual cell biosynthesis of leukemia inhibitory factor: regulation by decidual cytokines and steroid hormones. *Biol Reprod* 1997; 56:1274–1280.
90. Bamberger AM, Jenatschke S, Erdmann I, Schulte HM. Progestin-dependent stimulation of the human leukemia inhibitory factor promoter in SKUT-1B uterine tumor cells. *J Reprod Immunol* 1997; 33:189–201.
91. Bamberger AM, Erdmann I, Jenatschke S, Bamberger CM, Schulte HM. Regulation of the human leukaemia inhibitory factor (LIF) promoter in HEC-1B endometrial adenocarcinoma cells. *Mol Hum Reprod* 1997; 3:789–793.
92. Vogiagis D, Marsh MM, Fry RC, Salamonsen LA. Leukemia inhibitory factor in human endometrium through the menstrual cycle. *J Endocrinol* 1996; 148:95–102.
93. Hambartsoumian E. Human endometrial leukemia inhibitory factor (LIF) secretion and its relationship to sonographic endometrial appearance. *Am J Reprod Immunol* 1997; 37:320–325.
94. Nachtigall MJ, Kliman HJ, Feinberg RF, Olive DL, Engin O, Arici A. The effect of leukemia inhibitory factor (LIF) on trophoblast differentiation: a potential role in human reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:801–806.

95. Laird SM, Tuckerman EM, Dalton CF, Dunphy BC, Li TC, Zhang X. The production of leukaemia inhibitory factor by human endometrium: presence in uterine flushings and production by cells in culture. *Hum Reprod* 1997; 12:569–574.
96. Chen DB, Hilsenrath R, Yang ZM, Le SP, Kim SR, Chuong CJ, Poindexter AN, Harper MJ. Leukaemia inhibitory factor in human endometrium during the menstrual cycle: cellular origin and action on production of glandular epithelial cell prostaglandin in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:911–918.
97. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Nikas Y, Hovatta O, Landgren BM. Coexpression of pinopodes and leukemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium. *Fertil Steril* 2003; 79 S1:808–814.
98. Cullinan EB, Abbondanzo SJ, Anderson PS, Pollard JW, Lessey BA, Stewart CL. Leukemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor expression in human endometrium suggests a potential autocrine/paracrine function in regulating embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:3115–3120.
99. Lorenzo JA, Jastrzebski SL, Kalinowski JF, Downie E, Korn JH. Tumor necrosis factor alpha stimulates production of leukemia inhibitory factor in human dermal fibroblast cultures. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 70:260–265.
100. Nasu K, Fukuda J, Sun B, Nishida M, Miyakawa I. Interleukin-13 and tumor necrosis factor-beta differentially regulate the production of cytokines by cultured human endometrial stromal cells. *Fertil Steril* 2003; 79 S1:821–827.
101. Piccinni MP, Beloni L, Livi C, Maggi E, Scarselli G, Romagnani S. Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med* 1998; 4:1020–1024.
102. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagiotti R, Beloni L, Giannarini L, Sampognaro S, Parronch P, Manetti R, Annunziato F, Livi C. Progesterone favors the development of human T helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cells clones. *J Immunol* 1995; 155:128–133.
103. Myolas I, Makovitzky J, Shabani N, Richter DU, Kuhn C, Jeschke U, Briese V, Friese K. Leukemia inhibitory factor (LIF) is immunohistochemically expressed

- in normal, hyperplastic and malignant endometrial tissue. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 118(2005) 101-108
104. Vogiagis D, Salamonsen LA. Review: the role of leukemia inhibitory factor in the establishment of pregnancy. *J Endocrinol* 1999; 160:181– 90.
105. Janzen DM, Rosales MA, Paik DY, Lee DS, Smith DA, Witte ON, Iruela-Arispe ML, Memarzadeh S. Progesterone receptor signaling in the microenvironment of endometrial cancer influences its response to hormonal therapy. *Cancer Res.* 2013 Aug 1;73(15):4697-710.
106. Van Gent MD, Nicolae-Cristea AR, de Kroon CD, Osse EM, Kagie MJ, Trimbos JB, Hazelbag HM, Smit VT, Bosse T. Exploring morphologic and molecular aspects of endometrial cancer under progesterone treatment in the context of fertility preservation. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Mar;26(3):483-90.
107. Kurman RJ, Mazur MT. Benign diseases of the endometrium. In: Kurman RJ, ed. *Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract.* 5th ed. New York: Springer-Verlag; 1995:367–409.
108. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB, Lippi UG. Analysis of estrogen and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007 May-Jun;14(3):300-3.
109. Simone R, Steenbergen ME, Nieboer TE, Coppus SF. Atypical endometrial polyps and concurrent endometrial cancer: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2016 Sep;128(3):519-25.
110. Molinas CR, Campo R. Office hysteroscopy and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:557–67
111. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Sep;32(9):696-700.
112. Yen CF, Liao SK, Huang SJ, Tabak S, Arcuri F, Lee CL, Arici A, Petraglia F, Wang HS, Kayisli UA. Decreased endometrial expression of leukemia inhibitory factor receptor disrupts the STAT3 signaling in adenomyosis during the implantation window.

113. Guo S, Li Z, Yan L, Sun Y, Feng Y. GnRH agonist improves pregnancy outcome in mice with induced adenomyosis by restoring endometrial receptivity. *Drug Des Devel Ther.* 2018 Jun 7;12: 1621-1631.
114. Chen X, Hamele-Bena D, Galic VL, Liu-Jarin X, Ko YC, Herzog T, Wright JD, Wright TC. Infiltrating adenomyosis of the cervix with features of a low-grade stromal sarcoma: A case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol.* 2014 May;33(3):253-7.
115. Downes E, Sikirica V, Gilabert-Estelles J, et al. The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010; 188: 96- 102.
116. Kara M, Sabah Ozcan S, Aran T, Kara O, Yilmaz N. Decreased expression of LIF mRNA in patients with myoma uteri. *J Cell Biochem* 2019 mar;120(3):3423-3427.
117. Hasegawa E, Ito H, Hasegawa F, Hatano K, Kazuko M, Usudo S, Isaka K. Expression of leukemia inhibitory factor in the endometrium in abnormal uterine cavities during the implantation window. *Fertil Steril* 2012 Apr;97(4):953-8.
118. Duckman S, Sese L, Suarez J, Tantakesem P. Myoma uteri and abnormal uterine bleeding. *South Med J* 1972.
119. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, et al. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology* 2010; 151:2433.
120. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:78.
121. Dhingra K, Sahin A, Emami K, Hortobagyi GN, Estrov Z. Expression of leukemia inhibitory factor and its receptor in breast cancer: a potential autocrine and paracrine growth regulatory mechanism. *Breast Cancer Res Treat* 1998;48: 165–74.
122. Sweet MG, Schmidt-Dalton TA, Weiss PM, Madsen KP. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Am Fam Physician* 2012 Jan 1;85(1):35-43.
123. Gregory CW, Wilson EM, Apparao KB, Lininger RA, Meyer WR, Kowalik A, Fritz MA, Lessey BA. 2002. Steroid receptor coactivator expression throughout



the menstrual cycle in normal and abnormal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2960–2966.

124. Quezada S, Avellaira C, Johnson MC, Gabler F, Fuentes A, Vega M. 2006. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 85:1017–1026.

125. MacLaughlan SD, Palomino WA, Mo B, Lewis TD, Lininger RA, Lessey BA. 2007. Endometrial expression of Cyr61: a marker of estrogenic activity in normal and abnormal endometrium. *Obstet Gynecol* 110:146–154.

126. Burney RO, Talbi S, Hamilton AE, Vo KC, Nyegaard M, Nezhat CR, Lessey BA, Giudice LC. 2007. Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 148:3814–3826.

127. Savaris RF, Groll JM, Young SL, Demayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, Giudice LC, Lessey BA. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6): 1737-1746.

128. Kara M, Ozcan SS, Aran T, Kara O, Yilmaz N. Evaluation of endometrial receptivity by measuring HOXA-10, HOXA-11 and leukemia inhibitory factor expression patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecology and Minimally Invasive Therapy* 8(2019)118-122.

129. Dai M, Zhu XL, Liu F, Xu QY, Ge QL, Jiang SH, Yang XM, Li J, Wang YH, Wu QK, Ai ZH, Teng YC, Zhang ZG. Cholesterol synthetase DHCR24 induced by insulin aggravates cancer invasion and progesterone resistance in endometrial carcinoma. *Sci Rep*. 2017 Jan 23;7: 41404.

## EKLER

### 6.1. Kısaltmalar ve Simgeler

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>AUK</b>                     | : Anormal Uterin Kanama                                 |
| <b>LIF</b>                     | : Lösemi İnhibitör Faktör                               |
| <b>PR</b>                      | : Progesteron Reseptörü                                 |
| <b>E2</b>                      | : Estradiol   |
| <b>FSH</b>                     | : Folikül Stimulan Hormon                               |
| <b>PRG</b>                     | : Progesteron   |
| <b>LH</b>                      | : Lüteinizan Hormon                                     |
| <b>FIGO</b>                    | :Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu        |
| <b>GnRH</b>                    | : Gonadotropin Releasing Hormone                        |
| <b>IGF-1</b>                   | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1                      |
| <b>DNA</b>                     | : Deoksiribonükleik Asit                                |
| <b>DSÖ</b>                     | : Dünya Sağlık Örgütü                                   |
| <b>ESHRE</b>                   | : European Society of Human Reproduction and Embryology |
| <b>ELISA</b>                   | : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay                     |
| <b>PKOS</b>                    | : Polikistik Over Sendromu                              |
| <b>IL-1</b>                    | : İnterlökin-1  |
| <b>IL-4</b>                    | : İnterlökin-4  |
| <b>IL-6</b>                    | : İnterlökin-6  |
| <b>IL-11</b>                   | : İnterlökin-11   |
| <b>IL-12</b>                   | : İnterlökin-12   |
| <b>RT-PCR</b>                  | : Revers-Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu       |
| <b>AKT-<math>\beta</math></b>  | : Aktin-beta  |
| <b>USG</b>                     | : Ultrasonografi  |
| <b>EK</b>                      | : Endometriyal Kalınlık                                 |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör Nekroz Faktör Alfa                              |
| <b>TGF-<math>\beta</math>1</b> | : Transforming Growth Factor Beta 1                     |
| <b>IFN <math>\gamma</math></b> | : İnterferon Gama                                       |
| <b>IFN <math>\alpha</math></b> | : İnterferon Alfa                                       |

|              |   |
|--------------|---|
| <b>FGF-2</b> | : Fibroblast Büyüme Faktörü-2                         |
| <b>MPA</b>   | : Medroksiprogesteron Asetat                          |
| <b>BMI</b>   | : Body Mass Index                                     |
| <b>ACOG</b>  | : American College of Obstetricians and Gynecologists |
| <b>HCG</b>   | : Human Chorionic Gonadotropin                        |
| <b>ABD</b>   | : Amerikan Birleşik Devletleri                        |
| <b>PAS</b>   | : Periyodik Asit Schiff                               |
| <b>MRG</b>   | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                       |
| <b>BT</b>    | : Bilgisayarlı Tomografi                              |
| <b>LIFR</b>  | : Lösemi İnhibitör Faktör Reseptörü                   |
| <b>G</b>     | : Gravida   |
| <b>P</b>     | : Parite  |
| <b>Y</b>     | : Yaşayan   |

## 6.2. Şekil Listesi

**Şekil-1** : Uterus ve vajen gelişimi şematizasyonu

**Şekil-2** : Kadın üreme organları şematizasyonu

**Şekil-3** : Hipotalamo-Hipofizer-Overyan Aks

**Şekil-4** : Yaşa Bağlı Menstrüel Siklus İntervalleri

**Şekil-5** : Menstrüel Siklus Değişimleri

**Şekil-6** : Histeroskopide Endometriyal Polip Görüntüsü

**Şekil-7** : Ultrasonografide Adenomyozis Bulguları

**Şekil-8** : FIGO lokalizasyonlarına göre myomların sınıflandırılması

**Şekil-9** : IL-6 Ailesi ve LIF

**Şekil-10:** gp130 un Menstrüel Siklusun Fazlarındaki Değişimleri. Panel A proliferatif faz panel B sekretuar faza ait bulgular, panel B-D negatif ilgili antikor ile kontrol grubunu temsil etmektedir

### 6.3.Tablo Listesi

- Tablo-1** : FIGO (PALM-COEIN) Anormal Uterin Kanama Sınıflandırma Sistemi
- Tablo-2** : Primer Dizaynı
- Tablo-3** : Grup-1 (AUK-M) ve Grup-2(AUK-P, AUK-A, AUK-L, AUK-O, AUK-E) gruplamasına göre gruplararası karşılaştırmalar
- Tablo-4.** : Grup-1 (AUK-M) ve Grup-2(AUK-P, AUK-A, AUK-L, AUK-O, AUK-E) arasında LIF ve PR ekspresyonlarının karşılaştırılması
- Tablo-5** : Alt gruplara göre değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalar
- Tablo-5.1:** Anlamli elde edilen sonucun ikili gruplar halinde değerlendirilmesi
- Tablo-6** : Alt gruplara göre değişkenlerin gruplararası karşılaştırmalar
- Tablo-6.1:** Anlamli elde edilen sonucun ikili gruplar halinde değerlendirilmesi
- Tablo-7.1:** Grup-1 ve Grup-2 arasında LIF, PGR, E2 ve LH arasındaki ilişkilerin incelenmesi
- Tablo-7.2:** Grup-1 ve Grup-2 arasında LIF, PR, E2 ve LH arasındaki ilişkilerin incelenmesi
- Tablo-8.1:** Subgruplar arasında LIF, PGR, E2 ve LH arasındaki ilişkilerin incelenmesi
- Tablo-8.2:** Subgruplar arasında LIF, PR, E2 ve LH arasındaki ilişkilerin incelenmesi

## TEŞEKKÜR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya başladığım ilk günden itibaren bilgisi ve deneyimleri ile desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitim ve çalışma yaşantımda yol gösteren ve bana ışık tutan, mesleki ve manevi anlamda üzerimde sayısız emeği bulunan başta tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Kemal ÖZERKAN'a , kıymetli hocalarım Prof. Dr. Gürkan UNCU ve Prof. Dr. Hakan OZAN'a,

Mesleki bilgi birikimi ve becerisi ile eğitimime sağladığı katkıların yanı sıra; eğitim sürecinde hayatın bana verdiği en kıymetli hediye sevgili oğlumun, benim ve ailemin değişmez bir parçası olması yolunda desteği ve emeği ile her zaman yanımda olan Doç. Dr. Bilge ÇETİNKAYA DEMİR hocama,

Eğitim sürecimde ihtiyacım olduğunda desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, çalışma disiplinleri ve becerileri ile bana örnek olan Doç. Dr. Işıl KASAPOĞLU, Doç. Dr. Adnan ORHAN ve Öğr. Gör. Dr. Kiper ASLAN'a,

Asistanlığımın ilk günlerinden itibaren bilgilerini ve desteklerini esirgemeyen, mesleki hayatımın ilklerini yaşatan sevgili kıdemlilerim Op. Dr. Pınar TÜRK, Op. Dr. Elif KüLAHÇI ASLAN ve Op.Dr. Elif Cansu CANBERK'e,

Tezimi hazırlamada, değerli bilgileri ile katkı sağlayan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Berrin AVCI'ya, araştırmamın başından itibaren emeğini ve ilgisini eksik etmeyen, sabırla ve azimle yanımda olan Araş. Gör. Dr. Cihan ÇAKIR ve Araş. Gör. Göktan KUŞPINAR'a,

Araştırma görevliliği sürecimde meslektaş olmaktan öte, arkadaş ve kardeş olarak birlikte çalıştığım arkadaşlarım Op. Dr. Hamza Furkan ŞEN, Op. Dr. Sevdener MERT, Dr. Oğuzhan YÜRÜK ve Dr. Bahadır KOŞAN' a

Çok değerli sorumlu hemşirelerim Pervin MUTLU, Gökçen ALADAĞ, Şengül KAHRAMAN, Seher ÖZDOĞAN, Hanife İZMİRLİ ve Nezih KARTAL'a ve birlikte keyifle çalıştığımız tüm ebe, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteğini her an hissettiren sevgili ailemin tüm üyelerine, hayatımı anlamlı kılan gösterdiği sabır

ve sevgi ile her zaman desteğini yanımda hissettiğim, motivasyon ve enerji kaynağım sevgili eşim Semih KAYA'ya, en büyük sabrı ve hoşgörüyü gösteren biricik oğlum Ali Uras KAYA'ya ve son olarak hayatımın bu dönemine kadar girmiş olduğum tüm sınavlarda kapının diğer yanında heyecan, mutluluk ve gururla beni bekleyen her zaman desteğini ve güvenini hissettirmiş fakat bu sınavımda yanımda olamayan biricik babam İsmail KAPTAN 'a sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZGEÇMİŞ

07.02.1990 yılında Bursa'da doğdum. İlköğrenimimi Selçuk İlköğretim Okulu'nda, lise öğrenimimi İznik Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2008 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 6 yıllık tıp eğitimi aldım. 2015 yılında İznik Devlet Hastanesi'nde mecburi hizmete başladım. 2016 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nı kazanarak uzmanlık eğitimime başladım. Uzmanlık eğitimim boyunca ulusal kongrelere katıldım.