



T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

KİSSPEPTİN VE ENDOMETRİYAL POLİP İLİŞKİSİ

Hazırlayan
Arş. Gör. Dr. Şeyma İlayda PALTACI

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Özlem KAYACIK GÜNDAY

2022-AFYONKARAHİSAR

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KİSSPEPTİN VE ENDOMETRİYAL POLİP İLİŞKİSİ

Arş. Gör. Dr. Şeyma İlayda PALTACI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Özlem KAYACIK GÜNDAY

**Bu çalışma; Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Birimi tarafından 21.TUS.002 kodlu proje ile
desteklenmiştir.**

2022-AFYONKARAHİSAR

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Araş. Gör. Dr. Şeyma İlayda PALTACI



KABUL VE ONAY
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Kisspeptin ve Endometriyal Polip İlişkisi
Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Şeyma İlayda Paltacı
Tez Kabul Tarihi : 22.06.2022
Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Özlem Kayacık Günday

İş bu çalışma jürimiz tarafından KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ:

Başkan
Prof. Dr. Mehmet YILMAZER

Üye
Doç. Dr. Cihan Kabukçu

Üye
Dr. Öğr. Üyesi Özlem KAYACIK GÜNDAY

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda öğrenimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyip cerrahi nosyon kazanmamda üzerimde büyük emeği olan değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince bana yardımcı olan, klinik ve cerrahi tecrübelerimin gelişmesinde büyük katkısı olan değerli tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Özlem KAYACIK GÜNDAY'a teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasımda emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan tüm cerrahi, dahili ve temel anabilim dalı hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Cerrahi eğitimim sırasında beraber hekimlik ve yol arkadaşlığı yaptığım asistan arkadaşlarım Berke Ebru İŞÇEVİREN IŞIK, Mariam CHKHİKVADZE, Ayşe YALÇINKAYA YILMAZ, Yasaman YAMRALI'ya, beraber üstesinden geldiğimiz her zorluk ve tadına vardığımız her an için teşekkürlerimi sunarım.

Bana abilik ve ablalık eden, yol gösteren, deneyim ve bilgilerini özveriyle paylaşan yan dal asistanı Dr. Cem Yağmur ÖZDEMİR, Dr. Nayif ÇİÇEKLİ, Dr. Filiz BİLİR, Dr. Nefize VATANSEVER'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca desteğini hep hissettiren, en stresli, yorgun ve kırgın zamanlarımda hep yanımda olan değerli dostum ve asistan arkadaşım Dr. Sudabe GARİBOVA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimine karar vermemde, başlamamda, devam etmemde ve bilgiye ulaşmak için attığım her adımda desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Mustafa PALTACI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında aramıza katılan ve hayata bakışımı, insanlığıma değiştiren; en zor zamanlarda bile mutluluk sebebim, can kızım Tuğser Ayla PALTACI'ya teşekkürlerimi sunarım.

‘İnsanlık çalışmaktır.’ diyerek beni daima okumaya, çalışmaya özendiren ve yönlendiren canım babam Nusrettin YILMAZ’a; bazen desteğimle, bazen bana rağmen beni yetiştiren ve herşeyimi borçlu olduğum canım annem Günay YILMAZ’a; doğduğu günden beri hepimize farklı deneyimler yaşatan, ablalık hissini tatmamı sağlayan kardeşim Kutluhan YILMAZ’a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugün burada olabilmemde, bu araştırmayı yapabilmemde ilmek ilmek katkıları olan, haklarını asla ödeyemeyeceğim, beni sevgi ile büyüten merhum anneannem Solmaz KOÇER ve merhum babaannem Evriye YILMAZ’a şükranlarımı ve rahmet dileklerimi sunarım.

Şeyma İlayda PALTACI
Afyonkarahisar, Haziran 2022

KISSPEPTİN VE ENDOMETRİYAL POLİP İLİŞKİSİ

Araştırma Görevlisi Dr. Şeyma İlayda Paltacı

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Haziran 2022

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özlem Kayacık Günday

ÖZET

Amaç: Jinekolojik hastalarda anormal uterin kanamaya en sık neden olan patolojilerden biri endometriyal poliplerdir. Kisspeptinler ise üreme fizyolojisinin düzenlenmesi için gerekli olan bir hipotalamik nöropeptid ailesidir. Bu araştırma ile endometriyal polip patogenezinde kisspeptinin rolünü ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız prospektif bir çalışma olarak tasarlanmış olup Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na anormal uterin kanama, infertilite, subfertilite, dismenore şikayetleri veya kontrol amacı ile başvuran 50 hastayı içermektedir. Hastalar endometriyal biyopsi sonuçlarına göre iki gruba ayrılmıştır. I. grup histopatolojik tanısı endometriyal polip gelen hastaları, II. grup ise normal gelen hastaları içermektedir. Hastaların periferik venöz kan örnekleri ve endometriyal dokuları kisspeptin gen (KISS1) ekspresyonu açısından; endometriyal dokuları kisspeptinin immunohistokimyasal boyanması açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: Endometriyal polip ve kontrol grubunun kan ve endometriyal dokularında KISS1 gen ekspresyonu açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,399$ ve $p=0,387$). Endometriyal polip hastalarıyla karşılaştırıldığında, kontrol grubunun doku kisspeptin boyanma derecesi daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Endometriyal polip ile kan ve dokudaki kisspeptin gen ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak endometriyal dokuda kisspeptin protein düzeyinin azalması, polip tanısı koymada belirteç olarak kullanmaya uygun olabilir. Kisspeptin ile ilgili çalışmalarda kisspeptin gen ekspresyonu; kisspeptin protein düzeyi ve reseptörüyle beraber değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal Polip, Histeroskopi, Kisspeptin.

ABSTRACT

Introduction: Endometrial polyps are one of the most common pathologies that cause abnormal uterine bleeding in gynecological patients. Kisspeptins are a family of hypothalamic neuropeptides required for the regulation of reproductive physiology. In this study our goal is to reveal the role of kisspeptin in the pathogenesis of endometrial polyps.

Methods: Our research was designed as a prospective study, including 50 women who applied to Afyonkarahisar Health Sciences University Medical Faculty Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology with complaints of abnormal uterine bleeding, infertility, subfertility, dysmenorrhea or for routine check-up. The patients were divided into two groups according to the endometrial biopsy results. One, histopathologically diagnosed patients with endometrial polyps and the other group with normal histopathological results. Peripheral venous blood samples and endometrial tissues of the patients were evaluated for kisspeptin (KISS1) gene expression; endometrial tissues were evaluated for immunohistochemical staining of kisspeptin.

Results: There was no significant difference in terms of KISS 1 gene expression in the blood and endometrial tissues of endometrial polyp and control groups ($p=0,399$ and $p=0,387$). Compared to the patients with endometrial polyp, the tissue kisspeptin staining of the control group was higher and this difference was statistically significant ($p<0,001$).

Conclusion: There was no significant correlation found between endometrial polyp and kisspeptin gene expression in blood and tissue. However, the decrease in kisspeptin protein level in endometrial tissue may be suitable for use as a marker in the diagnosis of polyps. While doing research on kisspeptin, kisspeptin gene expression should be evaluated together with the kisspeptin protein level and receptor.

Keywords: Endometrial Polyp, Hysteroscopy, Kisspeptin.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Uterus Anatomi ve Histolojisi.....	2
2.2. Endometriyal Polip	2
2.2.1. Tanım.....	2
2.2.2. Histopatoloji	2
2.2.3. Patogenez.....	3
2.2.4. Epidemiyoloji	3
2.2.5. Risk Faktörleri	3
2.2.6. Semptom ve Bulgular	4
2.2.7. Tanı Yöntemleri.....	4
2.2.8. Tedavi Yöntemleri.....	7
2.2.9. Prognoz.....	8
2.3. Histeroskopi	9
2.3.1. Histeroskopinin Tarihçesi.....	9
2.3.2. Histeroskopik Aletler.....	11
2.3.3. Uygulama Tekniği	16
2.3.4. Endikasyonlar	16
2.3.5. Kontrendikasyonlar	17
2.3.6. Komplikasyonlar	18
2.4. Kisspeptin.....	21
2.4.1. Tanımı.....	21
2.4.2. Fizyolojik Rolü	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Etik Onay	27
3.2. Çalışmanın Amacı.....	27

3.3. Çalışma Tasarımı	27
3.4. Kriterler	27
3.4.1. Dahil Etme Kriterleri	27
3.4.2. Dışlama Kriterleri	28
3.5. Klinik Değerlendirme	28
3.6. Kan ve Doku Örnekleri	30
3.6.1. Kandan RNA İzolasyonu	30
3.6.2. Parafin Bloklardan RNA İzolasyonu	31
3.6.3. RNAdan cDNA Elde Edilmesi	33
3.6.4. Realtime PCR	35
3.6.5. Histopatolojik Analizler İçin Dokuların Hazırlanması	37
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKÇA	50
EKLER	

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AEC : 3-amino-9-ethylcarbazole

AUK : Anormal uterin kanama

AVPV : Anteroventral periventriküler nükleus

BCL-2 : B hücreli lenfoma-2

Ca : Kalsiyum

CO₂ : Karbondioksit

D&C : Dilatasyon ve küretaj

DNA : Deoksiribonükleik asit

EDTA : Etilendiamin tetraasetik asit

EIN : Endometrial intraepitelyal neoplazi

EP : Endometrial Polip

FSH : Folikül stimulan hormon

GIS : Gel infusion sonography

GNRH : Gonadotropin releasing hormon

GPR54 : G-protein reseptör 54

HHG : Hipotalamohipofizer gonadal

HMG : High mobility group

HSG : Histerosalpingografi

HS : Histeroskopi

KNDy : Kisspeptin/nörokinin B/dinorfin A

Laser : Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation

LH : Luteinizan hormon

LMA : Laringeal mask airway

MMP : Matris metalloproteinaz

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

n : sayı

NdYAG : Neodymium-doped yttrium aluminum garnet

NPV : Negatif prediktif değ r

p : Olasılık, istatistiksel anlamlılık

POA : Preoptik alan

PCR : Polymerase chain reaction

PKOS : Polikistik over sendromu

PMK : Postmenopozal kanama

PRL : Prolaktin

PP : Puberte prekoks

PPV : Pozitif prediktif değ r

R  A : Rahim içi araç

RNA : Ribonükleik asit

S  S : Salin infüzyon sonografi

SSS: Santral sinir sistemi

TGF beta : Transforming growth factor beta

TvUS : Transvajinal ultrasonografi

VEGF : Vasculer endotelial growth factor

VK   : Vücut kitle indeksi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Tampon RL T-Betamercaproethanol-Kan Karışımı Oran Tablosu	30
Tablo 2. Genomik DNA Eliminasyon Karışımı	34
Tablo 3. Ters Transkripsiyon Karışımı	34
Tablo 4. PCR Bileşen Karışımı	36
Tablo 5. Rotor-Gene Cihazı Döngü Şartları.....	36
Tablo 6. Hastaların Demografik Verileri.....	39
Tablo 7. Olgulara Yapılan Tanısal İşlemler	39
Tablo 8. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması	40
Tablo 9. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Kisspeptin Düzeylerinin Karşılaştırılması	40
Tablo 10. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Dokudaki Kisspeptin Ekspresyon Varlığı.....	41
Tablo 11. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Kandaki Kisspeptin Ekspresyon Varlığı.....	41
Tablo 12. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Histolojik Boyanma Dereceleri	41
Tablo 13. Yaş ile KISS1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi	42
Tablo 14. Doku ve Kan KISS1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi	43
Tablo 15. Histolojik Boyanma ile KISS1 Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizi ..	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Endometriyal Polip Hastasında Doku Kisspeptin İmmunohistokimyasal Boyama Görüntüsü	42
Şekil 2. Kontrol Hastasında Doku Kisspeptin İmmunohistokimyasal Boyama Görüntüsü.....	42
Şekil 3. Doku Kisspeptin ROC Eğrisi	43
Şekil 4. Kan Kisspeptin ROC Eğrisi.....	44



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyal polipler (EP) tek ya da multipl, saplı ya da sapsız olabilen, boyutları birkaç milimetreden santimetreye kadar değişebilen, intrauterin kavitedeki endometriyal dokudan büyüyen yapılardır (1). Prevalansının çalışılan popülasyona göre %7.8 ile %34.9 arasında değiştiği bilinmektedir (2). EP'lerin çoğu asemptomatiktir, bir kısmı ise anormal uterin kanama (AUK), menopoz sonrası kanama, dismenore gibi semptomlara ve subfertilite, infertilite gibi durumlara neden olabilir (3–5).

Endometriyal poliplerin etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, endometriyal polipler, endometriyal hiperplazi ile ilişkilidir; bu nedenle karşılanmamış östrojen bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (6). Poliplerin gelişimi ile ilişkili diğer mekanizmalar arasında artan endometriyal aromataz aktivitesi, TGF-beta, VEGF, BCL-2 ve genetik faktörler yer alır (7–10).

Kisspeptinler, kromozom 1 üzerinde yer alan metastaz baskılayıcı gen KISS1 tarafından kodlanan, 145 amino asitlik bir öncünün proteolizi ile üretilen peptitlerdir. Günümüzde, KISS1 geninin kodladığı ve C terminallerinde ortak RF-amid (Arg-Phe-NH₂) dizileri taşıyan 54, 14, 13 ve 10 aminoasitlik bir dizi proteinin, GP54 reseptörüne (GPR54) bağlanarak agonist etki gösterdiği bilinmektedir. İnsanlarda, GPR54'ün özellikle plasenta, hipofiz, pankreas ve medulla spinaliste yüksek oranlarda eksprese edildiği görülmüş ve bu nedenle endokrin fonksiyonları olabileceği düşünülmüştür (11). Kisspeptin ekspresyonunun desidualizasyon döneminde artmasının gösterilmesiyle, endometriyal fizyoloji üzerine etkileri olduğu da kanıtlanmıştır (12,13).

Bu tez çalışmasında; endometriyal polip ve sağlıklı endometriyum dokusunda kisspeptin için immünohistokimyasal boyanma durumu ve aynı gruplardan alınan endometriyal doku ve periferik venöz kan örneklerinde kisspeptin gen ekspresyonuna bakılarak endometriyal poliplerin kisspeptin üzerine etkisinin olup olmadığının ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Anatomi ve Histolojisi

Uterus, anatomik olarak pelvik boşlukta, önde mesane, arkada rektum ile komşuluğu bulunan ve çoğunluğunu kas dokusunun oluşturduğu bir organdır (14).

Uterus boyutu yaş ve hormonal duruma göre değişkenlik gösterir. Erişkin nulliparlarda uterus 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında olup 30-40 gram ağırlığındadır (15). Anatomik olarak; fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölüme ayrılır (16). Korpus uteri ise histolojik bakımdan üç tabakaya ayrılır. Bunlar sırayla içten dışa doğru; endometriyum, myometriyum ve perimetriyum olarak adlandırılır.

Endometriyumun üst 2/3'ü fonksiyonel tabaka, alt 1/3'ü ise bazal tabakadır (14,15). Proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun gerçekleştiği bölüm fonksiyonel tabaka olarak adlandırılır. Menstrüasyon sonrası kaybolan fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlayan ise bazal tabakadır. Menopoz dönemine kadar bu döngüsel değişiklik devam eder. Menopoz sonrasında fonksiyonel tabaka kaybolur ve sadece ince bazal tabaka sebat eder (17).

2.2. Endometriyal Polip

2.2.1. Tanım

Endometriyal polip, endometriyum yüzeyinden uterus boşluğuna doğru uzanan, endometriyal bezlerin ve stromanın lokalize ekzofitik aşırı büyümesidir. Polipler sayı, doku ve boyut olarak değişkendir. Polip boyutu milimetreden, tüm uterus boşluğunu doldurabilecek birkaç santimetreye kadar ulaşabilir. Polipler çoğunlukla iyi huyludur ancak ayırıcı tanıları endometriyal hiperplazi, miyom, sarkom ve karsinom gibi diğer intrauterin patolojileri içerir (18,19).

2.2.2. Histopatoloji

Endometriyal poliplerin yüzeyi epitelle döşelidir ve nodüler oluşum gösterir. Hiperplastik endometriyal gland ve stromanın bir ana damar etrafında lokalize büyümesi sonucu oluşur (20). Benign, premalign veya malign yapılar, enfeksiyon ve ülserasyon alanları poliplere eşlik edebilir (21). Polipler tek veya çok sayıda, farklı büyüklüklerde olabilir. Uterin kavite içinde değişik yerlerde (İntrauterin duvarlar, fundus veya tubal ostiumlar) gelişebilir, saplı (pedinküllü) veya sapsız (sesil)

olabilirler (1). Morfolojik olarak atrofik, hiperplastik veya karsinomatöz deęişim gösterebilirler (21).

2.2.3. Patogenez

Endometriyal polip gelişiminde bazı moleküler mekanizmaların rol oynadığı öne sürülmüştür. Bunlar; endometriyal aromatazin aşırı ekspresyonu, gen mutasyonları ve monoklonal endometriyal hiperplazidir. Endometriyal polipler östrojen ve progesteron reseptörü eksprese eder (22). Endometriyal polip üzerinde progesteron etkisi, normal endometriyal dokuda olduğu gibi antiproliferatif özelliktedir. Bu etki tamoksifen tedavisi verilen polipli kadınlarda gösterilmiştir (23). Androjenler de progesteron gibi etki ederek normal endometriyumda ve polipoid dokuda atrofiye neden olur (24). Ayrıca endometriyal polipler spesifik sitogenetik farklılaşmalar da içerir. Transkripsiyon faktörlerinden olan yüksek mobilite grubunun (HMG) yeniden düzenlenmesinin de patogenezde rol oynadığı düşünülmektedir (8,25–30). Bundan başka, BCL-2 ekspresyonunda lokalize bir artışa bağlı olarak apoptozun azalması veya kesilmesi, endometriyal polip patogenezinde rol oynamaktadır. Yüksek BCL-2 ekspresyonu, polip dokusunun geç salgı fazında normal siklik apoptoza uğramamasına ve hücre çoğalmasına sebep olur (31).

Bir başka çalışmada, endometriyal polip oluşumu inflamasyonla alakalı bulunmuştur (32). Bu çalışmalar sonucunda endometriyal polip etyopatogenezi hala tam olarak netlik kazanmamıştır (33).

2.2.4. Epidemiyoloji

Endometriyal polipler tüm yaşı gruplarında görülebilir ancak 40 ila 49 yaşları arasında sıklığı artmaktadır. Anormal uterin kanama öyküsü olan üreme çağındaki kadınlarda endometriyal polip prevalansı %20 ila %40 arasındadır (34). Reprodüktif çağda artan yaşla birlikte endometriyal polip prevalansı da artmaktadır ancak postmenopozal döneme gelindiğinde, premenopozal döneme kıyasla endometriyal polip insidansı azalmaktadır (%12'ye karşı %6) (21). Endometriyal polipler adölesanlarda nadiren görülür (35). Otopsi sırasında kadınların yaklaşık yüzde 10'unda endometriyal polip bulunmuştur (36).

2.2.5. Risk Faktörleri

Endometriyal polip gelişimindeki risk faktörleri; yaşı, obezite, hipertansiyon ve tamoksifen kullanımıdır (37,38). Tamoksifen kullanan postmenopozal kadınların % 2-

36'sında endometriyal polip olduğu, bunların 2 cm'den büyük ve multipl olma eğiliminde olduğu kanıtlanmıştır (25,37,39–41). Postmenopozal hormon tedavisinin endometriyal poliplerle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (27,42). Yaş artışı da endometriyal polip için risk faktörüdür. Salim ve ark.'larının (21) yaptığı bir çalışmada artan yaş ile beraber endometriyal polip riskinin arttığı gösterilmiştir. Önalın ve ark.'larının (38) yaptığı bir çalışmada ise vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m² olan kadınlarda polip insidansı %52 iken, diğer kadınlarda %15 olarak bulunmuştur. Ayrıca Bueloni-Dias ve ark.'larının (43) yaptığı bir çalışmada metabolik sendromlu kadınlarda polip sıklığı artmış olarak gözlenmiştir.

2.2.6. Semptom ve Bulgular

En sık görülen semptom vajinal kanamadır. Reslová ve ark.'larının (44) 245 olgu ile yaptığı bir çalışmada endometriyal polibi olan kadınların en az %70'inde anormal uterin kanama tespit edilmiştir. Vajinal kanama miktarı genellikle azdır. Endometriyal polipler başka bir endikasyon için yapılan pelvik görüntüleme, servikal sitoloji, endometriyal biyopsi sonuçlarında veya fizik muayenede görsel olarak teşhis edilebilir (45). Bu, bize poliplerin asemptomatik de olabileceğini göstermektedir. Diğer taraftan endometriyal polip ve infertilite dolaylı olarak bağlantılı bulunmuştur. Shokeir ve ark.'larının (46) yaptıkları bir çalışma, infertil hastalarda endometriyal polip eksizyonu yapılmasıyla daha fazla gebelik oranı ve daha az erken gebelik kaybı olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni olarak, normal endometriyal dokuya kıyasla endometriyal polipte artmış metalloproteinaz ve sitokin sentezi olması gösterilmiştir (47). Ayrıca Yanaihara ve ark.'ları (5) yaptıkları bir çalışmada, tubal ostiumlara yakın yerleşmiş endometriyal poliplerin sperm göçüne engel olarak infertiliteye yol açabildiğini kanıtlamıştır.

2.2.7. Tanı Yöntemleri

2.2.7.1. Öykü

Tıbbi öykü, semptomlar ve endometriyal poliple ilişkili risk faktörleri hakkında soruları içermelidir.

2.2.7.2. Fizik Muayene

Serviksten prolabe olmuş polip yokluğunda, endometriyal polip ile ilişkili fizik muayene bulgusu olmayacaktır. Prolabe polip, spekulum muayenesi sırasında tipik olarak dış servikal os'tan çıkıntı yapan dairesel, kırılabilir, saplı lezyon olarak görülür.

Dış servikal ostan prolabe olmuş bir polipoid lezyon, genelde servikal poliptir ancak endometriyal polip veya leyomiyom da olabilir. Genel olarak servikal polipte, endoservikal kanaldan kaynaklanan bir sap görülür veya palpe edilir. Endometriyal polip sapı ise uterin kaviteden köken alır. Prolabe leyomiyomlar tipik olarak sıkı bir kıvamda olur, oysa polipler yumuşak ve kırılıgandır.

2.2.7.3. Pelvik Görüntüleme

Transvajinal ultrason, sonohisterografi (Salin infüzyon sonogramı), histerosalpingografi, histeroskopi ve manyetik rezonans görüntülemeyi içerir.

Ultrasonografi:

Transvajinal ultrason (TvUS), AUK'li hastaların değerlendirilmesinde ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem uterus ve adneksleri karakterize etmede oldukça etkilidir. Avantajları; noninvaziv, diğer yöntemlerden ucuz ve kolay uygulanabilir olmasıdır. Transvajinal ultrasonografi uterin kavite ve endometriyumun değerlendirilmesinde transabdominal ultrasona kıyasla vakaların %70'inde daha fazla bilgi verir.

TvUS'de endometriyal polip tipik olarak uterin kavitede ince hiperekoik bir halo ile çevrili, konturları düzenli, hiperekojen lezyon şeklinde görülür. Polip içinde kistik boşluklar görülebilir ancak prognostik değeri yoktur. Bu ultrasonografik bulgular miyom vb. patolojilerde de olabileceğinden ötürü nonspesifiktir. TvUS menstrasyon döngüsünün proliferatif fazında daha güvenilir sonuçlar verir, böylece polibin endometriyal kalınlaşmadan ayırt edilmesi kolaylaşacaktır. Postmenopozal dönemde belli aralıklarla TvUS yapılması, polipoidal endometriyumun gerçek bir polipten ayırt edilmesine yardımcı olabilir (48).

Endometriyal polip tanısı koymada TvUS'nin duyarlılığı %19-96, özgüllüğü %53-100, pozitif prediktif değeri (PPV) %75-100 ve negatif prediktif değeri (NPV) %87-97'dir (49-54). Doppler kullanımıyla TvUS'nin tanısal gücü artar. Color flow dopplerde tipik olarak polibi besleyen tek damar görülür. 2003 yılında, 3099 hastayı içeren bir çalışmada, TvUS'de pedikül arter görülmesinin endometriyal polip tanısında duyarlılığı %76, özgüllüğü %95, pozitif prediktif değeri %81, negatif prediktif değeri %93 olarak bulunmuştur. Polip zemininde gelişen malignite ve endometriyal hiperplazi durumları ise doppler tarafından ayırt edilemez. Bu nedenle malignite şüphesi durumunda patolojik değerlendirme şarttır (55).

Salin infüzyon sonografisi (SİS):

Sonohisterografi veya histerosonografi olarak da bilinir. Uterin kavitenin, transservikal yolla steril sıvı ile genişletilerek ultrasonografi eşliğinde değerlendirildiği minimal invaziv bir yöntemdir. Saline alternatif olarak uterin kaviteye jel damlatılarak aynı işlem yapılabilir ki bu da jel infüzyon sonografisi (Gis) olarak adlandırılmıştır ancak henüz güvenliği açısından yeterli literatür çalışması yoktur (56). Sonohisterografide polipler düzgün sınırlı ekojenik kitle olarak görünür. Endometriyal poliplerin boyutu hakkında da bilgi verir ve polip tanısında yüksek doğruluğa sahiptir. TvUS ile görülemeyen küçük çaplı poliplere tanı koymada yardımcı olabilir. Analjezi gerektirmez ve genellikle iyi tolere edilen bir işlemdir (57,58). Endometriyal hastalıkların tanısında; histeroskopi altında biyopsi ile karşılaştırıldığında, SİS'in duyarlılığı %58 ila %100, özgüllüğü %35 ila %100, PPV'si %70 ila %100 ve NPV'si %83 ila %100 arasında bulunmuştur (48,51,52,54,59). SİS'in avantajı hem uterin kaviteyi hem de tuba uterinallerin açıklığını değerlendirmesidir ki bu da infertil hastalarda önem arz etmektedir. Dezavantajları ise; sıvı sızıntısı, ağrı hissi yaratması ve TvUS'ye göre işlemin daha uzun sürmesidir (60–62)

Histerosalpingografi (HSG):

Su veya yağ bazlı kontrast madde içeren sıvıları servikal yoldan uterin kaviteye vererek X ışını yardımıyla uterus ve adneksiyal yapıları değerlendirme işlemidir. Floroskopi altında eş zamanlı muayene şeklinde gerçekleştirilir (63). Uterin kavite içine kontrast madde vermek amacıyla çeşitli kanüller ve araçlar kullanılmaktadır. Bunlardan en sık kullanılanı Rubin kanülüdür. HSG ile uterus dolma defekti, dolma fazlalığı, intrauterin sineşi, bazı uterin anomaliler ve tubalardan kontrast maddenin peritona geçişi değerlendirilebilir (64). Endometriyal polipler tipik olarak iyi tanımlanmış dolum kusuru olarak görünür ve erken dolum aşamasında en iyi şekilde seçilir (65). Kontrast uterin boşluğu tamamen genişlettiğinde küçük polipler görünmeyebilir. Ek olarak, polipler HSG'de leyomiyomlardan ayırt edilemeyebilir ve sonohisterografi veya histeroskopi işlemleri gerekebilir (66).

Manyetik rezonans görüntüleme:

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kadın pelvisinin incelenmesi için önemli bir tanı yöntemi ve endometriyal anormalliklerin değerlendirilmesi için yararlı bir modalitedir (67). Ancak, MRG'nin endometriyal polipleri saptama duyarlılığına ilişkin literatür yeterli değildir (68–71). Endometriyal poliplerin tanısallık özellikleri

objektif ve basit görünse de bazı poliplerin MRG'de saptanması zordur. Polipleri submukozal fibroidlerden ayırt etmek güç olabilir ve bu da yanlış tanıya götürebilir.

Tüm bu nedenlerle MRG, endometriyal polipler için hassas bir tanı testi gibi görünmemektedir (72).

2.2.7.4. Endometriyal Örneklem

Endometriyum örnekleme amacıyla kullanılan klasik yöntemler; dilatasyon ve küretaj (D&C) ve pipelle endometriyal biyopsidir. Ancak Stovall ve ark.'larının (73) yaptığı bir çalışmada, anormal uterin kanaması olan endometriyal polip olgularında, bu iki yöntemin endometriyal polip tanısı koymada başarısızlık oranlarının %40-90 olduğu bulunmuştur. Bu işlemler polipte fragmantasyona sebep olduğu için histolojik tanıyı da güçleştirmektedir. Öte taraftan endometriyal karsinomun fokal izlendiği (Endometriyal polip vb.) durumlarda malignite tanısı atlanabilir (74). Bu nedenle, endometriyal polip ön tanısı alan hastalarda tek başına bu yöntemlerin kullanılması doğru bir yaklaşım olarak görünmemektedir (73–77).

2.2.7.5. Histeroskopi

Histeroskopi, servikal kanaldan uterin kaviteye girilerek, tanı ve tedavi amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Servikal kanal, uterin kavite ve tubal ostiumların doğrudan görüntülenmesini sağlayarak biyopsiye imkân verir. İnvaziv ancak komplikasyon oranları deneyimli cerrahlar yaptığı takdirde düşük olan bir işlemdir. Endometriyal polip tanısında histeroskopi rehberliğinde biyopsi altın standart yöntemdir (78).

2.2.8. Tedavi Yöntemleri

Endometriyal poliplerin tedavisi semptomlara, malignite riskine ve doğurganlık sorunlarına bağlı olarak değişir. Tedaviler; konservatif cerrahi, radikal cerrahi ve cerrahi olmayan konservatif tedavi olarak sınıflandırılabilir.

Küçük asemptomatik polipler gerileyebildiğinden, konservatif tedavi tercih edilebilir (4). Polip boyutunun artışı ve malignite arasındaki ilişki ise netlik kazanmamıştır. Sistemik bir derlemede, polip boyutu ile malignite riski arasında ilişki olup olmadığına dair veriler tutarsız çıkmıştır (18). Bazı kohort çalışmaları ise; en büyük çapı 1,3 cm'den veya 1,5 cm'den büyük olan poliplerin premalign/malign olma riskinin arttığını göstermiştir (77,79,80).

Premenopozal hastalar semptomlara ve malignite risk faktörlerine göre tedavi edilir. Semptomatik poliplerin malign olma olasılığı daha yüksek olduğundan, polipektomi hem semptomların tedavisi hem de varsa malignitenin saptanması için yapılır.

Menopoz sonrası hastalarda, semptomlardan bağımsız olarak tüm endometriyal poliplerin çıkarılması önerilmektedir. Zira 17 gözlemsel çalışmayı (10.000'den fazla hasta) içeren sistematik bir derleme yapılmış; malign veya hiperplastik olan poliplerin insidansı, postmenopozal hastalarda %5,4, premenopozal hastalarda ise %1,7 (Rölatif risk 3,86) olarak bulunmuştur (18).

Çok sayıda veya prolabe olan poliplerin çıkarılması tavsiye edilmektedir (77).

İnfertilitesi olan hastalarda polip saptandığında eksize edilmesi genel bir uygulamadır ancak polip çıkarılmasının doğurganlık üzerindeki etkisine ilişkin veriler günümüzde yeterli değildir. Sınırlı verilere dayanan, randomize sistematik bir çalışmada 204 hasta incelenmiş ve infertil hastalarda polipektominin faydalı olduğu sonucuna varılmıştır (4,81,82).

Polip eksizyonu için endikasyon olmayan hastalarda ise konservatif tedavi yapılır. Tedavide ilaç kullanımı henüz araştırma protokolleriyle sınırlıdır (42,83–85). GNRH agonistleri kısa süreli semptomatik rahatlama sağlamaktadır ancak tedavinin kesilmesiyle semptomların tekrarlama riski yüksektir. Histeroskopik polip rezeksiyonu öncesinde yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Ancak maliyet ve yan etkiler bakımından, bu ilaçları kullanmadan basit ekstirpatif tedavi seçeneği de düşünülerek karar verilmelidir (85).

Endometriyal poliplerin kesin tedavisi histerektomidir. Bu şekilde nüks ve malignite ihtimali ortadan kalkacaktır ancak invaziv doğası, cerrahi morbidite riski, maliyeti ve doğurganlığı sonlandırma etkisi nedeniyle histerektomi, hasta ile beraber dikkatlice düşünülüp tartışılması gereken bir konudur (86). Henüz, polip olgularında histerektomiye konservatif tedavilerle karşılaştıran sınıf I çalışma yoktur ve bu tür kanıtların yokluğunda en az invaziv tedavi tercih edilmelidir.

2.2.9. Prognoz

Histeroskopik polipektomi sonrasında intermenstrüel kanamada belirgin düzelme olduğu kanıtlanmıştır (87). Histeroskopik polipektomi, az sayıda polibi olan hastalarda düşük nüks oranlarıyla etkili bir tedavidir (6,87). Histopatolojik olarak doğrulanmış poliplerde ise nüks oranı %2,5-3,7'dir (88). Histeroskopik polipektomi

tedavisine, endometriyal ablasyon veya levonorgestrelli rahim içi araç yerleştirilmesi eklendiğinde nüks oranının azaldığı bildirilmiştir (89). Ancak bu önerileri destekleyen veriler sınırlıdır ve günümüzde rutin tedaviye geçmemiştir (88).

2.3. Histeroskopi

Histeroskopi; servikal kanal, uterin kavite ve tubal ostiumların direkt görüntülenmesini sağlayan ve mekanik, elektrocerrahi ve lazer gibi yöntemlerle tanı ve tedavinin birlikte sağlanabildiği bir sistemdir.

2.3.1. Histeroskopinin Tarihçesi

“Histeroskopi” eski Yunancada görüntü anlamına gelen ”Skopeco” ve uterus anlamına gelen “Hystera” kelimelerinden köken almaktadır ve uterin kaviteyi direkt görüntülemeyi sağlayan bir yöntemdir. İnsan vücudunda, kavitelerin incelenmesine yönelik çalışmalar 18.yy.’de başlamış ve ilk olarak 1807 yılında Frankfurt am Main’de çalışan Philipp Bozzini uterus ve rektum içini ışıkla görüntüleyerek, bununla ilgili bulgularını yayınlamıştır (90). İlk başarılı endoskopik çalışma ise 1853 yılında Desormeaux tarafından hayata geçirilmiştir. Desormeaux bu işlem için basit bir tüp ve ışık kaynağı olarak mum kullanmıştır. Mumu tüpün bir ucundan tutarak üretra ve mesaneyi incelemiş ve bu işlemin uterus için de kullanılmasını önermiştir (91). Daha sonra 1869’da Pantaleoni tarafından postmenopozal kanaması olan bir kadında histeroskopi uygulanmış ve endometriyal polip saptanmıştır (92). Kullandığı histeroskopta basit bir tüp ve uterin kavitenin aydınlatılması için konkav aynalarla yansıtılan mum ışığından faydalanmıştır (93). O dönemlerde uterin kavitenin görüntülenmesinde en önemli problemlerden biri, aletin endometriyumla temas etmesiyle oluşan kanama olmuştur. Bu durum histeroskopinin gelişmesindeki gecikmenin en büyük sebebi sayılabilir.

1893 yılında Blondel birbiri içine geçen iki tüp kullanarak bir sistem geliştirmiştir. Dıştaki tüp sayesinde uterin duvarlar birbirinden ayrılmış, içte yer alan tüp ile de uterin kavite gözlenebilmiştir (64).

Modern sistoskopinin kurucularından biri olan Maximillian Nitze, 1877 yılında optik lensleri geliştirerek görüntüyü büyütmeyi başarmış ve ışık kaynağını endoskopta birlikte tüpün distal ucuna yerleştirmiştir (94).

1914 yılında Heineberg, lenslerin önünü kapatarak görüntüye engel olan kanın temizlenmesi için su fişkirtan bir sistem geliştirmiştir (95).

Dr. I. C. Rubin 1925 yılında, uterin kavite distansiyonu için insuflasyon ve illuminasyon aşamalarını hayata geçirmiştir (96). Rubin, CO₂ gazını sürekli uygun basınçta vererek uterin distansiyonu sağlamıştır. Mikulicz-Radecki 1927’de görüntü netliğine engel olan kanın temizlenmesini sağlayan bir yöntemle çalışmıştır (97). Bu cihaz, uterin kavitenin görüntüsünü iyileştirmiş ve gözlem altında doğrudan endometriyal biyopsi alınmasına fırsat vermiştir.

1934’te Carl Shroder, optik sistemi geliştirmiş ve görüş imkanı çok daha iyi olan bir cihaz oluşturmuştur. Bu da uterin kavitede geniş alanların gözlenmesi ve üç boyutlu görüntü oluşmasında önemli bir avantaj sağlamıştır (98).

1957’de Palmer, 10 mm yerine 5 mm çaplı histeroskop kullanmış, böylece servikal kanal dilatasyonu gerekmemiştir. Uterin kaviteyi distandü hale getirmek için standart su irrigasyon sistemi kullanılmasını önermiştir (99).

1962’de Silander uterin kavitenin direkt görüntülenmesi için endoskopa bir balon ekleyerek bunu serum fizyolojik ile şişirmiştir. Böylece görüntü netleşmiştir. Silander’in bu metodu sayesinde histeroskopun diagnostik yeteneği kanıtlamıştır (99).

1970’lerde H. J. Lindemann CO₂ gazı ile uterin kavitenin distansiyonunu sağlayan çalışmalar sunmuş, uterin kavite ve tüplerin sağlıklı izlenebilmesi için gaz basıncının 100-200 mmHg olmasını önermiştir (100). Günümüzde ise distansiyon medyumunu olarak %1,5 glisin, %3 sorbitol, serum fizyolojik (salin) gibi sıvılar histeroskopik uygulamalarda kullanılmaktadır.

1980’lerden sonra Bettocchi, diyagnostik ve operatif çalışmaları içeren ofis histeroskopiye pratik uygulamaya geçirmiştir. Kesin tanısal bir teknik olarak histeroskopi, patolojinin doğrudan görülmesi ve tamamıyla lokalize edilmesinin yanında, biyopsi veya eksizyonun doğru bir şekilde yapılmasını sağlar. Histeroskopi düşük riskli bir işlemdir ve uterin kaviteye girişte doğal vücut açıklıklarından biri olan endoservikal kanal kullanılmaktadır. Günümüz teknolojisinde intrauterin adezyon ve septumun tedavisinde histeroskopi altın standart yöntemdir. Anormal uterin kanama tedavisinde, histerektomiye alternatif olarak histeroskopik endometriyum rezeksiyonu veya ablasyonu kabul görmektedir. Uygun submüköz miyomlar operatif histeroskopi kullanılarak rezeke edilebilmekte; kornual ve interstisyel tubal tıkanıklıklar değerlendirilebilmektedir (101). Endometriyal poliplerin tanı ve tedavisinde de histeroskopi altın standart yöntemdir. Histeroskopinin endometriyal patolojilerde %90-97 duyarlılığı, %62-93 özgüllüğü olduğu, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir

(102). Sistematik bir derlemede ise 5000'den fazla hasta değerlendirilmiş, TvUS, SİS ve histeroskopi ile poliplerin teşhisi açısından benzer değerler bulunmuştur (Sırasıyla duyarlılık: %91, %95 ve %90; özgüllük: %90, %92 ve %93) (21).

2.3.2. Histeroskopik Aletler

Histeroskopinin temel parçaları histeroskop, monitör, ışık kaynağı ve uterin distansiyon sistemidir. Bunlara rezektoskop, elektrocerrahi üniteleri ve uterin kavite basıncını gösteren aletler eklenebilir.

2.3.2.1. Histeroskoplara

Bükülmeyen (Rijit) histeroskoplara: Yüksek çözünürlüklü, geniş açıya (30-180 derece) sahip histeroskoplardır. Teleskop 3-4 mm çapta olup 4-6 mm'lik metal kılıf ile kaplıdır ve genellikle öncesinde servikal dilatasyon gerekir. İnce histeroskoplarda serviksten karbondioksit kaçağı olabilir. Bu yüzden uterus distansiyonunda sıvı ortamlar tercih edilmelidir. İntrauterin basıncı sabit tutan aletler de sistemlere eklenebilir. Teleskobu saran metal kılıf içerisinde endoskopun gireceği kanal dışında, sıvı giriş-çıkış kanalları bulunur. Ayrıca makas, biyopsi forsepsi gibi cerrahi aletlerin geçtiği operasyon kanalları vardır (103). Işık yoğunluğunun düşük ve görüş açısının az olması nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Ancak açılı lens kullanıldığında lateral görüntü ve oryantasyon daha iyi olur (104).

Bükülebilir (Fleksibl) histeroskoplara: Genelde 3,3 mm çapında olup 120-160 derece kıvrılabilir. Rijit histeroskoplardan daha ince olduklarından servikal dilatasyon gerekmez ve bu sayede hastanın ağrısı daha az olacağından sedasyon ve analjezi ihtiyacı doğmaz. Manevra özelliği olmasıyla intrakaviter lezyonların arkasını görebilme ve direkt biyopsi alma imkanı sağlar. Ancak rijit histeroskoplara göre maliyetleri daha fazladır (33,105,106).

2.3.2.2. Distansiyon Ortamları

Uterin kaviteyi oluşturan duvarlar doğal pozisyonda iken birbirine bitişik durur. Kaviteyi histeroskopa görüntüleyebilmek için içeride boş bir alan oluşturmak gerekir. Bu alan, uterin kaviteyi doldurarak uterin duvarları birbirinden ayıran distansiyon ortamları sayesinde yaratılır. Başarılı bir histeroskopinin şartlarından biri, uterin kavitenin yeterli şekilde genişletilerek iyi bir görüntü kalitesi oluşturmaktır (107). Bu amaçla sıvı ve gaz distansiyon ortamları kullanılabilir. Bunların da bazı avantaj ve dezavantajları vardır.

Kullanılan ortamın basıncı uterin kaviteyi yeteri kadar genişletmeli, kanamayı engellemeli ve kullanılan madde olabildiğince az intravaze olmalıdır. Bu şartları sağlamak için histeromat adı verilen, basınç ve absorpsiyonu kontrollü olarak sağlayan sistemler tasarlanmıştır (101). Distansiyon sıvısının kavite içine verilmesi; yerçekimi etkisiyle (Sıvının en az 1 metre yükseltilmesi) veya basınçlı torbalarla sağlanabilir. Distansiyon için gerekli ve yeterli basınç ortalama 45-80 mmHg kadardır (108). Çoğu kadının ortalama arteriyel basıncı yaklaşık 100 mmHg olduğundan, daha yüksek basınçlar, medyumun hastanın dolaşımına girmesine yol açacaktır. Bu nedenle 100 mmHg'den yüksek basınç kullanılması önerilmemektedir (104). Özellikle uzun süren operasyonlarda, uterus içindeki basıncın sabit tutulmasına ve sıvı farkının en doğru şekilde hesaplanmasına imkan sağlaması nedeni, otomatik sistemler daha avantajlıdır. Bu teknolojinin olmadığı hallerde, ortam genişleticiyi kullanırken aşırı giriş basıncı uygulamamak veya serviksi bir miktar daha dilate etmek, intrauterin basıncın azaltılmasına yardımcı olur. Sıvı defisiti, histeroskopi esnasında 10 dakikada bir hesaplanarak kontrol edilmelidir (109).

Gaz ortamlar:

Karbondioksit: Kandaki çözünürlüğü yüksek olan bu gaz, uygun bir insuflatör ile kullanıldığında distansiyon için iyi bir seçenektir. Laparoskopik insuflatör, histeroskopide kullanmak için uygun değildir. Karbondioksit gazı distansiyon ortamı olarak kaliteli bir görüntü sağlar. Gaz kaçağı olabileceğinden kaviteye sürekli gaz akışı sağlanmalıdır. İşlem sırasında kan ve doku artıklarının görüşü engellemesi ise dezavantajdır. Enerji kaynaklarının kullanılması halinde kabarcık ve duman oluşarak görüntüyü bozabilir. Yüksek basınçta kullanıldığında asidoz gelişebilir. En önemli komplikasyonu venöz gaz embolisidir (110). Ofis histeroskopi için kullanılabilir ancak operatif histeroskopi için uygun değildir (101).

Sıvı ortamlar:

Histeroskopik işlem sırasında kavitede kan ve doku artıkları oluşarak görüntü kalitesini bozabilir. Sıvı ortam kullanılarak bu kan ve doku artıkları kolaylıkla uzaklaştırılır. Ancak sıvı aşırı miktarda kullanılırsa dolaşıma fazla geçiş olur ve komplikasyonlar oluşabilir. Sıvı ortamlar viskozitelerine göre ikiye ayrılır. Düşük viskoziteli sıvılar günümüzde daha çok kullanılmaktadır (33).

Hyskon: %10'luk dekstroze içinde % 32'lik dekstran 70 karışımı içeren, renksiz, steril, apirojen ve yüksek viskoziteli bir sıvıdır. Elektrolit içermediğinden iletken

değildir. Hyskon güvenilir bir ortam oluşturur ve aktif kanama sırasında bile görüşü bozmaz çünkü kan ile karışmaz. Kanama beklenen operasyonlarda kullanılması avantaj yaratır. İletken olmadığından elektrocerrahi sırasında rahatça kullanılabilir. Diyagnostik prosedürler için 100 ml altında hyskon genelde yeterlidir. Daha geniş çaplı operatif prosedürlerde ise 200-500 ml hyskon gereklidir.

Histeroskopide hyskon kullanımının dezavantajı, endoskopik tüplerde rezidü kalması ve kuruyup kanalları tıkayarak akıma engel olmasıdır. Bunu engellemek için histeroskopik parçalar operasyon sonrasında tazyikli sıcak su ile yıkayıp temizlenmelidir (101,111).

Dolaşımdan emildikçe intravasküler hacmi çok hızlı artırdığından akciğer ödemi oluşturabilir. Bu yüzden böbrek hastalığı olanlarda ve yaşlılarda kullanılmamalıdır (104). Hyskonun diğer yan etkileri kanama diyatezi ve idiosinkratik anafloktoid reaksiyon olarak özetlenebilir (112).

Serum fizyolojik ve ringer laktat: Histeroskopide güvenilir, kolay bulunan, düşük viskoziteli ve sık kullanılan medyumlardır. İletken olmaları nedeniyle monopolar elektrocerrahide kullanılamazlar ancak nd:yag lazer, KTP/532 lazer, makas ve bipolar elektrotlar ile kullanılabilirler. Distansiyonu devamlı hale getirmek amacıyla aralıksız ve yüksek akıma gereksinim vardır. Bu medyumlar kanla karışabildiğinden, operasyon sahasının temiz kalabilmesi için de aralıksız akım şarttır. Dolaşıma çok miktarda geçmesi akciğer ödemeine yol açabileceğinden, kullanımının 2 litre sıvı açığı ile sınırlandırılması uygundur (101,110,113,114).

%1,5'lik glisin: İlk olarak erkek hastalarda ürolojik işlemlerde kullanılmaya başlanan; daha sonra monopolar elektrocerrahi aletlere uyarlanmış, iletken olmayan, hipoozmolar bir aminoasit solüsyonudur. Yüksek basınçlı pompa yoluyla verildiğinde koagülasyon ve oksijenlenmede bozulmaya sebep olabilir. Kanla karışmaması ve görüntü kalitesinin iyi olması ise avantajlarıdır. Sıvı açığının 500 ml'yi geçtiği hallerde hiponatremi ve hipervolemiye bağlı semptomlara ve ciddi sonuçları olabilecek beyin ödemeine yol açabilir. Glisin karaciğerde metabolize olur. Plazma yarı ömrü 90 dakikadır (115). Yan etki olarak görme bozukluğu, nöbet, bulantı-kusma, ensefelopati, kas güçsüzlüğü gibi durumlar ortaya çıkabilir (101,109,110).

Sorbitol: %3'lük izotonik heksoz şeker solüsyonu olan sorbitol, elektrolit içermez. Monopolar elektrotlarla kullanmaya uygundur. Karaciğerde glikoz ve fruktoza metabolize olması nedeniyle diyabetik hastalarda dikkat edilmelidir.

Sorbitolün plazmadaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Diüreze ve yüksek hacimlerde kullanıldığında hemolize yol açabilir (115).

Mannitol: %5'lik mannitol, elektrolit içermeyen izotonik bir solüsyondur. Monopolar cerrahide kullanılabilir. Karaciğerde glikojene dönüştürülen mannitol böbrek yoluyla atılır. Yarı ömrü 120 dakikadır (115).

2.3.2.3. Enerji Sistemleri

Histeroskopide, elektrocerrahi jeneratör ve lazer olmak üzere 2 tip enerji sistemi kullanılmaktadır.

Elektrocerrahi jeneratörler:

Elektrocerrahi, biyolojik dokuları pıhtılaştırmak, kurutmak ve ısı yoluyla yok etmek için yüksek frekanslı elektrik akımının kullanılmasıdır (116). Kanamayı durdurmak gibi tıbbi amaçlara ulaşmak için ısıнын kullanılması derin bir geçmişe sahiptir ve buna atıfta bulunan en eski belgeler, hastalarda kanamayı kontrol etmek için sıcak demir kullanımını tanımlayan MÖ 980'de Albucasis'e kadar uzanır (117). 19. yüzyılda, Fransız doktor Arsened'Arsonval, 10 kHz'in üzerindeki frekansların, nöromüsküler stimülasyona neden olmaksızın biyolojik dokularda yalnızca ısı oluşumuna yol açtığını kanıtlamıştır. Daha sonra Oudin, biyolojik dokuları yok etmek için bu konseptte tasarlanmış bir cihazın başarılı kullanımını göstermiştir. 20. yüzyılda, önde gelen beyin cerrahı Harvey Cushing ve Harvard fizikçisi William Bovie'nin işbirliği ile; kesme, kurutma ve pıhtılaşma yapan modern elektrocerrahi ekipmanları geliştirilmiştir.

O zamandan beri, potansiyel komplikasyonları azaltmak için birçok teknoloji geliştirilmiş ve tasarımlar modifiye edilmiştir. Bu sayede elektrocerrahi yaygın olarak kullanılmaktadır (118).

Elektrocerrahide, iletilen akım dokuyu geçerken ısıtır. Elektrocerrahi jeneratörler kesme ve/veya koagülasyon amacıyla kullanılır. Bunun için radyofrekans dalgalardan yararlanılır. Monopolar sistem kullanıldığından, biri aktif diğeri ise dispersif ped veya hasta plakası olmak üzere cerrahi bölgeden uzağa yerleştirilen iki adet elektrot vardır. Akım bir jeneratör ile hastaya doğru oluşturulup operasyon alanındaki elektroda yönlendirilir. Hastanın bacağına veya kalçasına yerleştirilebilen koter plağı ile akımın geri dönüşü sağlanır. Bu işlemlerde alternatif akım kullanılır (119).

Lazer:

Lazer (Laser: Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation), elektrocerrahiye alternatif olarak kullanılan bir sistemdir. Nd:YAG (Neodymium-Yitrum-Aliminium-Garnet) lazer, histeroskopide en çok tercih edilendir. Lazerler elektron akımı sayesinde ışık enerjisini, ısı enerjisine çevirir ve 60-70°C’de koagülasyon, 100°C’de ise doku kesilmesi (Vaporizasyon) yapar. Nd-YAG lazer bütün gaz ve sıvı ortamlarda kullanılabilir. Ancak genellikle salinle birlikte kullanılır (120). Lazer veya elektrocerrahi elektrotlar nedeniyle oluşan uterin perforasyonlar, mekanik aletlerle oluşan perforasyonlardan daha ciddi sonuçlara yol açar. Bunun nedeni termal enerjinin mesane, bağırsak gibi çevre dokulara da geçmesidir. Hasar en çok operasyondan 2-3 gün sonrasında bulgu verir. Bu durumda hasarın ciddiyetini ve yaygınlığını anlamak için laparotomi veya laparoskopi yapılabilir (101). Lazer ve/veya elektrocerrahi uygulanan dokunun derinliği önem arz eder. Bu anlamda gergin bir uterus duvarının, gevşek olandan daha ince olduğu bir gerçektir (110).

2.3.2.4. Rezektoskop

Rezektoskop; iç ve dış kılıflardan oluşan, elektrocerrahi ile çalışan endoskoptur. İç kılıfın içinde 3-4 mm çaplı bir endoskop ve medyumun geçişini sağlayan bir kanal vardır. 8-10 mm çaplı dış kılıf ise elektrocerrahi rezeksiyon loopu taşır ve dış ucuna yakın minik deliklerden sıvının uterus dışına çıkmasını sağlar. Rezeksiyon loopu, yay mekanizması gibi değdiği dokuyu tıraşlayarak çıkarmak için ilerletilip geri çekilir (101,110).

2.3.2.5. Histeroskopik Morselatör

Histeroskopik morselatörler son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. Morselatör, 9 mm çaplı operatif histeroskopik kanülün çalışma kanalına uyumludur (64). Bu teknikte, termal enerji kullanılmaz ve aletin ucunda kendi ekseninde dönen ve ileri geri hareket edebilen bir bıçak vardır. Manipülasyon kolaylığı ve eş zamanlı doku parçalarının aspire edilmesi avantajlarıdır. Literatürde, özellikle pedinküllü miyomlarda operasyon süresini kısalttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Miyometriyuma invazyonu fazla olan miyomlarda ise üstünlüğü henüz gösterilememiştir (121). Histeroskopik morselatör, polipler için de kullanılabilir. Morselasyon sırasında polibin uç kısmından tabanına doğru ilerlemek önem arz eder. Bu şekilde, kesici etkisinin yanında kan, doku parçaları ve pıhtıları temizleme

amacıyla kullanılabilir. Morselatör ucu doku türüne göre değiştirilmelidir. Polip rezeksiyonu için tırmık uç, fibroid ve septum gibi sert dokuların rezeksiyonu için kesici bir uç tercih edilmelidir. Her iki uç da dokuyu parçalayan mekanizmaya sahip, dönen bir bıçak içerir ve bu uç, doku parçalarını vakum kullanarak bir hazneye boşaltır. Geleneksel rezektoskopiye kıyaslandığında sıvı nedenli komplikasyonlar daha az görülür ve öğrenme eğrisi daha kısadır (122).

2.3.3. Uygulama Tekniği

Uygun hasta seçimi histeroskopik işlemin başarısı için çok önemlidir. Yapılacak işlemle ilgili hastaya bilgi verilip varsa soruları cevaplanır ve aydınlatılmış yazılı onamı alınır. Uygun ortamda hastaya dorsal litotomi pozisyonu verilir. Kullanılacak alet hazırlığı ve sterilizasyonu tamamlanır. İşlem öncesi intraservikal enjeksiyon veya paraservikal blok uygulanabilir. Kısa ve tanısal işlemlerde serum fizyolojik kullanılır. Çapı 4-5 milimetre olan histeroskoplarda genelde servikal dilatasyon gerekmez ancak hastanın serviks durumuna göre dilatasyon yapılabilir. Ekrandan görüntü izlenerek histeroskop servikal kanalda ilerletilir ve endoservikal kanal değerlendirilir. Sonra istmus geçilip uterin kavite değerlendirilir ve sırayla fundus, tubal ostiumlar ve bütün duvarlar incelenir. Gözlem sonucuna göre işlem operatife çevrilebilir veya sonlandırılabilir.

Ofis histeroskopi yapılırken serviksin tek dış ile tutulup sabitlenmesi ve servikal dilatasyon yapılması gerekmez. Vajinoskopik girişim uygulanır. Vajene sokulan histeroskoptan dışarı gönderilen sıvı vajeni dilate ederek serviksi açığa çıkarır. Vercellini ve ark.'larının (53) yaptığı bir çalışmada ofis histeroskopi işleminde, vajen ve serviks antisepsisine gerek olmadığı sonucu çıkarılmıştır. Ayrıca ofis histeroskopisinde genellikle anesteziye ihtiyaç olmaz. İşlemi tolere edemeyen, ağrı eşiği düşük hastalarda anestezi yapılabilir.

2.3.4. Endikasyonlar

Histeroskopi endikasyonları şöyle sıralanabilir:

- ▽ Premenopozal ve postmenopozal anormal uterin kanama
- ▽ Doğum ve abort sonrası kanamalar
- ▽ Molar gebelik
- ▽ İntrauterin sineşilerin tanı ve tedavisi
- ▽ Endometrial polip ve submüköz miyom eksizyonu

- ▽ Uterin septum eksizyonu
- ▽ Elektrocerrahi ve lazer ile endometriyal ablasyon
- ▽ Yer değiştirmiş rahim içi araç ve yabancı cisim çıkarılması
- ▽ Anormal histerosalpingografi bulguları, tekrarlayan erken gebelik kaybı ve tekrarlayan yardımcı üreme tekniği başarısızlığı olan hastaların değerlendirilmesi

- ▽ Tubal sterilizasyon
- ▽ Müllerian füzyon defektlerinin araştırılması
- ▽ Fallop tüplerinin tuboskopik değerlendirilmesi
- ▽ İnfertil hastalarda endometriyal kavite görüntülenmesi ve değerlendirilmesi

- ▽ Endometriyum ve servikste ki premalign ve malign lezyonların değerlendirilmesi (92,110)

2.3.5. Kontrendikasyonlar

2.3.5.1. Kesin Kontrendikasyonlar

Histeroskopinin kesin kontrendikasyonları şöyle özetlenebilir:

- ▽ Gebelik
- ▽ Aktif pelvik enfeksiyon (Genital herpes dahil) (123)
- ▽ Büyük submüköz miyom
- ▽ Çok geniş tabanlı septum
- ▽ Bilinen serviks kanseri

2.3.5.2. Göreceli Kontrendikasyonlar

Bazı hallerde histeroskopi kesin kontrendike değildir ancak kaçınmak gerekmektedir:

- ▽ Endometriyum kanseri
- ▽ Ciddi servikal stenoz ve konizasyon gibi cerrahiler sonrası
- ▽ Şiddetli intrauterin kanama
- ▽ Operatörün alet ve teknik bilgisinin, deneyiminin yetersiz olması
- ▽ Erken postpartum ve postabortal evre
- ▽ Evre IV intrauterin adezyon (92)

2.3.6. Komplikasyonlar

Histeroskopi komplikasyonları nadirdir ancak bazıları hayatı tehdit edebilir (124). Komplikasyon riski %1-3 olarak belirtilmiştir (125–127). Genelde planlanan işlemin uzunluğu ve karmaşıklığı komplikasyon riskiyle ilişkilidir.

2.3.6.1. İntraoperatif ve Postoperatif Kanama

Histeroskopik cerrahide en yaygın komplikasyon intraoperatif ve postoperatif kanamadır. İntraoperatif kanama, kanın aspire edilmesi ve ortam basıncının artırılmasıyla yönetilebilir. Bu sayede ortam basıncı, arter basıncını aşacak ve kanamayı durdurmak için uterus duvarlarını yeterince sıkıştıracaktır. Daha sonra kanayan damar, 3 mm'lik bir bilye elektrotla veya bipolar iğneli çoklu iğnelerle pıhtılaştırılabilir. İşlem sonunda ortam basıncı düşürüldüğünde kanama devam ederse, 2 ila 5 ml'ye şişirilmiş bir intrauterin balon yerleştirilerek kontrol sağlanır. Bu basınç kanamayı durdurmaya yetmezse, daha büyük bir balon 10 ml'ye şişirilebilir. Balonun aşırı şişirilmesi rahmi yırtabileceğinden, dikkat edilmelidir. Balon 6-8 saat kavitede aynen bırakılır, sonra biraz söndürülerek 6 saat tutulur ve son olarak tamamen söndürülüp çıkarılır. Kanamanın pulsatil olması, venözden ziyade arteriyel kaynaklı olduğunu gösterir. Bu tip kanama balon kompresyonu ile hemen kontrol edilemezse, genellikle histerektomi gerekecektir.

Gecikmiş postoperatif kanama en çok; ablasyon sonrası endometriyal kabuklanma, kronik endometrit veya önceden rezeke edilmiş bir submüköz miyomun intramiyometriyal kısmının spontan ekstrüzyonu ve atılması kaynaklıdır. Ameliyat sonrası geç kanama durumlarında kanama-pıhtılaşma çalışmaları da yapılmalıdır (101,110).

2.3.6.2. Uterin Perforasyon

Uterin perforasyon riski yaklaşık %0,8'dir. Uterus; fundus-serviks arası uzunluk ölçümü, serviksin buji ile dilatasyonu veya histeroskopik operasyon esnasında delinebilir (128). Bu komplikasyonun yönetimi; cerrahın beceri ve tecrübesine, perforasyon büyüklüğüne, oluş şekline, lokalizasyonuna, eşlik eden komşu organ hasarı durumuna göre değişecektir. Histerometri, dilatatör ve histeroskop kullanırken oluşan fundal perforasyonlara müdahale etmeksizin konservatif yaklaşılabılır çünkü miyometriyum genelde bu defektin etrafında kontrakte olarak kapatacaktır. Lateral perforasyon durumunda Broad ligament defekti ve büyük pelvik damar yaralanması

oluşabilir. Posterior perforasyon ise rektuma zarar verebilir. En ciddi perforasyon, elektrocerrahi veya lazer kullanılırken olan perforasyondur. Bu tarz yaralanmaları önlemek için, dönme veya öne doğru itme işlemi yapılırken aletin çalıştırılmaması gerekir. Elektrocerrahi aletlerinin yol açtığı perforasyon, komşu organ laserasyonu ve yanığına yol açabilir. Bu durumda tanısal laparoskopi/laparotomi gerekebileceğinden, operasyon öncesinde hastaya olası laparoskopi gereksinimi hakkında bilgi verilmeli ve oluru alınmalıdır. Anterior perforasyonlarda olası mesane hasarını değerlendirmek için sistoskopi ihtiyacı doğabilir. Distansiyon medyumunun akım hızında ani bir artış ve uterin kavite basıncında ani azalış uterin perforasyonun önemli belirtisidir (129).

Septum rezeksiyonu sırasındaki rüptür genelde işlemin son aşamasında oluşur. Cerrah, septumun bittiği ve miyometriyumun başladığı noktayı birbirinden ayıramayabilir. Kesici alet kullanıldığında risk artar.

Uterin perforasyon nedeniyle iliak damarlar yaralanabilir. Bu durumda açıklanamayan hipotansiyon oluşur.

Bağırsak yaralanması halinde; postoperatif dönemde karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, batında şişkinlik ve görüntüleme yöntemleriyle batın içinde serbest hava görülebilir.

İdrar çıkışında azalma ve ateş, üriner sistem hasarı için uyarıcı olmalıdır.

Perforasyon saptandığında laparoskopi eşliğinde kanama alanının elektrocerrahi ile hemostazı sağlansa da sonraki gebeliklerde oluşabilecek uterin rüptür ve dekolman riskini azaltmak amacıyla lezyona sütür konulması önerilmektedir (101,110).

2.3.6.3. Servikal Laserasyon

Servikal laserasyonlar daha çok tenekulum ile tutarken gerçekleşmektedir.

2.3.6.4. Sıvı Yüklenmesi

Sıvı yüklenmesi; sıvı medyumların uterin kaviteye basınçlı olarak verilmesi nedenli açık venler veya retroperitoneal yolu kullanarak sistemik dolaşıma geçiş yapmasıyla oluşur. İlk belirtisi ani başlangıçlı ve gittikçe artan arteriyel kan basıncıdır. Sonrasında dilüsyonel hiponatremiye bağlı semptomlar oluşur. EKG’de QRS kompleksinde genişleme, ST segment yükselmesi ve ventriküler fibrilasyon görülebilir. İşlemden 20-30 dk sonra, retrosternal göğüs ağrısı ve pulmoner ödeme bağlı nefes darlığı ve siyanoz görülebilir. Hipertansiyonun ardından hipotansiyon ve

bradikardi gelişebilir. Bu semptomların ardından genellikle oligüri ve anüri oluşacaktır. Ekstravasküler absorpsiyon nedenli şişkinlik, ağrı, konfüzyon, ajitasyon, grand-mal tipinde nöbetler oluşabilir. Glisin ve onun metabolik ürünü amonyak, nörotransmitter inhibisyonu yapar ve santral sinir sistemi için toksik özellik taşır.

Aşırı sıvı yüklenmesini engellemek için; distansiyon basıncı hastanın ortalama arteriyel basıncının altında tutulmalıdır. Cerrahın tecrübesi arttıkça da işlem ve anestezi süresi daha kısa olacak ve verilen sıvı miktarı azalacaktır.

Tedavide hastanın kan sodyum değeri ölçülmeli, gerekirse işleme son verilmelidir. Hipertansiyon genelde geçici bir durumdur ve vazodilatör ilaçlarla kontrol altına alınabilir. Göğüs ağrısı 5-10 dk sürer. Hipotansiyon ve bradikardi, kristaloid ve kolloidlerle tedavi edilebilir. Bulguları olan hastalarda hipoksemi ve hipoperfüzyon oluşması engellenmelidir. Sıvı kısıtlaması yapıp diüretik verilmelidir. Hiponatremi semptomlarına ek olarak laboratuvar bulguları varsa hipertonic salin tedavisi verilmelidir (101).

2.3.6.5. Enfeksiyon

Endometriyum her ay yenilendiği için esasen enfeksiyona dirençlidir ve bu, nadir görülen bir komplikasyondur. Yoğun servikal, intrauterin, pelvik enfeksiyon ve salpenjit durumlarında histeroskopi zaten uygulanmamalıdır. Profilaktik antibiyotik tedavisi rutin olarak verilmemekle birlikte; romatoid kalp hastalığı, konjenital kalp hastalığı, mitral valv prolapsusu ve kronik endometrit şüphesi (Submüköz miyom ve yerleşmiş RİA gibi) olanlarda uygulanmalıdır (101).

2.3.6.6. Operatif Alanda Zayıf Görüntüleme

Bu komplikasyonun en sık sebebi histeroskopun derine itilmesi ve endometriyuma direkt temas etmesidir. Bu durumda kırmızı, bulanık bir görüntü oluşur ve histeroskop daha ileri itilirse perforasyona yol açabilir. Başka bir görüntülenme problemi de servikal dilatasyon nedenli kanama olmasıdır. Serviksin gereğinden fazla dilate edilmesi, distansiyon sıvısının serviksten geri akmasına ve yeterli distansiyon sağlanamamasına sebep olabilir (101,110).

2.3.6.7. Gaz Embolisi

Gaz embolisi nadir görülen bir komplikasyondur. CO2 insuflasyonu sırasında laparoskopik insuflatör kullanılmasıyla risk artar. Bunun nedeni CO2 akımının dakikada mililitre yerine litre düzeyinde olması ve gazın fazla verilmesidir. Ekspiryum

havasındaki CO₂'de ani düşme ve dişli çark üfürümü duyulmasıyla tanı konur (101,110).

Mümkünse Trendelenburg pozisyonunu kullanmayıp hastayı ters Trendelenburg pozisyonunda veya düz tutmak, anestezi için nitroz oksit kullanmaktan kaçınmak (Hava kabarcıklarını büyütebilir), uterusu yerleştirmeden önce tüplerden havayı boşaltmak, intrauterin basıncı 150 mmHg'den fazla olmayacak şekilde ayarlamak, histeroskopun çıkarılıp tekrar yerleştirilmesini sınırlamak (Havayı veya gazı uterusu girmeye zorlayabilir) ve sürekli bir çıkış sistemi kullanarak uterus içi gaz kabarcıklarını gidermek; gaz embolisi için önleyici olacaktır (130).

2.3.6.8. Operatör Tekniği

En ciddi komplikasyonlar cerrahi teknikten kaynaklanmakta olup en sık sebebi de cerrahın tecrübesinin yetersiz olmasıdır.

2.4. Kisspeptin

2.4.1. Tanımı

Kisspeptin, ilk olarak Lee ve arkadaşları tarafından 1996 yılında, hem keşif yerini (ABD, Pennsylvania'daki Hershey çikolata 'Kisses' fabrikasının yakınında) hem de antimetastatik etkisini ('ss' ile supresör sekans) vurgulayan ismiyle, malign melanom hücrelerinde tanımlanmıştır (131,132). 1999 yılında, galanın reseptör ailesinin üyesi olarak G proteinine bağlı reseptör (GPR54) keşfedilmiştir. Ancak bu reseptör galanın ile spesifik bağlanma göstermemiştir (132). 2001'de ise kisspeptinin GPR54'ün doğal bir ligandı olduğu bulunmuş ve bunun bir sonucu olarak GPR54, kisspeptin reseptörü 1 (KISS1R) olarak isimlendirilmiştir (11,133,134).

2.4.2. Fizyolojik Rolü

Kisspeptin, 1 nolu kromozomun uzun kolunda (1q32.1) bulunan KISS1 geni tarafından kodlanmaktadır. Bu gen hidrofobik 145 amino asitten(aa) oluşan prekürsör bir protein kodlar. Bu prekürsör proteinin bazı kırılma işlemlerine uğraması sonucunda, kisspeptinler olarak adlandırılan, farklı uzunlukta amino asit dizisi (54, 14, 13 ve 10 aa) içeren peptitler oluşur. Bunlar da sırasıyla kisspeptin-54, kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10 olarak isimlendirilir. Dolaşımda miktarı en fazla olan kisspeptin-54'tür (11). Bütün kisspeptin formlarının C-terminalinde 10 aminoasit içeren ortak bir dizi ve amidleştirilmiş olan bir kısım bulunur ki bu kısım GP-54 reseptörüne bağlanır (11,135–137).

GPR54, KISS1R, AXOR12 gibi çeşitli isimleri olan kisspeptin reseptörünü kodlayan genin kromozomal lokasyonu türler arasında farklıdır. Ancak buna rağmen türler arası geçişte gen dizisi oldukça korunmuş bir G protein aracılı reseptör olduğu kanıtlanmıştır (138).

GPR54, 396 amino asit içeren bir reseptör olup rodopsin ailesinin bir üyesidir (11). Kisspeptin, reseptörüne bağlandığında fosfolipaz-C'yi aktive eder ve hücre zarındaki fosfatidil-bisfosfat hidrolize olur, ortaya diasil-gliserol ve inositol-1,4,5-trifosfat (İP3) çıkar. İP3 aracılığıyla hücre içinde Ca^{++} artar ve protein kinaz C'yi aktive eder (133,139). GNRH salınımı hipotalamusta bu yolakla olmaktadır.

GPR54'ü lokalize etmek için çalışmalar yapılmış ve bu reseptörün hipotalamus, pons, orta beyin, hipokampus, amigdala, hipofiz, plasenta, omurilik ve pankreasta bulunabileceği gösterilmiştir (11,134,135). GPR54 ve KISS1 gen ifadeleri özellikle plasenta ve hipotalamusta yüksek bulunmuştur. Bunun, üreme sistemi ile ilişkili hormonal mekanizmalar üzerinde kisspeptinin düzenleyici etkisi ile uyumlu olduğu sonucu çıkarılmıştır (134,140). Yapılan çalışmalarla, tüm kisspeptin türlerinin GPR54'ü yeterli seviyede uyardığı ve kisspeptin-10'un GPR54'ü en fazla uyarabilme kapasitesine sahip olduğu kanıtlanmıştır (11). Gonadotropik sistemin kisspeptin hassasiyeti yüksektir. Ratlara sistemik olarak çok az miktarda kisspeptin uygulanmasıyla anlamlı ölçüde LH cevabı alınması bu durumu desteklemektedir (141). Ancak sistemik kisspeptin uygulanmasına FSH cevabı, LH cevabına göre belirgin olarak düşüktür.

GPR54 ve KISS1 eksprese eden nöronların beyindeki konumunun primatlar ve farelerde tamamen aynı olmadığı kanıtlanmıştır. GPR54 mRNA ve KISS1'in farelerde arkuat, periventriküler ve anteroventral periventriküler çekirdeklerde; primatlarda ise arkuat çekirdekte eksprese edildiği gösterilmiştir (141,142). Medial amigdala ve lateral septumda da düşük seviyede KISS1 ekspresyonu saptanmış ancak bu hipotalamus dışı kisspeptin ekspresyonunun fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır (143). Arkuat çekirdekteki kisspeptin nöronları dişi ve erkeklerde GNRH/LH salgısının uyarılmasında görevlidir. Periventriküler ve anteroventral periventriküler çekirdeklerde bulunan kisspeptin nöronları ise dişilerde preovulatuvar GNRH/LH artışından sorumludur (144,145). Arkuat nükleusta bulunan kisspeptin nöronları dynorphin ve nörokinin B ifade etmesinden dolayı KNDy nöronları olarak adlandırılır. Nörokinin B ve dynorphin, GNRH/LH salgı kontrolünde ve kisspeptin

nöron aktivitesinin düzenlenmesinde rol oynar. Dynorphin, KNDy nöronlarını inhibe ederek LH salgısını azaltır (146). Nörokinin B ise GNRH salgısını artırır (147). Arkuat nükleusta yerleşen KNDy nöronları östrojen ve testosteron tarafından negatif geri beslemeyle uyarılır. Periventriküler ve anteroventral periventriküler çekirdeklerdeki KNDy nöronları ise östrojen ve progesteron tarafından pozitif geri besleme ile kontrol edilir. İnsanlarda KNDy nöronları hipotalamusun infundibular nükleusunda ve sadece kadınlara özgü olarak rostral periventriküler bölgede yerleşmiştir (148). Kisspeptin nöronları ise insan hipotalamusunda infundibular nükleusta ve POA'dadır (149,150). Yapılan çalışmalarda, GPR54 nonfonksiyone edilmiş farelerde cinsel gelişimde anormallik ve hipogonadotropik hipogonadizm görülmüştür ve bu reseptörün fizyolojik cinsel gelişim ve üreme sisteminin normal aktivasyonu için gerekli olduğu sonucu çıkarılmıştır (151,152). Ergenlik döneminde GPR54 ve KISS1 ifadesinin artması, ergenlikte görülen nöroendokrin değişimlerde kisspeptinin rolünü göstermektedir (153).

Önceki bilimsel çalışmalarda kanıtlandığı üzere, HHG aks üzerinden gerçekleşen ve kisspeptin tarafından sağlanan GNRH artışı ile bunun sonucunda oluşan FSH ve LH yükselişi ergenliğin başlamasında temel mekanizmadır. Ergenlikte adipoz doku miktarıyla beraber leptin hormonu da artar ve kisspeptin nöronlarından kisspeptin salgılanmasını artırır. Sonuçta leptin, GNRH salgılayan nöronlardaki KISS1 reseptörleri üzerinden GNRH seviyesini artırabilmektedir (154). Yapılan başka çalışmalarla; ergenliğe girişle birlikte sadece kisspeptin salgısının değil, kisspeptinin GNRH'ı aktive etme kapasitesinin de arttığı ortaya koyulmuştur (155). Kisspeptin-10 hem kadın hem erkekte prepubertal aşamada ve pubertede GNRH düzeyini artırmakla birlikte, kadınlarda erkeklere kıyasla kisspeptine hassasiyet yüksek bulunmuştur (156). Puberte prekoks vakaları incelendiğinde, KISS1 geninde missense mutasyon veya KISS1R geninde aktivatör mutasyon görülmüştür. Ek olarak, puberte prekoks tanıılı kız çocuklarında, plazmada dolaşan kisspeptin düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (157).

Kisspeptinin ovulasyondaki rolü incelendiğinde; foliküler faz sonunda artmış östrojen düzeyi ve aktive olmuş progesteron reseptörlerinin, AVPV'deki KISS1 nöronlarını aktifleştirerek GNRH salınım frekansı ve amplitüdünü artırıp LH pikine ve ovulasyona aracılık ettiği görülmüştür (158). İnsan, maymun ve sibiryfa farelerinin overlerine bakıldığında, granüloza lutein hücrelerinde KISS1 ve GPR54 mRNA

saptanmıştır. Bu lokal KISS1/GPR54 varlığı, over fonksiyonlarının regülasyonuna pozitif katkı sağlamaktadır (159,160). Overde LH bağımlı matris metalloproteinaz (MMP) ekspresyonu düşünüldüğünde, KISS1/GPR54 sistemi MMP üzerinden etki ederek reproduktif fonksiyonu desteklemektedir (161). Ovulasyondan önce ve dominant folikül geliştiğinde, kisspeptin seviyesinin serum ve kanda ani olarak yükseldiği gösterilmiş ve kisspeptinin pre-ovulatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür(162).

2015 yılında Baba ve ark. (13) tarafından yapılan bir çalışmada; endometriyumda menstruel siklik kisspeptin-GPR54 değişimine bakılmıştır. Endometriyal glandüler hücreler (EGC) ve endometriyal stromal hücrelerde (ESC) kisspeptin ve GPR54 ekspresyonu incelendiğinde; kisspeptin üretiminin EGC ve ESC'de olduğu ve seks steroidlerinden (E2 ve progesteron) etkilendiği ancak GPR54 ifadesinin esas olarak EGC'de olduğu ve seks steroidlerinden etkilenmediği gösterilmiştir.

Kisspeptinlerin gebelikte esas kaynağı plasentadır ve gebelikte kisspeptin düzeyi belirgin olarak artar. Ayrıca KISS1 mRNA'nın sinsityotrofoblastlarda lokalize olduğu histokimyasal analiz ile kanıtlanmıştır. Büyüme hormonu gibi davrandığı, trofoblast implantasyonu ve invazyonunu kontrol ettiği düşünülmektedir (140,163,164). Bunu, bazı MMP'lerin aktivitesini aşağı regüle ederek yapmaktadır (165). Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda plazma kisspeptin düzeyi ortalama 1,3 pmol/L olarak saptanmıştır. Gebelikte ise konsantrasyon oldukça artar; ilk trimesterde maternal plazmadaki kisspeptin düzeyi normalin 900 katına ulaşır 1230 pmol/L, ikinci trimesterde 4590 pmol/L, üçüncü trimesterde ise normalin 7000 katına çıkıp 9590 pmol/L bulunmuştur. Doğum sonrası 5. günde plazma kisspeptin seviyesinin (7,6 pmol/L) normale döndüğü gösterilmiştir (140).

2014 yılında, erken gebelik tespit edilen kadınlarda; spontan abortus olan ve intrauterin gebeliği devam edenler kisspeptin düzeyi bakımından karşılaştırılmıştır. Maternal plazma kisspeptin düzeyi, abort eden kadınlarda önemli ölçüde düşük olarak ve maternal kisspeptin seviyeleri abortus riskini belirlemede β -hCG'den daha yüksek tanısal değere sahip olarak bulunmuştur (166). Aynı yıl başka bir çalışma yapılmış ve tekrarlayan erken gebelik kaybı olan kadınların, intrauterin gebeliği devam eden kadınlara kıyasla desidual kisspeptin ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (167). Kavvasoğlu ve ark.'ın (168) yaptığı bir diğer çalışmada, 7-18 gebelik haftasındaki

kadınlar incelenmiş ve düşük tehdidi olan kadınlarda maternal kisspeptin düzeylerinin sağlıklı gebelere kıyasla az olduğu gösterilmiştir. Sullivan ve ark. da (169) maternal kisspeptin düzeyleri ile gebelik yaşı ve fetus canlılığının devamı arasında pozitif korelasyon olduğunu kanıtlamıştır.

Kisspeptin preeklampsisi riski taşıyan gebeleri belirlemede de fayda sağlayabilir. Qaio ve ark. (170) tarafından yapılan bir çalışmada, preeklampitik term gebe plasentalarında, sağlıklı gebelerinkinden çok daha yüksek kisspeptin düzeyi saptanmıştır. Farina ve ark.'ın (171) çalışmasında ise preeklampitik gebelerde maternal kisspeptin düzeyi kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Matjila ve ark. (172) preeklampitik gebeliklerde maternal serum kisspeptin düzeyleri ile plasental kisspeptin ifadesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve preeklampitik plasentaların kisspeptin ekspresyonunun normal gebeliklerden yüksek olduğunu ancak maternal kisspeptin seviyelerinin düşük olduğunu bulmuşlardır. Preeklampitik gebelerin plasentalarında yüksek kisspeptin ekspresyonunun trofoblast invazyonunu engelleyerek preeklampsisi gelişimine katkıda bulunduğu tahmin edilmektedir (172,173). Tüm bu nedenlerle kisspeptin, preeklampsisi riski hakkında prediktif değer potansiyeli taşımaktadır.

Kisspeptin ve KISS1R'nin rat uterusunda ve insan endometriyumunda eksprese edildiğinin gösterilmesiyle uterus kökenli Kisspeptin/KISS1R sinyal mekanizmasının embriyo implantasyonunda düzenleyici rol oynadığı öne sürülmüştür (164,174). Deney farelerinde bu amaçla yapılan bir çalışmada; KISS1-/- annede foliküler maturasyon ve ovulasyonun gerçekleştiği ancak KISS1+/- embriyonun uterusa implante olamadığı gösterilmiştir (175). Bununla birlikte, kisspeptin sinyal teminin erken gebelikte endometriyal desidualizasyonda da rol oynadığına dair çalışmalar yapılmıştır (176).

Laktasyon ve kisspeptin ilişkisi incelendiğinde, prolaktin uygulanan deney farelerinin hipotalamusunda kisspeptin ifadesinin büyük ölçüde baskılandığı ve GNRH salınımının azaldığı izlenmiştir. PRL supresörü bromokriptin kullanılarak fare beyinde üçüncü ventrikül rostral periventriküler alanda KISS1 mRNA ifadesinin oldukça arttığı kanıtlanmıştır. Neredeyse tüm memelilerde emzirme, prolaktin vasıtasıyla kisspeptin ekspresyonunu suprese ederek laktasyonel anovulasyona katkıda bulunmaktadır (177,178).

Kisspeptin güçlü bir anjiyogenez inhibitörü ve vazokonstriktördür. İnsan aort, koroner arter ve umbilikal ven düz kaslarında kisspeptinin ve KISS1 reseptörünün gen

ifadesi gösterilmiş ve kisspeptinin kardiyovasküler sistemde henüz tanımlanmamış bir rolü olduğu düşünülmüştür (179). Başka bir çalışmada sıçanlara intraperitoneal kisspeptin uygulanmış; koagülasyon zamanı, kanama zamanı ve protrombin zamanı anlamlı olarak uzamış ve kisspeptinin antikoagulan etkilerinin olabileceği gösterilmiştir (180).

Sonuç olarak; kisspeptinin santral sinir sistemi (SSS) ile birlikte testis, ovaryum, pankreas, bağırsaklar, kalp, karaciğer, akciğer, kas, böbrek ve en çok plasentada sentezlendiği gösterilmiştir (181,182). Hem GNRH üzerinden östrojen stimülasyonuna etki etmesi hem tümöral dokularda invazyon derecesi ve evreye göre ekspresyonunun değişkenlik göstermesi hem de MMP üzerinden doku bütünlüğüne olan etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur (183). Kisspeptinin endometriyal polip patogenezinde de rolünün olup olmadığı merak konusudur. Bu çalışmada amacımız, kisspeptin ile endometriyal polip arasındaki ilişkiyi ortaya koymak ve bunun klinikte bize sunacağı faydaların olup olmayacağını anlamaya çalışmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Onay

Çalışmamız, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 04.12.2020 tarih ve 547 sayılı karar numarası ile onaylandı. Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 08.04.2021 tarihinde 21.TUS.002 proje numarası ile kabul edildi ve çalışmada kullanılan kitlerin maliyeti Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından karşılandı.

3.2. Çalışmanın Amacı

Bu prospektif çalışmada; endometriyal polip hastalarının endometriyal dokusunda ve periferik kanında kisspeptin gen ifadesinin değişip değişmediğini görmek ve endometriyal polip patogenezinde kisspeptinin rolü olup olmadığını ortaya koymak amaçlandı.

3.3. Çalışma Tasarımı

Nisan 2021 ve Nisan 2022 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na; adet düzensizliği, anormal uterin kanama, infertilite, dismenore, rutin kontrol vb. nedenlerle başvuran 50 hasta çalışma kapsamına alındı. Patolojik inceleme sonrası normal endometriyal bulgular izlenen 25 hasta ve endometriyal polip teşhisi konan 25 hastanın verilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Çalışma öncesi tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi, yazılı olarak Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu onayı alındı. Patolojik incelemesi tamamlanan 50 hastaya (25 çalışma grubu, 25 kontrol grubu) ait parafin bloklardan ve periferik venöz kandan kisspeptin gen ekspresyonu için genetik inceleme ve parafin bloklardan kisspeptin için immünohistokimyasal inceleme yapıldı.

3.4. Kriterler

3.4.1. Dahil Etme Kriterleri

Herhangi bir hormonal ilaç kullanmayan, pelvik enfeksiyonu olmayan ve gebeliği bulunmayan 18-50 yaş arasındaki kadınlardan; teşhis ve tedavi amacıyla endometriyal biyopsi, D&C veya histeroskopi yapılması kararı verilenler çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubumuz, patolojik inceleme sonrası normal endometriyal

bulgular izlenen 25 hasta ve endometriyal polip teşhisi konan 25 hastadan oluşmaktadır.

3.4.2. Dışlama Kriterleri

Dışlama kriterlerinden en az birine sahip olgular çalışma dışı bırakılmış olup dışlama kriterleri şöyledir:

- 18-50 yaş aralığında olmamak
- Gebe olmak
- Hormonal ilaç kullanıyor olmak
- Pelvik enfeksiyon varlığı
- Çalışmaya gönüllü olmamak

3.5. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastaların yaş, gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı, varsa kronik hastalık ve kullandığı ilaçlar sorgulandı.

Tüm hastaların jinekolojik muayene sonrası dorsal litotomi pozisyonunda tek bir klinisyen tarafından Logiq P5 (GE Healthcare, Boston, Massachusetts, USA) ultrasonografi cihazına ait E8C 11.5 MHz'lik vajinal prob kullanılarak ultrasonografik muayeneleri gerçekleştirildi. Muayene, menstrüel fazdan bağımsız olarak ve mesane boş olacak şekilde yapıldı. Görüntü kalitesi açısından prob ile prob koruyucu kılıf arasına ve kılıf üzerine su bazlı ultrasonografik jel uygulandı. Servikal kanal, serviks, endometriyum, miyometriyum ve overler, sagittal ve koronal planda incelendi. Sagittal planda endometriyal kalınlık, endometriyumun en kalın olduğu yerden, hipoekoik miyometriyal doku hariç tutularak, dıştan dışa ölçüldü. Endometriyumu transvers kesitte bir bölgede kalınlaştırmış, normal endometriyumdan daha ekojen ve endometriyum-miyometriyum birleşim çizgisini aşmayan bölgesel kalınlaşmalar polip olarak değerlendirildi.

Endometriyal polip şüphesi olan hastaların bir kısmına SİS yapıldı ve polip görüntülendi. SİS yapılırken, %0,9 steril salin transservikal yoldan 4 numaralı Karman kanülü kullanılarak endometriyal kaviteye enjekte edildi ve yeterli distansiyon oluşturularak transvajinal ultrasonografi eşliğinde değerlendirme yapıldı.

Tüm hastalara ya endometriyal görüntüleme(Histeroskopi) ya da örnekleme önerildi ve planlandı.

Histeroskopik enstrüman olarak, Karl Storz (Germany) marka operatif 9 mm rijit histeroskop, Karl Storz GmbH 26 Fr monopolar operatif histeroskopi seti (Tuttlingen, Almanya) kullanıldı. Işık kaynağı olarak Karl Storz GmbH Xenon nova 300 soğuk beyaz ışık kaynağı, bağlantı için fiberoptik kablo ve monitör olarak Full Hd monitör kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan işlem öncesi anestezi ve operasyon için onay alındı ve sedasyon/LMA anestezi altında ameliyathane şartlarında operatif histeroskopi yapıldı. Dorsolitotomi pozisyonunda kalçalar 30 derece abduksiyon ve fleksiyonda, dizler 90 derece fleksiyonda sabitlendi. Sonra metal vajinal spekulum yardımı ile vajen ve serviks görüntülendi. Povidon iyot solüsyonu ile bölge temizlendikten sonra, serviks tek dişli tenekulum ile saat 11 hizasından tutuldu, 9 numara Hegar bujiye kadar servikal dilatasyon yapılarak histeroskopi ile uterin kaviteye girildi. Kavite distansiyonu %5 mannitol solüsyonu ile sağlandı. Akış basıncı maksimum 120 mmHg olacak şekilde ayarlandı. Endoservikal kanal, endometriyum görünümü, menstrüel faz ile uyumu, duvarlarda yer kaplayan patolojiler, uterin anomali varlığı ve bilateral tubal ostiumlar görüntülendi. Endometriyumla örtülü, yüzeyi düzgün, saplı veya geniş tabanlı yumuşak oluşumlar endometriyal polip olarak tanımlandı. İzlenen polipler rezektoskop kullanılarak mekanik veya monopolar enerji ile eksize edildi. Şüpheli görülen alanlardan biyopsi alındı.

Rezektabl patoloji izlenmeyen hastalara histeroskopi sonrasında vajinal spekulum yerleştirilerek 4 numara Karman kanülü ve Karman aspiratör yardımı ile dilatasyon ve küretaj uygulandı.

Histeroskopi yapılmaksızın D&C yapılan hastalarda, Karman aspiratörü ve 4, 5, 6 numaralı Karman kanüllerinden uygun olanı kullanıldı. Hastalardan işlem öncesi anestezi ve operasyon için aynı şekilde onay alındı ve sedasyon anestezi altında, ameliyathane şartlarında, dorsolitotomi pozisyonunda işleme başlandı. Metal vajinal spekulum yardımı ile vajen ve serviks görüntülenerek povidon iyot solüsyonu ile temizlendikten sonra, serviks tek dişli tenekulum ile saat 11 hizasından tutuldu, servikal os açıklığına uygun Karman kanülü seçilerek uterin kaviteye girildi ve aspire edildi. Servikal osu yeterince açık olmayan hastalarda Hegar bujileri kullanılarak bir miktar dilatasyon yapıp kanülün osu geçmesi sağlandı.

Alınan materyaller %10 formaldehit solüsyonu içinde Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderilerek

histopatolojik açıdan değerlendirildi. Patolojik değerlendirme tek patolog tarafından yapıldı. Kesin tanı histopatolojik sonuçlara göre konuldu. Girişimlerde komplikasyon gerçekleşmedi.

3.6. Kan ve Doku Örnekleri

3.6.1. Kandan RNA İzolasyonu

Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan 2 adet 2 ml'lik EDTA'lı tüpe RNA izolasyonunda kullanılmak üzere periferik venöz tam kan alındı ve aynı gün lökosit izolasyonu için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda işleme tabi tutuldu. İzolasyona alınacak toplam lökosit sayısı 5×10^7 olacak şekilde kan miktarı ayarlandı.

Elde edilen mononükleer hücrelerden RNA izolasyonu, kan hücrelerinden RNA izolasyonu özelliğine sahip kit (QIAamp RNA Blood Mini Kit-Qiagen) kullanılarak gerçekleştirildi. Yöntem üretici firmanın yönergesine göre uygulandı (Qiagen, QIAamp RNA Blood Mini Handbook, 2021).

Bir hacim periferik kan (4-5 ml) üzerine 5 hacim tampon EL eklendi. Buz üzerinde (ya da $+4^{\circ}\text{C}$ buzdolabında) 20 dakika bekletildi, arada birkaç kez kısaca vorteks edilerek karıştırıldı. 400 g'de 15 dk, 4°C 'de santrifüj edildi, supernatan tamamen uzaklaştırıldı. Başlangıç kan miktarının 2 hacim katı kadar tampon EL eklendi, kısaca vorteks edilerek hücrelerin çözülmesi sağlandı. 10 dk buz üzerinde (ya da $+4^{\circ}\text{C}$ buzdolabında) bekletildi, arada birkaç kez kısaca vorteks edilerek karıştırıldı. 400 g' de 10 dk, 4°C 'de santrifüj edildi, supernatan tamamen alındı. Kurutma kağıdına ters çevrilip pelletin akmadığından emin olacak şekilde kurulandı. Çökelen beyaz kürelerin üzerinde kalan sıvı cam pipetle toplanarak tamamen uzaklaştırıldı. Uygun oranda tampon RLT-Betamercaproethanol karışımından eklendi (Tablo 1).

Tablo 1. Tampon RLT-Betamercaproethanol-Kan Karışımı Oran Tablosu

Tampon RLT (μl)	Kan miktarı (ml)	Lökosit sayısı
350	$\leq 0,5$	$\leq 2 \times 10^6$
600	0.5-1.5	$2 \times 10^6 - 1 \times 10^7$

Lizat tamamen homojen-sıvı halde olacak şekilde, beyaz küreler parçalanıp lizat sıvılaşıncaya kadar pipetaj veya kısaca vorteks ile iyice karıştırıldı. Örneklerin her biri 10 sn vorteks sonrasında steril enjektör ile karıştırılarak iyice sıvı hale getirildi. QIAshredder (Lila) kolona lizat tek seferde yüklendi, 3 dk maksimum hızda (13,000 rpm) oda sıcaklığında santrifüj edildi, kolon atılıp lizat saklandı. Lizat çok yoğunsa ikiye ayrılarak tampon RLT ile hacimleri 600 µl' ye tamamlandı, yeni bir QIAshredder kolona yüklendi. Santrifüj sonrası, QIAshredder kolon atıldı. Alt tüpte kalan lizat üzerine tampon RLT miktarı kadar (350/600 µl) 70% EtOH eklendi ve pipetle karıştırıldı (600 µl lizat ve 600 µl etanol eklendi ise iki kez yükleme yapıldı).

Örnek, QIAamp (Beyaz) spin kolonun ortasına dikkatlice yüklendi, 1 dk, 8000xg'de (10,000 rpm) santrifüj edildi. Kolon yeni bir 2 ml tüpe alındı, 700 µl tampon RWI eklendi, 1 dk, 8000xg'de (10,000 rpm) santrifüj edildi. Kolon yeni bir 2 ml tüpe alındı, 500 µl tampon RPE eklendi, 1 dk, 8000xg'de (10,000 rpm) santrifüj edildi. Kolonun içerisine geri etanol kaçmaması için santrifüjden çıkartılırken çok dikkatli olundu. Tekrar 500 µl tampon RPE eklendi, 3 dakika maksimum hızda (20,000xg=14,000 rpm) santrifüj edildi. Etanolün tamamen uzaklaştırılması için, kolon yeni bir 2 ml tüpe alındı, 1 dakika maksimum hızda (20,000xg=14,000 rpm) santrifüj edildi. QIAamp spin kolon Eppendorf tüpe aktarıldı, 30-50 µl RNase içermeyen su kolonun ortasına gelecek şekilde eklendi, 1 dk>8000xg'de (10,000 rpm) santrifüj edildi. QIAamp spin kolon atıldı. RNA hemen tek kullanımlık miktarlarda tüplere paylaştırılarak -80°C'ye kaldırıldı.

3.6.2. Parafin Bloklardan RNA İzolasyonu

Parafine gömülü doku örneklerinden ilgili RNA izolasyonu için Qiagen RNeasy FFPE Kit prosedürü kullanılarak genomik RNA eldesi yapıp -80°C'de saklandı. İzole edilen RNA'lar mRNA ifadenme düzeylerinin analizi için kullanıldı.

Dokudan RNA izole edilmesinde aşağıdaki adımlar izlendi:

Bir neşter kullanılarak fazla parafin, numune bloğundan ayrıldı.

5–20 µm kalınlığındaki bölümler kesildi. Numune yüzeyi havaya maruz kalmışsa ilk 2-3 kesiti atıldı.

Kesitler hemen 1,5 ml veya 2 ml mikrosantrifüj tüpüne yerleştirilip kapağı kapatıldı.

160 µl veya 320 µl deparafinizasyon solüsyonu eklendi, 10 saniye boyunca kuvvetli bir şekilde vortekslendi ve örneği tüpün dibine getirmek için kısa süre santrifüj edildi.

56°C'de 3 dakika inkübe edildi, ardından oda sıcaklığında (15-25°C) soğumaya bırakıldı.

150 µl veya 240 µl Tampon PKD eklendi ve vorteksleyerek karıştırıldı.

11.000xg'de (10.000 rpm) 1 dakika santrifüjlendi.

Alt, berrak faza 10 µl proteinaz K eklendi. Yukarı ve aşağı pipetleyerek nazikçe karıştırıldı.

56°C'de 15 dakika, ardından 80°C'de 15 dakika inkübe edildi. (80° C'de 15 dakikalık inkübasyon, çapraz bağların tersine çevrilmesi ve RT-PCR gibi aşağı akış uygulamalarında optimum RNA performansı için kritik aşamadır.)

Alt, renksiz faz yeni bir 2 ml mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.

3 dakika buz üzerinde inkübe edildi. Ardından 20.000xg (13.500 rpm) hızda 15 dakika santrifüj edildi.

Peleti bozmamaya dikkat edilerek süpernatant yeni bir mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı.

Toplam numune hacminin onda birine eşdeğer DNase Booster tampon (yaklaşık 16 µl veya 25 µl) ve 10 µl DNase I stok solüsyonu eklendi. Tüp ters çevrilerek karıştırıldı. Tüpün kenarlarından kalan sıvıyı toplamak için kısa süre santrifüjlendi. (DNase I özellikle fiziksel denatürasyona duyarlı olduğundan, karıştırma yalnızca tüp nazikçe ters çevrilerek yapıldı. Vorteks yapılmadı.)

Oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi.

Bağlanma koşullarını ayarlamak için 320 µl veya 500 µl tampon RBC eklenip lizat iyice karıştırıldı.

Örneğe 720 µl veya 1200 µl etanol (%100) eklendi ve pipetleyerek iyice karıştırıldı. Santrifüj etmeden sonraki adıma geçildi. (Etanol eklendikten sonra çökeltiler görülebilir. Bu, prosedürü etkilemez.)

Oluşan herhangi bir çökelti de dahil olmak üzere 700 µl numune, 2 ml'lik bir toplama tüpüne (kit içinde) yerleştirildi ve bir RNeasy MinElute spin kolonuna aktarıldı. Kapak yavaşça kapatıldı ve 8000xg'de (≥ 10.000 rpm) 15 saniye santrifüjlendi. Akış atıldı. Toplama tüpü sonraki adımda yeniden kullanıldı.

Numunenin tamamı RNeasy MinElute döndürme kolonundan geçene kadar bir önceki adım tekrarlandı. Toplama tüpü sonraki adımda yeniden kullanıldı.

RNeasy MinElute spin kolonuna 500 µl Tampon RPE eklenip kapağı yavaşça kapatıldı ve 8000xg'de (≥ 10.000 rpm) 15 saniye santrifüjlendi. Akış atıldı. (Tampon RPE konsantre olarak bulunduğundan, önceden etanol eklenerek hazırlandı.) Sonraki adımda toplama tüpü tekrar kullanıldı. RNeasy MinElute spin kolonuna 500 µl Tampon RPE eklendi. Kapağı yavaşça kapatıldı ve döner kolon membranını yıkamak için 2 dakika boyunca $\geq 8000xg$ 'de (≥ 10.000 rpm) santrifüjlendi.

Akış ile nihayet toplama tüpü atıldı. Santrifüjlemeden sonra, kolonun akışla temas etmemesi için RNeasy MinElute spin kolonu toplama tüpünden dikkatlice çıkarıldı.

RNeasy MinElute spin kolonu yeni bir 2 ml toplama tüpüne (ürünle verilmişti) yerleştirildi. Spin kolonunun kapağı açılıp 5 dakika boyunca tam hızda santrifüjlendi. Akış ile toplama tüpü atıldı.

Kapaklarının zarar görmesini önlemek için spin kolonları, kolonlar arasında en az bir boş pozisyon olacak şekilde santrifüje yerleştirildi. Kapakları rotorun dönüş yönünün tersine bakacak şekilde yönlendirildi. (Örneğin rotor saat yönünde dönüyorsa, kapakları saat yönünün tersine çevrildi.)

RNeasy MinElute spin kolonu yeni bir 1,5 ml toplama tüpüne (ürünle verilmişti) yerleştirildi. Direkt olarak spin kolon membranına 14–30 µl RNaz içermeyen su eklendi. Kapağı yavaşça kapatıldı ve RNA'yı ayrıştırmak için tam hızda 1 dakika santrifüjlendi. (Daha küçük hacimlerde RNaz içermeyen su ile elüsyon, daha yüksek toplam RNA konsantrasyonlarına, ancak daha düşük RNA verimlerine yol açar.)

RNeasy MinElute spin kolonunun son hacmi 2 µl oldu: 14 µl RNaz içermeyen su ile elüsyon 12 µl elüat ile sonuçlandı.

3.6.3. RNAdan cDNA Elde Edilmesi

Kan ve doku örneklerinden elde edilen RNA'lerden cDNA elde edilmesi için Qiagen RT2 First Strand Kit kullanıldı. Analiz edilecek her örneğin ters transkripsiyonu için aynı miktarda RNA kullanıldı. (qPCR reaksiyonu başına 1-10 ng toplam RNA miktarı önerilir.) İşlemler için yüksek kaliteli, nükleaz içermeyen su tercih edildi.

Kitin kullanımı sırasında aşağıdaki prosedür izlendi:

Tüp içeriklerini alta getirmek için RT2 First Strand Kitinin reaktifleri 10-15 saniye santrifüj edildi. Tablo 2'ye göre, steril bir PCR tüpünde her RNA örneği için genomik DNA eliminasyon karışımı hazırlandı. Pipetleyerek yavaşça karıştırılıp kısa bir süre santrifüj edildi.

Tablo 2. Genomik DNA Eliminasyon Karışımı

Komponent	Miktar
RNA	25 ng-5µg
Tampon GE	2 µl
Nükleaz içermeyen su	Variable
Toplam miktar	10 µl

Genomik DNA eliminasyon karışımı 42°C'de 5 dakika inkübe edilip en az 1 dakika buz üzerine yerleştirildi. Ters transkripsiyon karışımı tablo 3'e göre hazırlandı.

Tablo 3. Ters Transkripsiyon Karışımı

İçerik	Miktar 1 reaksiyon için	Miktar 2 reaksiyon için	Miktar 4 reaksiyon için
5x Tampon BC3	4 µl	8 µl	16 µl
Kontrol P2	1 µl	2 µl	4 µl
RE3 ters transkriptaz karışımı	2 µl	4 µl	8 µl
Nükleaz içermeyen su	3 µl	6 µl	12 µl
Toplam miktar	10 µl	20 µl	40 µl

Genomik DNA eliminasyon karışımı içeren her tüpe 10 µl ters transkripsiyon karışımı eklendi. Pipetleyerek yavaşça karıştırıldı. 42°C'de 15 dakika inkübe edildi. Daha sonra 95°C'de 5 dakika inkübe edilerek reaksiyon hızla durduruldu. Her

reaksiyona 91 µl RNaz içermeyen su eklendi. Pipetleyerek yavaşça karıştırıldı. Reaksiyonlar buz üzerine yerleştirildi ve real-time PCR protokolü ile devam edildi. Reaksiyonlar saklama süresince -20°C'lik bir dondurucuda tutuldu.

3.6.4. Realtime PCR

Bu işlem için Qiagen RT2 qPCR Primer Kiti kullanıldı. İşlem sırasında dikkat edilen hususlar özetlenirse:

Doğruluk ve hassasiyet için, işleme başlamadan önce mikropipetörler kalibre edildi. Rotor-Disc® kuyucuklarında kabarcık olmadığından emin olundu. Yine yüksek kaliteli, nükleaz içermeyen su kullanıldı.

Mastermix tüplerinde çökelti oluştuğunda, reaktifler 1 dakika 42°C'de ısıtılıp ve çözünmesi için kısa süre vortekslendi.

Her deney numunesinin real-time PCR'de güvenilir CT değeri vermesi için, ayrı reaksiyonlarda cDNA şablonu ve 1:10 seyreltilmiş cDNA şablonu kullanıldı. Ek olarak, her konsantrasyonda her şablon için iki veya üç kez reaksiyonlar hazırlandı.

Her deneysel numune için, ham verileri normalleştirmek adına hedef gen ve housekeeping geni veya genleri için reaksiyonlar hazırlandı. Deney koşulları altında ifadeleri değişmediği bilinen housekeeping gen(ler)i seçildi. Housekeeping geni olarak GAPDH geni kullanıldı.

Hedef genleri temsil ettiği bilinen bir şablon kullanılarak pozitif bir kontrol reaksiyonu hazırlandı.

Reaksiyon kurulumu sırasında oluşan DNA kontaminasyonunu kontrol etmek için şablon yerine su kullanılarak NTC reaksiyonu hazırlandı.

Genomik DNA kontaminasyonunu kontrol etmek için, her RNA örneğinde NRT (No revers transcription) reaksiyon ürününden eşdeğer hacimde kullanılarak hedef gen ve housekeeping geni için 1 deney yapıldı.

İşlem protokolü şu şekilde gerçekleştirildi:

İçerikleri tüplerin altına getirmek için RT² SYBR Green ROX FAST Mastermix, su ve cDNA sentez reaksiyonu 10-15 saniye santrifüjlendi. [RT² SYBR Green ROX FAST Mastermix sadece ısı aktivasyonundan sonra aktif olan Hot Start DNA Taq Polimeraz içerdiğinden, reaksiyonlar oda sıcaklığında (15-25°C) hazırlanabilir.] Tablo 4'te açıklandığı gibi PCR bileşen karışımı 5 ml'lik bir tüpte hazırlandı.

Tablo 4. PCR Bileşen Karışımı

Bileşen	Miktar
RT ² SYBR Green Mastermix	12.5 µl
cDNA sentez reaksiyonu	1 µl
RT ² qPCR Primer Assay (10 µM stock)	1 µl
Rnaz içermeyen su	10.5 µl
Toplam miktar	25 µl

PCR bileşen karışımı kısa süre santrifüjlendi. A1 konumundaki tırnağı ve tüp kılavuz deliklerini kullanarak boş bir Rotor-Disk 100, Rotor-Disk 100 Yükleme Bloğuna yerleştirildi. 20 µl PCR bileşen karışımı ayrı ayrı Rotor-Disk kuyularına dağıtıldı. Rotor-Disk Heat Sealer kullanılarak diski Rotor-Disk Heat-Sealing Film ile dikkatli bir şekilde sıkıca kapatıldı. Tablo 5'e göre real-time döngüleyici programlandı. (Ek cihaz kurulum talimatları için gerektiğinde www.qiagen.com/us/shop/pcr/primersets/rt2-profiler-pcr-arrays/#resources adresindeki “Ürün Kaynakları/Ek Protokoller” bölümü kullanıldı.)

Tablo 5. Rotor-Gene Cihazı Döngü Şartları

Döngü	Süre	Sıcaklık	Yorum
1	10 dakika	95°C	HotStart DNA taq polimeraz bu ısıtma adımıyla aktive edilir
40	15 s	95°C	
	30 s	60°C	Floresan veri toplama gerçekleştirilir

Disk, Rotor-Disk 100 Rotoruna yerleştirildi ve Rotor-Disk 100 Kilitleme Halkası ile sabitlendi. Çalışmaya başlatıldı. Real-time cycler yazılımı kullanılarak her kuyu için CT hesaplandı. Taban değeri tanımlamak adına, amplifikasyon başlamadan hemen önce her kuyucuğun ortalama arka planının belirlendiğinden emin olmak için “Dinamik Tüp” (varsayılan analiz ayarı) seçildi. Aynı analizdeki tüm RT² qPCR

Primer testlerinde ayarlar aynı tutuldu. Amplifikasyon grafiklerinin log görünümü kullanılarak eşik manuel olarak tanımlandı. Arka plan sinyalinin üstünde bir eşik değeri seçildi. Eşik değeri, amplifikasyon grafiğinin doğrusal fazının alt yarısında tutuldu. (Eşik değerleri tüm RT² qPCR Primer testlerinde aynı ayarlandı. Eşiğin mutlak konumu, diziler arasındaki tutarlı konumundan daha az kritiktir.) Tüm CT değerleri boş bir Excel® tablosuna aktarıldı. Veri analizi Qiagen'in Gene Globe Veri Analiz Merkezi'nde yazılım tabanlı bir araç kullanılarak veya Qiagen web sitesinden indirilebilen elektronik tablo tabanlı bir araçla gerçekleştirildi. PCR spesifikliğini doğrulamak için ayrışma (Erime) eğrisi analizi yapıldı. Bir erime eğrisi programı çalıştırılarak ve gerçek zamanlı döngü yazılımı kullanılarak her oyuk için bir ilk türev ayrışma eğrisi oluşturuldu. Her reaksiyonda tek bir pik görüldü.

3.6.5. Histopatolojik Analizler İçin Dokuların Hazırlanması

Doku örnekleri, histopatolojik inceleme için %10'luk formaldehit fiksasyonunun ardından dereceli alkol serilerinden ve ksilenden geçirilerek parafin bloklama yapıldı ve polilizinli lamlara 5 µm'lik kesitler alındı. Alınan kesitler immünohistokimyasal boyama prosedürü ile boyandı.

3.6.5.1. İmmünohistokimyasal Boyamalar

Çalışma dokularından 5 µm kalınlığında kesitler antijen retrieval işlemi için sitrat tampon (pH 6.0) ile mikrodalgada 28 dakika kaynatıldı. Yıkamanın ardından 5 dk %3'lük H₂O₂ uygulandı. 3 defa 5'er dakika fosfat tamponlu salin (Phosphate Buffered Saline, PBS) ile yıkanan kesitler protein bloklama amacıyla 1 saat bloklama solüsyonunda bekletildi. Ardından primer antikolar anti KİSS-1 (1/100, sc-101246 Santacruz) antikoları ile bir gece +4°C'de inkübe edildi. Yıkanan kesitler, anti-mouse biotin-streptavidin hidrojen peroksidaz sekonder antikoru ile 30'ar dakika inkübe edildi. Aminoetil karbazol (AEC) ile boyandı. Mayer's hematoksilin ile çekirdek boyaması sağlandıktan sonra su bazlı kapatma medyumunu ile kapatılarak ışık mikroskop altında immünohistokimyasal değerlendirmeleri yapıldı.

3.6.5.2. Histopatolojik Değerlendirme Yöntemi

İmmünohistokimyasal değerlendirmede semikantitatif bir yöntem kullanıldı ve boyanan hücrelerin yayılım alanı ve boyanma şiddetlerine göre histolojik skor (H-Skor) değerlendirmesi yapıldı. Boyanan hücrelerin ortalama oranı boyanan alan <%1'i için 1, %1 ila 25'i için 2, %26 ila 50'si için 3, %51 ila 75'i için 4 ve >%75'i için 5 olarak

derecelendirildi. Boyanma şiddeti şu şekilde derecelendirildi: 0, negatif boyama; 1, zayıf boyama; 2, orta derecede boyama; 3, güçlü boyama. Her örnek için histolojik skor şu şekilde hesaplandı:

$$\text{H-skor} = \text{Boyanan hücre alanı derecesi} \times \text{Ortalama boyanma şiddeti}$$

Toplam 0-15 arası puan hesaplandı ve negatif (-, puan: 0), zayıf (+, puan: 1-4), orta (++, puan: 5 ila 8) veya güçlü (+++, puan: 9 ila 15) olarak derecelendirildi (184,185)

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizlerde SPSS 21 istatistik paket programı kullanıldı ve p değerinin <0,05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Olgulara ait verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı (n) ve yüzde (%) biçiminde gösterildi. Bağımsız değişkenler arasındaki farkların incelenmesi amacıyla Mann-Whitney U testi, kategorik karşılaştırmalar için ise Ki-kare testi kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Kisspeptin için ROC analizi yapılarak cut-off değerleri belirlendi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 25 endometriyal polip ve 25 kontrol hastası olmak üzere 50 olgu dahil edildi. Olguların yaş ve toplam gebelik sayıları değerlendirildiğinde; en küçük yaş 27, en büyük yaş 50 olup ortalama yaş $38,82 \pm 6,52$ idi. Gravida 0-9 arasında olup ortancası 3, parite 0-5 arasında olup ortancası 3 idi (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Demografik Verileri

Hasta Sayısı	n=50
Yaş (Ortalama $\pm$ SS)	38,82 $\pm$ 6,52
Gravida (Ortanca min-maks)	3 (0-9)
Parite (Ortanca min-maks)	3 (0-5)

Olguların %54'üne D&C, %46'sına histeroskopi yapıldı (Tablo 7). Histeroskopi yapılan 23 hastadan 19'unun histeroskopik ve patolojik tanısı uyumluydu (13 endometriyal polip, 6 diğer tanı). Olguların 4 tanesinde HS'de belirgin polip izlenmemişken patoloji sonucu polip idi. Bu bulgulara dayanarak çalışmamızda HS için duyarlılık %76,5 ve özgüllük %100 olarak hesaplandı.

Tablo 7. Olgulara Yapılan Tanısal İşlemler

İşlem	n	%
Dilatasyon&Küretaj	27	%54
Histeroskopi	23	%46

Endometriyal polip ve kontrol grubu arasında yaş, gravida ve parite değerleri karşılaştırıldı. Endometriyal polip grubunda ortanca yaş 37 (27-50) iken, kontrol grubunda 40 (27-50) idi. Gravida ortancası iki grupta da 3, endometriyal polip grubunda parite ortancası 2, kontrol grubunda 3 idi. Çalışmamızda gruplar arasında yaş, gravida ve parite değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Endometriyal polip (n=25)	Kontrol (n=25)	p
Yaş	37 (27-50)	40 (27-50)	0,586
Gravida	3 (0-9)	3 (0-6)	0,896
Parite	2 (0-5)	3 (0-5)	0,305

Tablodaki tüm değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

Gruplar arasında doku ve kandaki KISS1 ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldığında; endometriyal polip grubunda doku KISS1 ekspresyon düzeyi 1,02 (0-1,66) iken kontrol grubunda 1,20 (0-1,64) idi. Kan KISS1 ifade düzeyleri ise endometriyal polip grubunda 1,26 (0-1,78), kontrol grubunda 1,29 (0-1,86) idi. Kontrol grubunda endometriyal polip grubuna göre, hem doku hem kandaki KISS1 düzeyleri daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Kisspeptin Düzeylerinin Karşılaştırılması

	Endometriyal polip	Kontrol	p
Kisspeptin (Doku)	1,02 (0-1,66)	1,20 (0-1,64)	0,387
Kisspeptin (Kan)	1,26 (0-1,78)	1,29 (0-1,86)	0,399

Tablodaki tüm değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.

Gruplar arasında KISS1 ekspresyonu olup olmamasına göre karşılaştırma yapıldığında; endometriyal polip grubunda dokudaki KISS1 pozitiflik oranı %60 iken, kontrol grubunda bu oran %68 idi. Kandaki KISS1 pozitiflik oranı ise endometriyal polip grubunda %64 iken kontrol grubunda %80 idi. Hem doku hem kanda KISS1 ekspresyonu açısından bakıldığında; kontrol grubunda polip grubuna göre KISS1 ekspresyonu daha yüksekti ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10-11).

Tablo 10. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Dokudaki KISS1 Ekspresyon Varlığı

		Endometriyal polip	Kontrol	p
		n=25	n=25	
KISS1 gen ekspresyonu	Negatif	10 (%40)	8 (%32)	0,556
	Pozitif	15(%60)	17(%68)	

Tablo 11. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Kandaki KISS1 Ekspresyon Varlığı

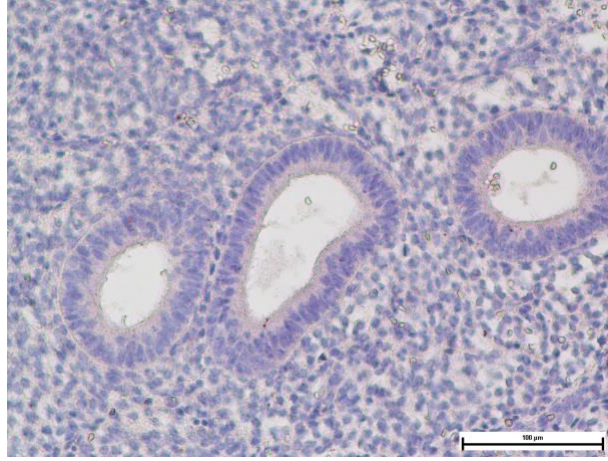
		Endometriyal polip	Kontrol	p
		n=25	n=25	
KISS1 gen ekspresyonu	Negatif	9 (%36)	5 (%20)	0.208
	Pozitif	16 (%64)	20 (%80)	

Endometriyal polip ve kontrol gruplarında dokunun histolojik boyanma durumu karşılaştırıldı. Kontrol grubunda boyanma derecesi 1-15 arasında olup ortanca 5; endometriyal polip grubunda 0-12 arasında olup ortanca 1 idi (Şekil 1-2). Kontrol grubunun boyanma derecesi daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 12).

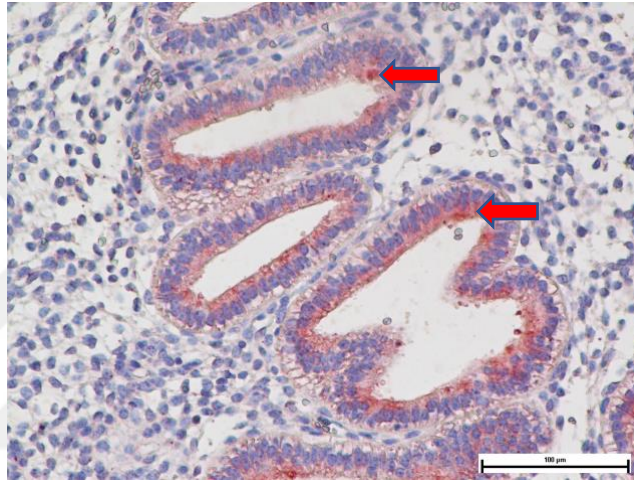
Tablo 12. Endometriyal Polip ve Kontrol Gruplarında Histolojik Boyanma Dereceleri

	Endometriyal polip (n=25)	Kontrol (n=25)	p
Histolojik boyanma derecesi	1 (0-12)	5 (1-15)	0,000

Tablodaki tüm değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak belirtilmiştir.



Şekil 1. Endometriyal Polip Hastasında Doku Kisseptin İmmunohistokimyasal Boyama Görüntüsü



Şekil 2. Kontrol Hastasında Doku Kisseptin İmmunohistokimyasal Boyama Görüntüsü (Kırmızı okla gösterilen, pembe boyanan alanlar kisseptin yoğun alanlardır.)

Doku ve kandaki KISS1 düzeyleri ile yaş arasında korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (Tablo 13).

Tablo 13. Yaş ile KISS1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi

	r	p
Dokuda KISS1 RNA	-0,079	0,585
Kanda KISS1 RNA	-0,195	0,174

Doku ve kandaki KISS1 ekspresyon düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı ve anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Doku ve Kan KISS1 Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Analizi

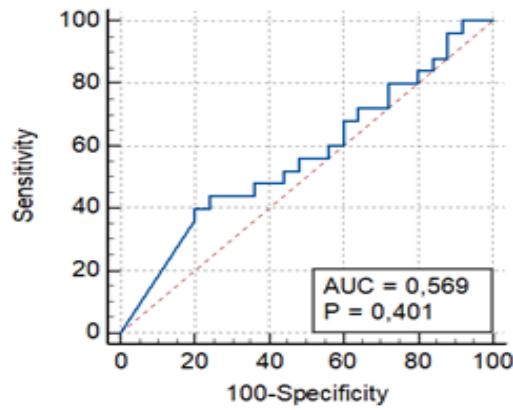
Doku KISS1 düzeyi		
	r	p
Kan KISS1 düzeyi	-0,206	0,151

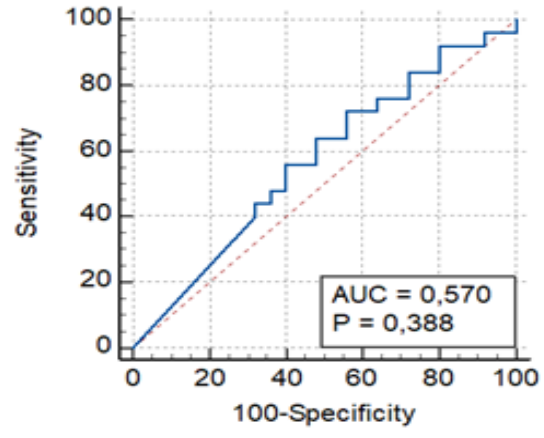
Histolojik boyanma durumu ile doku ve kandaki KISS1 düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı ve anlamlı bir korelasyon bulunmadı (Tablo 15).

Tablo 15. Histolojik Boyanma ile KISS1 Düzeyi Arasındaki Korelasyon Analizi

Histolojik Boyanma		
	r	p
Doku KISS1	0,124	0.390
Kan KISS1	0,097	0.501

Doku ve kandaki KISS1 ekspresyon düzeyleri için ROC eğrisi çizildi ve cut-off değeri belirlendi. Doku KISS1 düzeyi 1,04 cut-off değeri için duyarlılık %56, özgüllük %60, p değeri 0,388 idi. Kan KISS1 düzeyi 1,06 cut-off değeri için duyarlılık %80, özgüllük %40, p değeri 0,401 idi (Şekil 3-4).

**Şekil 3.** Doku KISS1 ROC Eğrisi



Şekil 4. Kan KISS1 ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya 18-50 yaş arası kadınlar dahil edilmiş olup polip grubunun yaş ortalaması 38, gravida ortancası 3, parite ortancası 2 idi. 2019 yılında, endometriyal polip ve kontrol grubunda KISS1 ekspresyon düzeylerini karşılaştırılan, 88 olguyu inceleyen, Yıldırım ve ark. (186) tarafından yapılan çalışmaya 18-40 yaş arası kadınlar dahil edilmiş olup polip grubunda yaş ortalaması 35, gravida ortalaması 2, parite ortalaması 2'dir. 2020 yılında yapılan bir tez çalışmasında ise EP ve kontrol grubunda serum oksidan, antioksidan, oksidatif stres indeksi ve tiyol-disülfid parametreleri karşılaştırıldı ve 35 polip hastasının yaş ortalaması 46, gravida ortancası 3, parite ortancası ise 2'dir (33). Yıldırım ve ark.'larının çalışmasında yaş kriteri daha küçük tutulmuş, diğer tez çalışmasında ise yaş kriteri konulmamıştır. Bunun doğal bir sonucu olarak çalışmalarda EP hastalarının yaş ortalaması birbirinden uzak izlendi.

Doku KISS1 düzeyleri ile yaş arasında korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=0,585$). Benzer şekilde kan KISS1 düzeyleri ile yaş arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,174$). Baba ve ark.'ın (13) çalışmasında menopozdan sonra endometriyum glandüler ve stromal hücrelerinde KISS1 ve KISS1R miktarına bakılmış ve eksprese olmadığı gösterilmiştir.

Kandaki KISS1 düzeyi endometriyal polip grubunda 1,26 (0-1,78), kontrol grubunda 1,29 (0-1,86) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Endometriyal poliplerde yüksek östrojen reseptör ekspresyonu varlığını ve kisspeptinin hipotalamusta lokal östrojenik aktiviteyi ve sistemik östrojenik etkileri güçlendirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (187–189). Bu gözlemlerden yola çıkarak Yıldırım ve ark. da EP ile kisspeptin ilişkisini göstermek amacıyla yaptıkları çalışmada paralel sonuçlara ulaşmıştır (186). Çalışmamızdan farklı olarak; kandaki KISS1 düzeyi polip grubunda ortalama 1,84 ng/dl, kontrol grubunda ortalama 1,32 ng/dl olarak ölçülmüş ve aradaki fark polip lehine anlamlı bulunmuştur ($p=0,008$). Bu farklılığın sebebi; kan KISS1 düzeyini etkileyen pek çok endokrin ve fizyolojik değişkenin olması olabilir.

Hastaların endometriyal dokusunda bakılan KISS1 ekspresyonu; polip grubunda ortalama 1,02 (0-1,66); kontrol grubunda ortalama 1,20 (0-1,64) olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Literatür tarandığında, EP ve normal endometriyal bulguları olan hastalarda, doku düzeyinde

KISS1 ekspresyonunu RT-PCR ile karşılaştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Bu anlamda bu tez çalışması, literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır.

Histolojik olarak kisspeptin boyanma durumu ile dokudaki KISS1 ekspresyon düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı ve anlamlı bir korelasyon bulunmadı ($p=0,39$). Aynı şekilde histolojik boyanma durumu ile kandaki KISS1 ekspresyonu arasında da anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,501$). Literatürde de kisspeptinin protein mi yoksa RNA düzeyinde mi ölçüldüğüne bağlı olarak sonuçlar değişiklik göstermiştir, bunun nedeni büyük olasılıkla protein ve RNA ekspresyonunun doğrudan ilişkili olmamasıdır (190,191).

2020 yılında Çolak ve ark. (192) tarafından yapılan çalışmada; normal endometriyum (NE), EP, EP zemininde hiperplazi (EP-h), EP içinde endometriyal intraepitelyal neoplazi (EP-EIN) ve endometriyum kanseri (EC) tanısı alan toplam 169 hastanın endometriyal dokularında kisspeptin için İHK boyama yapılmıştır. NE, EP ve EP-h gruplarındaki bütün hastalar (%100) kisspeptinle zayıf boyanma göstermiş; EP-EIN ve EC gruplarında ise orta-güçlü boyanma izlenmiştir. Polip ile NE arasında kisspeptin boyanması açısından fark gözlenmemiştir. Buna karşın çalışmamızda, kontrol grubunda kisspeptin İHK boyanma derecesi daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). İki çalışmanın sonuçlarının birbirini desteklememesinin; olgu sayısının az oluşuna, KISS1'in diğer hormonlarla (insülin, leptin, prolaktin vb.) ilişkili olup hastalardaki hormon reseptör durumunun bilinmemesine ve İHK boyamanın, KP ile ilgili tek parametrik ölçüm sunmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

2020 yılında Abdelkareem ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada; endometriyozisi olan kadınlarda ötopik endometriyal ve endometriyozisi olmayan kadınlarda endometriyal KISS1-GPR54 aktivitesi immunohistokimyasal boyama yapılarak karşılaştırılmıştır. Endometriyozis patogenezinde; kisspeptinin MMP üzerinden etkisi olup olmadığını araştıran çalışmaya; 14 kontrol, 35 endometriyozis hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubuna kıyasla, endometriyozis grubunda ötopik endometriyal stromada KISS1 ve KISS1R düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Ektopik lezyon tipleri arasında, yüzeysel endometriyotik implantlara karşın derin infiltratiflerde KISS1 seviyesinin azaldığı da görülmüştür (193). Bu sonuçlar, endometriyozisi olmayanlara kıyasla endometriyozisli kadınların ötopik endometriyumunda MMP-2 ve MMP-9 aktivitelerinin arttığına dair raporlarla tutarlıdır (194–197). MMP'lerin

endometriyal polip patogenezinde de suçlandığı düşünüldüğünde; çalışmamızın sonuçları bu çalışmayı destekler nitelikte olup EP ve endometriyozis patogenezinin ortak yönleri KISS1 üzerinden açıklanabilme potansiyeli taşımaktadır.

2016 yılında yapılan bir çalışmada; adenomiyotik doku örneklerinde (n=29), aynı hastalardan alınan ötopik endometriyumda (n=29) ve adenomiyozisi olmayan hastalardan alınan normal endometriyumda (n=29) İHK boyama yapılarak kisspeptin protein düzeyine bakılmıştır (198). Adenomiyozis patogenezinde MMP'lerin rol oynadığını düşündüren çalışmalar ışığında kisspeptin proteininin bu aşamadaki olası rolünü değerlendirmek amaçlanmıştır (199–202). Bu çalışmada kisspeptin boyanma düzeyi adenomiyotik hastaların ektopik dokusunda, kendi ötopik endometriyal dokusundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine adenomiyotik dokuların kisspeptin boyanma düzeyi, normal endometriyuma sahip hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve adenomiyozis patogenezinde kisspeptinin rolü olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamız ile paralel olmayan bu sonuçlar; EP ve adenomiyozis patogenezinde MMP ve kisspeptinin etkilerini aydınlatmak için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

2005 yılında yapılan bir çalışmada; endometriyal karsinomlu 32, EIN'li 10 ve normal endometriyumlu 12 hasta olmak üzere toplam 54 olguda RT-PCR ile KISS1 ve GPR54 mRNA ekspresyonuna bakılmıştır (203). Endometriyum karsinomu, EIN ve normal endometriyum dokularında KISS1 mRNA ekspresyonu sırasıyla %37,5, %80 ve %83,3 olarak bulunmuştur. Endometriyum karsinomunda KISS1 ekspresyonu; miyometriyal invazyon ve lenf nodu metastazı ile negatif korelasyon göstermiştir ($p<0,05$). GPR54 mRNA'nın endometriyum karsinomu, EIN ve normal endometriyumdaki pozitiflik oranı, anlamlı istatistiksel fark olmaksızın sırasıyla %78,1, %70 ve %66,7 olarak bulunmuştur ($p>0,05$). Bu çalışma ile, KISS1 ve GPR54 etkileşiminin, endometriyal karsinom invazyon ve metastazını engellemede rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır.

KISS1 ekspresyonunun kanser hücrelerinde nasıl düzenlendiği konusunda çok az bilgi mevcuttur. Kanser hücrelerinde KISS1 ekspresyonunun ilk andan itibaren yüksek olup olmadığı veya invazyonu azaltmak ve prognozu iyileştirmek için tümör baskılayıcı gen olarak artıp artmadığı henüz netleşmiş değildir. Bununla birlikte, farklı organ kanserlerinde kisspeptin ekspresyonunun farklı yönde değiştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (183).

Tüm bu çalışmalar ışığında kisspeptinin; östrojen ve hücre invazyonu üzerindeki etkileriyle endometriyal patolojik süreçlerde rol oynadığı söylenebilir.

Olgu sayımızın 50 ile kısıtlı olması ve tek klinikteki sonuçların tüm populasyona genellenememesi, çalışmamızı kısıtlayan faktörlerdir. Kisspeptin ekspresyonunun hem doku hem kanda incelenmiş olması ve dokuda kisspeptin düzeyinin RT-PCR yanında İHK boyama yöntemiyle de değerlendirilmesi, çalışmamızın güçlü taraflarıdır. Çalışmamız EP ve NE dokusunda RT-PCR ile kisspeptin gen ekspresyonunu karşılaştıran ilk çalışma olmuştur.



6. SONUÇ

Endometriyal polip jinekoloji pratiğinde çok sık karşılaşılan ve hayat standardını negatif yönde etkileyen bir patolojidir. Endometriyal poliplerin gelişmesini ve rekürrensini önleyecek yöntemlerin tespit edilmesinde kisspeptinin önemli rolü olabilir. Bu nedenle KISS1 ve GPR54 düzeyleri ile nöropeptit-reseptör etkileşimi beraber değerlendirilerek yapılacak daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKÇA

1. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. *Am J Surg Pathol*. Ağustos 2004;28(8):1057-62.
2. Stovall vd. - 1991 - Pipelle endometrial sampling in patients with know.pdf [İnternet]. [a.yer 23 Mayıs 2022]. Erişim adresi: http://www.nfog.org/files/guidelines/NFOG_Guideline_NOR_160419%20Endometrial%20polyp%20NO%20merged.pdf
3. Peterson WFMD, Novak ERMD. Endometrial Polyps. *Obstet Gynecol*. Temmuz 1956;8(1):40-9.
4. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Ağustos 2010;89(8):992-1002.
5. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. *Fertil Steril*. Temmuz 2008;90(1):180-2.
6. Tanos V, Berry KE, Seikkula J, Abi Raad E, Stavroulis A, Sleiman Z, vd. The management of polyps in female reproductive organs. *Int J Surg Lond Engl*. Temmuz 2017;43:7-16.
7. Vanni R, Dal Cin P, Marras S, Moerman P, Andria M, Valdes E, vd. Endometrial polyp: another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes. *Cancer Genet Cytogenet*. 01 Temmuz 1993;68(1):32-3.
8. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, Moerman P, Kools P, Andria M, vd. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. *Cancer Res*. 01 Nisan 1995;55(7):1565-8.
9. Xuebing P, TinChiu L, Enlan X, Jing L, Xiaowu H. Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Kasım 2011;159(1):198-203.

10. Hu J, Yuan R. The expression levels of stem cell markers importin13, c-kit, CD146, and telomerase are decreased in endometrial polyps. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. Ağustos 2011;17(8):BR221-227.
11. Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, Communi D, Vanderwinden JM, Le Poul E, vd. The Metastasis Suppressor Gene KiSS-1 Encodes Kisspeptins, the Natural Ligands of the Orphan G Protein-coupled Receptor GPR54*. *J Biol Chem*. 14 Eylül 2001;276(37):34631-6.
12. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Ramachandran R, vd. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *J Clin Endocrinol Metab*. Ekim 2007;92(10):3958-66.
13. Baba T, Kang HS, Hosoe Y, Kharma B, Abiko K, Matsumura N, vd. Menstrual cyclic change of metastin/GPR54 in endometrium. *Med Mol Morphol*. Haziran 2015;48(2):76-84.
14. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract [Internet]. [a.yer 25 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://link.springer.com/book/9780387952031>
15. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, vd. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. *Am J Surg Pathol*. Ağustos 1998;22(8):1012-9.
16. Sample WF, Lippe BM, Gyepes MT. Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis. *Radiology*. Kasım 1977;125(2):477-83.
17. Ali IU, Schriml LM, Dean M. Mutational spectra of PTEN/MMAC1 gene: a tumor suppressor with lipid phosphatase activity. *J Natl Cancer Inst*. 17 Kasım 1999;91(22):1922-32.
18. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. Kasım 2010;116(5):1197-205.
19. Annan JJ, Aquilina J, Ball E. The management of endometrial polyps in the 21st century. *Obstet Gynaecol*. 2012;14(1):33-8.

20. Medline ® Abstracts for References 1,2 of “Endometrial polyps” - UpToDate [Internet]. [a.yer 25 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-polyps/abstract/1,2>
21. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* Ekim 2011;18(5):569-81.
22. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. *Arch Gynecol Obstet.* Mart 2010;281(3):479-83.
23. Chan SSC, Tam WH, Yeo W, Yu MMY, Ng DPS, Wong AWY, vd. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Aralık 2007;114(12):1510-5.
24. Filho AMB de B, Barbosa IC, Maia H, Genes CC, Coutinho EM. Effects of subdermal implants of estradiol and testosterone on the endometrium of postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* Eylül 2007;23(9):511-7.
25. Dal Cin P, Timmerman D, Van den Berghe I, Wanschura S, Kazmierczak B, Vergote I, vd. Genomic changes in endometrial polyps associated with tamoxifen show no evidence for its action as an external carcinogen. *Cancer Res.* 01 Haziran 1998;58(11):2278-81.
26. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. *Cancer Res.* 15 Nisan 1996;56(8):1917-21.
27. Maia H, Maltez A, Studard E, Athayde C, Coutinho EM. Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* Haziran 2004;18(6):299-304.
28. Nogueira AA, Sant’Ana de Almeida EC, Poli Neto OB, Zambelli Ramalho LN, Rosa e Silva JC, Candido dos Reis FJ. Immunohistochemical expression of p63 in endometrial polyps: evidence that a basal cell immunophenotype is maintained. *Menopause N Y N.* Ekim 2006;13(5):826-30.

29. Pal L, Niklaus AL, Kim M, Pollack S, Santoro N. Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri. *Hum Reprod Oxf Engl*. Ocak 2008;23(1):80-4.
30. Tallini G, Vanni R, Manfioletti G, Kazmierczak B, Faa G, Pauwels P, vd. HMGI-C and HMGI(Y) immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps, and uterine leiomyomas and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI(Y) genes. *Lab Investig J Tech Methods Pathol*. Mart 2000;80(3):359-69.
31. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SRG. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110(9):794-8.
32. Erdemoglu E, Güney M, Karahan N, Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. *Maturitas*. 20 Mart 2008;59(3):268-74.
33. Özgen E. Endometriyal Polip Olgularında Total Oksidan, Antioksidan ve Tiyo-disülfid Homeostazının İncelenmesi [İnternet] [Thesis]. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2020 [a.yer 25 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <http://acikerisim.ybu.edu.tr:8080/xmlui/handle/123456789/2952>
34. Kolhe S. Management of abnormal uterine bleeding - focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health*. 2018;10:127-36.
35. Davis VJ, Dizon CD, Minuk CF. Rare cause of vaginal bleeding in early puberty. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Nisan 2005;18(2):113-5.
36. Uglietti A, Mazzei C, Deminico N, Somigliana E, Vercellini P, Fedele L. Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy. *Arch Gynecol Obstet*. Nisan 2014;289(4):839-43.
37. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol*. Ağustos 2004;94(2):256-66.
38. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial

polyps in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. Nisan 2009;91(4):1056-60.

39. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Ford LG, vd. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). *Am J Obstet Gynecol*. Aralık 2011;205(6):535.e1-5.

40. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas*. 20 Haziran 2006;54(3):252-9.

41. Althuis MD, Sexton M, Langenberg P, Bush TL, Tkaczuk K, Magaziner J, vd. Surveillance for uterine abnormalities in tamoxifen-treated breast carcinoma survivors: a community based study. *Cancer*. 15 Ağustos 2000;89(4):800-10.

42. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz OL, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. *Maturitas*. 14 Mart 2005;50(3):231-6.

43. Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Delmanto LRMG, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. *Menopause N Y N*. Temmuz 2016;23(7):759-64.

44. Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 1999;262(3-4):133-9.

45. Evaluation of endometrial polyps - PubMed [Internet]. [a.yer 27 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11967489/>

46. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. *J Obstet Gynaecol Res*. Nisan 2004;30(2):84-9.

47. Inagaki N, Ung L, Otani T, Wilkinson D, Lopata A. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 10 Aralık 2003;111(2):197-203.

48. Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders - PubMed. [a.yer 27 Mayıs 2022]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11251924/>
49. Fabres C, Alam V, Balmaceda J, Zegers-Hochschild F, Mackenna A, Fernandez E. Comparison of ultrasonography and hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine lesions in infertile women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* Kasım 1998;5(4):375-8.
50. Ragni G, Diaferia D, Vegetti W, Colombo M, Arnoldi M, Crosignani PG. Effectiveness of sonohysterography in infertile patient work-up: a comparison with transvaginal ultrasonography and hysteroscopy. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(4):184-8.
51. Valenzano MM, Lijoi D, Mistrangelo E, Fortunato T, Costantini S, Ragni N. The value of sonohysterography in detecting intracavitary benign abnormalities. *Arch Gynecol Obstet.* Ekim 2005;272(4):265-8.
52. Schwärzler P, Concin H, Bösch H, Berlinger A, Wohlgenannt K, Collins WP, vd. An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* Mayıs 1998;11(5):337-42.
53. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia - PubMed. [a.yer 27 Mayıs 2022]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9308809/>
54. Pasqualotto EB, Margossian H, Price LL, Bradley LD. Accuracy of preoperative diagnostic tools and outcome of hysteroscopic management of menstrual dysfunction. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* Mayıs 2000;7(2):201-9.
55. Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P, Van Schoubroeck D, Deprest J, vd. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):166-71.
56. Van den Bosch T, Betsas G, Van Schoubroeck D, Daemen A, Vandenbroucke V, Cornelis A, vd. Gel infusion sonography in the evaluation of the uterine cavity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(6):711-4.

57. Parsons AK, Lense JJ. Sonohysterography for endometrial abnormalities: preliminary results. J Clin Ultrasound JCU. Şubat 1993;21(2):87-95.
58. Widrich T, Bradley LD, Mitchinson AR, Collins RL. Comparison of saline infusion sonography with office hysteroscopy for the evaluation of the endometrium. Am J Obstet Gynecol. Nisan 1996;174(4):1327-34.
59. Preutthipan S, Linasmita V. A prospective comparative study between hysterosalpingography and hysteroscopy in the detection of intrauterine pathology in patients with infertility. J Obstet Gynaecol Res. 2003;29(1):33-7.
60. Syrop CH, Sahakian V. Transvaginal sonographic detection of endometrial polyps with fluid contrast augmentation. Obstet Gynecol. Haziran 1992;79(6):1041-3.
61. Goldstein SR. Use of ultrasonohysterography for triage of perimenopausal patients with unexplained uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol. Şubat 1994;170(2):565-70.
62. Laifer-Narin S, Ragavendra N, Parmenter EK, Grant EG. False-normal appearance of the endometrium on conventional transvaginal sonography: comparison with saline hysterosonography. AJR Am J Roentgenol. Ocak 2002;178(1):129-33.
63. Histerosalpingografi - UpToDate [İnternet]. [a.yer 29 Mayıs 2022]. Erişim adresi:
https://www.uptodate.com/contents/hysterosalpingography?search=histerosalpingografi&source=search_result&selectedTitle=1~41&usage_type=default&display_rank=1
64. Ulusal Tez Merkezi Anasayfa.html [İnternet]. [a.yer 29 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/tezDetay.jsp?id=phNT4VBPxw8v-oBGkDyYuW&no=6wkzW7Pw1J6RDSQxuCuXPw>
65. Chalazonitis A, Tzovara I, Laspas F, Porfyridis P, Ptohis N, Tsimitselis G. Hysterosalpingography: technique and applications. Curr Probl Diagn Radiol. Ekim 2009;38(5):199-205.
66. Histerosalpingografi - UpToDate.html [İnternet]. [a.yer 29 Mayıs 2022]. Erişim adresi:
<https://www.uptodate.com/contents/hysterosalpingography?search=histerosalpingogr>

afi&source=search_result&selectedTitle=1~41&usage_type=default&display_rank=1

67. Hricak H, Finck S, Honda G, Göranson H. MR imaging in the evaluation of benign uterine masses: value of gadopentetate dimeglumine-enhanced T1-weighted images. *AJR Am J Roentgenol*. Mayıs 1992;158(5):1043-50.
68. Grasel RP, Outwater EK, Siegelman ES, Capuzzi D, Parker L, Hussain SM. Endometrial polyps: MR imaging features and distinction from endometrial carcinoma. *Radiology*. Ocak 2000;214(1):47-52.
69. Chaudhry S, Reinhold C, Guermazi A, Khalili I, Maheshwari S. Benign and malignant diseases of the endometrium. *Top Magn Reson Imaging TMRI*. Ağustos 2003;14(4):339-57.
70. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of endometrial cancer: differentiation from benign endometrial lesions and preoperative assessment of myometrial invasion. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. Ekim 2009;50(8):947-53.
71. Park BK, Kim B, Park JM, Ryu JA, Kim MS, Bae DS, vd. Differentiation of the various lesions causing an abnormality of the endometrial cavity using MR imaging: emphasis on enhancement patterns on dynamic studies and late contrast-enhanced T1-weighted images. *Eur Radiol*. Temmuz 2006;16(7):1591-8.
72. Balcacer P, Cooper KA, Huber S, Spektor M, Pahade JK, Israel GM. Magnetic Resonance Imaging Features of Endometrial Polyps: Frequency of Occurrence and Interobserver Reliability. *J Comput Assist Tomogr*. Ekim 2018;42(5):721-6.
73. Tg S, Sk S, Fw L. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* [Internet]. Mart 1989 [a.yer 28 Mayıs 2022];73(3 Pt 1). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2915864/>
74. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. Temmuz 1990;163(1 Pt 1):119-23.
75. Valle RF. Hysteroscopic evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. *Surg Gynecol Obstet*. Ekim 1981;153(4):521-6.

76. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* Haziran 1991;77(6):954-6.
77. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, vd. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* Mart 2009;200(3):235.e1-6.
78. Makris N, Kalmantis K, Skartados N, Papadimitriou A, Mantzaris G, Antsaklis A. Three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* Nisan 2007;97(1):6-9.
79. Wong M, Thanatsis N, Nardelli F, Amin T, Jurkovic D. Risk of Pre-Malignancy or Malignancy in Postmenopausal Endometrial Polyps: A CHAID Decision Tree Analysis. *Diagn Basel Switz.* 15 Haziran 2021;11(6):1094.
80. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, vd. The malignant potential of endometrial polyps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 10 Ağustos 2004;115(2):206-10.
81. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, vd. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod Oxf Engl.* Haziran 2005;20(6):1632-5.
82. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 Ocak 2013;(1):CD009461.
83. Prevalence, 1-year regression rate, and clinical significance of asymptomatic endometrial polyps: cross-sectional study - PubMed [Internet]. [a.yer 07 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19573823/>
84. Gardner FJE, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJR, Taylor DJ, vd. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system long-term follow-up of a randomised control trial. *Gynecol Oncol.* Eylül 2009;114(3):452-6.

85. Vercellini P, Trespidi L, Bramante T, Panazza S, Mauro F, Crosignani PG. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment before hysteroscopic endometrial resection. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Haziran 1994;45(3):235-9.
86. Treatment of menorrhagia - PubMed.html [İnternet]. [a.yer 07 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17619523/>
87. Cravello L, Stolla V, Bretelle F, Roger V, Blanc B. Hysteroscopic resection of endometrial polyps: a study of 195 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Aralık 2000;93(2):131-4.
88. American Association of Gynecologic Laparoscopists. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol*. Şubat 2012;19(1):3-10.
89. Yang JH, Chen CD, Chen SU, Yang YS, Chen MJ. Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy. *PloS One*. 2015;10(12):e0144857.
90. The early history of hysteroscopy - PubMed. [a.yer 29 Mayıs 2022]; Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9782135/>
91. Google Books Link [İnternet]. [a.yer 29 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://books.google.com.tr/books?id=FzwSAAAAAYAAJ>
92. Güner H. Jinekolojik ve obstetrikal cerrahi. Güneş Kitabevi; 2005.
93. Dc P. On endoscopic examination of the cavity of the womb. *Med Press Crinic*. 1869;8:26.
94. Nitze M. Über eine neue Beleuchtungsmethode der Höhlen des menschlichen Körpers. *Wien Med Presse*. 1879;26:851-8.
95. Heineberg A. Uterine endoscopy; an aid to precision in the diagnosis of intra-uterine disease, a preliminary report, with the presentation of a new uteroscope. *Surg Gynec Obstet*. 1914;18(2):513-5.
96. Rubin - Uterine endoscopy, endometrosopy with the aid of .html [İnternet]. [a.yer 29 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937825908332>

97. v. Mikulicz-Radecki F, Freund A. Das Tuben-Hysteroskop und seine diagnostische und therapeutische Verwendung bei Sterilität, Sterilisierung und Tubenerkrankungen. Arch Für Gynäkol. 01 Kasım 1927;132(1):68-71.
98. Sugimoto O. Diagnostic and therapeutic hysteroscopy for traumatic intrauterine adhesions. Am J Obstet Gynecol. 01 Temmuz 1978;131(5):539-47.
99. PubMed entry [Internet]. [a.yer 29 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9782135>
100. Lindelmann HJ, Mohr J. CO2 hysteroscopy: diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol. 15 Ocak 1976;124(2):129-33.
101. Recai Pabuçcu. Operatif Histeroskopi. İçinde: Umur Çolgar, editör. Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite. 1. bs İstanbul: Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.; 2006. s. 271-8, 284-6.
102. The role of transvaginal ultrasonography and outpa.html [Internet]. [a.yer 27 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9308809/>
103. van Herendael BJ. Instrumentation in hysteroscopy. Obstet Gynecol Clin North Am. Eylül 1995;22(3):391-408.
104. Özgen - 2020 - Endometriyal Polip Olgularında Total Oksidan, Anti.pdf [Internet]. [a.yer 25 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <http://acikerisim.ybu.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/123456789/2952/1/629730.pdf>
105. Kremer C, Barik S, Duffy S. Flexible outpatient hysteroscopy without anaesthesia: a safe, successful and well tolerated procedure. Br J Obstet Gynaecol. Haziran 1998;105(6):672-6.
106. Unfried G, Wieser F, Albrecht A, Kaider A, Nagele F. Flexible versus rigid endoscopes for outpatient hysteroscopy: a prospective randomized clinical trial. Hum Reprod Oxf Engl. Ocak 2001;16(1):168-71.
107. Healy MW, Schexnayder B, Connell MT, Terry N, DeCherney AH, Csokmay JM, vd. Intrauterine adhesion prevention after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. Eylül 2016;215(3):267-275.e7.
108. T ve A - 1999 - Surgical management of ectopic pregnancy.html [Internet]. [a.yer 30 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10073297/>

109. Pabuçcu - ÜREME ENDOKRİNOLOJİSİ TEKNİKLERİ VE CERRAHİSİ.pdf [İnternet]. [a.yer 30 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://utcd.org.tr/wp-content/uploads/2017/12/ureme-endokrinolojisi-teknikleri-ve-cerrahisi.pdf>
110. Te Linde's Operative Gynecology 9th [İnternet]. docshare.tips. [a.yer 30 Mayıs 2022]. Erişim adresi: https://docshare.tips/te-linde39s-operative-gynecology-9th_58505850b6d87ff6628b5602.html
111. Te Linde's Operative Gynecology 9th.html [İnternet]. [a.yer 30 Mayıs 2022]. Erişim adresi: https://docshare.tips/te-linde39s-operative-gynecology-9th_58505850b6d87ff6628b5602.html
112. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Scognamiglio M, O'Donovan P, Campo R, De Wilde RL. Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Ağustos 2016;203:182-92.
113. Istre O. Fluid balance during hysteroscopic surgery. Curr Opin Obstet Gynecol. Ağustos 1997;9(4):219-25.
114. TEMEL KADIN HASTALIKARI VE DOĞUM BİLGİSİ EDITÖRLER.html [İnternet]. [a.yer 30 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://docplayer.biz.tr/11057819-Temel-kadin-hastalikari-ve-dogum-bilgisi-editorler.html>
115. Norlén H. Isotonic solutions of mannitol, sorbitol and glycine and distilled water as irrigating fluids during transurethral resection of the prostate and calculation of irrigating fluid influx. Scand J Urol Nephrol Suppl. 1985;96:1-50, 81p.
116. Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, Feldman SR, Pearce D, Williford PM. Electrosurgery: part I. Basics and principles. J Am Acad Dermatol. Nisan 2014;70(4):591.e1-591.e14.
117. Al-Benna S. Albucasis, a tenth-century scholar, physician and surgeon: His role in the history of plastic and reconstructive surgery. Eur J Plast Surg. 01 Mayıs 2012;35(5):379-87.
118. Massarweh NN, Cosgriff N, Slakey DP. Electrosurgery: history, principles, and current and future uses. J Am Coll Surg. Mart 2006;202(3):520-30.

119. Aminimoghaddam S, Pahlevani R, Kazemi M. Electrosurgery and clinical applications of electrosurgical devices in gynecologic procedures. *Med J Islam Repub Iran*. 22 Eylül 2018;32:90.
120. Martin: Laser techniques for pelvic adhesions - Google Akademik [İnternet]. [a.yer 31 Mayıs 2022]. Erişim adresi: https://scholar.google.com/scholar_lookup?&title=Laser%20techniques%20for%20pelvic%20adhesions&pages=331-342&publication_year=1985&author=Martin%20CDC
121. Shazly SAM, Laughlin-Tommaso SK, Breitkopf DM, Hopkins MR, Burnett TL, Green IC, vd. Hysteroscopic Morcellation Versus Resection for the Treatment of Uterine Cavitory Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. Ekim 2016;23(6):867-77.
122. The Intra Uterine Morcellator: a new hysteroscopic operating technique to remove intrauterine polyps and myomas - PubMed [İnternet]. [a.yer 31 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15904601/>
123. Price TM, Harris JB. Fulminant hepatic failure due to herpes simplex after hysteroscopy. *Obstet Gynecol*. Kasım 2001;98(5 Pt 2):954-6.
124. Bradley LD. Complications in hysteroscopy: prevention, treatment and legal risk. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Ağustos 2002;14(4):409-15.
125. Hulka JF, Peterson HB, Phillips JM, Surrey MW. Operative laparoscopy. American Association of Gynecologic Laparoscopists 1991 membership survey. *J Reprod Med*. Ağustos 1993;38(8):569-71.
126. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, Hermans J, Trimpos JB, Trimpos-Kemper TC. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol*. Ağustos 2000;96(2):266-70.
127. Propst AM, Liberman RF, Harlow BL, Ginsburg ES. Complications of hysteroscopic surgery: predicting patients at risk. *Obstet Gynecol*. Ekim 2000;96(4):517-20.
128. Cooper JM, Brady RM. Intraoperative and early postoperative complications of operative hysteroscopy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. Haziran 2000;27(2):347-66.

129. Preutthipan S, Herabutya Y. Vaginal misoprostol for cervical priming before operative hysteroscopy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* Aralık 2000;96(6):890-4.
130. Embolism of air and gas in hysteroscopic procedures: pathophysiology and implication for daily practice - PubMed [Internet]. [a.yer 01 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313001/>
131. Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, vd. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst.* 04 Aralık 1996;88(23):1731-7.
132. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, vd. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Lett.* 05 Mart 1999;446(1):103-7.
133. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, vd. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *J Biol Chem.* 03 Ağustos 2001;276(31):28969-75.
134. Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, vd. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature.* 31 Mayıs 2001;411(6837):613-7.
135. Clements MK, McDonald TP, Wang R, Xie G, O'Dowd BF, George SR, vd. FMRFamide-related neuropeptides are agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54. *Biochem Biophys Res Commun.* 29 Haziran 2001;284(5):1189-93.
136. Ws D. Kisspeptin: a novel regulator of reproductive function. *J Neuroendocrinol* [Internet]. Ağustos 2008 [a.yer 01 Haziran 2022];20(8). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18510709/>
137. İlker Mustafa KAFA, Özhan EYİĞÖR. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.pdf. 2011;53-60.
138. Parhar I, Ogawa S, Sakuma Y. Laser-Captured Single Digoxigenin-Labeled Neurons of Gonadotropin-Releasing Hormone Types Reveal a Novel G Protein-Coupled Receptor (Gpr54) during Maturation in Cichlid Fish. *Endocrinology.* 01 Eylül 2004;145:3613-8.

139. d'Anglemont de Tassigny X, Colledge WH. The role of kisspeptin signaling in reproduction. *Physiol Bethesda Md*. Ağustos 2010;25(4):207-17.
140. Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, vd. Dramatic elevation of plasma metastatin concentrations in human pregnancy: metastatin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. Şubat 2003;88(2):914-9.
141. Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, vd. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology*. Eylül 2004;145(9):4073-7.
142. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 08 Şubat 2005;102(6):2129-34.
143. Stephens SBZ, Chahal N, Munaganuru N, Parra RA, Kauffman AS. Estrogen Stimulation of Kiss1 Expression in the Medial Amygdala Involves Estrogen Receptor- α But Not Estrogen Receptor- β . *Endocrinology*. 01 Ekim 2016;157(10):4021-31.
144. Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA. Kisspeptide-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol Cell Endocrinol*. 25 Temmuz 2006;254-255:91-6.
145. Definition of the hypothalamic GnRH pulse generator in mice | PNAS. [a.yer 02 Haziran 2022]; Erişim adresi: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1713897114>
146. Schulz R, Wilhelm A, Pirke KM, Gramsch C, Herz A. Beta-endorphin and dynorphin control serum luteinizing hormone level in immature female rats. *Nature*. 24 Aralık 1981;294(5843):757-9.
147. Frontiers | Role of Kisspeptin and Neurokinin B in Puberty in Female Non-Human Primates | Endocrinology [İnternet]. [a.yer 02 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00148/full>
148. Rometo AM, Krajewski SJ, Lou Voytko M, Rance NE. Hypertrophy and Increased Kisspeptin Gene Expression in the Hypothalamic Infundibular Nucleus of Postmenopausal Women and Ovariectomized Monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Temmuz 2007;92(7):2744-50.

149. Shibata M, Friedman RL, Ramaswamy S, Plant TM. Evidence that down regulation of hypothalamic KiSS-1 expression is involved in the negative feedback action of testosterone to regulate luteinising hormone secretion in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Neuroendocrinol*. Haziran 2007;19(6):432-8.
150. The kisspeptin system of the human hypothalamus: sexual dimorphism and relationship with gonadotropin-releasing hormone and neurokinin B neurons - Hrabovszky - 2010 - European Journal of Neuroscience - Wiley Online Library. [a.yer 02 Haziran 2022]; Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2010.07239.x>
151. N de R, E G, Jc C, F M, Jl C, E M. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 16 Eylül 2003 [a.yer 02 Haziran 2022];100(19). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12944565/>
152. Colledge WH. Transgenic mouse models to study Gpr54/kisspeptin physiology. *Peptides*. Ocak 2009;30(1):34-41.
153. Kisspeptin signaling in the brain - PubMed [Internet]. [a.yer 02 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770291/>
154. Teles MG, Silveira LFG, Tusset C, Latronico AC. New genetic factors implicated in human GnRH-dependent precocious puberty: the role of kisspeptin system. *Mol Cell Endocrinol*. 22 Ekim 2011;346(1-2):84-90.
155. Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone Neurons by Kisspeptin as a Neuroendocrine Switch for the Onset of Puberty | Journal of Neuroscience [Internet]. [a.yer 02 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.jneurosci.org/content/25/49/11349>
156. Garcia JP, Keen KL, Seminara SB, Terasawa E. Role of Kisspeptin and NKB in Puberty in Nonhuman Primates: Sex Differences. *Semin Reprod Med*. Mart 2019;37(02):047-55.
157. Pita J, Barrios V, Gavela-Pérez T, Martos-Moreno GÁ, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, vd. Circulating kisspeptin levels exhibit sexual dimorphism in adults, are increased in obese prepubertal girls and do not suffer modifications in girls with idiopathic central precocious puberty. *Peptides*. 01 Eylül 2011;32(9):1781-6.

158. Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, vd. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. *Endocrinology*. Nisan 2007;148(4):1774-83.
159. Timing and completion of puberty in female mice depend on estrogen receptor alpha-signaling in kisspeptin neurons - PubMed [Internet]. [a.yer 02 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21149719/>
160. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev*. Temmuz 2012;92(3):1235-316.
161. Shahed A, Young KA. Differential ovarian expression of KiSS-1 and GPR-54 during the estrous cycle and photoperiod induced recrudescence in Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Mol Reprod Dev*. Mayıs 2009;76(5):444-52.
162. Javed Z, Qamar U, Sathyapalan T. The role of kisspeptin signalling in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis--current perspective. *Endokrynol Pol*. 2015;66(6):534-47.
163. Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, vd. Kisspeptin-10, a KiSS-1/metastatin-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts. *J Cell Sci*. 15 Mart 2004;117(Pt 8):1319-28.
164. Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Hattori M, Nishimura A, Ohtaki T, vd. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochim Biophys Acta*. 25 Mayıs 2004;1678(2-3):102-10.
165. Reynolds RM, Logie JJ, Roseweir AK, McKnight AJ, Millar RP. A role for kisspeptins in pregnancy: facts and speculations. *Reprod Camb Engl*. Temmuz 2009;138(1):1-7.
166. Jayasena CN, Abbara A, Izzi-Engbeaya C, Comninou AN, Harvey RA, Gonzalez Maffe J, vd. Reduced levels of plasma kisspeptin during the antenatal booking visit are associated with increased risk of miscarriage. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 2014;99(12):E2652-2660.
167. Wu S, Zhang H, Tian J, Liu L, Dong Y, Mao T. Expression of kisspeptin/GPR54 and PIBF/PR in the first trimester trophoblast and decidua of

women with recurrent spontaneous abortion. *Pathol Res Pract*. Ocak 2014;210(1):47-54.

168. Kavvasoglu S, Ozkan ZS, Kumbak B, Sımsek M, İlhan N. Association of kisspeptin-10 levels with abortus imminens: a preliminary study. *Arch Gynecol Obstet*. Mart 2012;285(3):649-53.

169. Sullivan-Pyke C, Haisenleder DJ, Senapati S, Nicolais O, Eisenberg E, Sammel MD, vd. Kisspeptin as a new serum biomarker to discriminate miscarriage from viable intrauterine pregnancy. *Fertil Steril*. Ocak 2018;109(1):137-141.e2.

170. Elevated Expression of KiSS-1 in Placenta of Chinese Women with Early-Onset Preeclampsia | PLOS ONE [İnternet]. [a.yer 02 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0048937>

171. Farina A, Sekizawa A, Purwosunu Y, Rizzo N, Banzola I, Concu M, vd. Quantitative distribution of a panel of circulating mRNA in preeclampsia versus controls. *Prenat Diagn*. Aralık 2006;26(12):1115-20.

172. Matjila M, Millar R, van der Spuy Z, Katz A. Elevated placental expression at the maternal-fetal interface but diminished maternal circulatory kisspeptin in preeclamptic pregnancies. *Pregnancy Hypertens*. Ocak 2016;6(1):79-87.

173. Radovick S, Babwah AV. Regulation of Pregnancy: Evidence for Major Roles by the Uterine and Placental Kisspeptin/KISS1R Signaling Systems. *Semin Reprod Med*. Temmuz 2019;37(4):182-90.

174. A CR, Fm P, I D, Ta A, M H, M I, vd. Analysis of the expression of neurokinin B, kisspeptin, and their cognate receptors NK3R and KISS1R in the human female genital tract. *Fertil Steril* [İnternet]. Mayıs 2012 [a.yer 02 Haziran 2022];97(5). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424618/>

175. Bhattacharya M, Babwah AV. Kisspeptin: Beyond the Brain. *Endocrinology*. 01 Nisan 2015;156(4):1218-27.

176. Zhang P, Tang M, Zhong T, Lin Y, Zong T, Zhong C, vd. Expression and function of kisspeptin during mouse decidualization. *PloS One*. 2014;9(5):e97647.

177. Rs B, Ae H, Dr G. Prolactin regulation of kisspeptin neurones in the mouse brain and its role in the lactation-induced suppression of kisspeptin expression. *J*

Neuroendocrinol [Internet]. Aralık 2014 [a.yer 02 Haziran 2022];26(12). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25207795/>

178. Grattan DR. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-prolactin axis. J Endocrinol. Ağustos 2015;226(2):T101-122.

179. Mead EJ, Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Kisspeptins are novel potent vasoconstrictors in humans, with a discrete localization of their receptor, G protein-coupled receptor 54, to atherosclerosis-prone vessels. Endocrinology. Ocak 2007;148(1):140-7.

180. Qureshi IZ, Kanwal S. Novel role of puberty onset protein kisspeptin as an anticoagulation peptide. Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb. Ocak 2011;22(1):40-9.

181. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction - PubMed [İnternet]. [a.yer 02 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17206526/>

182. Yılmaz B. Kisspeptin: Yeni bir endokrin düzenleyici mi?. Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XXXII.

183. Frontiers | KISS1/KISS1R in Cancer: Friend or Foe? | Endocrinology [İnternet]. [a.yer 12 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2018.00437/full>

184. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol. Ekim 2008;39(10):1411-9.

185. Alexopoulos E, Stangou M, Papagianni A, Pantzaki A, Papadimitriou M. Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. Eylül 2000;15(9):1348-56.

186. Yildirim E, Derici MK, Simsek OY, Demir E. Is there a relationship between serum kisspeptin levels and endometrial polyps in women with premenopausal status. Ann Med Res. 2019;26(7):1253-7.

187. Maia H, Maltez A, Calmon LC, Oliveira M, Marques D, Coutinho EM. Histopathology and steroid receptors in endometrial polyps of postmenopausal patients under hormone-replacement therapy. *Gynaecol Endosc.* 1998;7(5):267-72.
188. Alcin E, Ozcan M, Ayar A, Yilmaz B, Turkoz Y, Kelestimur H. Effects of Peripheral Administration of Kisspeptin on Pubertal Maturation and Serum Leptin Levels in Female Rats. 01 Ocak 2011 [a.yer 21 Haziran 2022]; Erişim adresi: <https://aperta.ulakbim.gov.tr/record/18039>
189. Makri A, Msaouel P, Petraki C, Milingos D, Protopapas A, Liapi A, vd. KISS1/KISS1R expression in eutopic and ectopic endometrium of women suffering from endometriosis. *Vivo Athens Greece.* Şubat 2012;26(1):119-27.
190. Ziegler E, Olbrich T, Emons G, Gründker C. Antiproliferative effects of kisspeptin-10 depend on artificial GPR54 (KISS1R) expression levels. *Oncol Rep.* Şubat 2013;29(2):549-54.
191. Tan K, Cho SG, Luo W, Yi T, Wu X, Siwko S, vd. KiSS1-induced GPR54 signaling inhibits breast cancer cell migration and epithelial-mesenchymal transition via protein kinase D1. *Curr Mol Med.* 2014;14(5):652-62.
192. Çolak E, Erinanç HÖ, Eroglu S, Eryılmaz T, Özçimen EE, Ayhan A. KISS1, P53, and PTEN immunoexpressions and prediction of malignancy in endometrial intraepithelial neoplasia lesion within endometrial polyp : KISS1, P53 and PTEN in endometrial polyp. *Med Sci Discov.* 15 Ekim 2020;7(10):663-9.
193. Abdelkareem AO, Alotaibi FT, AlKusayer GM, Ait-Allah AS, Rasheed SM, Helmy YA, vd. Immunoreactivity of Kisspeptin and Kisspeptin Receptor in Eutopic and Ectopic Endometrial Tissue of Women With and Without Endometriosis. *Reprod Sci.* 01 Eylül 2020;27(9):1731-41.
194. Sotnikova NY, Antsiferova YS, Posiseeva LV, Shishkov DN, Posiseev DV, Filippova ES. Mechanisms regulating invasiveness and growth of endometriosis lesions in rat experimental model and in humans. *Fertil Steril.* 15 Mayıs 2010;93(8):2701-5.
195. Collette T, Maheux R, Mailloux J, Akoum A. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 01 Aralık 2006;21(12):3059-67.

196. Di Carlo C, Bonifacio M, Tommaselli GA, Bifulco G, Guerra G, Nappi C. Metalloproteinases, vascular endothelial growth factor, and angiopoietin 1 and 2 in eutopic and ectopic endometrium. *Fertil Steril*. Haziran 2009;91(6):2315-23.
197. Collette T, Bellehumeur C, Kats R, Maheux R, Mailloux J, Villeneuve M, vd. Evidence for an increased release of proteolytic activity by the eutopic endometrial tissue in women with endometriosis and for involvement of matrix metalloproteinase-9. *Hum Reprod*. 01 Haziran 2004;19(6):1257-64.
198. Kolioulis I, Zafrakas M, Grimbizis G, Miliaras D, Timologou A, Bontis JN, vd. Immunohistochemical expression pattern of metastasis suppressor KISS-1 protein in adenomyosis lesions and normal endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Mart 2017;210:64-8.
199. Jin H yan, Zhou L shu. [Ultrastructural change of the ectopic endometrium and its significance in endometriosis]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. Haziran 2010;30(6):1318-20.
200. Matsuda M, Sasabe H, Adachi Y, Suzuki T, Mori T. Increased invasion activity of endometrial stromal cells and elevated expression of matrix metalloproteinase messenger RNA in the uterine tissues of mice with experimentally induced adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol*. Aralık 2001;185(6):1374-80.
201. Mori S, Fujii M, Kudo R. [Expression of the small molecular weight matrix metalloproteinase in adenomyosis of the mouse uterus]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. Haziran 1996;48(6):386-92.
202. Mehaseb MK, Bell SC, Habiba MA. The effects of tamoxifen and estradiol on myometrial differentiation and organization during early uterine development in the CD1 mouse. *Reprod Camb Engl*. Ağustos 2009;138(2):341-50.
203. Jiang T, Zhang S lan, Lin B, Meng L rong, Gao H. [Expression and clinical significance of KISS-1 and GPR54 mRNA in endometrial carcinoma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. Nisan 2005;27(4):229-31.