

29802

T.C
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

SIÇANLARDA CERRAHİ YÖNTEM İLE
DENEYSEL ENDOMETRİOZİS OLUŞTURULMASI VE
TEDAVİSİNDE GONADOTROPİN RELEASEİNG HORMON
AGONİSTİK ANALOGUNUN (BUSERELİN) YERİ.

UZMANLIK TEZİ
Dr. E.Faruk ÖZDEMİR/

ESKİŞEHİR 1990

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphane

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇLER VE YÖNTEM.....	27
BULGULAR.....	36
SONUÇLAR.....	52
TARTIŞMA.....	56
ÖZET.....	69
KAYNAKLAR.....	71

KISALTMALAR

AFS	: The American Fertility Society	
C	: Karbon	
Ca	: Kalsiyum	
C-AMP	: Siklik-Adenosin Mono Fosfat	
E ₂	: Östradiol	
FSH	: Follikül Stimulan Hormon	
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormon	
H	: Hematoksilen	
HE	: Hematoksilen Eozin	
IV	: İntravenöz	
LH	: Luteinizan Hormon	
n	: Olgu sayısı	
ng	: Nano gram	
µg	: Mikro gram	
gr	: Gram	
D.V.A	: Ortalama Vücut Ağırlığı	
P	: Olasılık	
PAS	: Periodik Asit Schiff	
PG	: Prostaglandin	
PYD	: Pelvik Yan Duvar	
SF	: Serum Fizyolojik	
s	: Standart Sapma	
SC	: Subkutan	
SH	: Standart Hata	UBY : Uterus Birleşme Yeri
t	: Student t test değeri	x ² : Kikare Test Değeri

GİRİŞ VE AMAÇ

Pelvik ağrı ve infertilite gibi iki büyük klinik soruna neden olan endometriozis ile ilgili araştırmalar günümüzde de önemini sürdürmektedir.

Pelvik ağrı veya infertilite Őikayeti olan kadınların yaklaşık üçte birinde endometriozis bulunduğu ve hastalığın insidansının son yıllarda arttığı gösterilmiştir(1-4).

Lezyonların semptomatoloji ve patolojisinde, menstrüel siklusun hormonal değişikliklerine cevap veren endometrial stroma ve glandların bulunması önemlidir(4).

İnsanlarda yapılan çalışmaların sınırlı kalması ve uzun zaman alması nedeniyle hayvan modellerinde yapılan çalışmalar önemini korumaktadır.

Endometriozis insanlara has bir hastalık olma özelliğini taşımakla birlikte, maymunlarda da spontan endometriozis oluştuğunu bildiren yayınlar mevcuttur(5).

Endometriozisin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojiye ve tedaviye yönelik çalışmalarda çeşitli hayvan modellerinden endometriozis oluşturulmuştur. Bu amaçla maymun, köpek, tavşan gibi memeliler kullanılmıştır(6). Son on yıl içinde ise sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır(7-15).

Bu çalışma, cerrahi yöntem ile sıçan modelinde endometriozis oluşturulması ve oluşturulan endometriozisin tedavisinde gonadotropin releasing hormon(GnRH) agonistik analogunun (Buserelin) etkinliğinin araştırılması Şeklinde iki aşamalı olarak planlanmıştır.

Denek olarak sıçan modelinin seçilmesindeki neden; araştırma maliyetinin düşüklüğü, üreme siklusları üzerinde çok çalışılmış olması ve yüksek bir tanımlama olanağının bulunmasıdır(7).

Çalışmada aşağıdaki kriterlerin açıklanması amaçlanmıştır:

1-Sıçanlarda cerrahi yöntem ile (otolog transplantasyon) endometriozis oluşturulabilir mi?

2-Oluşturulan endometriozise bağlı ne gibi değişiklikler olmaktadır (Adezyon,infeksiyon..)?

3-İmplantlarda kullanılan sütür materyalinin adezyon oluşumuna etkisi var mıdır?

4-Transplantasyon yapılan sıçanlarda vaginal sitolojide değişiklikler oluyor mu(Estrus siklusu etkileniyor mu)?

5-Uygulamalar ile sıçanların vücut ağırlıklarında değişimler oluyor mu?

6-Transplantasyonun değişik lokalizasyonlara yapılması transplantlardan endometriozis gelişmesinde etkili midir?

7-Endometriozise bağlı peritoneal bir sıvı artışı oluyor mu?

8-Transplantasyon için uterustan eksizyon yapılması sonucu kalan distal uterus parçasından, lümenin kapalı bir boşluk haline getirilmesi ne gibi değişimler göstermektedir?

9-Endometriozis oluşturulan sıçanlarda GnRH agonistik analogu uygulamasının sonuçları nelerdir?

a)Endometriozis odaklarında görülen makroskopik ve mikroskopik değişiklikler,

b)Overlerdeki histolojik değişiklikler,

c)Uterustaki histolojik değişiklikler ve

d)Vaginal sitolojide görülen değişiklikler nelerdir?

10-Suprafizyolojik sınırlardaki iki ayrı dozda GnRH agonistik analogu uygulanmasının etkilerinde farklılık var mıdır?

GENEL BİLGİLER

ENDOMETRİOZİS

TANIM:

Endometriozis, endometrial kavite dışında yerleşmiş(uterus serozası dahil), proliferasyon gösteren endometrial gland ve stromanın varlığı ile karakterize benign bir hastalıktır(16).

TARİHÇE:

Endometriozis yüz yılı aşan bir süreden beri tanımlanmış olmasına rağmen, hala karmaşıklığını sürdüren bir kadın hastalığıdır. Tıbbi literatürde endometriozis ile ilgili ilk tanımlamalar 1800'lü yılların ortalarına rastlar. 1819 yılında yapılmış muhtemel bir tanımlamadan bahsedilmekle birlikte, bilinen ilk raporun 1860 yılında Rokitansky tarafından yapılmış olduğu kabul edilmektedir(4,16-18).

Endometriozisin bilimsel olarak tanımlanması, klinik bir hastalık olarak dikkate alınması ve tedavisi ile ilgili ilk bilgiler 1921 yılında John Sampson'un "overin perfore hemorajik-çikolata-kisti" hakkındaki yayını ile başlamıştır. 1922'de Blair-Bell overlerdeki ektopik endometrium dokusu ve kistik lezyonlar için; endometriozis ve endometrioma terimlerini kullanmıştır(19).

Endometriozis non-infeksiyöz bir hadise olmasına rağmen inflamasyona olan cevaba benzer fibrozis ve adezyon oluşumu ile bunların etkilerini gösterebilir(4,16-20).

Hormonal tedavi ile endometriozis tamamen önlenemez, ancak semptomları ve büyümesi durdurulabilir(5).

Ovarian fonksiyonların durmasından sonra(doğal veya cerrahi menapoz) endometriozis regrese olmaktadır(5).

Endometriozisin medikal tedavisi ovaryan fonksiyonların durdurulması ve endometrial atrofinin sağlanmasına dayanır. Bu amaçla çeşitli ilaç protokolleri kullanılmaktadır. Danazol ile pseudomenapoz, progesteron veya östrogen progesteron ile yalancı gebelik oluşturulması ve son yıllarda GnRH analogları ile "medikal hipofizektomi" yada "medikal ooferektomi" oluşturulması tıbbi tedavinin esasını teşkil eder(5,21-23).

İNSİDANS:

Endometriozisin toplam kadın nüfusundaki insidansı tam olarak bilinmemektedir(1,2). Yapılan klinik araştırmalar sonucunda insidansta geniş bir varyasyon ortaya çıkmıştır(16).

Seçilmiş hasta gruplarına göre de insidansta değişiklikler görülmekte; %0-50 arasında hatta %70-80 lere kadar yüksek oranlar bildirilmiştir(1, 2,16).

Klasik kitaplarda ve eski raporlarda yaş, ırk, sosyoekonomik durumun etkisi gibi hastalığın görülme sıklığının arttığı bazı risk faktörleri belirlenmeye ve menstrüel karakteristikler, sigara içimi ve ekzersiz ile ilişkileri ortaya konulmaya çalışılmıştır(24). Laparoskopinin yaygın olarak kullanılmasından sonra insidansta bir artış olduğu ve hastalığın daha genç yaş gruplarında da eşit olduğu gösterilmiştir(2,25).

Menstrüel Siklus:Cramer ve ark. endometriozis ile menstruel karakteristikler ve konstitusyonel faktörler arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Endometriozisin, adet düzeni 27 günden daha kısa ve adet kanaması 7 günden

fazla sürenlerde adet düzeni 27 günden uzun süren ve adet kanaması 7 günden az olanlara göre iki misli daha fazla görüldüğünü bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar sigara içenlerde ve ekzersiz yapanlarda endometriozis riskini yüksek bulmuşlardır(24).

Genetik Faktörler:Simpson ve ark. hastaların ve eşlerinin birinci derecedeki akrabalarında endometriozis prevalansını araştırmışlardır. Birinci dereceden akrabalarda hastalık varsa, hastalığın gelişme riskinin yedi kez fazla ve hastalığın daha şiddetli olduğunu göstermişlerdir. Araştırmacılar endometriozisin intikalinde poligenetik/multifaktoriyel bir kalıbın varlığını ileri sürmüşlerdir(26).

HİSTOGENEZ:

Endometriozis tam anlaşılammış histogenezi ve bilinmeyen etyolojisi ile şaşırtıcı bir hastalıktır. Bu yüzyılın ilk yarısında endometriozis gelişimini ortaya koymak için bazı teoriler ileri sürülmüş ve her bir görüşü destekleyen klinik ve deneysel kanıtlar toplanmıştır. Bu teorileri başlıca üç grupta incelemek mümkündür(4,16).

1.Transplantasyon teorileri:En popüler olan ve günümüzde de en çok kabul edilen Sampson tarafından önerilen teoridir. Buna göre, menstrüel kanama sırasında retrograd olarak tubo uterinalardan peritoneal boşluğa gelen endometrial parçacıklar implante olurlar ve endometriozisin orijinini teşkil ederler. Klinik ve deneysel çalışmalarda dökülen endometrial parçacıkların çoğalma yeteneğine sahip olduğu ve tubal retrograd bir transportun meydana geldiği gösterilmiştir(5,26).

2.Metaplazi Teorileri: Sampson'un teorisinden önce, Meyer endometriozisin metaplazi yolu ile meydana geldiğini izah etmiştir. Bu teoriye göre çeşitli faktörlerle, tekrarlayan irritasyonlar sonucu çöломik epiteldeki

"Potansiyel hücrelerde" metaplastik değişikliklerle endometrial dokuya dönüşüm olmaktadır. Bu potansiyel hücreler periton yüzeyinden, müllerian kandan, overin germinal epitelinden kaynaklanabilirler. Primer amenoreli ve fonksiyonel uterin endometriumu olmadığı halde endometriozis geliştiği bildirilen olgular, prostatektomi ve orşiektomi sonrası uzun süre östrojen tedavisi verilen erkek hastaların mesanelerinde endometriozis gelişmesi gibi olguların mevcudiyeti bu görüşü desteklemektedir(28,29).

3.İndüksiyon Teorileri(İlk ikisinin kombinasyonları):Endometriumdan salıverilen endometriumun kendisinde bir değişiklik yapmadan, andiferansiyel mezenkimal bölgelerde endometrial gland ve stromadan oluşan metaplastik bir değişime neden olan kimyasal bir maddenin bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu görüşü destekleyen çalışmada Merril tavşan ve maymunlarda endometrial hücreleri bir millipore filtre içinde implante etmiş ve konnektif doku içinde endometriozise benzer lezyonların geliştiğini göstermiştir(30).

Son zamanlarda endometriozis ile immunsistem arasında ilişki bulunduğunu bildiren kanıtlar da ortaya konmuştur. Endometriozisli kadın ve rhesus maymunlarında hücre sel ve humoral immünitede değişiklikler olduğu bazı araştırmacılar tarafından gözlenmiştir(31,32).

HİSTOPATOLOJİ:

Endometriozis, genellikle küçük pelviste yerleşir, en sık görüldüğü yer overler ve utero-sakral ligamentlerdir(4,33). Endometriozis yavaş fakat ilerleyici bir hastalıktır. Küçük, şeffaf bir papül olarak başlar ve zamanla kırmızıya, sonuçta siyaha döner. Hastalık ilerledikçe endometriozis genişleyebilir ve yapışıklıklar oluşabilir. Skarlaşmalar sonucu "frozen pelvis" gelişebilir.

Endometriozisin morfolojik tanımlanmasında pigmentasyon görülmesi şart değildir(34). Nonpigmente lezyonlar ilerleyerek pigmente lezyonlara dönüşebilirler(16,25).

Lezyonlarda kanama sonucu oluşan hemosiderin pigmentinin bulunup bulunmamasına göre endometriozis odakları morfolojik olarak iki grupta değerlendirilirler.

1-Pigmente endometriozis lezyonları:Tütün lekesi görünümü, "kibrit ucu" yada "barut yanığı" görünümü, mavi kubbeli kist görünümü, endometrium dokusuna benzer aktif implant görünümü, çikolata kisti görünümü, yıldız şeklinde skar görünümü gibi morfolojik görünümde incelenirler.

2-Non-pigmente endometriozis lezyonları:Beyaz opasifikasyon sahaları, alev benzeri görünüm, periton yüzeyinde glandüler kabarıklık görünümü, izole şüpheli lezyonlar gibi morfolojik özellikler gösterirler (25).

Endometriozis odaklarının mikroskopik karakteristikleri de değişiklikler gösterebilir. İdeal olan endometrial gland ve stromanın birlikte bulunmasıdır. Kesin tanı normal uterin mukozanın histolojik görünümüne uyan ektopik dokunun tanımlanması ile konur. Sıklıkla stroma içinde ve etrafındaki dokuda hemoraji bulunur. Sonra gelen bulgu hemosiderin içeren makrofajların veya pseudo-ksantoma hücrelerinin yer aldığı fibröz olarak gelişmiş bir dokunun görülmesidir(4,33).

Tanısal bakımdan endometriozisin histolojik olarak konfirme edilmesi hastaların ancak %30 ile 50'sinde mümkün olmaktadır. Devamlı olarak meydana gelen siklik kanamalar sonucu endometrium histolojik detayını kaybeder. Böyle vakalarda mikroskopik tanı kesin olmayabilir(4).

Fibrotik reaksiyonun derecesi değişebilir, özellikle düz kas lifleri mevcut ise daha belirgin bir hal alır. Kist duvarının iç yüzünde sıklıkla tek sıralı kübik bir epitel tabakası bulunur(16).

Sıçan DeneYlerinde Endometriozis Histolojisi:

Sıçanlarda östrus siklusu sırasında menstruel bir kanama olmaması nedeniyle oluşan endometriotik kistlerde içi seröz bir sıvı ile dolu, şeffaf bir duvar ile örtülü kistik yapılar gelişmektedir. Bu odaklardan yapılan histolojik tetkiklerde endometrial gland ve stromanın görüldüğü bildirilmiştir(7-11,14,15).

Kist duvarının iç yüzü tek sıralı kübik bir epitel ile örtülüdür. Dış yüzünde ise peritondan gelişmiş bir bağ dokusu bulunur(9,10). Pigment ihtiva eden hücreler yada dev hücrelerin bulunmadığı vurgulanmıştır(7).

GnRH Analogları ile Tedavi Sırasında Endometrial Histoloji:

Endometrial biopsi örneklerinin histolojik değerlendirilmesi ile GnRH analogu kullanımına bağlı meydana gelen E₂ değişiklikleri ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. GnRH analogları ile tedavi sırasında genellikle atrofik veya zayıf gelişmiş endometrium görülmüştür. Daha yüksek E₂ seviyelerinde erken proliferatif bulgular görülmekle birlikte hiperplazi veya atipi ile ilgili bulgulara genel olarak rastlanılmamıştır(35-41).

Ovarian Hormonlara Cevap:

Endometriozisin gland ve stroması, menstruel siklustaki hormonal değişikliklere genellikle cevap verir. Endometriuma benzer siklik değişiklikler histolojik ve histokimyasal olarak gösterilmiştir. Ovarian steroid reseptörleri endometriozis odaklarında da tesbit edilmiş ve endometriuma göre daha düşük seviyelerde olduğu bildirilmiştir. Odakların ultrastrüktürel incelenmesinde ovarian steroidlere tam olmayan bir cevap ver-

diği, bunun steroid stimölasyonundan çok lezyonun morfolojik değişimine bağ-
lı olduğu bildirilmiştir(4,5,16-20).

GnRH Analogları ile Tedavide Laparoskopı:

GnRH analoglarının endometriozis üzerine etkilerini değerlendirmede
en geniş kapsamlı araştırmalarda tedaviden önce ve sonra laparoskopik değer-
lendirme şart koşulmuştur. Lezyonların tanımlanmasında AFS'nin endometriozis
klasifikasyon sistemi (42) objektif bir parametre olarak kullanılmıştır(43).

Adezyonların belirtilmesinde kullanılan AFS değerlerinde GnRH ana-
logları ile tedavide anlamlı değerşiklikler olmamıştır(43,44).

GnRH ANALOGLARI:

1971 yılında Guillemin ve Schally birbirlerinden habersiz olarak
GnRH'un primer yapısını ağıklamışlardır. Bu dekapeptidin izolasyonundan
ve karakterizasyonundan sonra bol miktarda sentezlenerek bazik ve klinik
araştırmalar için GnRH elde edilmiştir(45,46).

GnRH folliküler fazda 60-90 dk. da bir salgılanan ritmik karakter
gösterir. Salgılanma amplitüd ve frekansı katekolaminler, nöropeptidler,
steroid hormonlar, psikolojik faktörler tarafından etkilenmektedir. Hipo-
talamusta sentezlenip portal venöz yolla hipofiz ön lobuna gelen GnRH, go-
nadotropik hücre reseptörlerine bağlanarak, C-AMP ve Ca⁺⁺ aracılığı ile
gonadotropıları; 1.gonadotropinlerin sentezi ve depolanması, 2.Depogona-
dotropinlerin salgılanmaya hazır hale gelmesi ve 3.gonadotropinlerin
hemen salgılanması şeklinde etkilemektedir. Bu etkilere bağlı olarak, IV
tek doz GnRH'a cevap 30dk. içinde LH piki, 90dk.'dan sonra bu pikin düş-
mesi ve 4 saat sonra ikinci bir pik şeklindedir(47-50).

Endojen GnRH'u ölçmek, sentezlemek ve tedavide kullanmak, salgı-
lanan hormonun, çok az bir kısmının periferde geçmesi ve yarı ömrünün

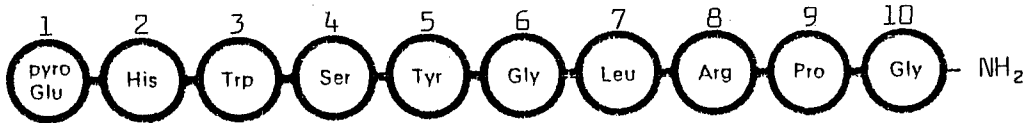
2-Ödk. gibi kısa olması nedeniyle zordur. Bu nedenle aynı özelliklere sahip plazma yarılanma ömürleri uzatılmış, GnRH reseptörlerine bağlanma kapasiteleri yükseltilmiş analoglar sentezlenmiştir(22,47,49,51). 1971 yılından beri 2000'den fazla GnRH analogu sentezlenmiştir(52).

Kimyasal Yapı:

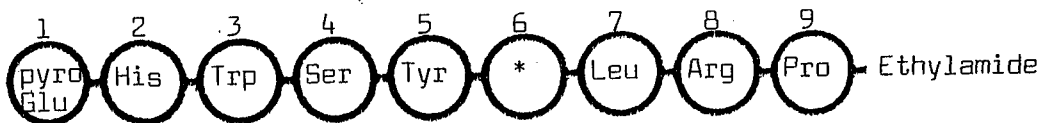
GnRH analogları doğal hormon olan GnRH'dan türetilmişlerdir. Bir veya daha fazla amino asidin yerine bir başkasının konması ile doğal GnRH'dan farklı bir yapıdadırlar (Şekil 1).

Doğal GnRH peptidindeki Gly⁶-Leu⁷ arasındaki bağ beyin ve hipofizdeki peptidazlar tarafından hızlı bir enzimatik parçalanmaya uğrar. Aynı şekilde Pro⁹-Gly¹⁰-NH₂ pozisyonunda, GnRH kolay parçalanır. Metabolik olarak stabil olan D-amino asitlerin (Gly⁶) yerine konmasıyla enzimatik parçalanma geciktirilir ve etkisi arttırılır. Gly¹⁰-NH₂ deki terminal G, ethylamide(-NHCH₂CH₃) ile değiştirilirse dokuz peptitli bir agonist meydana gelir ki bu doğal GnRH'dan çok daha fazla etkilidir(22,43).

GnRH:



BUSERELİN:



* D-Ser (tBu)

ŞEKİL 1:GnRH ve Buserelin'in yapıları şematik olarak verilmiştir.

Literatürde Buserelin'in doğal GnRH'a göre olan etkinliği değişik olarak bildirilmektedir. (sıçanlarda estrusu suprese eden doğal GnRH dozu 1 kabul edilerek bu hesaplama yapılmaktadır). Bir kaynakta Buserelin GnRH'a göre 15 kez daha etkili olarak bildirilirken (53), 100 kez etkili (50,54), 133 kez etkili (51) ve 170 kez daha etkili (55) olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur.

GnRH analogları 1)Antagonistik analogları ve 2)Agonistik analogları olarak iki gruba ayrılırlar.

1-ANTAGONİSTİK ANALOGLAR:GnRH reseptörlerini bloke ederek FSH-LH salgısını önleyip ovulasyon inhibisyonu oluşturacak uzun süre etkili, non-steroid bir kontraseptif ilaç elde edebilmek amacıyla önce antagonistik analoglar sentezlenmiştir(22,50,51,54). Ancak, nispeten düşük etkili olmaları ve histamin deşarjı gibi istenmeyen etkileri nedeniyle klinikte yaygın olarak kullanılmazlar(56).

2-AGONİSTİK ANALOGLAR:Veriliş doz ve süresine göre farklı etkileri nedeniyle klinikte hipofizer gonadal fonksiyonların aktivasyon, inhibisyonu ve kontraseptif amaçlarla kullanılmaktadır(22,50,51,54).

GnRH analoglarının sentezinden sonra uygulama süresi ve dozuna bağlı olarak farklı iki etkisi saptanmıştır.

1-Hormonun fizyolojik dozlarda endojen GnRH'a benzer şekilde, pulsatil verilmesi gonadotrop hücrelerde FSH-LH sentez ve sekresyonunu stimüle eder, hipofizin GnRH'a karşı duyarlılığını arttırır(UP REGÜLASYON).

2-Uzun süreli farmakolojik dozlarda verilmesi gonadotrop hücrelerdeki GnRH reseptörlerini duyarsızlaştırarak gonadotropin sentez ve sekresyonunu azaltır(DOWN REGÜLASYON).

GnRH ve Analoglarının Klinikte Kullanımları:

A.Hipofizer Gonadal Fonksiyonların Aktivasyonunda Kullanımı

- 1.Puerperiumun fizyolojik hipogonadotropizmi
- 2.Gecikmiş puberte
- 3.Kriptorşidizm
- 4.Hipogonadotropik amenorelerde ovulasyon indüksiyonu,
Erkeklerde hipogonadotropik hipogonadizm.

B.Hipofizer Gonadal İnhibisyon

- 1.Pubertas prekoks
 - 2.ENDOMETRİOZİS
 - 3.Myoma uteri
 - 4.Premenstruel sendrom
 - 5.Hormon bağımlı tümörler
 - a)Meme kanseri
 - b)Prostat kanseri
- Ovarian androjenlerin supresyonu

C.Kontrasepsiyon

- 1.Kadında
 - a)Ovulasyon inhibisyonu
 - b)Luteolizisin indüklenmesi
 - c)Kısa luteal fazın indüklenmesi
- 2.Erkeklerde spermatogenezisin inhibisyonu (22,50,51,54).

GnRH Analoglarının Uygulama Şekilleri:

Gastrointestinal sistemde hızla proteolize olmaları nedeniyle oral olarak verilemezler. Vaginal rektal yollarla kullanımları araştırma safhasındadır. Halen klinikte intravenöz, subkutan uygulanabilen solusyonları

transnazal uygulanabilen spreyleri kullanılmaktadır. Aralıklı subkutan ve intravenöz uygulamalar için otomatik infüzyon pompaları ve kontinu uygulamalar için depo preparatlar geliştirilmiştir(47,51).

Diğer Sistemlere Etkiler:

GnRH analogları özellikle gonadotropin salgılanmasına etki ederler ve diğer trofik hormonların aktivasyonuna neden olmadıkları bildirilmiştir (43). Yapılan farmakolojik çalışmalarda kardiovasküler sistem, böbrekler, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sistemi ve hematolojik tablo üzerinde biyolojik bir etkileri gözlenmemiştir. GnRH analogları adrenal steroidogenezisi değiştirmez ve bilinen mutajenik veya teratojenik etkisi yoktur(43). GnRH'u bağlayan spesifik reseptörler hipofiz, ovarium ve testis dokusunda izole edilmiştir. GnRH analoglarının over ve testisler üzerine tanımlanmış fizyolojik etkisi yoktur(57).

GnRH analogları karaciğerde metabolize edilirler. %5 kadarı değişmeden idrarla atılır. Emilimi, idrarla atılan miktar ölçümleri ile monitorize edilebilir.

Katater veya perfüzyon pompası ile uzun süreli IV, SC kullanım sırasında kanama, emboli, enfeksiyon, yüzeysel flebit gibi yan etkiler nadir olarak bildirilmiştir(51,54).

Klinik çalışmalarda karşılaşılan yan etkilerden en önemlileri östrojen düşüklüğüne bağlı ortaya çıkan semptomlardır(20,22,23,43,48,50,51,53-55).

SIÇANLARDA ÜREME SİSTEMİ,ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

a)ANATOMİ:

OVERLER:İrregüler nodüler bir yüzeyi vardır. Taze iken kırmızımsı renktedir. Erişkin bir sıçanın tek overi 5x4x3mm boyutlarındadır. Overler basit, küboidal ve kolumnar epitel ile örtülüdür. Bu örtü hilusta basit

squamöz epitel şeklinde devam ederek ovarian bursayı oluşturur(58).

Overin büyük kısmı parankim tabakasından yapılmıştır. Üzeri dar bir damar tabakası ile sarılmıştır. Yaşa ve östrus siklusunun evresine bağlı olarak değişik sayıda follikül, korpus luteum, intersitisyel hücre kümeleri, fibröz bir yapı içinde bulunur. Primordial folliküllerin birçoğu tek başına veya gruplar halinde tunikanın yakınında bulunurlar, bazıları hilusun yakınına dağılmışlardır. Olgunlaşmış graafian folliküller yüzeyde yer alırlar ve dışarıya doğru çıkıntılar yaparlar(58).

Rüptüre olacak folliküller gelişimlerine estrus zamanında başlarlar ve bu gelişme bir sonraki estrusun sonuna doğru ovulasyon ile sonlanır. Matür follikülün granuloza tabakası genellikle 4-8 hücre tabakası, korona radiata 3-4 hücre tabakası ihtiva eder. Tam gelişmiş korpus luteum overin yüzeyinin üst tarafında farkedilebilir bir çıkıntı oluşturur. Bu dönemde kromatin yapısından zengin, sferik nukleuslu, stoplazmaları lipid yüklü poligonal, donuk, tek tipte lutein hücreleri bulunur(58).

TUBA UTERİNA VE UTERUS: Kıvrım kıvrım olan tubalar over etrafına sarılmıştır. Boyu 18-30mm arasında değişir. Abdominal ucu ovarian bursa içine açılır. Üçte ikilik kısmı ile overin hilus kısmına ve ligamentum ovarieye yapışma gösterir. Çapı 0.4-0.5mm'dir.

Sığıncaların uterusu uterus duplex olarak sınıflandırılmıştır. Uterin hornlar bir lumina ile birbirinden ayrılırlar ve iki ayrı orifisle vajene açılırlar. Boyları 30-40mm'dir. Birleşik parça yaklaşık 7-10mm'dir. Eksternal uterin orifisler ayrı ayrı vagene açılırlar. Uterin mukoza basit bir kolumnar epitel şeklindedir ve alçak longitütinal kıvrımlar, geniş girintiler gösterir.

b)FIZYOLOJİ:

PUBERTE:Her iki cinste puberde yaklaşık 50-60.günlerde başlar. Vajinanın açılması 72.günde olur(34-109.günler). Testislerin inmesi 15-51.günlerde tamamlanır. Wistar soyundan sıçanlarda vajinanın açılması 35.6 günde ve ilk estrusun 36.4 günlerde olduğu bildirilmiştir(59).

Ovulatuar estrus siklusu 77 günlük iken başlar(45-147 günler arasında). Maximum fertilitite 100-300 günlük dönemlerdedir(59,60).

Sıçanlarda pubertede vücut ağırlığı erişkin vücut ağırlığının yarısı kadardır. 88gr. civarında vajen açılır(60). Erişkin dönemde vücut ağırlığı 200-250gr'a kadar ulaşır.

Dişi sıçanların üreme organlarında hipofiz ve overlerden kaynaklanan ritmik değişiklikler olur. Estrus siklusu adını alan bu değişiklikler dört-beş gün sürer(59-63). Bu kısa siklusun nedeni hipofizden LH'nın yetersiz salgılanması ve corpora luteanın oluşumundan kısa süre sonra dejenere olmasıdır(61)

Dişi üreme organlarının alt kısmı koitustaki gibi mekanik uyarılar veya düşük faradik akımlarla uyarıldığında serviksten kalkan sinir impulsları hipofizer LH salınımına yol açarak corpora lutea geçici olarak tahrip edilmekten kurtarılır ve sekresyonun 12-14 gün kadar bir süre idamesi sağlanır. Corpora lutea aktivasyonu ile bağlantılı bu değişiklikler yalancı gebelik durumunu oluşturur(60,61).

Sıçanlarda gündüz ve gece ışıklandırma şeklini değiştirerek estrus siklusunu saptırmak mümkündür.

Siklus sırasında vajinal epitelde iyi tanımlanmış değişiklikler olur. Vajinal smear yöntemiyle siklusun fazlarını tesbit etmek mümkündür(59-62).

Dişi sıçanlarda estrus siklusunda hormonal etkiler ve vajinal smear görüntüleri kabaca dört fazda incelenir:

a.Proestrus: 12 saat sürer. Bu devrede ovariumda bir yada birkaç follikül olgunlaşır ve follikül epitelleri teka interna hücreleri ile birlikte östrojen salarlar. Vajinal epitel artmıştır. Dış hatları oval olan epitel hücrelerinin merkezi nükleusları vardır, lökosit ve mukus nadirdir. Proestrus döneminde ve estrus başında uterus lumeninde bir miktar sıvı vardır ve lümen en geniş çapındadır(59,62).

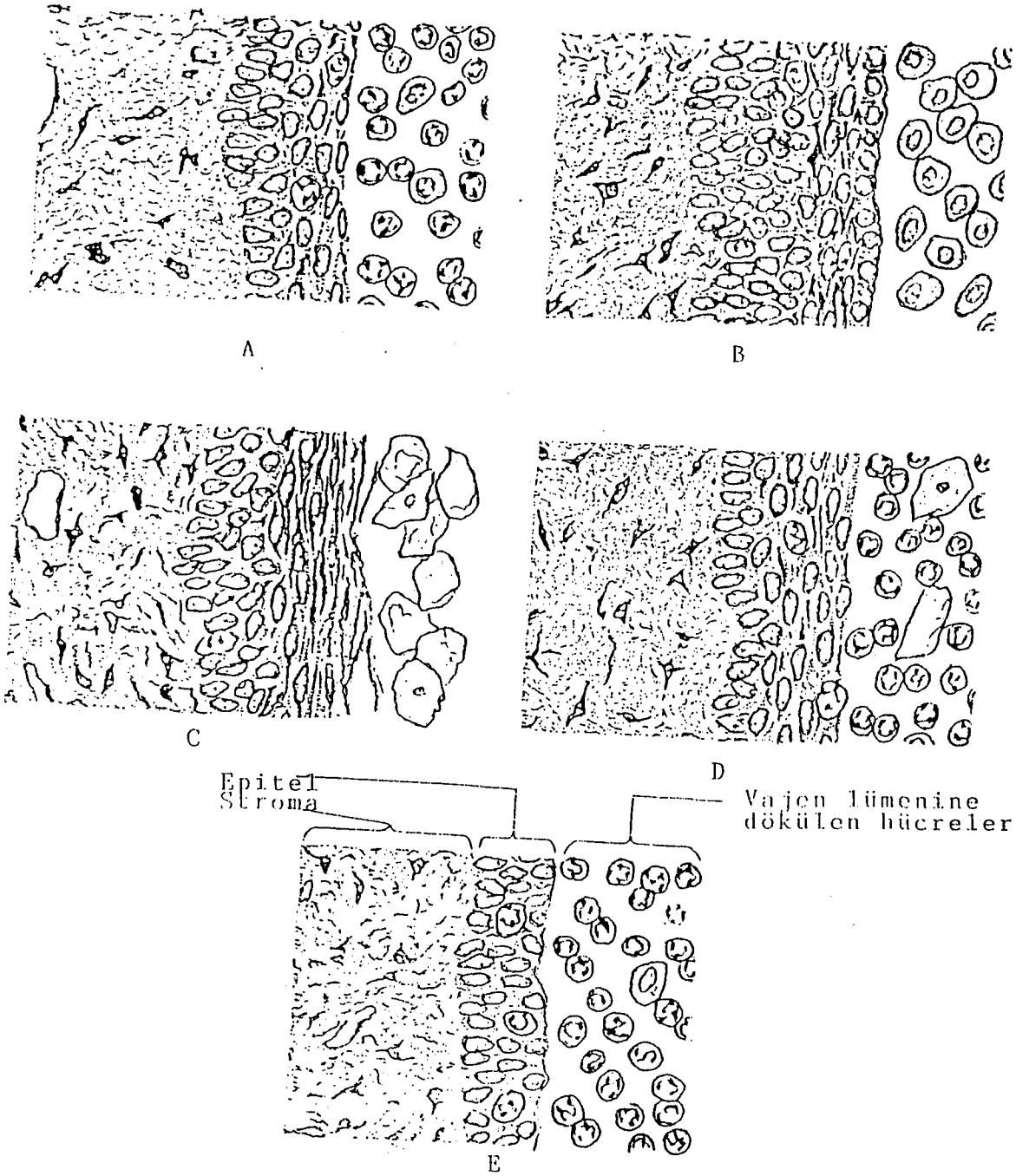
b.Estrus: 14 saat sürer. Kızışma periyodu olup, estrus davranışının hayvanda belirgin hale gelmesinden 6-10 saat sonra ovulasyon olduğu tesbit edilmiştir. Gelişmesini tamamlamış olan olgun folliküllerden biri çatlar ve yumurta hücresi ovariumdan atılır. Vajen epitelinde kornifikasyon vardır, epitel hücreleri çekirdeklerini kaybetmişlerdir, çiftleşme halinde vajinal plak oluşur(59,62).

c.Metestrus: 21 saat sürer. Overde korpus luteumun şekillenmesi ile karakterizedir. Vajinal materyalde birkaç kornifiye hücre bulunur, lökosit ve mukus boldur. Dönemin sonunda poligonal çekirdekli hücreler ortaya çıkar.

Estrus sırasında başlayan epiteldeki vakuolar dejenerasyonda artma görülür. Dönemin sonunda epitel rejenerasyonu başlar(59,62).

d.Diestrus: 57 saat sürer. İki çiftleşme periyodu arasındaki zaman aralığıdır. Bol miktarda değişik hücre tipleri vardır. Müküs, lökosit ve oval epitel hücreleri bulunur. Glandüler hiperplazi ile başlayan bu devrede korpus luteumun salgıladığı progesteron hormonunun etkisi vardır(59).

Dişi sıçanlardaki estrus siklusu evrelerinde vajinal smear görüntüleri şekil 2'de görülmektedir.



ŞEKİL 2: Estrus siklusunun çeşitli evrelerinde sıçan vajen duvarı kesitleri ve vajen lümenine dökülen, vaginal smearlerde görülen hücre tipleri.

A: Diestrus

B: Proestrus

C: Estrus

D: Metestrus

E: 6 ay önce ooforektomi yapılmış matür sıçan(61)

Eksojen, östrojen, androjen verilmesi siklusun diestrusta kalmasına neden olabilmektedir.

Korpus luteumun tam olarak gelişmesi ve maksimum boyutuna ulaşması ovulasyondan 3 gün sonra olur. Çiftleşme olmamış ise regresyon hemen başlamasına rağmen 3 sikluseden daha fazla bir süre için kolaylıkla fark edilebilir(60).

Bazı patolojik olayalar da (hydrometra, pyometra, uterustaki bir tümör) dış görünüm bakımından yalancı gebeliği andırır, fakat bu durum tamamen farklıdır(62).

Sıçan, maymun ve insanlarda ovulasyon spontan, periodik bir fenomendir. Ancak hipotalamusta birleşen afferent impulsların da etkisi bulunabilir. Beklenen ovulasyondan 12 saat önce fenobarbital veya diğer nöroaktif ilaçların verilmesiyle sıçanlarda ovulasyonu önlemek mümkündür(64).

DENEYSEL ÇALIŞMALAR:

A)DENEYSEL ENDOMETRİOZİS ÇALIŞMALARI:

Endometriozis deneysel olarak ilk kez 1922'de Jacobson tarafından tavşanlarda, uterin mukozanın periton yüzeyine implantasyonu ile gerçekleştirilmiştir(65).

Levander ve Normann tavşanlarda endometriyal fragmanların subkutan enjeksiyonu ile dokunun gelişmesini incelemişler, konnektif dokudan veya indiferansiye mezenkimden metaplazi ile endometriozis gelişmesine neden olan endometriuma ait bir faktörün bulunduğu hipotezini destekleyen bulgular elde ettiler(66).

Te Linde ve Scott yedi maymunda otolog transplantasyon çalışması yapmışlar ve operasyon öncesi östrojen tedavisinin ve siklusun fazlarına göre transplantasyon yapılmasını, gebelikte alınan endometriumun kullanıl-

masının endometriozis gelişmesine etkisini araştırmışlardır. Büyüme görülen transplantedelerde menstrüel siklusun fazı ile uyumluluk görülmemiş, transplantasyon öncesi östrojen tedavisinin bir etkisi tesbit edilmemiştir. Te Linde ve Scott daha önce yaptıkları çalışmada ise maymunlarda servikse uyguladıkları insizyon ile menstrüel kanın abdominal kaviteye geçmesini sağlamışlar, insizyonun altındaki serviksi veya vajinayı obstrükte etmişlerdir. 10 maymundan 5'inde endometriozis geliştiğini bildirmişlerdir(67).

Daniel ve Boyce tavşanlarda özel bir teknik ile endometriozis oluşturulmasını sağlamışlar, histolojik inceleme ve progesterona olan cevabı araştırmışlardır(6).

Schenken ve Ash tavşanlarda endometriozis oluşturmuşlar ve peritoneal sıvıda prostoglandin seviyelerini tayin edip, fertilité üzerine etkilerini araştırmışlardır(68).

Golan ve arkadaşları 62 sıçanda mikrocerrahi yöntem kullanarak endometriozis oluşturdular. 3 hafta sonra yaptıkları incelemede implantların 61 sıçanda bilateral, sadece 1 sıçanda unilateral olarak oldukça iyi bir şekilde geliştiğini, kistik gelişmiş implantların seröz bir sıvı ile dolu olduğunu, implantlarda %25 oranında adezyon bulunduğunu tesbit etmişler, sıçanların model olarak kullanılmasında değerli olduğunu vurgulamışlardır(7).

Dargenio ve arkadaşları sıçanlarda endometriozis oluşturup, Danazol ile İndomethacin'in etkilerini araştırmışlar, prostoglandinlerin fertilité üzerindeki muhtemel rolünü vurgulamışlardır(13).

Golan ve arkadaşları sıçanlarda endometriozis oluşturmuşlar, tedavide diatermi ile mikrocerrahi rezeksiyon tekniğini karşılaştırmışlardır. İki grup arasında ovulasyon nidasyon indeksi ve gebelik oranı açısından fark bulunmazken, cerrahiden sonra adezyon oluşumu belirgin olarak yüksek bulun-

muştur(12).

Golan ve ark. yaptıkları benzer çalışmada endometriozis oluşturdıkları sıçanlarda diatermi, mikrocerrahi, Danazol ve İndomethacin tedavisinin etkinliğini araştırdılar. En iyi fertilitite oranı Indomethacin grubunda, yapışıklıklar en fazla diatermiden sonra, en az Indomethacin tedavisinden sonra görülmüştür(10).

Jones, Henig ve ark. ve Okada ve ark. sıçanlarda endometriozis oluşturmak için elde ettikleri 5x5mm'lik endometriumu transplante etmişler, 3 hafta sonra kist gelişimini tesbit etmişlerdir(8,11,14,15).

Vernon ve Wilson sıçanlarda endometriozis oluşturmak üzere çeşitli cerrahi teknikleri denemişlerdir. Peritoneal kaviteye 2x2mm'lik uterus parçaları transplantasyonu, uterin luminal lavaj instillasyonu, endometrial kazıntı materyali ve Sham operasyonunu uygulayıp sadece ototransplantasyon yapılan grupta kistik endometriozis geliştiğini tesbit etmişlerdir. Endometriozis gelişen sıçanlarda prostoglandin seviyeleri ve fertilititeye olan etkisi araştırılmış,PG_F seviyeleri uterin dokuya benzer bulunmuş,endometriozis oluşturulan grupta terme ulaşan yavru oranı %48 daha düşük,gebeliğin 14.gününde embryo sayısı %28 düşük bulunmuştur.Buna rağmen gebelik oluşan sıçanlar ile oluşmayanlar arasında adezyon şiddeti bakımından farklılık bulunmadığını,gebeliğin 14.gününde endometriozis odaklarında remisyon görüldüğünü bildirmişlerdir Endometriozis oluşturulan sıçanlar 10 aylık bir süre ile takip edilmiş,ilk iki ay içinde büyüdüğünü,sonraki,10 ay içinde değişmediğini bildirmişlerdir(9).

Transplantasyon Zamanının Seçilmesi:

Jacobson tavşanlarda yaptığı endometriozis çalışmasında en başarılı sonucun estrus döneminde olduğunu vurgulamıştır(65). Schenken ve Asch yine tavşanlarda oluşturdukları endometriozis odaklarının gelişmesi için oestradiol cyprionate tedavisi uygulamışlardır(68). Vernon ve Wilson sıçanlarda

değişik cerrahi yöntemler ile endometriozis oluşturulmasını araştırmışlar ve uterin doku parçalarını proestrus zamanında transplante etmişlerdir(9).

Te Linde ve Scott(67), Dizerega ve ark.(5), maymunlarda yaptıkları çalışmalarda implantların gelişmesinde uygulama öncesi östrojen verilmesinin bir etkisi olmadığını bildirmişler, Jones sıçanlarda yaptığı çalışmada endometrial transplantların tutması ve sonraki gelişiminin operasyon zamanındaki östrojen seviyelerine bağımlı olmadığını vurgulamıştır(8).

GnRH ve Analogları ile Yapılan Hayvan Deneyleri ve Sonuçları:

Günlük GnRH uygulamasına rağmen gonadotropin salgısını etkilemeyen minimal GnRH dozuna fizyolojik doz; GnRH dozunda artışa paralel olarak gonadotropin sekresyonunu inhibe eden doza suprafizyolojik doz denmektedir. Fizyolojik dozla suprafizyolojik doz arasındaki oran yapılan deney koşullarına bağlı olarak 10-50 katı kadar değişebilmektedir. GnRH'un inhibisyon etkisi, matür dişi sıçanlarda ovulasyonun önlenmesi, siklusun diestrus fazında durdurulması şeklinde iken, immatür dişi sıçanlarda vagenin açılmasında gecikme, overler ve uterusda ağırlık artışının önlenmesi, follikül matürasyonunun inhibe edilmesi gibi pubertal değişikliklerin baskılanması ile birliktedir. Bu etkiler ilacın kesilmesinden sonra geri döner(51).

GnRH'un suprafizyolojik dozlarda uygulanması ile ortaya çıkan inhibitör etkisini araştırmak amacıyla birçok hayvan deneyi yapılmıştır.

Hsueh ve ark. hipofizektomize immatür dişi sıçanları kontrol grubu, sadece FSH verilenler ve FSH+GnRH analogu verilenler olmak üzere üç gruba ayırmışlar, FSH verilenlerde granüloza hücrelerinde kontrol grubuna göre 66 katına ulaşan LH/HCG reseptörlerinde artış, overin histolojik incelenmesinde çok sayıda olgunlaşmış follikül, stromada luteinizasyon, over ve vücut ağırlığında artış saptarken, FSH+GnRH analogu verilenlerde FSH veri-

lenlerle karşılaştırıldığında LH/HCG reseptörlerinde %82 oranında azalma, az sayıda antral follikül, stromada belirgin luteinizasyon, östrojen üretiminde %40, progesteron üretiminde %20 düşüş gözlemişlerdir. FSH+GnRH analogu uygulanan grupta vücut ve over ağırlığı daha düşüktür. Bu bulgular GnRH'nun antipituitar etkisinin yanısıra, overlerin granuloza hücrelerindeki kendi reseptörleri aracılığı ile antigonadal etkisinin bulunduğunu kanıtlamaktadır. Stromada artmış luteinizasyon GnRH'a rağmen FSH etkisiyle gelişen prematür luteinizasyon şeklinde açıklanmaktadır(71).

Johnson ve ark. immatür ve matür dişi sıçanlara günde 2 doz GnRH vererek puberte ve üreme fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlardır. Çalışma sonunda immatür sıçanlarda GnRH verilmesiyle vaginal açılma zamanının geciktiği, over ve uterus ağırlığının azaldığı, matür sıçanlarda uterus ve overlerde benzer etkinin yanısıra overin histolojik incelenmesinde folliküler atrezi, korpus luteumda atrezi görülmüştür(72).

Kledzik, 4-5 günlük siklusu olan sıçanlara diestrus sabahı GnRH uygulaması ile overlerde proestrus döneminde maksimum seviyeye ulaşan FSH-LH reseptör sayısının önemli derecede azaldığını, 8-200 ng/gün GnRH dozu ile FSH reseptörlerindeki azalmanın %25-40 oranında olduğunu saptamışlardır. Daha yüksek dozlarda bu etki artmamıştır. Ayrıca overlerdeki LH reseptörlerindeki azalma ile birlikte uterusun ıslak ağırlığında belirgin bir düşüş, plazma progesteron düzeyinin beklenenin altında saptanması ilgi çekicidir(73).

Rivier, normal sikluslu sıçanlarda gebeliğin başında GnRH verilmesiyle, normal gebelik süresi uzarken, blastokistlerin implantasyonundan sonra verilmesi sonucu blastokistlerin rezorbe olduğunu bildirmiştir(69).

Hayvan Modellerindeki Endometrioziste GnRH ile Yapılan Çalışmalar:

Hayvan modellerinde değişik GnRH analogları ile endometriozisin tedavisi çalışmaları ile lezyonlardaki gerilemeyi de içeren yararlılıkları gösterilmiştir(5). Hahn ve ark. tavşanlarda oluşturdukları endometrioziste GnRH analogu, danazol ve ooferektominin farmakolojik etkilerini değerlendirmişlerdir. Bütün deneklerde ektopik implantlarda ağırlıkta azalma olduğu, GnRH analogunun ooferektomi uygulanan grup ile karşılaştırılabilir olduğu ve "medikal bir ooferektomi" sağlanabildiğini göstermişlerdir(74).

Werlin ve Hodgen cerrahi endometriozis oluşturdukları 15 maymundan 12'sinde intermittant olarak GnRH analogu verdikten 84 gün sonra belirgin bir düzelme olduğuna işaret etmişlerdir. Östradiol seviyesinden maksimal bir supresyon elde edilmemiştir. Haftalık GnRH analogu enjeksiyonları ile E₂, FSH ve LH seviyelerinde bazalin çok üstünde devamlı bir cevap görülmüş; inkomplet bir hipofizer supresyon ve devam eden folliküler gelişim bildirilmiştir. Serum progesteron seviyesindeki düşüş ile ovulasyonun durdurulduğu tesbit edilmiştir(75).

Jones sıçanlarda endometriozis oluşturduktan sonra lutrelin asetat, levonorgestrel ve danazolun etkinliğini araştırmıştır. Ayrıca, ooferektomi yapılan ve intakt kontrol grupları oluşturulmuştur. Üç hafta süre ile tedavi uygulanmış, sonuçta GnRH analoglarının ovarian supresyon için uygun bir tedavi şekli olduğu vurgulanmıştır(8).

Jones yaptığı çalışmada sıçanlarda endometriozis oluşturup, GnRH antagonistinin değişik dozlarda 3 hafta sürede uygulanmasındaki etkinliğini araştırmıştır. Bu çalışmada transplante edilen implantların endojen steroidlere cevap verdiği gösterilmiştir. Ayrıca araştırmacının yayınlanmamış çalışmasında operasyondan 23 ay sonra viable endometrial dokuyu

tesbit ettikleri vurgulanmıştır. Çalışma sonucunda antagonistlerin tedavide etkinliğinin agonistlere göre daha yüksek dozlara bağlı olduğu ve antagonistlerin de endometriozis tedavisinde yararlı olacağı belirtilmiştir(11).

Okada ve ark. sığınlarda endometriozis oluşturmuşlar ve mikrokapsüllere yerleştirilmiş bir ay etkili GnRH agonistinin tedavideki yerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda aylık etkiye sahip parenteral preparatların endometriozis tedavisinde başarı ile kullanılabileceğini vurgulamışlardır(15).

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi(DETAM)'da, 5 Eylül 1989-2 Aralık 1989 tarihleri arasında yapıldı*. Aynı merkezden temin edilen, erişkin dişi, Wistar soyundan, 70 adet albino sıçan ile çalışmaya başlandı. Sıçanlar DETAM koşullarında, 14 saat aydınlık, 10 saat karanlıkta, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$ oda ısısında, paslanmaz çelik kafeslerde beşerli gruplar halinde tutuldular. Yem Sanayi tarafından hazırlanmış yem ve musluk suyu ile beslendiler.

Çalışmaya alınan bütün sıçanlar özel tartı aleti** ile birinci, altıncı, onbirinci ve ondördüncü günlerde tartıldılar. Bütün sıçanlar her sabah 09.00-11.00 arasında vajinal sitolojik muayene ile kontrol edildiler. Sitolojik muayene için 0.25cc serum fizyolojik otomatik bir pipet ile vajene verilip aspire edildikten sonra, lam üzerine yayma yapıp, lamel kapatılarak herhangi bir boyama işlemi yapılmadan preparat haline getirildi. Bu yaymalar taze halde iken Biolog Dr.Tuncay ALTUĞ denetiminde, ışık mikroskobunda tarafımdan değerlendirildi. Dört-beş günlük düzenli estrus siklusu olan sıçanlar çalışmaya alındı. Siklusu düzenli olmayan, gebelik tesbit edilen, anestezi sırasında kaybedilen 18 hayvan çalışmadan çıkartıldı. Çalışmaya izole olarak kabul edilen 52 sıçan ile devam edildi. Bunlardan 33 tanesi ile cerrahi olarak endometriozis oluşturulacak çalışma grubu ve 19 tanesi ile Shan operasyon uygulanan kontrol grubu oluşturuldu.

* Proje No:89/79 Kabul Tarihi:5.9.1989./DETAM

** RAT TARTISI:Taconic,Rat Scale,Capacity 700gr by 2gr Pelouze Scala Co. Evanston III.Laboratory animals and services for research Taconic+ NC 33 Hover AVE Germantown,NY 12529

Vajinal sitolojik kontrollerde proestrus fazında tesbit edilen sıçanlar aynı gün operasyona alındılar.

OPERASYON:

Operasyon için hazırlıklar tamamlandıktan sonra, temiz bir sahada steril olmayan ortamda uygulama yapıldı(7-15).

Özel kabinler içinde, eter* buharı koklatılarak uyutulan sıçanlar, sert lastikten hazırlanmış zemin üzerine, dört ekstremitesinden plaster ile karnı yukarı gelecek şekilde tesbit edildi. Anestezinin devamlılığı için yaklaşık 3cm çaplı, 12cm boyunda tüp içine eterle ıslatılmış pamuk konduktan sonra bu tüp hayvanın burnu hizasına yerleştirildi. Wahl marka "hair clipper" ile symfis ile sternumun alt ucuna kadar olan karın cildi traş edildi. Bu bölge batikon*** ile silindikten sonra, bir makas yardımı ile symfis pubisin 1cm üzerinden, orta hat boyunca 3-4cm.lik bir cilt kesisi yapıldı. Sonra adale, fascia ve periton tek tabaka halinde aynı şekilde açıldı. Pudradan arındırılmış eldiven kullanılarak, hazırlanmış olan mini spançlar ringer laktat solusyonu ile ıslatılıp barsaklar yukarıya itilip uterus ve overlerin vizualize olması sağlandı.

Sağ uterusun distalinden 1cm. mesafeden 0.5cm'lik kısmı besleyen damarlar 7-0 ipek ile bağlanıp hemostazı sağlandıktan sonra bu kısımdan 0.5 cm'lik bir parça kesilerek çıkartıldı. Çıkartılan uterus parçası derhal serum fizyolojik solusyonuna alındı. Bu uterus parçası, mezosu tarafındaki kenarı boyunca kesildi. Bu parça 2x2mm boyutlarında daha küçük parçalara ayrıldı. Bu parçalar alınarak 1)Sol uterus mezosu üzerinde bol damarlı bir bölgeye atravmatik olarak 6-0 vycril**** ile endometrial yüzü karın

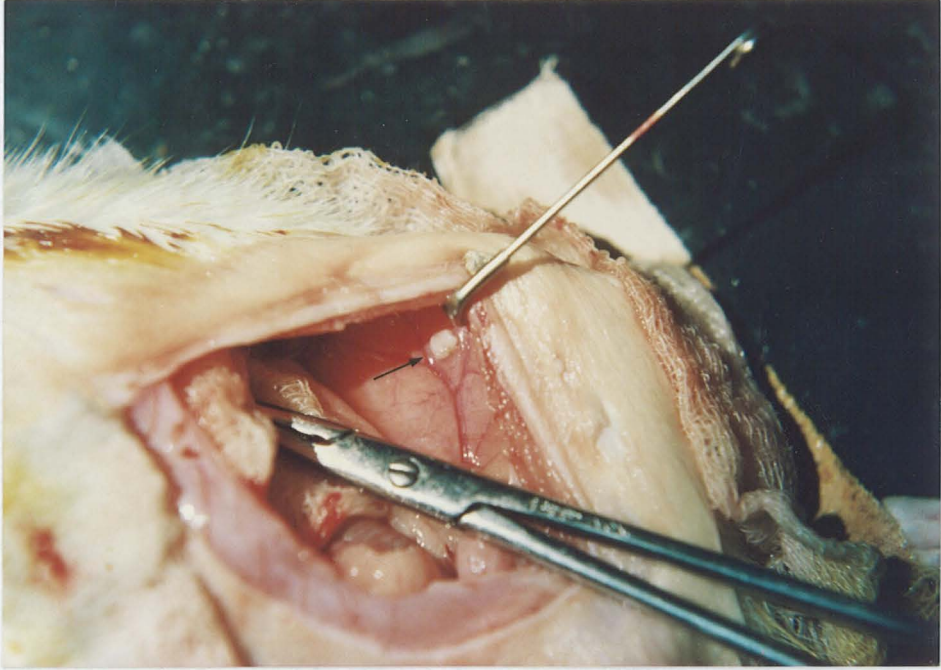
* Eter:Diethyl ether extra pure,(C₂H₅)₂O.

** Wahl:Cordless Trimmer,Model 8900 Hair Clipper

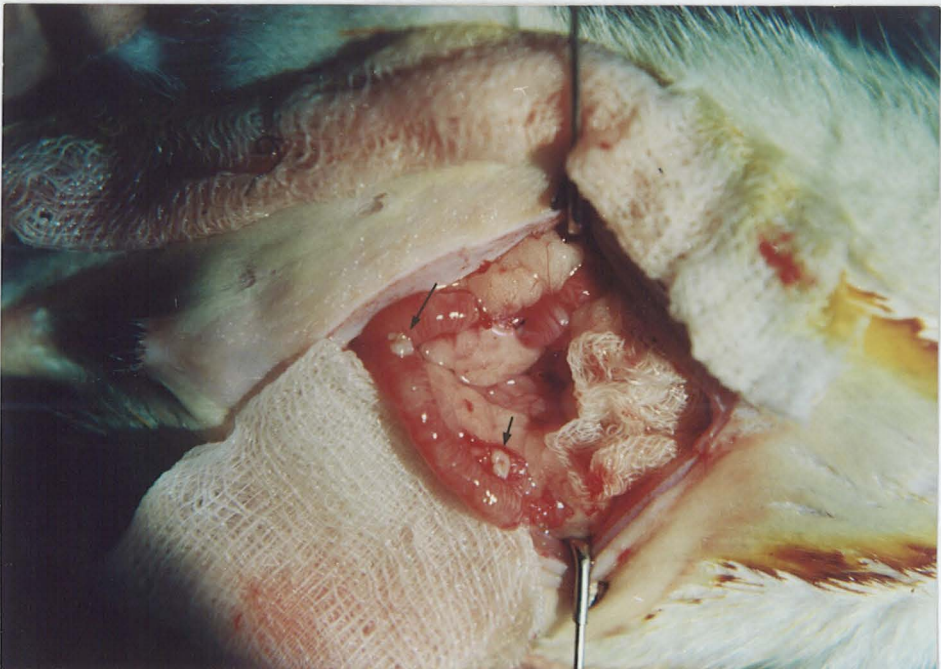
*** Batikon: Polyvinylpyrrolidon, iyot kompleksi, Adeka İlaç S.Ltd.Şti.Samsun

****6-0 Vycril:Coated Vicryl(Polygalctin 910)-W9779,0-7 metric,Ethicon Ltd.

boşluğuna bakacak şekilde tek sütünle tutturuldu.2)İki uterus parçasının birleşme yerinin dorsal yüzüne ve 3)Sol pelvik yan duvarda periton yüzeyi üzerine, aynı şekilde, aynı sütün materyale ile endometrial yüz periton boşluğuna gelecek şekilde çevredeki damarları zedelemeyen birer sütünle yerleştirildi(Resim 2,3).



Resim 2: Pelvik yan duvara konan implantın durumu



Resim 3: Sol uterus mezosunun medial yüzüne konan implant(kısa ok) ve uterus birleşme yerine konan implantın(uzun ok) durumu.

Sham operasyonu uygulanan sıçanlarda uterus parçası benzer şekilde çıkartıldıktan sonra, implantların bulunduğu yerlere sadece aynı sütür materyali ile birer sütür kondu.

İmplantların yerleştirilme işlemi tamamlandıktan sonra karın içine konan spançlar çıkartıldı. Karın boşluğuna 1ml steril salin solusyonu ilave edilerek operasyona bağlı yapışıklıkların en aza indirilmesi sağlandı(9).

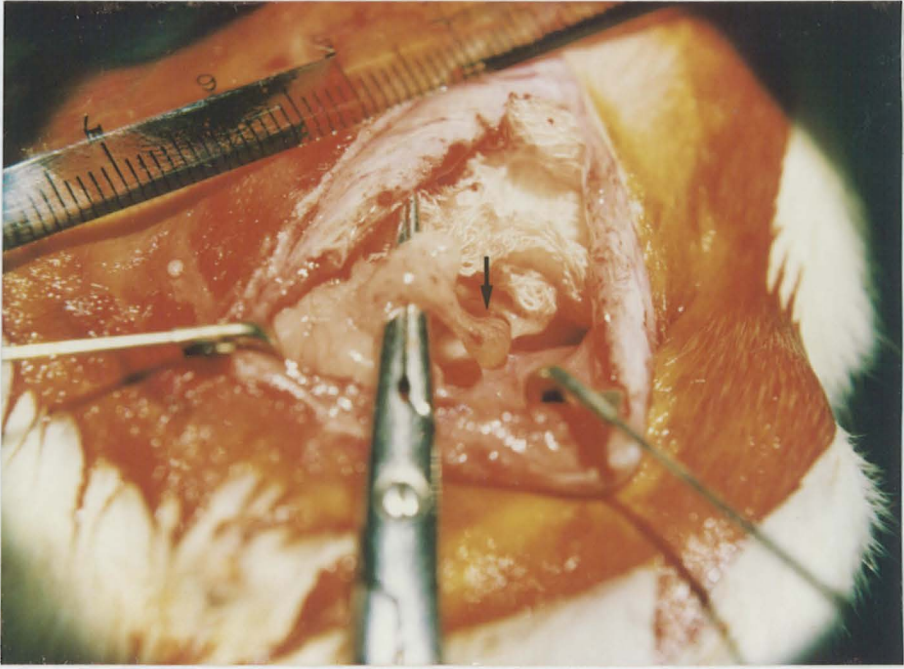
Karın ön duvarı 4-0 krome, atravmatik katgüt ile periton, adale ve fasia tabakaları bir defada, kontinü olarak kapatıldı. Maske olarak uygulanan eterli pamuk içeren tüp alınarak anesteziye son verildi. Operasyon tamamlandıktan sonra her sıçan anestezi etkisi geçene kadar ayrı bir kafes içinde bekletildi.

Postoperatif takipte yara yerleri kontrol edildiğinde bir komplikasyon olmadığı görüldü. Postoperatif 7.günde ipek sütürler alındı; sıçanların birçoğunda sütürlerin hayvanın kendisi tarafından daha önce giderilmiş olduğu görüldü.

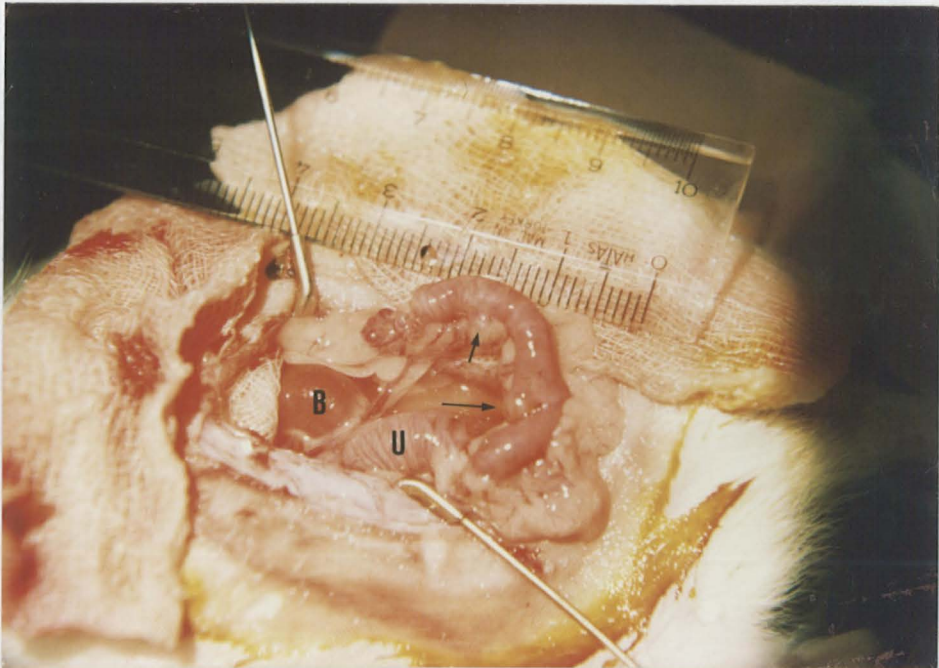
II. OPERASYON:

İlk operasyondan sonra 20-26.günlerde bütün sıçanlar vaginal sitoloji ile kontrol edildiler. 21.günde tartı işlemi tekrar edildi. Yaklaşık 5 siklusluk bir periyod sonrası 26 ± 2 günde, proestrus-estrus bulgularının tesbit edildiği günlerde sıçanlara II.laparotomi uygulandı. Bu laparotomide periton içinde mayi oluşumu(ascites varlığı), implantların durumu(büyüklüğü, rengi, adezyon oluşumu), overlerin durumu, sağda bırakılan uterus parçasının durumu kontrol edilip, gerekli kayıtlar yapıldı(Resim 4,5).

Adezyon oluşumunun değerlendirilmesinde; adezyon yok, hafif adezyon; damarlanma göstermeyen ve pelvik yan duvar ile uterus birleşme yerinde oluşmuş kolayca ayrılabilen adezyonlar, şiddetli adezyon; damarlanmış, dens bir hal almış konglomerat oluşturmuş adezyonlar olarak değerlendirildi.



RESİM 4: Pelvik yan duvardaki kistik gelişmiş implantın II. operasyondaki durumu (implantta mezenter ile meydana gelmiş yapışıklık görülüyor).



RESİM 5: Mezo ve pelvik yan duvarda gelişmiş implantların II. operasyondaki durumu. Kısa ok: Mezodaki kistik implant, Uzun ok: UBY'deki kistik implant, B: sağ böbrek, U: Kistik hal almış uterus parçası.

İmplantların durumu dikkatle değerlendirilip, özellikleri kaydedildi. Ölçüleri belirlenip, not edildi.

1-İmplant görülemedi, 2-İmplant mevcut kist yok,3-Kist mevcut.

Ayrıca kistik görünümün genel olarak seröz, şeffaf olmasına rağmen bazılarında, beyaz opak bir görünümde olduğu görüldü. Bu özellikler ayrıca kaydedildi.

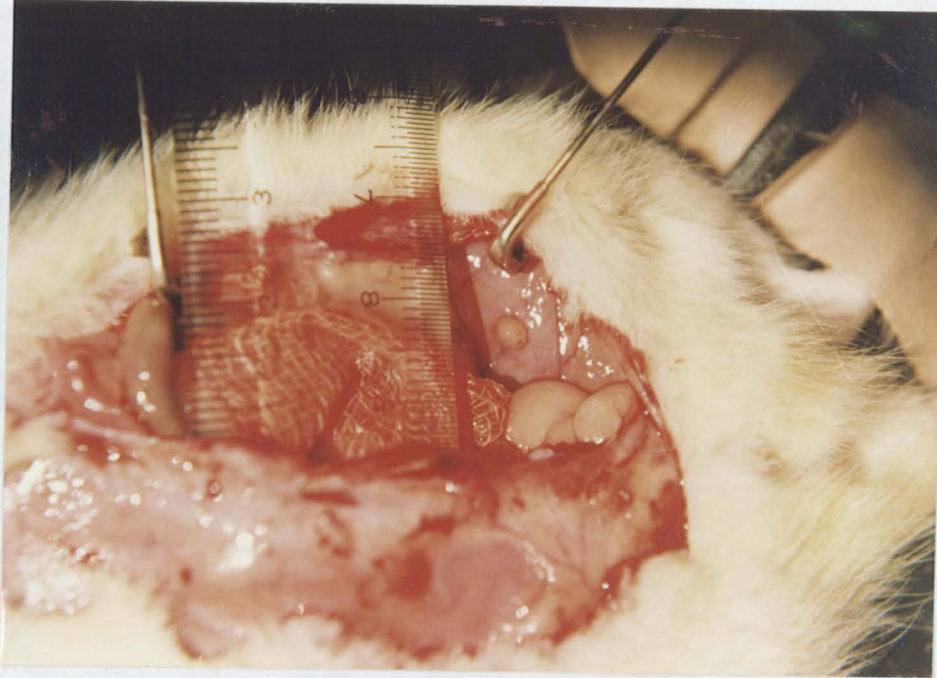
III.Operasyon:

İlk operasyondan 56±2 gün sonra, önce anlatılan teknikle hayvanlar üçüncü laparotomiye alınıp, ikinci operasyondaki kriterler yeniden değerlendirilerek bu periyod içindeki değişiklikler araştırıldı. Bu operasyon sonucu endometriozis oluşumu tesbit edilen 19 sıçan rastgele olarak üç gruba ayrıldı. Bu gruplardan Grup A'daki 6 sıçana serum fizyolojik, Grup B'deki 6 sıçana 10mg/kg buserelin*, Grup C'deki 7 sıçana 30mg/kg buserelin günlük tek doz S.C olarak uygulandı. Grup D'de 10 sıçan sham operasyon yapıp enjeksiyon yapılmayan grup olarak tutuldu. Uyguladığımız dozlar Henig'in uyguladığı (14) dozun yarısı ve birbuçuk katı kadardır. Sıçan ağırlığı dikkate alındığında (ortalama 200gr), günlük doz; 2 ve 6 mg/sıçan/gün civarında olmaktadır. Bu dozlar da Mayar'ın immatür sıçanlarda gonadal inhibisyon sağladığı 5 mg'lık dozun altında ve üstünde yer almaktadır(76).

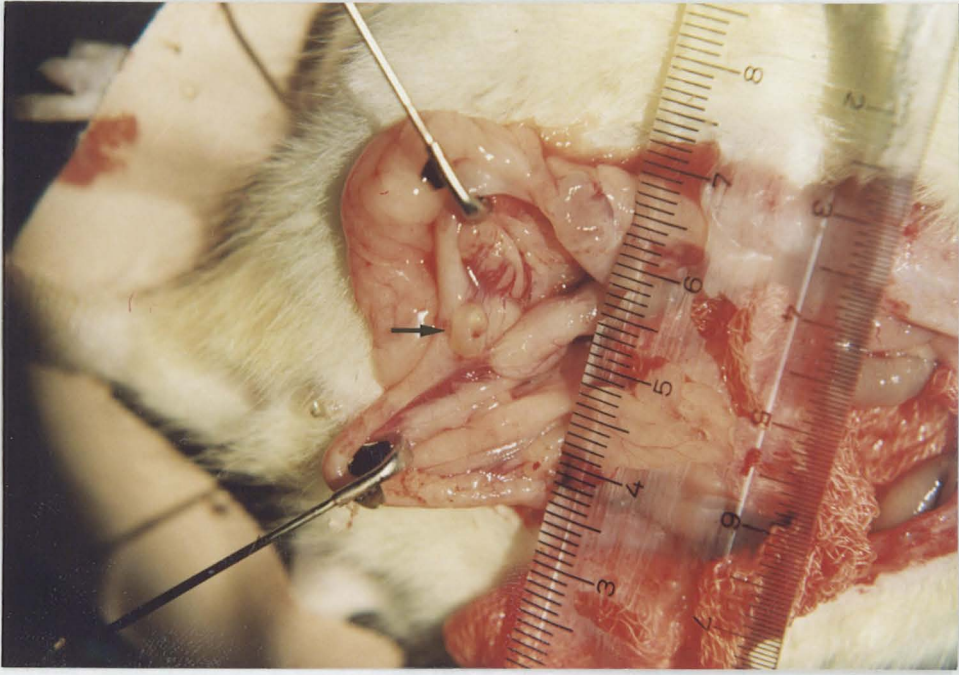
Buserelin dozajı, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalı öğretim görevlilerine danışılarak hazırlandı. İlaçlar serum fizyolojik ile sulandırılarak her sıçana 0.1cc.lik bir miktar içinde, insülin ejektörü ile (27G) verildi. S.C. enjeksiyonlar vücudun sırt tarafında kalmak üzere lokal irritasyonu önlemek amacıyla her gün değişik bir bölgesinden uygulandı.

*Buserelin:Suprefact ,1 ampul 1.05mg.Buserelinacetat(entspr.1.0mg.Buserelin)
10mg.Benzylalcohol Seri no:2874020
İ.Tarihi:15.9.1988 SKT:14.9.1991
İ.Yeri:Hoechst AG Frankfurt-Deutschland

21 günlük tedavi sırasında, tedavinin son 5 günü vaginal smear'lerle hayvanlar estrus siklusu yönünden kontrol edildiler. Son doz uygulandıktan bir gün sonra denekler eter ile uyutularak 4.operasyona alındılar ve eksplo-rasyon ile değerlendirildiler(Resim 6-7).Eksplorasyon bulguları kaydedilip, histolojik inceleme için overler, sol uterus mezosu, pelvik yan duvarlardaki implantlar çıkartılarak %10'luk formaldehit solusyonu içinde saklandı.



RESİM 6:Tedavi bitiminde kontrol grubundaki bir sıçanda pelvik yan duvarda oluşmuş kistin durumu.



RESİM 7:Tedavi bitiminde kontrol grubundaki bir sıçanda uterus birleşme yerinde oluşmuş kistin durumu.

Alınan doku örnekleri A.Ü.Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalında rutin tesbit yöntemleri ile hazırlanıp parafin bloklara gömüldü. 6-7 mikron kalınlıkta kesitler alınıp hemotoksilen eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Gerekli görülen preparatlar Von-Gieson,PAS,PASH+H ile boyanarak kist duvarı incelenmesi ve kist içinde görülen hücrelerin incelenmesinde kullanıldı.

Histolojik değerlendirmeler Histoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Ergin Açıkalın ile birlikte ışık mikroskopunda yapıldı.Histolojik bulguların belgelenmesi için Olympus marka(BH-2 modeli) fotomikroskop kullanıldı.

Bulguların istatistik değerlendirmeleri A.Ü.Tıp Fakóltesi İstatistik Bilim Dalında Student t, Pearson χ^2 , Varyans Analizi, McNemar, Fisher testleri uygulanarak yapıldı(77).

BULGULAR

Çalışmaya alınan sıçanlar belirli aralıklarla tartıldılar. İmplantasyon yapılan (Grup I) ve Sham operasyon uygulanan(Grup II) sıçanların ortalama vücut ağırlıklarınınin tartım günlerine göre karşılaştırılması Tablo I'de gösterilmiştir.

TABLO I:GRUP I VE GRUP II'DE ORTALAMA VÜCUT AĞIRLIKLARININ TARTIM GÜNLERİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

TARTIM GÜNLERİ	GRUP I $\bar{X} \pm SH$ (gram) n:33	GRUP II $\bar{X} \pm SH$ (gram) n:19	KARŞILAŞTIRMA
1.gün*	165.8 \pm 20.7	165.9 \pm 24.3	t:-0.003 P>0.05
6.gün	168.7 \pm 23.7	167.9 \pm 25.5	t: 0.022 P>0.05
11.gün	173.7 \pm 19.9	169.1 \pm 24.8	t: 0.142 P>0.05
14.gün	175.7 \pm 17.8	168.7 \pm 25.3	t: 0.231 P>0.05
21.gün	181.6 \pm 18.8	176.1 \pm 20.3	t: 0.188 P>0.05
55.gün(a)	186.0 \pm 22.2	183.0 \pm 21.2	t: 0.091 P>0.05

(a) Grup I'de n:31

* En düşük denek ağırlığı:140g.

En yüksek denek ağırlığı:215g.

TABLO II: OPERASYON ÖNCESİ KONTROLLERDE VAGİNAL SMEAR BULGULARININ
GRUP I VE GRUP II'DEKİ DURUMU

GRUP I: İMPLANTASYON YAPILAN GRUP (n:33)

SİTOLOJİK BULGU	PREOPERATİF GÜNLER													OPERASYON GÜNÜ
	-13	-12	-11	-10	-9	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	
PROESTRUS	6	3	5	4	10	8	3	3	7	17	2	-	1	30
ESTRUS	10	6	4	5	8	11	7	2	3	8	19	3	-	1
METESTRUS	4	10	6	2	4	8	10	4	-	3	9	4	-	-
DİESTRUS	13	14	18	22	11	6	13	24	25	5	3	26	32	2

GRUP II: SHAM OPERASYON GRUBU (n:19)														

PROESTRUS	1	2	3	6	4	2	1	2	5	1	4	-	-	17
ESTRUS	6	1	2	3	6	5	5	-	2	7	4	1	-	-
METESTRUS	4	5	5	2	3	6	4	3	1	4	10	3	1	1
DİESTRUS	8	11	9	8	6	6	9	14	11	4	4	15	18	1

TABLO III: OPERASYON SONRASI KONTROLLERDE (POSTOP. 20-36. GÜNLER) GRUP I VE
GRUP II'DE VAGİNAL SİTOLOJİ BULGULARININ DURUMU

SİTOLOJİK BULGU	GRUP I (n:33)								GRUP II (n:19)							
	G Ü N L E R								G Ü N L E R							
	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.		20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	
PROESTRUS	3	16	7	1	-	3	24		2	6	7	2	1	2	13	
ESTRUS	3	6	16	7	4	-	4		-	1	6	7	2	-	3	
METESTRUS	1	2	6	17	4	4	1		3	1	2	6	4	3	1	
DİESTRUS	26	9	4	8	25	26	5		14	11	4	4	12	14	2	

TABLO IV:İMLANTASYON YAPILAN SIÇANLARDA İMLANTLARIN II. VE III. OPERASYONLARDA LOKALİZASYONLARINA GÖRE DURUMU

LOKALİZASYONLAR	İMLANTIN DURUMU	II.OPERASYON n:33	III.OPERASYON n:31	KARŞILAŞTIRMA (B)
MEZO	İmlant yok	-	2 ^a	χ^2 :0.02 P>0.05
	Kist yok	12	11	
	Kist var	21	18	
UBY	İmlant yok	-	1 ^b	χ^2 :0.05 P>0.05
	Kist yok	8	9	
	Kist var	25	21	
PYD	İmlant yok	-	2 ^b	χ^2 :0.73 P>0.05
	Kist yok	17	19	
	Kist var	16	10	
TOPLAM		99	93	

a:1 tanesi biyopsi için çıkarıldı

b:Biyopsi için çıkarıldılar.

Karşılaştırma (A):II.operasyonda MEZO,UBY ve PYD'deki kistik gelişimlerin durumu karşılaştırıldı: χ^2 :5.27, P>0.05

TABLO V:II. ve III. OPERASYONLARDA KİSTİK ENDOMETRİOZİS ODAKLARININ
ORTALAMA ÇAPLARINA GÖRE DURUMU

LOKALİZASYON	II.OPERASYON		III.OPERASYON		KARŞILAŞTIRMA (C)
	$\bar{X} \pm SH$ (mm)	(n)	$\bar{X} \pm SH$ (mm)	(n)	
MEZO	2.65 \pm 0.22	21	2.61 \pm 0.22	18	t:0.128 P>0.05
UBY	3.12 \pm 0.21	25	3.05 \pm 0.24	21	t:0.22 P>0.05
PYD	2.67 \pm 0.23	16	2.76 \pm 0.28	10	t:-0.082 P>0.05
KARŞILAŞTIRMA	A		B		
MEZO ile UBY	t:-1.408 P>0.05		t:-1.326 P>0.05		
MEZO ile PYD	t:-0.061 P>0.05		t:-0.257 P>0.05		
UBY ile PYD	t: 1.267 P>0.05		t: 0.879 P>0.05		

TABLO VI:II.ve III.OPERASYONLARDA LOKALİZASYONLARINA GÖRE KİSTLERİN DURUMU

		ÜÇÜNCÜ OPERASYON					
		MEZO		UBY		PYD	
İKİNCİ OPERASYON		Kist Yok	Kist var	Kist yok	Kist var	Kist yok	Kist var
		Kist Var	6	14	6	18	5
	Kist yok	7	4	4	3	16	-
		n:31		n:31		n:31	
	Mc NEMAR	χ^2 :0.100		χ^2 :0.444		χ^2 :3.200	
		P>0.05		P>0.05		P>0.05	

TABLO VII:GRUP I VE GRUP II'DE ADEZYONLARIN II. ve III. OPERASYONLARDA
LOKALİZASYONLARA GÖRE DURUMU

GRUPLAR	ADEZYON DURUMU	II.OPERASYON			III.OPERASYON		
		MEZO	UBY	PYD	MEZO	UBY	PYD
Grup I n:33	Adezyon yok	15	6	15	10	7	23
	Hafif	5	9	16	4	3	6
	Şiddetli	13	18	2	17	21	2

Grup II n:19	Adezyon yok	19	13	19	19	13	19
	Hafif	-	6	-	-	6	-
	Şiddetli	-	-	-	-	-	-

II.OPERASYONDA: KARŞILAŞTIRMA

GRUP I'DE MEZO İLE UBY : χ^2 f: 5.86 P > 0.05
MEZO İLE PYD : χ^2 f:20.93 P < 0.001
UBY İLE PYD : χ^2 f:40.97 P < 0.001
GRUP II'DE MEZO İLE UBY : χ^2 f:0.009 P < 0.01
MEZO İLE PYD : χ^2 f:1
UBY İLE PYD : χ^2 f:0.009 P < 0.01
MEZODA GRUP I İLE GRUP II : χ^2 f:12.84 P < 0.001
UBY'DE " " : χ^2 f:10.55 P < 0.01
PYD'DE " " : χ^2 f:12.84 P < 0.001

III.OPERASYONDA

GRUP I'DE MEZO İLE UBY : χ^2 f:0.030 P > 0.05
MEZO İLE PYD : χ^2 f:8.01 P < 0.01
UBY İLE PYD : χ^2 f:10.23 P < 0.01

GRUP II'OE (II.Operasyondaki gibi)

TABLO VIII:ADEZYONLARIN II. ve III. OPERASYONLARDA BULUNUP BULUNMAMASINA VE LOKALİZASYONLARINA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

GRUPLAR		ÜÇÜNCÜ OPERASYON					
		MEZO		UBY		PYD	
		Adz.yok	Adz.var	Adz.yok	Adz.var	Adz.yok	Adz.var
İKİNCİ OPERASYON	Grup I Adz.var	-	16	4	21	9	7
	n:31 Adz.yok	10	5	3	3	15	-
	Grup II Adz.var	-	-	-	6	-	-
	n:19 Adz.yok	19	-	13	-	19	-

KARŞILAŞTIRMA

Grup I	$\chi^2 : 3.200 P > 0.05$	$\chi^2 : 0.000 P > 0.05$	$\chi^2 : 7.111 P < 0.01$
Grup II	Fark yok	Fark yok	Fark yok

TABLO IX:TEDAVİ VERİLEN VE SHAM OPERASYONU YAPILAN GRUPLARDA ÇALIŞMA SÜRESİNDE ORTALAMA VÜCUT AĞIRLIKLARININ DURUMU

TARTIM NOSU	TARTIM GÜNÜ	GRUP A (n:6) O.V.A ± SH(g.)	GRUP B (n:6) O.V.A ± SH(g.)	GRUP C (n:7) O.V.A ± SH(g.)	GRUP D (n:10) O.V.A ± SH(g.)	KARŞILAŞTIRMA
1	1.gün	155.67 ± 5.75	171.33 ± 4.67	163.57 ± 7.54	159 ± 5.47	F(3.25):1.06 P > 0.05 SH:6.14
2	6.gün	160.00 ± 9.04	176.67 ± 5.27	165.00 ± 9.06	161.50 ± 4.83	F(3.25):1.03 P > 0.05 SH:7.04
3	11.gün	166.67 ± 8.13	181.67 ± 5.11	169.71 ± 7.39	164.80 ± 4.25	F(3.25):1.44 P > 0.05 SH:6.12
4	14.gün	170.00 ± 7.64	182.50 ± 4.43	171.86 ± 6.65	163.00 ± 4.90	F(3.25):1.89 P > 0.05 SH:5.97
14.GÜN OPERE(I)		İMLANTASYON	İMLANTASYON	İMLANTASYON	SHAM OPERASYON	
5	21.gün	172.17 ± 6.58	187.00 ± 5.54	181.14 ± 6.06	173.00 ± 4.42	F(3.25):1.52 P > 0.05 SH:5.57
6	55.gün	177.50 ± 8.34	189.17 ± 6.88	186.43 ± 6.14	179.00 ± 4.07	F(3.25):0.82 P > 0.05 SH:6.08
56.GÜN OPERE(II)		EKSPLORASYON	EKSPLORASYON	EKSPLORASYON		
57.GÜN TEDAVİ		SF VERİLDİ	GnRH-A(10Mg/kg)	GnRH-A(30Mg/kg)	ENJEKSİYON YAPILMADI	
7	63.gün	173.33 ± 9.28	185.83 ± 6.64	183.57 ± 5.95	182.00 ± 4.29	F(3.25):0.64 P > 0.05 SH:6.29
8	67.gün	176.67 ± 9.87	191.67 ± 5.87	186.43 ± 6.96	186.00 ± 3.93	F(3.25):0.79 P > 0.05 SH:6.46
9*	71.gün	167.50 ± 10.47	187.50 ± 8.04	182.14 ± 6.53	184.50 ± 4.37	F(3.25):1.41 P > 0.05 SH:7.00
10	75.gün	173.83 ± 10.46	183.00 ± 7.16	184.00 ± 7.67	181.60 ± 4.19	F(3.25):0.37 P > 0.05 SH:7.06
* Varyans analizi		P < 0.001	P < 0.01	P < 0.001	P < 0.001	

TABLO X:TEDAVİ UYGULANAN GRUPLARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SIRASINDA VAGİNAL SİTOLOJİ SONUÇLARININ DAĞILIMI

GRUP A	TEDAVİ ÖNCESİ								TEDAVİ SIRASINDA							
	POSTOP. GÜNLER	20.	21.	22.	23.	24.	25.	26.	TOPLAM	TEDAVİ GÜNLERİ	17.	18.	19.	20.	21.	TOPLAM
	PROESTRUS	-	3	2	-	-	1	4	10	PROESTRUS	1	1	1	2	1	6
	ESTRUS	-	1	2	1	-	-	2	6	ESTRUS	1	2	1	1	2	7
	METESTRUS	-	-	2	3	-	-	-	5	METESTRUS	2	1	1	1	1	6
	DİESTRUS	6	2	-	2	6	5	-	21	DİESTRUS	2	2	3	2	2	11
	n:6								42	n:6						30
GRUP B	PROESTRUS	1	1	2	-	-	1	3	8	PROESTRUS	-	-	-	-	-	-
	ESTRUS	1	2	1	2	1	-	2	9	ESTRUS	-	-	-	-	-	-
	METESTRUS	-	1	2	2	1	1	-	7	METESTRUS	-	-	-	-	-	-
	DİESTRUS	4	2	1	2	4	4	1	18	DİESTRUS	6	6	6	6	6	30
	n:6								42	n:6						30
GRUP C	PROESTRUS	-	4	2	1	-	-	5	12	PROESTRUS	-	-	-	-	-	-
	ESTRUS	-	-	4	2	1	-	1	8	ESTRUS	-	-	-	-	-	-
	METESTRUS	1	-	-	4	1	1	-	7	METESTRUS	-	-	-	-	-	-
	DİESTRUS	6	3	1	-	5	6	1	22	DİESTRUS	7	7	7	7	7	35
	n:7								49	n:7						35

TABLO XI:TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI ENDOMETRİOZİS İMPLANTLARININ
LOKALİZASYONLARA GÖRE DAĞILIMI

GRUPLAR	İMPLANT DURUM	TEDAVİ ÖNCESİ (III.OPERASYON)			TEDAVİ SONRASI (NEKROPSİ)			KARŞILAŞTIRMA		
		MEZO	UBY	PYD	MEZO	UBY	PYD			
GRUP A	İmpl.görülmedi	1	-	1	2	1	-	1	2	
n:6	Kist yok	-	-	2	2	-	-	2	2	Fark yok
	Kist var	5	6	3	14	5	6	3	14	
GRUP B	İmpl.görülmedi	-	-	-	-	1	-	-	1	χ^2 :12.07
n:6	Kist yok	1	1	2	4	5	6	6	17	$P < 0.001$
	Kist var	5	5	4	14	-	-	-	-	
GRUP C	İmpl.görülmedi	1	-	-	1	1	-	-	1	χ^2 :11.077
n:7	Kist yok	1	-	4	5	5	7	6	18	$P < 0.001$
	Kist var	5	7	3	15	1 ^a	-	1 ^a	2	

a:Çapı 1mm'den daha küçük kistik yapı

TABLO XII:TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI KİSTİK ENDOMETRİOTİK ODAKLARIN ORTALAMA
ÇAPLARINA GÖRE DURUMU

GRUPLAR	TEDAVİDEN ÖNCE			TEDAVİDEN SONRA		
	MEZO	UBY	PYD	MEZO	UBY	PYD
	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$	$\bar{x} \pm SH$
GRUP A	2.60 \pm 0.24	4.00 \pm 0.37	3.33 \pm 1.73	2.20 \pm 0.58	3.17 \pm 0.48	2.67 \pm 0.33 *
GRUP B	2.00 \pm 0.32	2.80 \pm 0.37	2.25 \pm 0.25	-	-	-
GRUP C	3.20 \pm 0.37	2.57 \pm 0.37	2.67 \pm 0.33	a	-	a

a)Her iki yerde 1mm'den küçük birer tane kiste rastlandı.

GRUP A için MEZO'da Tedavi öncesi ile sonrasında: t:0.53 $P > 0.05$

UBY'de " " " " : t:0.25 $P > 0.05$

PYD'de " " " " : Sayı az olduğu için değerlendirilemedi.

GRUP B ve C'de tedavi sonrasında sayısal değerler olmadığı için istatistik yapılamamıştır.

* $P > 0.05$

TABLO XIII:TEDAVİ ÖNCESİ VE TEDAVİ SONRASI ADEZYONLARIN LOKALİZASYONUNA
GÖRE DURUMU

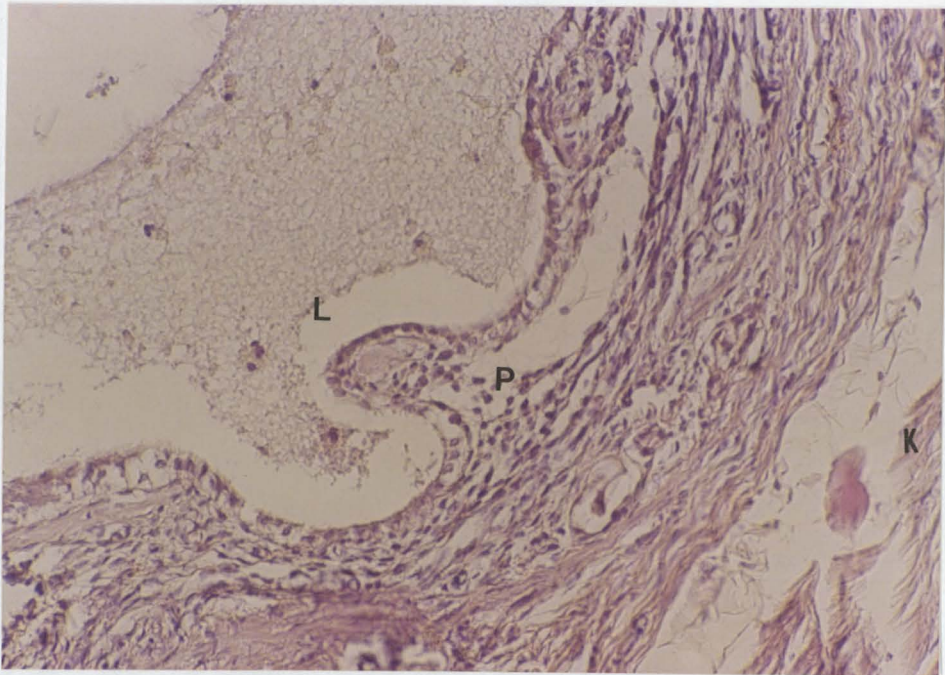
GRUPLAR	ADEZYON DURUMU	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONRASI		
		MEZO	UBY	PYD	MEZO	UBY	PYD
Grup A	Yok	3	2	5	3	2	5
n:6	Hafif	1	-	-	-	-	-
	Şiddetli	2	4	1	3*	4	1

Grup B	Yok	2	3	4	2	3	4
n:6	Hafif	1	1	1	1	1	1
	Şiddetli	3	2	1	3	2	1

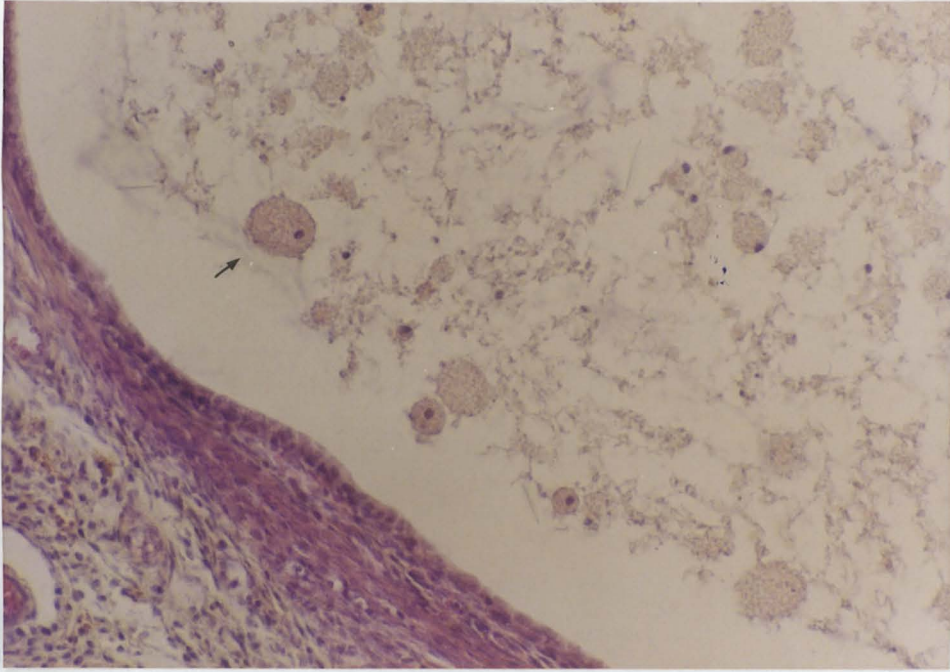
Grup C	Yok	1	1	6	1	1	6
n:7	Hafif	-	-	1	-	-	1
	Şiddetli	6	6	-	6	6	-

* Mezoda hafif olarak tesbit edilen bir adezyon, şiddetli hal aldı.

Çalışmaya alınan sıçanların hiçbirinde gerek endometriozis oluşturulmasında, gerekse tedavi sırasında periton içinde mayi oluşumu tesbit edilmedi. Endometriotik kistlerden alınan örneklerin histolojik değerlendirilmesinde: Endometrial stroma tabakası üzerinde endometrial epitel hücreleri tesbit edildi. Kist duvarının incelenmesinde kistin iç yüzünün tek sıralı kübik bir epitelin örttüğü, basınca bağlı olarak yer yer alçak kübik görünümde olduğu izlendi. Bu epitelin altında geniş sahalarda stromanın kaybolduğu, ince bir düz kas tabakası ve bağ dokusu yapısının kisti çepeçevre sardığı görüldü. Kistin serbest yüzünde bahsedilen tabakalar daha incelmış olarak izlendi. Kist tabanında ve kist içindeki mayide lökositler görüldü. Kist içinde ayrıca granüler stoplazması olan, küçük nükleuslu hüviyeti tam olarak açıklanamayan dejenere hücreler tesbit edildi. Bu hücrelerin PAS boyama ile pozitif oldukları görüldü(Resim 8a,8b).



RESİM 8a: Pelvik yan duvardaki bir kistik implantın mikroskopik görünümü. K: PYD'a ait çizgili kas dokusu, L: Kist lümeni, P: İncelmış stroma. (Lümen içine dökülmüş tek tük endometrial epitel hücreleri mevcut). HE 66x

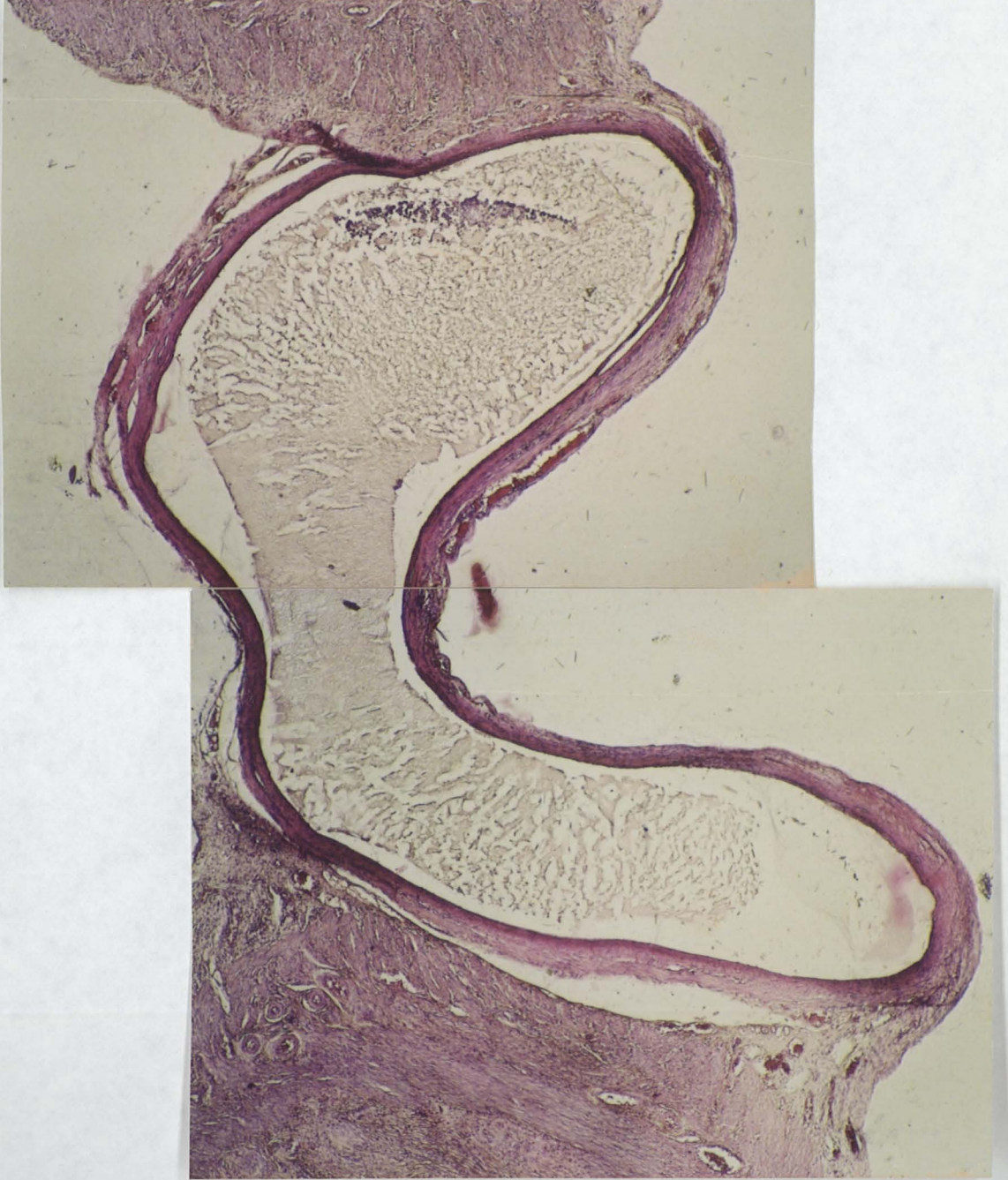


RESİM 8b:Kist lümeni içinde hüviyeti tam açıklanamayan dejenere hücreler.HE 66X

Kist duvarının yapısını incelemek amacıyla Von-Gieson boyaması yapıldı. Epitel tabakasının altında yer alan HE ile de kas görünümü sağlayan yapının bu yöntemle sarıya boyandığı görüldü.

Sağ uterusta kapalı bir boşluk haline getirilen parçada seröz görünümde mayi biriktiği, bazı olgularda bu madde birikiminin beyaz opak görünümde olduğu tesbit edildi. Bu uterus parçası III. operasyonda bütün sıçanlarda eksize edildi. Histolojik incelemede bu parçanın adeta bir kist halini aldığı, lümene bakan yüzde endometrial epitelin incelmış olduğu, stroma ve gland yapısının hemen hemen kaybolduğu, kas tabakasının incelmış olarak kaldığı tesbit edildi. Beyaz görünüm veren uterus parçalarının da bunun iltihabi hücrelerden zengin olduğu tesbit edildi.Uterus parçasında mayi toplanmasının overleri etkilemediği görüldü.

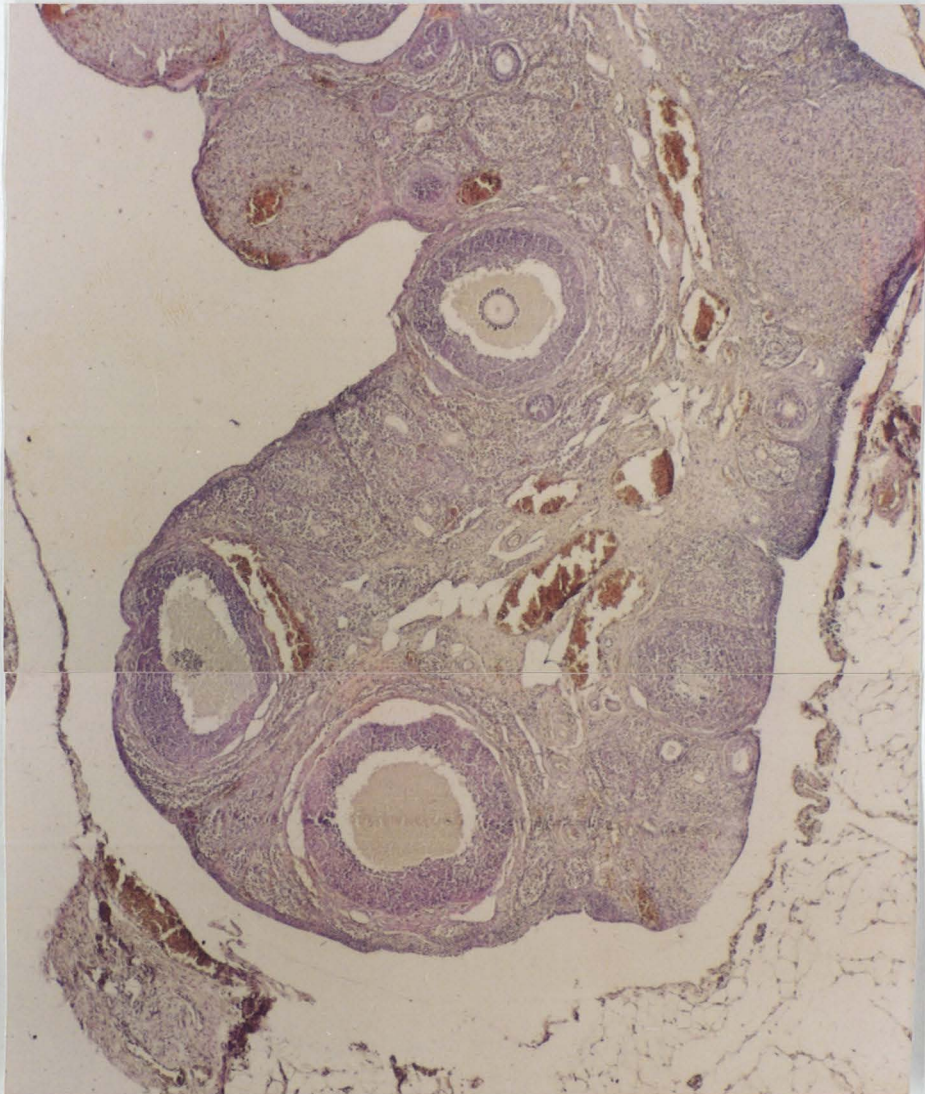
III. operasyondaki değerlendirmelerden sonra endometriozis geliştiği tesbit edilen sıçanlarda (Grup B, C) Buserelin tedavisi başlandı. Üç haftalık tedavi sonrasında kistlerin kontrol grubundaki (Grup A) görünümü Resim 9'da verilmiştir.



RESİM 9:Tedavi bitiminde (11.hafta) Grup A'daki bir sıçanda UBY'ne yerleştirilmiş kistin histolojik görünümü.HE 13.2X

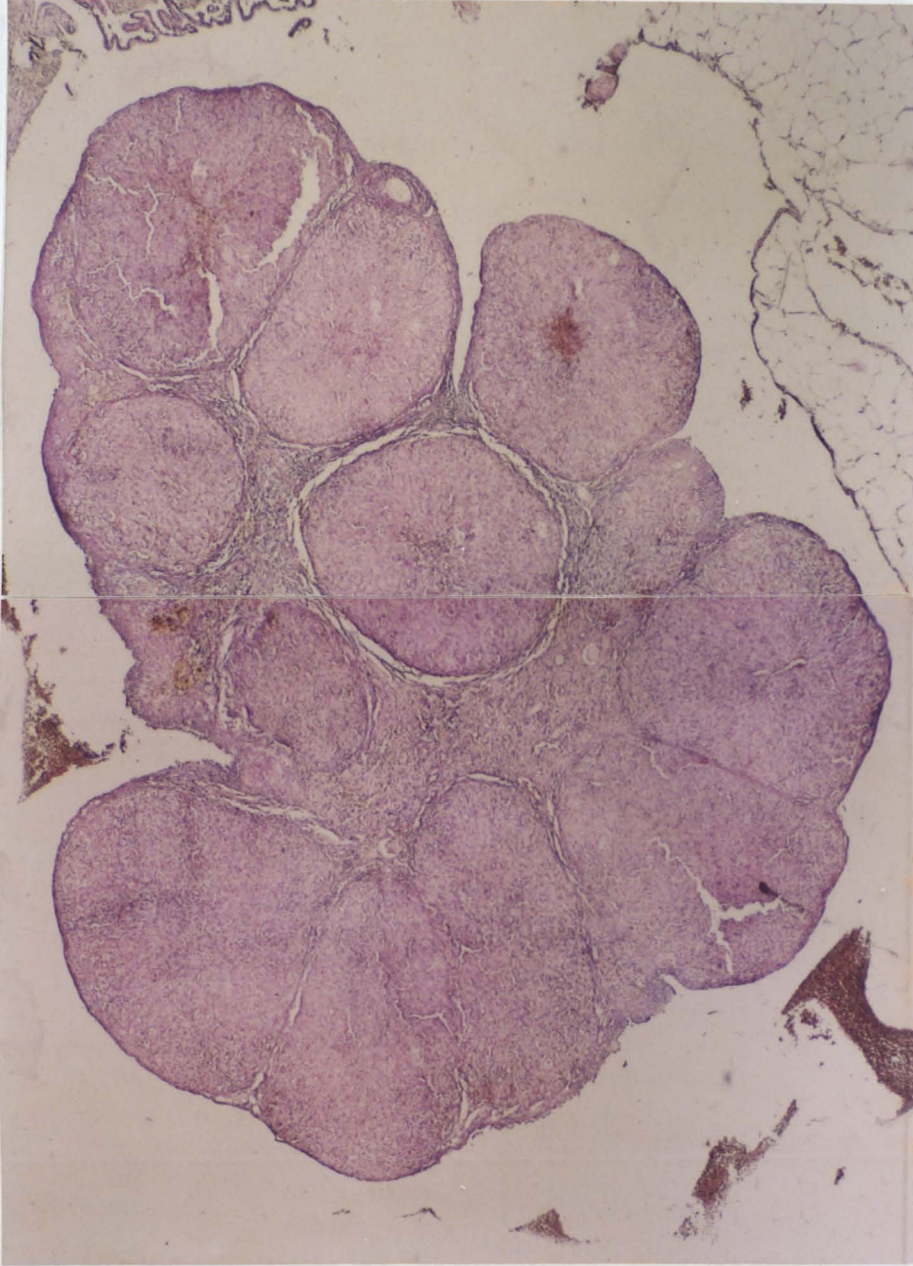
Kontrol grubunda kistik yapının devam ettiği, tedavi uygulananlarda kistik yapının hemen hemen kaybolduğu gözlemlendi. Tedavi bitiminden bir gün sonra yapılan bu değerlendirmede overler, sol uterus, endometriotik kistler ve implantasyon yerleri çıkartılarak histolojik değerlendirme için saklanmıştı. Kontrol grubunda yapılan incelemelerde endometriotik kistlerin daha önce anlatılanlarla aynı özellikleri taşıdıkları görüldü.

Overlerin histolojik değerlendirilmesinde enjeksiyon yapılmayan grup (Grup D) ve serum fizyolojik uygulanan grupta (Grup A) overlerin histolojik durumu benzer bulundu (Resim 10).



RESİM 10: Tedavi bitiminde Grup A'daki bir sıçanın overinin histolojik görünümü. HE 13.2X

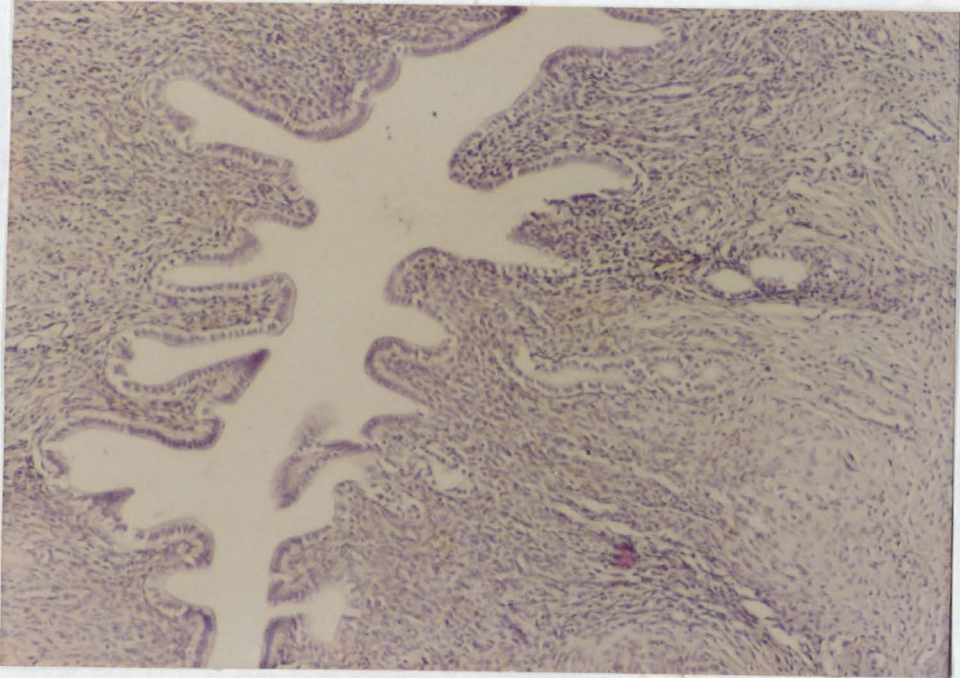
Grup A ve D'de overlerin stromasının iyi gelişmiş olduğu, fizyolojik gelişiminin tüm aşamalarında folliküllerin bulunduğu (primordial, preantral, antral, preovulatuvar folliküller) tesbit edildi. Buserelin uygulanan gruplarda (Grup B, C) overlerin mikroskopik görünümü Resim 11'de görülmektedir.



RESİM 11: Grup B'deki bir sıçanın tedavi bitiminde overinin histolojik görünümü. HE 13.2X

Buserelin uygulanan Grup B ve C'deki sıçanların overlerinin histolojik incelenmesinde: Stromanın daraldığı, az sayıda primordial folliküllerin yanında yaygın bir korpus luteum teşekkülünün bulunduğu, antral ve preovulatuvar folliküllerin bulunmadığı tesbit edildi.

Uterustaki endometriumun mikroskopik incelenmesinde Grup A ve D'de lümenin prizmatik epitelle döşeli, stromanın geniş,proliferatif ve sekretuar tipte tübüler bezlere ait kesitler içerdiği görüldü. Grup B ve C'de endometriumun histolojik incelenmesinde lümeni döşeyen epitel hücrelerinde ve glandlarda sekresyon fazıyla uyumlu olabilecek subnükleer vakuoller tesbit edildi. Gland yapısının sayıca az görülmekle birlikte sekretuar faza ait gelişme gösterdiği, yer yer kıvrımlar yaptığı görüldü(Resim 12).



RESİM 12:Tedavi bitiminde Grup C'deki bir sıçana ait uterus kesitinde sekretuar tipte endometrium görünümü.HE 33X

SONUÇLAR

1.a)Cerrahi yöntem ile sıçanlarda endometriozis oluşturmak amacıyla seçilen sıçanların vücut ağırlıkları ortalamaları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı anlaşılmıştır($P > 0.05$,Tablo I).

b)Çalışmaya alınan deneklerin tartım günlerine göre ortalama vücut ağırlıkları düzenli olarak artış göstermiş, 14.günde yapılan tartım ile 21.gündeki tartımlar incelendiğinde grup I'deki artış grup II'deki artıştan daha anlamlı bulunmuştur(Grup I'de $P: 0.001$, Grup II'de $P:0.004$, Tablo I).

2.Cerrahi yöntem ile endometriozis oluşturulacak deneklerin ve kontrol grubunun operasyon öncesi tetkiklerinde 4-5 günlük estrus siklusuna sahip oldukları anlaşılmıştır(Tablo II).

3.Endometriozis oluşturulan grupta ve cerrahi kontrol grubunda uygulama sonrası 4.hafta boyunca (20-26. günler) yapılan kontrollerde estrus siklusunun gruplar arasında fark göstermediği ve sikluslarında belirgin bir sapma olmadığı görülmüştür(Tablo III).

4.a)Cerrahi yöntem ile endometriozis oluşturulan sıçanlarda implantların mezo, UBY ve PYD'da gelişmesi istatistik olarak fark göstermemiştir ($P > 0.05$, Tablo IV, karşılaştırma A).

b)Endometriotik odaklarda kist gelişimi %62.6 olarak tesbit edilmiştir(Tablo IV).

c)Transplantasyondan 8 hafta sonra, üçüncü operasyonda yapılan kontrollerde odakların durumunda lokalizasyonlarına göre belirgin bir değişme olmamıştır(Tablo IV, karşılaştırma B ve Tablo VI, $P > 0.05$, mezo UBY ve PYD için $P > 0.05$).

5.a)Kistik gelişim gösteren odaklarda kistlerin ortalama çaplarının lokalizasyonları ile belirgin bir ilişkisi olmadığı görülmüştür(Tablo V, karşılaştırma A).

b)Kist büyüklüklerinin 8.haftada da lokalizasyonlarına göre önemli bir farklılık göstermediği anlaşılmıştır(Tablo V, karşılaştırma B, $P > 0.05$).

c)Kist büyüklüklerinin lokalizasyonlarına göre 4. ve 8.haftalarda değişmediği gözlenmiştir(Tablo V, karşılaştırma C, $P > 0.05$).

6.Endometriozis oluşturulan sıçanlarda 99 odaktan 36'sında adezyon görülmemiş;; 30'unda hafif, 33'ünde şiddetli adezyon geliştiği tesbit edilmiştir. Sham operasyon yapılan grupta 57 odaktan 51'inde adezyon görülmemiş, tümü UBY'de yer alan 6 odakda hafif adezyon geliştiği görülmüştür(Tablo VII).

a)İkinci operasyonda Grup I'de adezyonların lokalizasyonlara göre geliştiği değerlendirilmiş, mezo ile UBY arasında fark olmadığı($P > 0.05$) , PYD'da şiddetli adezyon gelişiminin mezo ve UBY'dan çok ileri derecede farklı olarak az geliştiği tesbit edilmiştir($P < 0.001$).

b)Kontrol grubunda uterus birleşme yerinde adezyon oluşması önemli derecede anlamlı bulundu($P < 0.01$).

c)Lokalizasyonlardaki adezyonlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, mezo ve PYD'da adezyon oluşması yapılan implantasyona bağlı olarak çok ileri düzeyde anlamlı($P < 0.001$), UBY'de ise ileri derecede anlamlı bulunmuştur($P < 0.01$).

d)Üçüncü operasyonda adezyonların durumu lokalizasyonlarına göre

karşılaştırılmış, mezo ile UBY arasındaki adezyonların durumunda farklılık görülmemiş ($P > 0.05$), PYD'da şiddetli adezyon oluşumu önemli derecede az bulunmuştur ($P < 0.01$). Kontrol grubunda adezyon gelişmesi fark göstermemiştir ($P < 0.01$).

7. Adezyonların durumunda üçüncü operasyonda meydana gelen değişiklikler Tablo VIII'de gösterilmiştir. Mezo ve UBY'daki adezyonların durumunda anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($P > 0.05$). PYD'daki adezyonlarda Grup I'de önemli bir azalma görülmüş, kontrol grubunda değişme olmamıştır.

8. Endometriozis oluşturulan sıçanlardaki grupların ve kontrol grubunun ortalama vücut ağırlıklarının çalışma süresince yapılan tartımlarda farklılık göstermediği görülmüştür (Tablo IX, $P > 0.05$).

a) Grupların ortalama vücut ağırlıklarında ilaç uygulamalarına bağlı değişimler görülmemiştir.

b) Tartım günleri ilerledikçe yapılan tartımlardaki ortalama vücut ağırlıkları anlamlı artışlar göstermiş, bu artış grup A'da $P < 0.001$, grup B'de $P < 0.01$, grup C'de $P < 0.001$, grup D'de $P < 0.001$ düzeylerinde bulunmuştur.

c) Aynı günde yapılan tartımlarda grupların tümünde azalmalar görülmüştür. Belli bir gruba ait önemli bir farklılık gözlenmemiştir ($P > 0.05$, Tablo IX).

9. Endometriozis oluşturulan sıçanların tedavisi sırasında, tedavinin son beş gününde alınan vaginal smearlerde grup A'da siklusun normal devam ettiği görülürken, buserelin uygulanan gruplarda (Grup B, Grup B) siklusların diestrusta takıldığı görülmüş, doza bağlı farklılık görülmemiştir (Tablo X).

10. a) Endometriozis oluşturulan sıçanların tedavisinde buserelin uygulamaları ile, Grup B ve Grup C'de tedaviye ileri derecede anlamlı cevap alındığı ($P < 0.001$, Tablo XI),

b)Uygulanan Buserelin dozlarına bağılı olarak tedavinin etkinliğinin değışmediğı(P<0.001, Tablo XI),

c)Kontrol grubunda (Grup A) endometriotik odakların devamlılığında belirgin bir fark olmadığı görülmüştür(Tablo XI).

11.Kistlerin ortalama çaplarına göre tedaviye alınan cevapta lokalizasyonlara göre farklılık olmadığı, kontrol grubunda kist çaplarında önemli bir değışiklik görülmeydiğı (P>0.05), Grup B'de kistlerin tamamen kaybolduğı,Grup C'de iki ayrı denekteki mezo ve PYD'da görülen kistlerin lmm'den küçük kistler haline gerilediğı tesbit edildi(Tablo XII).

12.Adezyonların durumunda verilen GnRH analogu tedavisine bağılı olarak bir değışme görülmemiştir(Tablo XIII).

13.Çalışmaya alınan tüm sıçanlarda, gerek endometriozis oluşturulmasında, gerekse tedavi sırasında peritoneal sıvı oluşumu gözlenmemiştir.

14.Oluşturulan endometriozis odaklarında pigmentasyon görülmeyip, kist lümeninde seröz bir mayi birikimi tesbit edilmiştir.

15.a)Kontrol grubunda overlerde fizyolojik gelişimin değışik aşamasında folliküller görülmüş, buserelin verilen sıçanlarda folliküler gelişmede bir duraklama görölüp, preovulatar folliküllere rastlanılmamış,buna karşılık korpus luteum hakimiyeti dikkati çekmiştir.

b)Endometriumun histolojik incelenmesinde; Grup A'da proliferatif ve sekretuar fazda endometrium dokusu örnekleri görülmüş, Grup B ve C'de overlerdeki korpus luteum hakimiyetine paralel olarak endometriumda sekretuar değışiklikler izlenmiştir.

TARTIŞMA

Cerrahi yöntemle sıçan modelinde deneysel endometriozis oluşturmak ve tedavisinde Buserelin'in etkinliğini ortaya koymak amacıyla yaptığımız bu çalışmada seçilen sıçanlar belirli aralıklarla tartıldılar. Ortalama vücut ağırlıklarının gruplara göre dağılımı ve tartım günlerinde meydana gelen değişiklikler Tablo I'de ve sonuç la, lb'de sunulmuştur.

Bu bulgular incelendiğinde; 1., 6., 11. ve 14. günlerde yapılan tartımlarda iki grubun ortalama vücut ağırlıkları arasında önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür ($P > 0.05$). 21. ve 55. günlerde yapılan tartımlarda da bu benzerlik aynen devam etmiştir.

Bu sonuç, çalışmaya alınan sıçanlardan oluşturulan grupların bir-biri ile benzerlik gösterdiğini, yapılacak çalışmada görülmesi muhtemel değişmelerin sağlıklı bir şekilde belirlenebileceğini ortaya koymaktadır. Literatürde benzer bir değerlendirmeye rastlanılmamıştır. Deneklerin ağırlıkları minimum ve maksimum olarak verilmiştir. Çalışmamızda kullanılan tüm sıçanların ağırlıkları 140-215gr. arasında idi. Bu ağırlıklar ise erişkin sıçanlar için verilen değerler ile uyumlu olup, sınır değerleri arasındaki 75gr.'lık farklılık deneklerin yaşlarının 3-6 ay arasında değişmesinden, aynı ayda doğmuş yeterli denek elde edilememiş olmasından kaynaklanmıştır.

14.günde operasyon uygulandıktan sonra 21.günde yapılan tartımlarda grup I ile grup II'deki deneklerin ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, vücut ağırlıklarında belirgin artışlar olduğu görülmüş, grup I'de

bu artışa bağılı farklılık(P:0.001), grup II'ye göre (P:0.004) daha anlamlı olarak ortaya çıkmıştır. İki grup arasında az da olsa böyle bir farkın bulunması yapılan operasyonun şekline bağlanamamış, gruplardaki denek sayısının (grup I'de n:33, grup II'de n:19) bunda rolü olduğu düşünülmüştür.

Cerrahi yöntem ile endometriozis oluşturulacak deneklerin 4-5 günlük düzenli estrus siklusuna sahip olmaları planlanmıştır. Bu amaçla operasyon öncesi kontrollerde tespit edilen vaginal smear bulguları estrusun fazlarına göre gruplandırılarak Tablo II'de gösterilmiştir.

Proestrus tesbit edildiği günde uterin lümenin en geniş olması (59) çalışma kolaylılığı sağlayacağı ve implantlardaki endometrium dokusunun standardizasyonunu kolaylaştıracağı için operasyonlar proestrus tesbit edilen günde yapıldı. Literatürde implantlarda endometriozis oluşabilmesi için siklus fazının bir etkisi olmadığı bildirildiği gibi(5,8,67), estrus döneminde yapılan uygulamalarda sonuçların daha başarılı olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur(9,65,68).

Tablo II incelendiğinde operasyon günü proestrusta olan 30, estrusta olan 1 ve diestrusta olan 2 sıçanın bulunduğu görülmektedir. Diestrusta olan bu 2 sıçan önceki takiplerinde operasyon günü proestrusa geçmesi beklenen deneklerdi ve teknik zorunluluklar nedeniyle operasyona diestrus fazında alındılar. Daha sonra yapılan takiplerinde bu iki sıçanda bütün implantların kistik olarak geliştiği görüldü. Bu sonuç da Jones ve diğerlerinin açıklamalarıyla uyumludur(5,8,67).

Grup II'de de 19 denekten 17'si proestrus zamanında operasyona alınmış, bir olgu metestrus, bir olgu diestrusta operasyona alınmış ve Sham operasyon uygulanmıştır.

Her iki grubun fazlara göre dağılımı benzer olarak görülmekte ve faz

süreleri ile uyumlu olarak dağılım göstermektedirler. Tablonun operasyondan önceki 2. ve 1.günlerinde fazlara göre farklılık olduğu izlenimini alınmaktadır. Takipler sırasında aynı sığanda siklusun 4 ile 5 gün arasında değişmesi nedeniyle, 4 günlük siklusu olanlar ve 5 günlük siklusu olanlar şeklinde ayrı bir gruplandırma yapılamadı. Tablolarda görülen bu farklılık bu durumun yansımaları olarak düşünülmüştür.

Fazlara göre iki grubu sağlıklı olarak karşılaştırabilecek uygun bir istatistik yöntem seçilemediği için, böyle bir değerlendirme yapılmadı. Literatür taramasında da benzeri bir değerlendirmeye rastlanılmadı.

Operasyondan 3 hafta sonra vaginal smear sonuçlarının gruplara göre dağılımı Tablo III'de verilmiştir. Her iki grupta da estrus sikluslarını 4-5'er günlük periyodlar halinde devam ettiği görüldü. Her iki gruptaki deneklerde estrus veya diestrus fazında takılma gösteren denek görülmedi. Sonuç 3'te de gösterildiği gibi oluşturulan endometriozise bağlı olarak sığanların estrus sikluslarında bir değişme meydana gelmemektedir.

Literatürde benzer bir değerlendirmeye rastlanılmamıştır.

Cerrahi olarak endometriozis oluşturulan sığanlar yaklaşık 5 estrus siklusu sonrasında yapılan ikinci operasyonda değerlendirildiler. 33 denekteki 3 lokalizasyona konan toplam 99 implant incelendiğinde mezoya konan implantların 21 tanesinde kistik gelişim olduğu, UBY'deki 25 odakta ve PYD'daki 16 odakta kist geliştiği görüldü. Toplam 99 odaktan 37'sinde kist gelişmeyip, 62'sinde kist geliştiği, kist gelişiminin %62.6 oranında gerçekleştiği tesbit edildi (Tablo IV). Lokalizasyonlarına göre kist gelişiminde istatistiksel fark bulunmadı ($P > 0.05$, sonuç 5a).

Sığanlarda yapılan değişik çalışmalarda Jones (8), Wernon ve Wilson (9), Golan ve ark. (10) bütün odaklardaki implantların kistik olarak geliştiğini bildirmişlerdir. Okada ve ark. ise transplante edilen endometrial dokudan %80

oranında kistik gelişme olduğunu bildirmişler, lokalizasyonlara bağlı bir farklılığı rapor etmemişlerdir(15).

Çalışmamızda tüm odaklarda kist gelişimi literatüre göre düşük olarak gerçekleşmiştir. Bunda kullandığımız yöntemin farklı olmasının rolü olduğu düşünülmektedir.

Kistik hal almış odakların ortalama çaplarına göre büyüklükleri, II. ve III. operasyonlarda lokalizasyonları dikkate alınarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak kistlerin ortalama çaplarının lokalizasyonlara göre değişiklik göstermediği saptandı(Tablo V, karşılaştırma A, $P > 0.05$).

Literatürde genel olarak böyle bir ayırım yapılmamış olup, Wernon ve Wilson yaptıkları çalışmada mezenterdeki kistlerin daha fazla vaskülerize olduğunu ve utero ovarian ligament üzerine implante edilenlerden %20 oranında daha büyük bulduklarını bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda ise bütün odaklardaki kistik gelişmelerin eşit büyüklüklerde olduğu bildirilmektedir(7-11, 14,15).

Bulgularımız literatür ile uyumludur, ancak kist büyüklüklerinde yöntem farklılığından meydana gelen değişiklikler mevcuttur.

Sıçan modelinde oluşturduğumuz endometriozisin 4 haftalık süre içindeki gelişimini araştırmak amacıyla, III. operasyon ile odaklar tekrar değerlendirildiler. Tablo IV ve V'de III. operasyonda gözlenen bulgular II.operasyondakiler ile kıyaslanmak amacıyla birleşik tablolar halinde verilmiştir.

Tablo IV'de implantların durumu lokalizasyonlarına göre gösterilmiş,III operasyondaki bulgular önceki bulgularla karşılaştırıldığında her üç lokalizasyonda da belirgin farklılık olmadığı tesbit edilmiştir($P > 0.05$).

Tablo V'de aynı şekilde III. operasyondaki ortalama kist çapları değerlendirilmiş, lokalizasyonlarına göre kist çaplarının III. operasyonda da fark-

lilik göstermediği (Karşılaştırma B, $P > 0.05$) ve III. operasyondaki bulguların II. operasyona göre önemli bir değişiklik göstermediği saptanmıştır (Karşılaştırma C, $P > 0.05$).

Sonuç olarak kistik hal almış endometriotik odakların 8. haftada, 4. haftadaki bulgularla benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Vernon ve Wilson 10 ay süre ile takip ettikleri sıçanlarda endometriotik kistlerin gelişiminde 8 haftalık bir süreyle devamlı bir büyüme görüldüğünü, 10. haftadan sonra bir plato oluştuğunu bildirmişlerdir(9).

Çalışmamızdaki bulgulara göre bu plato daha erken bir dönemde ortaya çıkmıştır. Bu durum literatüre göre farklıdır. Çalışma süremiz kısa olmakla birlikte, denek sayımız literatüre göre daha fazla olmasına rağmen durumun tam olarak ortaya konabilmesi için daha fazla denekle ve daha sık kontrollerle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo VI'da implantların II. ve III. operasyonlardaki durumu her üç lokalizasyonda kist olup olmamasına göre değerlendirildi. Mezo ve UBY'de daha önce implantta kistik gelişim saptanmamış iken III.operasyonda mezoda 4, UBY'de 3 odakta kistik gelişim olduğu, buna karşılık, II.operasyonda mezo, UBY ve PYD'da tesbit edilen sıra ile 6, 6 ve 5 adet kistik yapının şiddetli adezyon içinde küçülerek kaybolduğu görüldü. Ancak, Tablo IV'de de gösterildiği gibi Mezodan 1, UBY'den 1 ve PYD'dan 2 adet kistik yapı biyopsi amaçlı çıkarılmış ve bunlar da verilen rakamlar içinde gösterilmiştir. İstatistiksel olarak sonuçlar incelendiğinde iki operasyon arasında fark bulunmamakla birlikte ($P > 0.05$) mevcut kistlerin III.operasyonda kaybolması enfeksiyon kökenli iltihabi bir reaksiyonun gelişmesine bağlı olabilir. Buna karşılık önce kist gelişmemiş bir implantta daha sonra kist görülmesinin izahı için; konulan implantta glandüler yapının az olması, uzun bir proliferasyon dönemini takiben kist oluşturabilecek sekretuar faaliyetin geç dönemde başlaması düşünülebilir.

Literatürde sıçan modelinde yapılmış çalışmalarda benzer bir durum bildirilmemiştir. Te Linde ve Scott maymunlarda yaptıkları çalışmada transplantasyonu takiben yaygın peritonit tüberküloz tesbit ettikleri maymunda endometrium dokusunun gelişmediğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada büyüme görülen transplantedelerde menstrüel siklus ile uyumluluk bulunmadığı bildirilmiştir(67). İnfeksiyonun etkisi bu kaynak ile uyumlu görülmekte, kistik cevabın geç oluşması implantın hormonal uyarılara verdiği cevabın farklılığını akla getirmektedir.

Tablo VII'de adezyonların grup I ve II'deki deneklerde, II. ve III. operasyonlardaki lokalizasyonuna göre durumları ve istatistiksel sonuçları verilmiştir. II. operasyon bulguları incelendiğinde; lokalizasyonlara göre mezo ile UBY'daki adezyonlar arasında fark olmadığı ($P > 0.05$), mezo ile PYD ve UBY ile PYD karşılaştırıldığında adezyon şiddeti bakımından çok ileri derecede bir farklılık bulunduğu ($P < 0.001$), mezo ile UBY'deki adezyonların şiddetli adezyonlar olarak geliştiği görüldü(Sonuç 6a).

Literatürde adezyonların lokalizasyonlara göre değerlendirilmesine rastlanılmamış olup, değerlendirmelerin tüm odaklar için toplam olarak yapıldığı görülmüştür.

Tablo VII'de görüldüğü gibi toplam 99 odaktan 36'sında adezyon görülmemiş, 63'ünde hafif($n:30$) veya şiddetli($n:33$) adezyon geliştiği tesbit edilmiştir. Sham operasyon yapılan grupta ise 57 odaktan 51'inde adezyon görülme-yip, 6'sında hafif derecede adezyon görülmüştür(Sonuç 6).

Grup II'de görülen adezyonların değerlendirilmesinde, mezo ve PYD'da adezyon görülmemiş, UBY'de önemli derecede($P < 0.01$) adezyon geliştiği görülmüştür(Sonuç 6b).

Golan ve ark. endometrium transplantasyonu uyguladıktan 3 hafta sonra yaptıkları değerlendirmede yaklaşık %50 oranında adezyon tesbit etmişlerdir. Kontrol grubunda hiçbir adezyon görülmediğini bildirmişlerdir(10).

Vernon ve Wilson ise cerrahi indüksiyon yaptıkları tüm hayvanlarda hafif veya şiddetli derecede adezyon oluştuğunu, Sham operasyon uygulanan 15 sıçandan sadece 3'ünde adezyon oluştuğunu bildirmişlerdir(9). Bulgularımız literatürdeki sınırlar içinde yer almakta olup, Sham operasyon yapılan grupta adezyon oluşumu uterus birleşme yerinde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur($P < 0.05$). Bu durumun ortaya çıkmasında bölgenin kapiler damarlanmasının son derece zengin olması ve sütür konması sırasında gösterilen dikkate rağmen bir zedelenmenin olması, buna bağlı meydana gelen kanamanın rolü olduğu düşünülmektedir.

Tablo VII, sonuç 6c'de II.operasyonda Grup I ve Grup II'deki adezyonların lokalizasyona göre karşılaştırılması istatistiksel olarak gösterilmiştir. Adezyon oluşmasında endometriotik implantların bulunması mezo ve PYD'da çok ileri düzeyde ($P < 0.001$), UBY'de önemli derecede ($P < 0.01$) etkili olarak rol oynamaktadır.

III. operasyondaki adezyonların durumu ve II.operasyondakilerle karşılaştırılması Tablo VII ve VIII'de sunulmuştur.

Tablo VII, sonuç 6d'de III.operasyondaki adezyonlarda mezo ve UBY arasında önemli bir fark olmadığı ($P > 0.05$), PYD ile UBY ve PYD ile mezo karşılaştırıldığında önemli bir farklılık bulunduğu($P < 0.01$), PYD'da adezyonların önemli derecede az geliştiği görüldü. Literatürde benzer bir değerlendirme yapılmıştır.

Tablo VIII incelendiğinde II. ve III. operasyondaki adezyonların durumunda mezoda grup I'deki deneklerde adezyonlar arasında önemli fark yoktur($P > 0.05$).

Ancak, II.operasyonda adezyon tesbit edilmeyen 5 sıçanda 3.operasyonda adezyon gelişmiş, önceden mevcut adezyonlarda III. operasyonda bir değişme görülmemiştir. Grup II'de mezoda bir değişiklik olmamıştır. Uterus birleşme yerinde Grup I'de II.operasyonda tesbit edilmiş 4 adezyon, III.operasyonda görülmemiştir. Bunlar hafif adezyon olup, II.operasyon sırasında kolaylıkla giderilmişlerdir. Ayrıca, 3 denekte II.operasyonda adezyon tesbit edilmemişken, III. operasyonda adezyon geliştiği görülmüştür. PYD'da Grup I'de II.operasyonda mevcut 9 adezyon, III. operasyonda kaybolmuş, hiçbir denekte yeni adezyon gelişimi tesbit edilmemiştir. Yine II.operasyonda mevcut 9 adezyon hafif şiddetli olup, kolaylıkla giderilmiş idi. İki operasyon arasında yapılan istatistik analiz sonucu grup I'de mezo ve UBY'de adezyonlarda önemli bir değişiklik görülmemiştir($P > 0.05$). PYD'da ise II.operasyon sırasında yapılan adezyolizis sonrasında adezyon gelişmediği, adezyonların önemli derecede azaldığı($P < 0.01$) saptanmıştır. Grup II'deki deneklerde adezyolizis yapılmamış, iki operasyon arasında adezyonların durumunda bir değişiklik görülmemiştir. Literatürde benzer bir değerlendirmeye rastlanılmamıştır.

III.operasyondaki bulgular değerlendirildikten sonra endometriozis oluşturulmuş sıçan modellerinde GnRH agonistik analogu(Buserelin)nun tedavideki etkinliğini saptamak amacıyla çalışmanın ikinci kısmı gerçekleştirilmiştir.

Tablo IX, sonuç 8'de grupların çalışma süresince yapılan tartımlardaki ortalama vücut ağırlıklarının dağılımı görülmektedir. Aynı günlerde yapılan tartımlardaki ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında, çalışma süresince önemli bir farklılık bulunmadığı görüldü($P > 0.05$). Ancak grupların ilerleyen tartım günleri arasında ortalama vücut ağırlıklarında düşüşler görüldü. Bu düşüşlerin bütün gruplarda ortak olması nedeniyle uygulanan ilaca bağlı bir etkilenme olmayıp, çevre koşullarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Literatürde endometriozis tedavisinde GnRH analogu kullanılmasına bağlı vücut ağırlıklarında bir değişme olduğunu bildiren rapora rastlanılmamıştır.

Tablo X'da tedavi uygulanan gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sırasında vaginal sitoloji bulgularının dağılımı görülmektedir. Tedavi sırasında uygulamanın son 5 gününde alınan sitolojik inceleme sonuçları Grup A'daki sıçanlarda estrus siklusunu etkilemezken, Grup B ve C'de tedavinin son 5 günü boyunca bütün sıçanlarda diestrus fazında takılma olduğu saptanmıştır.

Okada ve ark. endometriozis oluşturdıkları sıçanlara tedavi amacıyla GnRH agonistik analogu içeren 1 ay etkili mikrokapsüller enjekte etmişler ve enjeksiyonun 3.günüden itibaren siklusun diestrusta durduğunu tesbit etmişlerdir. Bu durumun 6 hafta devam ettiğini; enjeksiyondan 8 hafta sonra siklusun normale döndüğünü ve bunu ovarian bir inhibisyonun yansıması olarak bildirmişlerdir(15).

Bulgularımız Okada ve ark. bulguları ile uyumludur. Ancak çalışmamızda bu durumun progesteron etkisi ile oluştuğu(62)ihtimali ağırlık kazanmaktadır. Kesin değerlendirmenin yapılabilmesi için progesteron tayinlerinin de yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo XI'de tedavi öncesi ve sonrası endometriozis odaklarının lokalizasyonlarına göre dağılımı ve istatistiksel sonuçları görülmektedir.

Tedavi öncesinde Grup A, B ve C'deki endometriotik odakların homojen olarak dağıldıkları, Grup A'da tedavi sonrası endometriozis odaklarının değişmeden kaldıkları tesbit edilmiştir(Sonuç 10c). Grup B'de tedavi bitiminde her üç lokalizasyondaki toplam 14 adet kistik yapının kaybolarak görülebilir implantlar haline dönüştüğü saptanmıştır. Mezodaki bir implant tedavi bitiminde bulunamamıştır. Tedaviye cevap çok ileri derecede önemli bulunmuştur($P < 0.001$,

Sonuç 10b). Grup C'de tedavi bitiminde her üç lokalizasyondaki toplam 15 adet kistik yapıdan 13 tanesinde kistik yapının kaybolmuş ve implant yerinde gözlenebilir bir odak kaldığı tesbit edilmiştir. İki ayrı denekte ise mezo ve PYD'daki kistik yapıların lmm'den küçük minimal kistik yapı haline geriledikleri tesbit edilmiştir($P < 0.001$, Tablo XII, Sonuç 11).

Jones'un(Wy-40,972) ile yaptığı(8), Hening ve ark.nın Buserelin ile yaptıkları sıçanlarda deneysel endometriozis tedavisi çalışmalarında (14) implantlardaki kistik yapının tamamen gerileyip, implant yerinde orijinal dokuya ait yapının gözlendiğini bildirmişlerdir. Okada ve ark. Leuprolide acetat tedavisi sonrası kistlerin regrese olması yanında, implantların da tamamen yok olduğunu, buna karşılık bir sıçanda endometriotik odakların tedavi öncesine göre büyüme gösterdiğini rapor etmişlerdir(15).

Çalışmamızda Grup A'da(SF verilen kontrol grubu) endometriotik kistlerin devamlılığına karşılık, GnRH analogu verilen her iki grupta da kistlerde regresyon olması medikal ooferektominin sağlanarak başarılı bir tedavi uygulandığını ortaya koymaktadır. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Adezyonların tedavi sonrası durumunda önemli bir değişiklik olmadığı, sadece Grup A'da mezoda bulunan hafif şiddetteki bir adezyonun son değerlendirilmede şiddetli bir hal aldığı görüldü(Tablo XIII, sonuç 12).

Literatürde sıçan modellerinde GnRH analogları ile yapılan tedavide adezyonların durumunu bildiren yayına rastlanılmadı. Klinikte yapılan çalışmalarda endometriozisin medikal tedavisinde adezyonların etkilenmediği gösterilmiş ve bunların tedavisinin cerrahi olarak yapılabileceği bildirilmiştir (44). Çalışmaya alınan tüm sıçanlarda gerek endometriozis oluşturulmasında, gerekse tedavi sırasında peritoneal sıvı oluşumu görülmemiştir.

Literatürde tavşan ve maymunlarda yapılan cerrahi endometriozis çalışmalarında peritoneal sıvı gözlenmiş olup(68), sıçanlarda yapılan çalışmalarda ise peritoneal sıvı oluşumu bildirilmemiştir(6-15).

Endometriotik kistlerin histolojik değerlendirilmesindeki bulgular Resim 8a ve 8b'de görülmektedir. Literatürdeki tanımlamalarla uygunluk gösteren histolojik değerlendirmeler sonunda sıçanlarda endometriozis geliştiği anlaşılmıştır(7-15).

Kist içindeki sıvıda hüviyeti açıklanamayan granüler stoplazmalı, küçük nükleuslu dejenere hücreler tesbit edilmiştir. Literatürde benzer tanımlama yapılmayıp, lümen içinde dökülmüş endometrial epitel hücrelerinden bahsedilmektedir(9,10,14). Kist duvarının incelenmesinde iç yüzde tek sıralı kübik bir epitel örtüsünün bulunduğu, bunun altında düz kas liflerinin görüldüğü, dış yüzünde ise bağ dokusundan oluşmuş bir tabakanın bulunduğu tesbit edildi. Literatürde sıçanlarda yapılan çalışmalarda kist duvarı benzer şekilde tanımlanmakla birlikte düz kas liflerinin bulunduğu bildirilmemiştir. Jacobson tavşanlarda yaptığı çalışmada bu şekilde oluşumların bulunduğunu bildirmiştir(65). Transplante edilen uterus parçasından myometriyumun ayrılmamış olması endometrial dokuda olduğu gibi myometriyumun kas dokusunda da bir proliferasyonun meydana geldiğini düşündürmektedir. Orijinin kesin ortaya konması için geliştirilmiş immünohistokimyasal çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Kapalı bırakılan uterus parçasının bütün sıçanlarda kistik bir hal alması, fizyolojik olarak endometriyumdan salgılanan sıvının rezorbe olmamasına bağlıdır. Jacobson'un tavşanlarda yaptığı deneyde de kapalı boşluk haline getirilen uterusda hidrosalpenks halinin gözlenmesi ile uyumludur.

III.Laparotomi sonrasında bu uterus parçaları eksize edildi ve lokal değişiklikler dışında (adezyon) endometriozis odaklarının durumunu ve implantlarda adezyon oluşumuna direkt etkisi olmadığı görüldü.

Overlerin değerlendirilmesinde, tedavi verilen gruplarda(Buserelin) belirgin bir korpus luteum hakimiyeti dikkati çekmektedir. Buna paralel olarak endometriumlmasının histolojik incelenmesinde bu gruplarda (Grup B, C) sekresyon fazıyla uyumlu bulgular elde edilmesi tedavide alınan klinik cevap ile paradoks görülmektedir. Çalışmamızda hormonal analizlerin yapılmaması, bu durumu kesin olarak açıklamamıza imkan vermemektedir.

Literatürde klinik çalışmalarda GnRH analogları ile yapılan uygulamalarda endometrial biyopsi sonuçları atrofik, zayıf proliferasyon, proliferasyon gösteren endometrium şeklindedir(35-40).

Lemay ve ark. kontraseptif bir metod olarak intermitten intranazal GnRH analogları ile oral progestogeni kombine olarak kullanmışlar; sadece GnRH analogu kullanımı sırasında alınan biyopsilerde 14 ve 21 gün süre ile GnRH analogu kullananların endometrial biyopsilerinde 24 olgudan 8'inde sekresyon fazıyla uyumlu bulgular elde etmişlerdir. Bu durumu tedavinin başında meydana gelen stimülasyon sonucu gelişen folliküllerin luteinizasyonuna bağlı olabileceğini bildirmişlerdir(41).

Hardt ve ark. endometriozis tedavisinde GnRH analogu kullanan(6 ay süreyle Buserelin) 26 hastadan 3 tanesinin overlerini incelemişler ve sadece primordial folliküllerin bulunduğunu göstermişlerdir(38).

Lundkvist ve Bergquist devamlı GnRH analogu kullananlarda endometriumu mikroskobik ve elektromikroskobik olarak incelemişler, atrofik, zayıf proliferatif endometrium bulmuşlardır. Elektromikroskobik tetkiklerde düşük sekretuar aktivite tesbit etmişlerdir(40).

Ovarian ve endometrial histolojik incelemelerde GnRH analogu uygulanan gruplarda, elde edilen bulgular genel olarak literatür ile uyumsuzluk göstermektedir. Ancak, Lemay ve ark. (41) nın da izah ettiği gibi tedavinin başında meydana gelen stimülasyona bağlı gelişmiş folliküllerin luteinize olduktan sonra üç siklus kadar kaybolmadan kalmaları(60) bu durumu açıklamamızı sağlamıştır.

Bu konuda daha kesin değerlendirmeler için değişik dozlar ve sürelerde uygulamaların yapılacağı, hormonal analizlerle desteklenmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi (DETAM) hayvan laboratuvarlarında, 4-5 günlük düzenli estrus siklusu olan erişkin dişi sıçanlarda cerrahi yöntem ile endometriozis oluşturulması ve tedavisinde GnRH analogu (Buserelin) nun etkinliği araştırıldı. Çalışmaya alınan 52 sıçandan 33'üne otolog uterin doku parçası transplantasyonu, 19'una Sham operasyon uygulandı. Endometriozis oluşumuna bağlı ortalama vücut ağırlıklarında ve estrus sikluslarında önemli değişikliklerin meydana gelmediği görüldü. Endometriozis gelişme oranı %62.6 olarak gerçekleşti ve endometriozisin adezyon oluşumunda önemli derecede etkili olduğu ($P < 0.001$) görüldü. Endometriozis gelişmesinde implantların 3 ayrı bölgeye konmasının önemli bir rolü olmadığı 4. ve 8. haftalarda yapılan değerlendirmelerde kistlerin ve adezyonların durumunda önemli farklılıklar bulunmadığı görüldü. Şiddetli adezyonların mezo ve UBY' de daha fazla geliştiği tesbit edildi ($P < 0.001$). Oluşturulan endometriozisin tedavisinde GnRH analogu (Buserelin) nun iki ayrı suprafizyolojik dozda (10 Mg/kg/gün ve 30 Mg/kg/gün) 21 gün süreli supkutan uygulamalar sonrasında endometriozis kistlerinde anlamlı derecede regresyon saptanıp, paradoks olarak overlerde korpus luteum hakimiyeti ve endometriumda buna paralel sekretuar değişiklikler tesbit edildi. Bu durum tedavinin başlangıcında meydana gelmiş olan stimülasyon sonucu oluşan folliküllerin luteinizasyonu sonrası devam eden luteal aktivasyona bağlandı.

Sonuç olarak; cerrahi yöntem ile sığanlarda endometriozis oluşturu-
labileceği ve bunların bir model olarak tedavide çeşitli yöntemlerin etkin-
liğinin araştırılmasında kullanılabileceği ortaya çıkmıştır.

KAYNAKLAR

1. Houston D.E.: Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race and socioeconomic status. *Epidemiol Rev.* 6:167, 1984.
2. Houston D.E., Noller K.L., Melton L.J. III., et al.: Incidence of Pelvic Endometriosis in Rochester, Minnesota, 1970-1979, *Am.J.Epidemiol* 125: 959-969, 1987.
3. Williams T.J., Pratt J.H.: Endometriosis in 1000 consecutive celotomies: Insidence and management *Am.J.Obstet.Gynecol.* 129:245, 1977.
4. Kitchin J.D.: Endometriosis. In Sciarra JJ.(Ed): *Gynecology and Obstetrics.* Philadelphia, Harper and Row, 1984, Vol 1, Ch.20:1.
5. Dizerega G.S., Barber D.L., Hodgen D.G.: Endometriosis: Role of ovarian steroids in initiation, maintenance and supression. *Fertil Steril* 33:649, 1980.
6. Daniel C.J., Williams-Boyce P.K.W.: Surgical Induction of Endometriosis. In *Methods in Mammalian Reproduction*, Edited by J.C. Daniel, New York, Academic Press, 1978, p.545-555.
7. Golan A., Dargenio R., Winston R.M.L.: Experimental endometriosis: A micro-surgical animal model in arts. *Isr.J.Med.Sci.* 20:1094-1096, 1984.
8. Jones R.C.: The effect of luteinizing hormone releasing hormone (LRH) agonist (Wy-40,972), Levonorgestrel, danazol and ovariectomy on experimental endometriosis in the rat. *Acta Endocrinologica* 106:282-288, 1984.

9. Vernon W.M., Wilson E.A.: Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril* 44:684, 1985.
10. Golan A., Dargenio R., Winston R.M.L.: The effect of treatment on experimentally produced endometrial peritoneal implants. *Fertil Steril*. 46:954, 1986.
11. Jones R.C.: The effect of a luteinizing hormone-releasing hormone antagonist on experimental endometriosis in the rat. *Acta Endocrinologica* 114:379-382, 1987.
12. Golan A., Dargenio R., Winston R.M.: Fulguration versus resection of experimental endometrial peritoneal implants in rat. *Aust.N.Z.J.Obstet Gynaecol* 24(4):286-8, 1984.
13. Dargenio R., Golan A., Winston R.M.: Experimental endometriosis and fertility: compared effects of an antigonadotropin (danazol) and antiprostaglandin (indomethacin). *Acta Eur.Fertil*, 15(4):257-9, 1984.
14. Henig I., Rawlins R.G., Weinrib H.P., et al.: Effects of danazol gonadotropin-releasing hormone agonist, and estrogen/progestagen combination on experimental endometriosis in the ovariectomized rat. *Fertil Steril* 49:349, 1988.
15. Okada H., Heya T., Ogawa Y., et al.: One-month Release Injectable Microcapsules of a Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist (Leuprolide Acetate) for Treating Experimental Endometriosis in Rats. *J.Pharmacol Exp.Ther.* 244(2): 744-50, 1988.
16. Gerbie A.B., Merrill J.A.: Pathology of Endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 31(4):779-786, 1988.
17. Barbieri R., Kistner R.W.: Endometriosis. In *Gynecology Principles and Practice*, Edited by: Kistner R.W. Fourth Edition Year Book Medical Publishers. Inc. Chicago-London, 1986, p.393-414.

18. Ory S.J.: Pelvic Endometriosis In the Infertile Woman *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* Vol.14, No:4, 1987. p.999-1014.
19. Green T.H.: Endometriosis. In *Gynecology Essentials of Clinical Practice*. Third Edition, Little, Brown and Company, Boston 1977, p.327-354.
20. Muse K., Wilson E.A.: Endometriosis. In *Current Obstetric and Gynecologic diagnosis and treatment*. Edited by Benson R.C. Lange Medical Publication, Los Altos, California 1987, p.742-750.
21. Kistner R.W.: Management of endometriosis in the infertile patient. *Fertil Steril* 26(12):1151-1166, 1975.
22. Yen S.S.C.: Clinical applications of gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin-releasing hormone analogs. *Fertil Steril* 39:257-266, 1983.
23. Steingold K.A., Cedars M., Lu J.K.H., et al.: Treatment of Endometriosis with a long-acting Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist. *Obstet Gynecol* 69:403-411, 1987.
24. Cramer D.W., Wilson E., Stillman J.R., et al.: The relation of Endometriosis to Menstrual Characteristics, Smoking and Exercise. *Jama* 255:1904-1908, 1986.
25. Hassa H.: *Jinekolojide Laparoskopî. Anadolu Üniversitesi Basımevi Eskişehir*, 1987 p.189-203.
26. Simpson J.L.: Genes and chromosomes that cause female infertility. *Fertil Steril* 44:725, 1985.
27. Halme J., Hammond M.G., Hulka J.F., et al.: Retrograde Menstruation in Healthy Women and in Patients With Endometriosis. *Obstet Gynecol* 64:151, 1984.
28. Binns B.A.O., Banerjee R.: Endometriosis With Turner's syndrome treated with clinical oestrogen/progestogen Case report. *Br.J.Obstet Gynecol* 90:581, 1983.

29. Pinkert T.C., Catlow C.E., Straus R.: Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma. *Cancer*, 43:1562, 1979.
30. Merrill J.A.: Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *Am.J.Obstet Gynecol* 94:780, 1966.
31. Bartosik D., Viscarello R.R., Damjanov I.: Endometriosis as An Autoimmune Disease, *Fertil Steril* 41(2). (Abstracts 21s). 1984.
32. Gleicher N., El-Roeiy A., Confino E., et al.: Is Endometriosis and Autoimmune Disease? *Obstet Gynecol* 70:115, 1987.
33. Novak E.R., Jones G.S., Jones H.W.: Endometriosis. In *Novak's Textbook of Gynecology*, Williams and Wilkins Baltimore, Ninth Edition. 1975, Chap. 25, p. 524-565.
34. Jansen R.P.S., Russel P.: Nonpigmented endometriosis: Clinical, laparoscopic and pathologic definition. *Am.J.Obstet Gynecol.* 1986:155:1154-9.
35. Monroe S.E., Blumenfeld Z., Andreyko J.L., et al.: Dependent Inhibition of Pituitary-ovarian Function during Administration of a Gonadotropin-Releasing Hormone Agonistic Analog (Nafarelin) *J.Clin.Endocrinol Metab.* 63:1334, 1986.
36. Shaw R.W., Fraser H.M., Boyle H.: Intranasal treatment with luteinising hormone releasing hormone agonist in women with endometriosis. *Br.Med.J.* 287: 1668, 1983.
37. Schriock E., Monroe S.E., Henzl M., et al.: Treatment of endometriosis with a potent agonist of gonadotropin-releasing hormone (Nafarelin): *Fertil Steril* 44:583, 1985.
38. Hardt W., Genz T., Schmidt-Gollwitzer M.: The treatment of endometriosis with LH-RH agonist. In *New Developments in Biosciences 1* Edited by Schmidt-Gollwitzer S., Gruyter W. New York 1985, p. 349-354.

39. Lemay A., Maheux R., Faure N., et al.: Reversible hypogonadism induced by a luteinizing hormone(LH-RH) agonist(Buserelin) as a new therapeutic approach for endometriosis. *Fertil Steril* 41:863,1984.
40. Lundkvist Ö., Bergouist C.: Morphological Studies of Human Endometrium During Continuous LH-RH Agonist Treatment. *Int. J. Fertil* 30:65-70,1986.
41. Lemay A., Jean C., Faure N.: Endometrial histology during intermittent intranasal luteinizing hormone-releasing hormone(LH-RH) agonist sequentially combined with an oral progestogen as an antioviulatory contraceptive approach. *Fertil Steril* 48:775,1987.
42. American Fertility Society: Revised American Fertility Society Classification of Endometriosis:1985, *Fertil Steril* 43:351,1985.
43. Erickson L.D., Dry S.J.: GnRH Analogues in the Treatment of Endometriosis. *Obstet Gynecol Clin. North Am.* 16:123,1989.
44. Lemay A., Sandow, J., Bureau M., et al.: Prevention of follicular maturation in endometriosis by subcutaneous infusion of luteinizing hormone-releasing hormone agonist started in the luteal phase. *Fertil Steril.* 49:410,1988.
45. Burgus R., Butcher M., Ling N., et al.: Structure moléculaire du facteur hypothalamique (LRF) d'origine ovine contrôlant la sécrétion de l' hormone gonadotrope hypophysaire de lutéinisation(LH) *C.R. Acad Sci.(D)(Paris)* 237:1161,1971.
46. Matsua H., Baba Y., Nair R.M.G., et al.: Structure of the porcine LH and FSH-releasing factor. I. The proposed amino acid sequence. *Biochem. Biophys Res Commun* 43:1334-1339, 1971.
47. Yen S.S.C.: Neuroendocrine control of Hypophyseal Function. In *Reproductive Endocrinology* Ed. Yen S.S.C., Jaffe R.B., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1986, s.58-65.

48. Sperof L., Glass R.H., Kase N.G.: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Willams and Wilkins, Baltimore, 1988.
49. Zacur H.A.: Ovulation induction with gonadotropin releasing hormone. *Fertil Steril*. 44:435, 1985.
50. Sandow J.: Clinical Applications of LHRH and its Analogues, *Clinical Endocrinology*. 18:571-592, 1983.
51. Sandow J., Clayton R.N., Kuhl H.: Pharmacology of LH-RH and its Analogues In *Endocrinology of Human Infertility: New Aspects* eds. P.G. Crosignani and B.L. Rubin. Academic Press, London, 1981, pp. 221-246.
52. Karten M.J., Rivier J.E.: Gonadotropin-releasing hormone analog desing. Structure function studies toward the development of agonist and antagonist: Rationale and perspective. *Endocrinol Rew.* 7:44, 1986.
53. Henzl M.R.: Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist in the Management of Endometriosis: A Review. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 31:840, 1988.
54. McLachlan R.I., Healy D., Burger H.G.: Clinical aspects of LHRH analogues in gynaecology: a review. *Br. J. Obstet Gynecol* 93:431, 1986.
55. Sandow J., Von Rechenberg W., Zerzabek G., et al.: Pituitary gonadotropin inhibition by a highly active analog of luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* 30:205, 1978.
56. Mortola J.F., Sathanandan M., Pavlou S., et al.: Suppression of bioactive and immune reactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone levels by a potent gonadotropin-releasing hormone antagonist: pharmacodynamic studies. *Fertil Steril*. 51:957, 1989.
57. Fraser H.M., Sandow J.: Suppression of follicular maturation by infusion of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist starting during the late luteal phase in the stump-tailed Macaque monkey. *J. Clin Endocrinol Metab.* 60:579, 1985.

58. Hebel R., Stromberg M.W.: Anatomy of the Laboratory Rat, The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1976, pp.76-82.
59. Baker D.E.J.: Reproduction and Breeding. In The Laboratory Rat Ed. Baker D.E.J. Academic Press, California, 1979 pp.154-166.
60. Bennett J.P., Vickery B.H.: Rats and Mice. In Reproduction and Breeding Techniques for Laboratory Animal. Edited by Hafez E.S.E., Lea and Febiger, Philadelphia, 1970. pp.299-315.
61. Hartman C.G.: Bilim ve Ritim Metodu (Çev. Kişnişçi H.) Hacettepe Üniversitesi Yayınları, B6.
62. Hassa O.: Embrioloji. Ogun Kardeşler Matbaacılık Sanayi. Ankara, 1985.
63. Gürgüç C.A.: Jinekolojik Endokrinoloji, Kartal Matbaası, Ankara, 1982.
64. Tyler J.L., Gorski R.A.: Temporal Limits for Copulation-induced ovulation in the penhobarbital-Blocked Proestrus Rat.
65. Jacobson V.C.: The Autotransplantation of Endometrial tissue in the rabbit. Arch. Surg. 5:281, 1922.
66. Levander G., Normann P.: The pathogenesis of Endometriosis. An Experimental Study. Acta Obstet Gynecol Scand. 34:366, 1955.
67. Te Linde R.W., Scott R.B.: Experimental endometriosis Am. J. Obst. Gynecol. 60: 1147-1173, 1950.
68. Schenken R.S., Asch R.H.: Surgical induction of endometriosis in the rabbit: Effects on fertility and concentrations of peritoneal fluid prostaglandins Fertil Steril 34:581, 1980.
69. Rivier C., Rivier J., Vale W.: Chronic Effects of (D-Trp⁶-Pro⁹-NEt) Luteinizing Hormone-Releasing Factor on Reproductive Processus in the Female Rat. Endocrinology 103:2299, 1978.

70. Sandow J., Petri W.: Intranasal administration of peptides biological activity and therapeutic efficacy. In: Transnasal Systemic Medications Edit. Chien Y.W., Elsevier Science Publ. Amsterdam, 1985, p.183-199.
71. Hsueh A.J.W., Wang C., Erickson G.F.: Direct Inhibitory Effect of Gonadotropin Releasing Hormone upon Follicle-Stimulating Hormone Induction of luteinizing Hormone Receptor and Aromatase Activity in Rat Granulosa cells. *Endocrinology* 106:1697, 1980.
72. Johnson E.S., Gendrich R.L.: Delay of Puberty and inhibition of reproductive processes in the rat by a gonadotropin releasing hormone agonist analog. *Fertil Steril.* 27:853, 1976.
73. Kledzik G.S., Cuson L., Anclair C.: Inhibition of ovarian luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone receptor levels with an LH-releasing hormone agonist during the estrous cycle in the rat. *Fertil Steril.* 30:348, 1978.
74. Hahn D.W., Carraher R.P., Foldes R.C., et al.: Development of an animal model for quantitatively evaluating effects of drugs on endometriosis. *Fertil Steril* 44:410, 1985.
75. Werlin L.B., Hodgen G.D.: Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist Suppresses Ovulation, Menses, and Endometriosis in Monkeys: An Individualized, Intermittent Regiment. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 56:844, 1983.
76. Mayar M.Q., Tarnausky G.K.: Ovarian Growth and uptake of Iodinate D-Leu⁶, des Gly NH₂-LHRH Ethylamide in HCG Treated Rats. *Exp. biolog and Med.* 161:216-219, 1979.
77. Özdamar K., Dinçer S.: Bilgisayarla İstatistik Değerlendirme ve Veri Analizi. Bilim Teknik Yayınevi , İstanbul, 1987.