



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ETLİK ZÜBEYDE HANIM SAğLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM HASTANESİ**

**BETA KAROTEN UYGULAMASININ UTERİN
HİPERTROFİ / ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN DİŞİ RAT MODELİNDE
İNCELENMESİ**

Dr. Raşıt Tan AYIK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

MAYIS 2019, ANKARA



T.C.

SAğLIK BAKANLIğI

SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**ETLİK ZÜBEYDE HANIM SAğLIK UYGULAMA ARAşTIRMA
KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM HASTANESİ**

**BETA KAROTEN UYGULAMASININ UTERİN
HİPERTROFİ / ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN Dİşİ RAT MODELİNDE
İNCELENMESİ**

Dr. Raşit Tan AYIK

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

MAYIS 2019, ANKARA

TEŞEKKÜR

Özverili ve disiplinli çalışma anlayışı ile bizlere örnek olan ve eğitimimize verdiği olağanüstü önem ile gelişimimize büyük katkı sağlayan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Ömer Lütü TAPISIZ'a,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Başhekimii Sayın Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN başta olmak üzere tüm klinik şeflerimiz, eğitim sorumlularımız ve uzman doktorlarımıza,

Tezimin patolojik değerlendirme aşamasında özenle histopatolojik değerlendirmeleri gerçekleştiren TOBB ETÜ Hastanesi patoloji bölümünden Sayın Uzman Doktor Devrim KAHRAMAN'a,

Tez çalışmam sırasında hayvanların bakımı ve ilaç uygulamalarındaki emeklerinden dolayı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneşleri Laboratuvarı çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım uzman yardımcısı arkadaşlarıma, hemşirelere, klinik ve ameliyathane personeline,

Beni yetiştiren ve her zaman destekleyen annem ve babam başta olmak üzere bütün aile büyüklerime,

Yoğun eğitim hayatım boyunca yanımda olan, güzellikleri ve zorlukları paylaştığım sevgili eşim Gökşin ŞAHİN AYIK ve neşe kaynağım kızım Deniz AYIK'a tüm kalbimle teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Raşit Tan AYIK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iv
TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Endometriyal Hiperplazi.....	3
2.1.1. Tanım, Histopatoloji ve Sınıflandırma.....	3
2.1.2. Endometriyal Hiperplazi İçin Risk Faktörleri.....	5
2.1.2.1. Genetik.....	5
2.1.2.2. Yaş.....	6
2.1.2.3. Obezite.....	6
2.1.2.4. Kronik Anovulasyon ve polikistik over sendromu (PCOS).....	6
2.1.2.5. Nulliparite ve İnfertilite.....	6
2.1.2.6. Estrojen Tedavisi.....	6
2.1.2.7. Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM).....	6
2.1.2.8. Diabetes Mellitus (DM).....	7
2.1.2.9. Yaşam Boyu Menstrüel Siklus Sayısı.....	7
2.1.2.10. Estrojen Üreten Tümörler.....	7
2.1.3. Tanı.....	7
2.1.4. Yönetim.....	9
2.1.4.1. Medikal Tedavi.....	9
2.1.4.2. Cerrahi Tedavi.....	10
2.1.4.3. Progestin Dışı Medikal Tedavi ve Yeni Tedavi Modaliteleri.....	10
2.2. Beta Karoten.....	13
2.3. Wistar Albino Rat.....	15
3. MATERYAL VE METOT.....	17
3.1. Deneyde Kullanılan Hayvanlar (Rat), İzinler ve Gruplandırma.....	17
3.2. Deney Modeli ve Cerrahi İşlemler.....	20

3.3. Histopatolojik Değerlendirme.....	24
3.4. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	25
4.1. Uterin Hipertrofi / Endometriyal Hiperplazi Modelinin Analizi.....	26
4.2. Estradiol Hemihidrat Uygulanan Grupların (B, C, D ve E Grupları) İkinci ve Üçüncü Cerrahilerde Elde Edilen Verilerinin Grup İçi Analizi.....	27
4.3. İkinci ve Üçüncü Cerrahi Sonrası Yapılan Ölçümlerin Arasındaki Değişimin Karşılaştırılması ve Beta Karoten Uygulanmasının Uterin Hipertrofi / Endometriyal Hiperplazi Bulgularına Etkisinin Analizi.....	30
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	34
6. KAYNAKLAR.....	35
7. EKLER.....	41
8. ÖZGEÇMİŞ.....	43

SİMGE VE KISALTMALAR

WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)
EIN	: Endometriyal intraepitelyal neoplazi
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
KRAS	: Kirsten rat sarkoma 2 viral onkojen homolog
PTEN	: Fosfataz ve tensin homolog
MSI	: Mikrosatellit instabilitesi
PCOS	: Polikistik over sendromu
SERM	: Selektif estrojen reseptör modülatörleri
DM	: Diabetes Mellitus
MPA	: Medroksiprogesteron asetat
LNG-İUS	: Levonorgestrel içeren intrauterin sistem
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
TOBB ETÜ	: Türkiye Odalar ve Borsalar Birliği Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi
IQR	: Çeyrek değerler genişliği (Interquartile range)
H&E	: Hematoksilen-Eozin
ARE	: Antioksidan yanıt unsuru (Antioxidant response element)

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Geçmişten günümüze endometriyal hiperplazi sınıflamaları.....	3
Tablo 2: B grubunun ikinci ve üçüncü cerrahi verilerinin karşılaştırması.....	28
Tablo 3: C grubu ikinci ve üçüncü cerrahi verilerinin karşılaştırması.....	28
Tablo 4: D grubu ikinci ve üçüncü cerrahi verilerinin karşılaştırması.....	29
Tablo 5: D grubu ikinci ve üçüncü cerrahi verilerinin karşılaştırması.....	30
Şekil 1: Beta karotenin kimyasal yapısı.....	13
Şekil 2: Erişkin Wistar Albino rat.....	15
Şekil 3: Dişi rat ürogenital sisteminin şematize edilmiş görüntüsü.....	16
Şekil 4: Deney modeline ilişkin algoritma.....	19
Şekil 5: Cerrahi hazırlık.....	20
Şekil 6: Median vertikal kesi ile batına giriş.....	21
Şekil 7: Bilateral uterin kornular ve overler.....	21
Şekil 8: Over dokusu ile uterin kornu arasına sutur konulması.....	22
Şekil 9: Bilateral oofektomi sonrası uterin kornular.....	22
Şekil 10: Batının kapatılması.....	23
Şekil 11: Oral gavaj uygulaması.....	24
Şekil 12: Estradiol hemihidrat uygulaması sonrası histopatolojik değerlendirme.....	26
Şekil 13: İkinci cerrahi sonrası endometriyal yüzey epitel hücre yükseklikleri.....	27
Şekil 14: İkinci cerrahi sonrası endometriyal gland epitel hücre yükseklikleri.....	27
Şekil 15: C grubu ikinci ve üçüncü cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirme.....	28
Şekil 16: D grubu ikinci ve üçüncü cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirme.....	29
Şekil 17: E grubu ikinci ve üçüncü cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirme.....	30
Şekil 18: Endometriyal yüzey epitel hücre yüksekliğindeki değişimler.....	31
Şekil 19: Endometriyal gland epitel hücre yüksekliğindeki değişimler.....	31

ÖZET

Raşit Tan AYIK, Beta karoten uygulamasının uterin hipertrofi / endometriyal hiperplazi üzerine etkilerinin dişi rat modelinde incelenmesi, Deneysel Çalışma, S.B.Ü. Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019

Amaç: Endometriyal hiperplazi endometriyal adenokarsinomun öncül lezyonu olması nedeniyle önem taşımaktadır. Çalışmalar oksidatif stres ve bozulmuş antioksidan sisteminin endometriyal hiperplazi gelişiminde etkili olabileceğini ve diyetle beta karoten alımının azalmış endometriyum kanseri riski ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu bilgilerin ışığında yaptığımız çalışmada beta karoten uygulamasının uterin hipertrofi / endometriyal hiperplazi üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 50 adet Wistar Albino rat kullanıldı. Ratlar 5 gruba randomize edildi ve tüm ratlara bilateral ooferektomi yapıldı. Sonrasında kontrol grubu (Grup A) hariç tüm gruplara 4 mg/kg/gün estradiol hemihidrat 14 gün boyunca oral uygulandı. İkinci cerrahi ile tüm ratların sol uterin kornuları çıkarıldı. Takiben Grup B tedavisiz şekilde, Grup C sadece medroksiprogesteron asetat (MPA) 4 mg/kg/gün, Grup D MPA 4mg/kg/gün ve beta karoten 50 mg/kg/gün birlikte ve Grup E sadece beta karoten 50 mg/kg/gün 14 gün boyunca oral uygulanarak izlendi. Deney sonunda üçüncü cerrahi uygulandı ve ratların sağ uterin kornuları çıkarılarak beta karotenin etkileri histopatolojik olarak endometriyal yüzey ve gland epitel hücre yüksekliği parametreleri kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Estradiol hemihidrat uygulaması sonrası kontrol grubu (Grup A) ile karşılaştırıldığında B, C, D ve E gruplarında uterin hipertrofi / endometriyal hiperplazi modelinin oluştuğu belirlendi (tüm gruplar için $p<0.05$). Üçüncü cerrahi sonrasında önceki cerrahiye kıyasla yapılan histopatolojik değerlendirmede tedavisiz izlenen grupta yüzey epitel hücre yüksekliği bakımından anlamlı azalma izlendi (32 (27-36) vs 19 (17-21), $p:0.005$) ancak gland epitel hücre yüksekliği bakımından anlamlı fark görülmedi (13 (11-16) vs 14 (13-15), $p:0.646$). C, D ve E gruplarında her iki parametre bakımından anlamlı azalma izlendi (Grup C: 30 (28-36) vs 10 (9-13), $p:0.008$ ve 13 (11-14) vs 9 (8-10), $p:0.008$) (Grup D: 34 (32-41) vs 10 (9-11), $p:0.005$ ve 15 (14-16) vs 8 (8-10), $p:0.005$) (Grup E: 32 (27-36) vs 12 (9-14), $p:0.005$ ve 14 (13-17) vs 10 (9-10), $p:0.009$). Parametrelerdeki değişimler açısından C, D ve E grupları arasında anlamlı fark izlenmedi (tümü için $p>0.05$).

Sonuç: Literatürde kendi konusunda ilk olan araştırmamızda beta karotenin endometriyal hiperplazi üzerine olumlu etkilerinin olabileceği saptandı. Ancak MPA ve beta karoten birlikte uygulanmasının sadece medroksiprogesterona kıyasla belirgin üstünlüğü görülmedi. Beta karotenin endometriyal hiperplazinin medikal tedavisinde bir seçenek olarak görebilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Beta karoten, endometriyal hiperplazi, estradiol, rat

ABSTRACT

Raşit Tan AYIK, A study of effects of beta carotene on uterine hypertrophy / endometrial hyperplasia in an experimental female rat model, Ankara Etlik Zübeyde Hanım Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital, Ankara, 2019

Aim: Endometrial hyperplasia is important because it is precursor of endometrial adenocarcinoma. Studies show that oxidative stress and impaired antioxidant system may have a role in the development of endometrial hyperplasia and that dietary intake of beta carotene may be associated with reduced endometrial cancer risk. In our study we aimed to examine the effects of beta carotene on uterine hypertrophy / endometrial hyperplasia.

Materials and Methods: In this study 50 Wistar Albino rats were used. Rats were randomised to 5 groups and all rats underwent bilateral oophorectomy. Then, 4 mg/kg/day estradiol hemihydrate was administered orally for 14 days except for the control group (Group A). Left uterine horns of all rats were removed by second surgery. After the second surgery Group B received no treatment, Group C received medroxyprogesterone acetate (MPA) 4 mg/kg/day, Group D received MPA 4mg/kg/day and beta carotene 50 mg/kg/day and Group E received beta carotene 50 mg/kg/day orally for 14 days. At the end of the experiment, the third surgery was performed and the right uterine horns of the rats were removed and the effects of beta carotene were evaluated histopathologically using endometrial surface and gland epithelial cell height parameters.

Results: It was determined that uterine hypertrophy / endometrial hyperplasia was formed in groups B, C, D and E when compared with control group (Group A) after estradiol hemihydrate administration (for all groups $p < 0.05$). After the third surgery, histopathological evaluation compared to previous surgery showed a significant decrease in surface epithelial cell height in the group without treatment (Group B) (32 (27-36) vs 19 (17-21), $p: 0.005$) but no significant difference in gland epithelial cell height (13 (11-16) vs 14 (13-15), $p: 0.646$). Significant decrease in both parameters was observed in groups C, D and E (Group C: 30 (28-36) vs 10 (9-13), $p: 0.008$ and 13 (11-14) vs 9 (8-10), $p: 0.008$) (Group D: 34 (32-41) vs 10 (9-11), $p: 0.005$ and 15 (14-16) vs 8 (8-10), $p: 0.005$) (Group E: 32 (27-36) vs 12 (9-14), $p: 0.005$ and 14 (13-17) vs 10 (9-10), $p: 0.009$). No significant difference was observed between groups C, D and E in terms of changes in parameters (for all $p > 0.05$).

Conclusion: In our study, which is first on its subject, it was determined that beta carotene may have positive effects on endometrial hyperplasia. However, MPA and beta-carotene co-administration did not show a significant advantage over medroxyprogesterone alone. Further studies are needed in order to consider beta carotene as a medical therapy option for endometrial hyperplasia.

Keywords: Beta carotene, endometrial hyperplasia, estradiol, rat

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometriyal hiperplazi yaygın bir jinekolojik tanı ve en sık görülen jinekolojik malignensi olan endometriyum karsinomunun bilinen bir öncülüdür [1]. Glandüler dokunun stromal dokuya oranının 1:1'den büyük olduğu durumda endometriyal hiperplazi düşünülür ve sitolojik atipili veya atipisiz, basit veya kompleks olarak sınıflandırılır. Aşırı veya karşılanmamış estrojenik stimülasyon endometriyal karsinom için bir majör risk faktörü olarak tanınmıştır. Karşılanmamış estrojen aynı zamanda endometriyal proliferasyonun ve endometriyal karsinoma öncüllük veya eşlik eden endometriyal hiperplazinin potent bir indükleyicisidir [2].

Endometriyal hiperplazi için olan risk faktörleri endometriyal kanser için olanlarla benzerdir. Bunlar arasında en göze çarpanları artmış vücut kitle indeksi ve nulliparitedir. Endometriyal karsinom için diğer risk faktörleri olarak kronik anovulasyon, erken menarş, geç başlangıçlı menopoz ve diyabet sayılabilir [1].

Bütün yaş grupları içinde atipisiz endometriyal hiperplazi için insidans 120 / 100000 kadın yıl, atipili endometriyal hiperplazi için ise 16 / 100000 kadın yıl olarak bulunmuştur. Yaş gruplarına bakıldığında atipisiz hiperplazi insidansının 50-54 yaş grubunda 354 / 100000 kadın yıl ile en yüksek, atipili hiperplazi insidansının ise genel olarak postmenopozal yaş gruplarında artmakla birlikte 60-64 yaş grubunda 53 / 100000 kadın yıl ile en yüksek olduğu görülmüştür [3].

Günümüzde progestin tedavisi veya histerektomi, sırasıyla atipisiz ve atipili endometriyal hiperplazi için ana tedavi seçeneklerini oluşturur. Progestin dışı medikal tedavi için GnRH agonistleri, danazol, metformin, genistein, klomifen sitrat ve aromataz inhibitörleri tanımlanmıştır. Estrojen reseptörü, hidroksteroid dehidrogenaz, Wnt sinyal yolağı, sitokinler ve büyüme faktörlerini hedef alan yeni tedavi modaliteleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır [4]. Bunların dışında beslenme tiplerinin, bazı vitaminler ve türevlerinin endometriyal hiperplazi ve kanser üzerine etkileri ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Özellikle beta karoten ve diğer karotenoidler uzun yıllardan beri araştırmacıların ilgisini çekmiş ve endometriyum kanseri riski üzerine etkilerini gösteren çalışmalar yapılmıştır [5].

Karotenoidler doğada bulunan pigmentlerin en yaygın grubunu temsil eder. Karotenoidlerin biyolojik aktivitesi tarihsel olarak vitamin A aktivitesiyle eş anlamlı

olarak görülmüştür. Beta karoten yüksek provitamin A aktivitesine bağlı olarak karotenoidlerin en aktifi olarak adlandırılmıştır. Çoğu epidemiyolojik çalışma diyetle karoten alımı ve çeşitli kanserler arasında güçlü bir ters korelasyon göstermiştir. Karotenlerin antikanser etkilerinden, antioksidan aktivitelerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir [5]. Yapılan bazı çalışmalarda vitamin ve mineral desteğinin özellikle vitamin E ve selenyum ile kombine beta karoten kullanımının ve yüksek düzeyde meyve ve sebze tüketiminin kanser riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir [6, 7]. Bazı çalışmalar ise beta karoten desteğinin kanser insidansı üzerine etkisi olmadığını [8, 9] ve hatta sigara kullanıcılarında akciğer kanseri insidansında artışa neden olabileceğini söylemektedir [10-12]. Yapılmış olan birçok çalışmada ise diyetle beta karoten alımının azalmış endometriyal kanser riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [13-15].

Bu bilgilerin ışığı altında beta karotenin prekanseröz bir durum olan endometriyal hiperplazi üzerindeki etkisini progesteron ile kıyaslamalı olarak görmek için insanlar üzerinde çalışma düzenlemenin bu aşamada etik sorunlar yaratabileceğinden dolayı bir hayvan deneyi modeli planlandı. Bu çalışmada uterotrofik rat modellerinde takip eden progesteron tedavisine ek veya alternatif olarak beta karoten uygulanmasının sonuçlarının histopatolojik açıdan değerlendirilmesi ve bu değerlendirme sonucunda beta karotenin endometriyal hiperplazi tedavisi için yeni bir modalite olarak gündeme gelebilirliğinin görülmesi amaçlandı. Ratların östrus siklusu [16] göz önünde bulundurularak insanda yaklaşık 7-8 aya karşılık gelecek süre olan toplam 35 günlük deney modelimizde şu sorulara yanıt arandı:

- Beta karotenin endometriyal hipertrofi / endometriyal hiperplazi üzerine etkileri nelerdir?
- Beta karotenin endometriyal hipertrofi / endometriyal hiperplazi üzerine olası olumlu yönde etkisi temel tedavi modalitesi olan progesterona kıyasla nasıldır?
- Endometriyal hiperplazi / endometriyal hipertrofi üzerine tedavide kullandığımız progesterona beta karoten eklenmesi durumunda tedavinin etkinliğinde değişim olur mu?

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİ

2.1.1. Tanım, Histopatoloji ve Sınıflandırma

Endometriyal hiperplazi glandüler yapıda değişiklikle giden endometriyal doku hacminde artış ve endometriyal gland/stroma oranının 1:1'den büyük olması ile sonuçlanan; endometriumun prekanseröz, fizyolojik olmayan ve invazif olmayan proliferasyonudur [4].

Endometriyal hiperplazi sıklıkla progesteronun dengeleyici etkileri tarafından karşılanmamış kronik estrojen stimülasyonu sonucunda oluşur ve en yaygın endometriyal karsinom tipi olan endometrioid karsinom gelişimine öncüllük eder [17].

Tablo 1: Geçmişten günümüze endometriyal hiperplazi sınıflandırmaları [18]

Beutler et al (1963)	Campbell ve Barter (1961)	Gusberg ve Kaplan (1963)	Gore ve Hertig (1966)	Vellios (1972)	Hendrickson ve Kempson (1979)	Tavassoli ve Kraus (1978)	Kurman et al (1985)
Kistik proliferasyon	Benign hiperplazi	Hafif adenomatöz hiperplazi	Kistik hiperplazi	Kistik hiperplazi	Atipisiz hiperplazi	Kistik hiperplazi	Basit atipisiz hiperplazi
Glandüler hiperplazi	Atipik hiperplazi tip 1	Orta adenomatöz hiperplazi	Adenomatöz hiperplazi	Adenomatöz hiperplazi	Hafif atipili hiperplazi	Adenomatöz hiperplazi	Kompleks atipisiz hiperplazi
	Atipik hiperplazi tip 2		Anaplazi	Atipik hiperplazi	Orta atipili hiperplazi		Basit atipili hiperplazi
Atipik epitelyal proliferasyon ile birlikte glandüler hiperplazi	Atipik hiperplazi tip 3	Belirgin adenomatöz hiperplazi	Karsinoma in situ	Karsinoma in situ	Ciddi atipili hiperplazi	Atipik hiperplazi	Kompleks atipili hiperplazi

Endometriyal hiperplazi için geçmişte çeşitli sınıflandırma sistemleri tanımlanmış olmakla birlikte (Tablo 1), günümüzde kullanılan iki ana sınıflandırma sistemi WHO (Dünya Sağlık Örgütü) 2015 sistemi ve EİN (Endometriyal İnterapitel Neoplazi) sistemidir. Daha yaygın olarak kullanılan WHO 2015 sistemi sadece 2 kategoriden oluşmaktadır [19]:

- Atipisiz Hiperplazi
- Atipik Hiperplazi / Endometrioid İnterapitel Neoplazi

Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir önceki sınıflama olan WHO 1994 sistemi ise glandüler kompleksite ve nükleer atipiye dayalı 4 kategoriden oluşmaktadır [20], Kurman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre WHO 1994 sistemi endometrial karsinoma ilerleme riski ile korele bulunmuştur [21]:

WHO 1994 Kategorileri	Endometrial karsinoma ilerleme sıklığı
• Atipisiz Basit Hiperplazi	% 1
• Atipisiz Kompleks Hiperplazi	% 3
• Atipili Basit Hiperplazi	% 8
• Atipili Kompleks Hiperplazi	% 29

WHO 1994 sisteminde aynı preparatları inceleyen patologlar arasında gözlemciler arası değişkenlik görülmesi ve aynı sonuç için zayıf tekrarlanabilirlik olması bu sistemin önemli bir kısıtlamasıdır [22]. WHO 2015 sistemi ile bu karışıklığın azaltılması ve klinik pratik için, özellikle tedavi seçimi açısından bir kolaylaştırma amaçlanmıştır [19].

WHO 2015 sisteminde atipisiz endometriyal hiperplazi; fizyolojik gestajen seviyelerine döndüğünde regrese olan benign değişikliklerdir ve endometriyal karsinom ile ilgili genetik değişiklikler göstermemektedir. Endokrin değişiklikler uzun süre sebat ettiğinde %1-3 oranında invazif hastalık oluşabilmektedir. Atipik endometriyal hiperplazide ise endometriyal karsinom için tipik birçok genetik değişiklik (mikro satelit instabilitesi, PAX2 inaktivasyonu, PTEN, KRAS ve CTNNB1 (beta katenin) mutasyonu) görülebilmektedir ve atipili endometriyal

hiperplazi tanısı alan olgularda eş zamanlı invazif endometriyal karsinom görülme sıklığı %25-59 olarak bulunmuştur [19, 23].

2000 yılında Uluslararası Endometriyal İşbirliği Grubu tarafından oluşturulan EİN (endometriyal intraepitelyal neoplazi) tanısal şeması ise 3 kategori içermektedir [24];

- Benign Endometriyal Hiperplazi
- Premalign (EİN)
- Malign (Endometriyal Adenokarsinom)

Yapılan çalışmalar WHO 1994 sistemine kıyasla tanısal kriterleri arasında sitolojik demarkasyonu, kalabalık gland yapısını ve 1 milimetrelik minimum büyüklüğü içeren EİN sisteminde uygulanabilen kompüterize morfometrik analizin monoklonal ve poliklonal subgrupların ayırımında daha yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirliğe sahip olduğunu göstermektedir [25]. Deneyimli bir patoloğun bulunmadığı merkezlerde objektif EİN sisteminin tanısal hataları önlemek açısından tercih edilebileceği gösterilmiştir [26].

WHO ve EİN sistemlerinin her ikisi de selüler atipiyi endometriyal kanser riskinin öngörülmesinde en önemli histolojik bulgu olarak tanımlar [1].

2.1.2. Endometriyal Hiperplazi İçin Risk Faktörleri

2.1.2.1. Genetik

Endometriyal hiperplazi olgularında görülen en yaygın genetik değişiklikler mikrosatellit instabilitesi (MSI) ve Fosfataz ve Tensin Homolog (PTEN) geni mutasyonlarıdır. Tümör süpressör PTEN geni mutasyonları tipik ve atipik endometriyal hiperplazi olgularının %20-30'unda ve endometrioid endometrium adenokarsinom olgularının %40'ında görülmektedir. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (Lynch) sendromunda endometrioid tip endometrium kanseri ve kompleks atipili endometriyal hiperplazi açısından artmış risk gösterilmiştir [2].

2.1.2.2. Yaş

Çalışmalar basit ve kompleks endometriyal hiperplazi insidansının en sık 50-54 yaş arası kadınlarda ve atipik endometriyal hiperplazi insidansının en sık 60-64 yaş arası kadınlarda olduğunu; bunun da yaş-spesifik endometriyal kanser insidansı ile benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur [3].

2.1.2.3. Obezite

Obezite; yağ dokuda androstenedionun estrona çevrimi, azalmış seks hormon bağlayıcı globulin seviyeleri ve kronik anovulasyon mekanizmaları ile dolaşımdaki progesterona oranla estrogenin artmış seviyeleri ile ilişkilidir. Vücut kitle indeksi 30'un üzerinde olan kadınlarda atipik endometriyal hiperplazi riskinde 4 kat, vücut kitle indeksi 40'ın üzerinde olan kadınlarda atipik endometriyal hiperplazi riskinde 13 kat ve atipisiz endometriyal hiperplazi riskinde 23 kat artış gösterilmiştir [1].

2.1.2.4. Kronik anovulasyon ve polikistik over sendromu (PCOS)

Kronik anovulasyon ile ilişkili en yaygın durum olan polikistik over sendromu (PCOS) olgularında endometriyal kanser riskinin 3 katına çıktığı gösterilmiştir [27].

2.1.2.5. Nulliparite ve infertilite

Nulliparite ve infertilite; endometriyal hiperplazi ve endometrium kanseri için bağımsız risk faktörleridir. Göreceli risk oranları nulliparite için 2.8 ve infertilite için 3.6'dır [28].

2.1.2.6. Estrojen tedavisi

Postmenopozal kadınlarda sadece estrogen içeren hormon tedavisinin plaseboya kıyasla basit endometriyal hiperplazi gelişme riskini 28 katına, kompleks endometriyal hiperplazi gelişme riskini 23 katına ve atipik endometriyal hiperplazi gelişme riskini 12 katına çıkardığı gösterilmiştir [29].

2.1.2.7. Selektif estrogen reseptör modülatörleri (SERM)

Raloksifen grubuna kıyasla tamoksifen grubunda invazif kanser insidansının 2 kat, endometriyal hiperplazi riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir [30].

2.1.2.8. Diabetes Mellitus (DM)

Çalışmalar diyabet hastalığı olan kadınlarda yaklaşık 2 kat artmış endometriyal kanser riski, özellikle tip 1 DM hastalarında 3 kat artmış endometriyal kanser riski olabileceğini göstermektedir [31].

2.1.2.9. Yaşam boyu menstrüel siklus sayısı

Çalışmalar erken başlangıçlı menarş, geç başlangıçlı menopoz ve ovulasyon süresinin toplam uzunluğunun endometriyal kanser gelişme riskinde artışa neden olabileceğini göstermektedir. Bir çalışmada endometriyal kanser için; 55 yaş sonrasında başlayan menopozun relatif riskinin 1,87 ve 40 yılın üzerinde toplam ovulasyon süresinin relatif riskinin 3,63 olduğu belirtilmiştir [32, 33]. Başka bir çalışmada ise geç başlangıçlı menopozun endometriyal kanser riskinde 2.4 kat artışa neden olabileceği gösterilmiştir [34].

2.1.2.10. Estrojen üreten tümörler

Kronik anovulasyonda da olduğu gibi; estrojen üreten tümörlerin de endojen karşılanmamış estrojene maruz kalma sonucunda endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser riskinde artışla ilişkili olabileceği gösterilmiştir [33].

2.1.3. Tanı

Endometriyal hiperplazinin en yaygın semptomu anormal uterin kanamadır. Anormal uterin kanama yakınması olan hastanın öyküsünde endometriyal hiperplazi açısından risk faktörleri sorgulanmalı ve kapsamlı fizik muayene yapılmalıdır [35]. Kesin tanı endometriyal örnekleme ile konabilir. Anormal uterin kanama yakınması olan perimenopozal veya postmenopozal kadınlarda endometriyal örnekleme gereklidir. Özellikle risk faktörlerinin bulunduğu, medikal tedaviye yanıtız, persistan anormal uterin kanama yakınması olan daha genç kadınlarda da endometriyal örnekleme göz önünde bulundurulabilir [1, 35]. Servikal sitoloji sonucunda atipik glandüler hücreler görülmesi durumunda da endometriyal hiperplazi ve kanser için artmış risk ile ilişkili olması nedeniyle endometriyal örnekleme gereklidir [36].

Ofis endometriyal örnekleme ve uterin dilatasyon ve küretajın doğruluğu endometriyal hastalığın global veya fokal olmasına bağlıdır. Global endometriyal hastalıkta rastgele kör endometriyal örnekleme yeterli olabilirken, fokal endometriyal anomalilerde histeroskopi yardımıyla endometriyal örnekleme yapılması gerekebilir [37].

Atipisiz endometriyal hiperplazi genellikle endometriumda diffüz olarak bulunur, ancak atipik endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser çoğunlukla fokal lezyonlardır ve güvenilir tanı için daha titiz endometriyal örnekleme gerekir. Yüksek risk grubundaki hastalara histerektomi öncesi dilatasyon ve küretaj yapılması önerilmelidir. Ancak dilatasyon ve küretaj yöntemiyle bile atipik endometriyal hiperplazi olgularının %18'inde endometriyal kanser tanısı atlanabilmektedir [38].

Görüntüleme yöntemlerine bakılacak olursa transvajinal ultrasonografi ilk basamak görüntüleme yöntemidir. Özellikle postmenopozal anormal uterin kanamalarda transvajinal sonografi tanısız yaklaşım için yol göstericidir [39]. Dört mm'den ince endometriyal kalınlıkta endometriyal kanser riski %1'den azdır [40] ve endometriyal örnekleme sonucu tanı için yetersiz doku şeklinde olursa ek tanısız işleme gerek duyulmamaktadır [41]. Endometrium duvarı 4 mm'den kalın ise endometriyal örnekleme için dilatasyon ve küretaj önerilir. Yine menopoz sonrası kadınlarda sonografik olarak bir fokal endometriyal lezyon izlenirse, endometriyal örnekleme sonucundan bağımsız, histeroskopi eşliğinde dilatasyon ve küretaj yapılması ve mümkünse lezyonun tamamen eksize edilerek histopatolojik açıdan incelenmesi gerekir [1].

Leiomyoma, adenomyozis ve obezite gibi durumlarda endometriyal kalınlığın sonografik ölçümünün doğruluğunun azaldığını bilmek önemlidir. Endometrium kalınlığı 4 mm'den az olup endometriyal hiperplazi açısından risk altındaki menopoz sonrası anormal uterin kanamalı kadınlarda sonografik bulgulardan bağımsız endometriyal örnekleme yapmak akıllıcadır [1, 40].

Histeroskopi fokal lezyonların örneklenmesinde avantaj sağlayabilir ancak artmış intrauterin basınca bağlı kanser hücrelerinin peritoneal boşluğa yayılması riski nedeniyle endometriyal kanserden şüphelenilen olgularda sadece olası yararlarının

yaratacağı riskten fazla olduğu durumlarda tercih edilmeli ancak bununla ilgili kesin kanıtlanmış veri bulunmadığı akılda tutulmalıdır [1].

2.1.4. Yönetim

Endometriyal hiperplazi için yönetim seçenekleri takip, medikal tedavi ve cerrahi tedavidir. Yönetim seçenekleri arasında karar aşamasında hasta spesifik faktörler yaş, fertilité arzusu ve cerrahi risk; en önemli patolojik faktör ise sitolojik atipinin varlığıdır [2].

Endometriyal hiperplazi tedavisinde kullanılan bir algoritmaya göre atipisiz endometriyal hiperplazide tedaviye düşük doz progestin ile başlanabilir. 3-6 ay içinde yapılan örneklemede yanıt görülmesi durumunda genellikle yıllık düzenli örnekleme ile izleme devam edilmekle birlikte güncel yayınlar progestin tedavisinin sonlandırılması sonrasında oluşan yüksek relaps riski nedeniyle olumlu yanıt alınması durumunda bile progestin tedavisinin devamını önermektedir [42]. Progestin tedavisi süresince takipte düzenli ultrasonografik değerlendirme ve gerekirse düzenli endometriyal örnekleme uygulanır. Yanıtsızlık durumunda menopozal durum göz önünde bulundurularak yüksek doz progestin uygulaması veya histerektomi tercih edilebilir. Atipili endometriyal hiperplazide tercih edilen tedavi histerektomi olmakla birlikte fertilitenin korunması arzu edilen kadınlarda yüksek doz progestin tedavisi uygulanabilir [4].

2.1.4.1. Medikal tedavi

Progestin tedavisi atipisiz endometriyal hiperplazide en yaygın kullanılan tedavi yöntemidir. Progestinler kombine oral kontraseptiflerin bir komponenti şeklinde veya tek başına oral, intramüsküler, vajinal ve intrauterin şekilde uygulanabilir [1].

Oral tedavide medroksiprogesteron asetat (MPA), megestrol asetat, noretisteron, levonorgestrel ve linesterol değişik dozlarda sürekli veya siklik şekilde kullanılabilir [1].

İstenmeyen etkiler bulantı, memede hassasiyet, vücut ağırlığında artış ve başağrısı olarak raporlanmıştır. Enjektabl depo medroksiprogesteron ve yüksek doz oral progestin tedavisinin derin ven trombozu riskini artırdığı gösterilmiştir [1].

Levonorgestrel içeren intrauterin sistem (LNG-İUS) yüksek dozda progestini endometriuma direk ulaştırarak sistemik etkileri azaltır. Derin ven trombozu riski olan ve tedaviye uyum sorunu yaşayan hastalarda ideal tedavi yöntemidir. Menstrüel anomaliler sık izlenir, hastaların % 50'sinde uygulamayı takip eden 6 ay içinde amenore görülür [1].

Tedavi etkinliği ile ilgili yapılan bir çalışmada oral medroksiprogesteron asetat kullanımında endometriyal hiperplazi olgularında % 82 komplet yanıt izlendiği görülmüştür. Başka bir çalışmada megestrol asetat kullanımında endometriyal hiperplazi olgularının % 90'ından fazlasında remisyona izlenmiştir. LNG-İUS ile yapılan çalışmalarda endometriyal hiperplazi olgularında % 88-100 arasında değişen remisyon oranları bulunmuştur [4].

Sınırlı veriler nedeniyle progesteron uygulama yollarından birinin diğerine üstünlüğü kesin olarak gösterilememektedir [1].

2.1.4.2. Cerrahi tedavi

Atipik hiperplazi olgularında eşzamanlı tanı konmamış kanser ve kansere ilerleme riski nedeniyle histerektomi önerilen tedavi şeklidir. Medikal tedaviye yanıtızlık veya relaps durumunda da histerektomi endikedir. Hastanın medikal tedaviyi reddi veya medikal tedaviye uyumsuzluk durumunda cerrahi tedavi düşünülebilir. Endometriyal hiperplazinin histerektomi dışı cerrahi tedavisi olarak endometriyal rezeksiyon ve ablasyon sayılabilir ancak primer tedavi olarak önerilmemektedirler [1, 2]. Çalışmalar obez kadınlarda bariatrik cerrahinin endometriyum kanseri de dahil olmak üzere birçok kansere karşı koruyucu etkisi olabileceğini göstermiştir [43].

2.1.4.3. Progestin dışı medikal tedavi ve yeni tedavi modaliteleri

Standart klinik uygulama olmamakla birlikte endometriyal hiperplazinin progestin dışı medikal tedavi için GnRH agonistleri, danazol, metformin, genistein

klomifen sitrat ve aromataz inhibitörleri tanımlanmıştır. Yeni tedavi stratejileri için ise estrogen reseptörü, hidroksteroid dehidrogenaz, Wnt sinyal yolağı, sitokinler ve büyüme faktörleri uygun hedefler olarak görülmektedir [4, 44-46].

Sentetik bir androjen ve 17alfa-etiniltestosteron türeviden olan danazol, uterusunda hipoestrogenik ve hipoandrojenik bir durum yaratarak endometriyumda atrofiye neden olmaktadır [4].

Protein tirozin kinazlar ve topoizomerez 2'nin inhibitörü ve soya kökenli bir isoflavonoid olan genistein'in sitokin ve estrogen reseptörü aracılıklı bir yolağı ile estrogen ilişkili endometriyal karsinogenez üzerinde inhibitör etkisi olduğu düşünülmektedir [4, 47].

Tip 2 DM ve özellikle insülin dirençli veya obez PCOS olgularında tedavide kullanılan ve biguanid sınıfından olan metformin'in çalışmalarda endometriyal hiperplazi üzerine antiproliferatif ve antiestrogenik etkileri gösterilmiştir [4, 48-52]. Ayrıca metformin'in endometriyum kanseri hücrelerinde progesteron reseptörü ekspresyonunu artırarak progestin tedavisini daha verimli hale getirdiğı gösterilmiştir [4, 53].

GnRH analogları hipotalamopitüiter ovaryan aksın baskılanması ile estrogen üretimini inhibe etmekte ve böylece endometriyal hücreler üzerine direkt antiproliferatif etkisi görülmektedir. GnRH analoglarının endometriyal hiperplazi üzerine etkisinin görülmesinin amaçlandığı bir çalışmada [54] endometriyal hiperplazi olgularına 6 ay boyunca 28 günde bir olacak şekilde GnRH tedavisi uygulanmış, çoğu olguda endometriyal atrofi izlenmiş ancak bunların % 25'inde 16 ay içinde rekürrens geliştiğı görülmüştür. GnRH analoglarının endometriyal hiperplazi tedavisi için uygun ilaçlar olduğu düşünülmekle birlikte klinik kullanıma girmesi için ileri çalışmalara gerekmektedir [4].

Androjenin estrojene dönüşümünün overler dışında en yaygın görüldüğü doku yağ dokusudur. Bu lokal estrogen üretimi p450 aromataz'ın fazla ekspresyonuna bağlıdır ve endometriyum hiperproliferasyonu, hiperplazisi ve kanseri riskini artırır. Estrogen üretimini azaltabilen aromataz inhibitörleri için letrozol, anastrozol ve eksemestan örnek gösterilebilir. Yakın dönemde yapılmış olan

çalışmalar [45, 55] letrozolü atipisiz endometriyal hiperplazi için iyi bir tedavi seçeneği olarak göstermektedir. Obez postmenopozal kadınlarda endometriyal hiperplazi tedavisi için de anastrozol ilgi çekici bir modalite olarak sunulmaktadır [4, 44].

Endometriyal hiperplazinin temel olarak hormon bağımlı bir sorun olması nedeniyle estrogen reseptörünü hedef almak, yeni tedavi stratejileri geliştirmek açısından uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Fulvestrant ve akolbifen gibi antiestrogenlerin estrogen reseptör ekspresyonunu azaltarak ve antiproliferatif etki ile endometriyal hiperplazi tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir [4].

2-[piperidinoetoksifenil]-3-[4-hidroksifenil]-2H-benzo(b) piran bileşiğinin antiestrogenik ve apoptoz indükleyici aktivitesinin yanısıra Wnt sinyalinin inhibisyonu ile atipik endometriyal hiperplazi için yeni bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir [4].

Endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanserde yükselen immün sitokinleri hedef alan tedaviler umut vadetmektedir. Klinik kullanımda olan ve çeşitli hastalıklar üzerinde denenen çok sayıda ilacın endometriyal hiperplazi gelişiminde ve kansere ilerlemesinde rol oynayan sitokin dengesizliği üzerine de uygulanabileceği düşünülmektedir. IGF-1 reseptörünü hedef alan çok sayıda nötralizan antikor ve inhibitörün de, endometriyal hiperplazi ve kanser üzerine etkisi araştırılmaktadır [4, 56].

Antioksidan özelliği ile bilinen karotenoidler araştırmacıların ilgisini yıllardan beri çekmektedir ve karotenoidlerin kanser üzerine ve çalışmamıza temel oluşturacak şekilde özellikle endometriyum kanseri üzerine olumlu etkisini gösteren çalışmalar mevcut olduğu gibi, etkisinin gösterilemediği çalışmalar da vardır [5].

Provitamin A karotenin vitamin A'ya dönüşümü protein durumu, tiroid hormonları, çinko ve vitamin C'ye bağlıdır [61]. Karoten Emilimi arttıkça ve serum retinol seviyesi yeterliyse dönüşüm azalır [5, 62].

Karotenoidlerin plazmada taşınımı için spesifik taşıyıcı protein yoktur, bu bileşiklerin taşınımı plazma lipoproteinleri aracılığı ile gerçekleşir. Sonuç olarak yüksek serum kolesterol ve LDL seviyeleri yüksek serum karoten seviyelerine neden olur. Karotenlerin plazmadaki konsantrasyonu diyetdeki konsantrasyonu yansıtır [5, 63].

Karotenler yağ doku, karaciğer, deri, böbreküstü bezleri, testis ve overlerde depolanabilir. Dönüşüm faktörlerinde eksikliğe bağlı deride birikimi karotenodermi ismi verilen benign duruma yol açabilir [5].

Karotenlerin antikanser etkilerinden antioksidan aktivitelerinin sorumlu olduğu düşünülmektedir [57]. Yaşlanmanın serbest radikal hasarı ile ilişkili olması nedeniyle karotenlerin yaşlanmaya karşı da koruyucu olabileceği düşünülmüştür. Memeli türleri arasında doku karotenoid içeriğinin maksimal yaşam süresi potansiyelini belirlemede önemli bir faktör olduğu görülmüştür [64]. Çalışmalarda beta karoten dışında alfa karoten, likopen, lutein ve astaksantin güçlü antikanser etkilerinin olduğu gösterilmiştir [5, 65-71].

Karotenoidlerin stres ile tetiklenen timus involusyonunu azaltarak, timus büyümesini ve fonksiyonunu destekleyerek, fagositik hücreleri oksidatif hasardan koruyarak, T ve B lenfosit proliferatif yanıtlarını artırarak, makrofaj, sitotoksik T hücre ve Natural Killer hücrelerin tümörisidal kapasitelerini artırarak ve interferonun immün sistem üzerindeki stimulator etkisini artırarak immün fonksiyonu güçlendirdiği görülmüştür [5, 72, 73].

Çalışmalar beta karoten bakımından fakir diyetin gecikmiş ovulasyon ve artmış foliküler ve luteal kistler ile ilişkili olabileceğini göstermiştir [74]. Bütün organlar içinde en yüksek beta karoten konsantrasyonu korpus luteumda izlenmesi nedeniyle beta karoten/retinol oranının normal korpus luteum fonksiyonu için önemli olduğu düşünülmektedir [5].

Lutein desteğinin fotooksidatif süreçlerdeki etkisi ile retinadaki maküler dejenerasyona karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Beta karotenin de benzer etkisinin olabileceği düşünülmektedir [5, 68, 69].

Sentetik versiyonlar beta karotenin sadece trans konfigürasyonuna sahipken, doğal kaynaklarda hem trans hem de cis konfigürasyonu bulunmaktadır. Palm yağı karotenlerinin sentetik formlara göre emiliminin ve antioksidan özelliğinin daha iyi olduğu gösterilmiştir [5].

Diyetle karoten alımı ve kanser insidansı arasında epidemiyolojik çalışmaların gösterdiği ters korelasyonun karotenin üstün antioksidan, immün güçlendirici ve antikarsinojenik aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir [5, 75].

Antioksidanların kansere karşı koruyuculuğu ile ilgili genel kabul gören görüş tek antioksidan desteğinin yeterli olamayacağı, farklı antioksidanlardan zengin diyet ve destek programının ise yararlı olabileceği şeklinde dir [5, 76].

2.3. WİSTAR ALBİNO RAT

1892 yılında Isaac Jones Wistar tarafından kurulan ve adını kurucusunun büyük amcası olan, paleontolojinin babalarından biri olarak da bilinen anatomist Dr. Caspar Wistar'dan alan Wistar Anatomi ve Biyoloji Enstitüsü bünyesinde 1906 yılında bilimsel yönetici Milton Greenman, nroanatomist Henry Donaldson ve genetik araştırmacı/embryolog Helen Dean King liderliğinde dünyanın ilk standardize laboratuvar hayvanı Wistarat geliştirildi. Bugün tüm laboratuvar ratlarının yarısından fazlasının orjinal Wistarat soyundan köken aldığı düşünülmektedir [77-79].



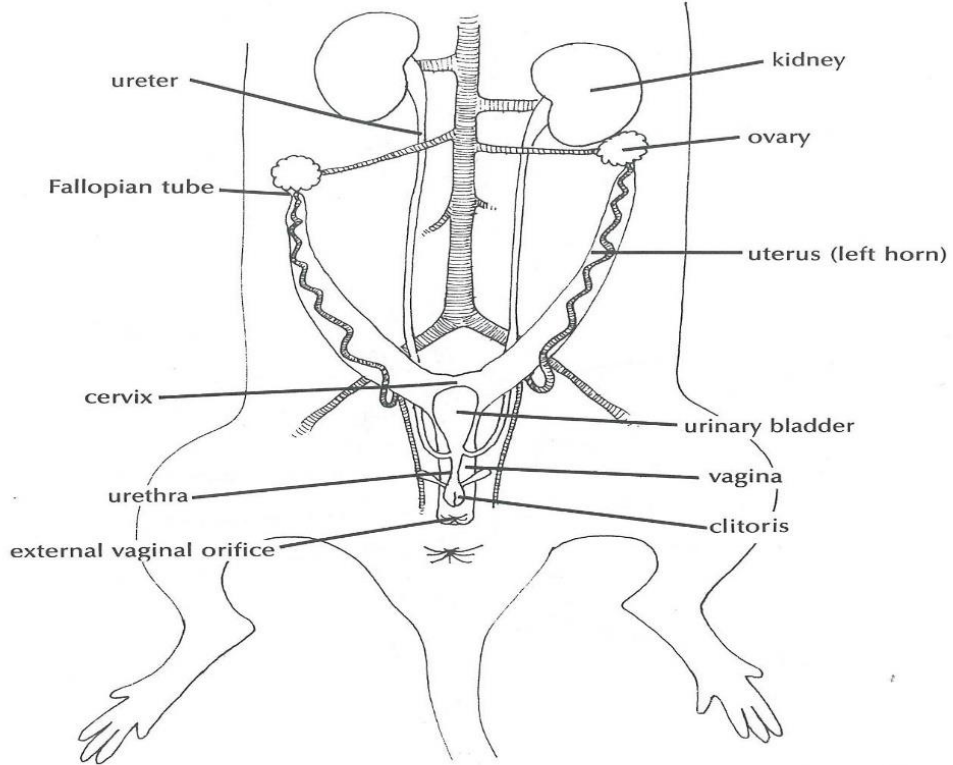
şekil 2: Erişkin Wistar Albino rat

Erişkin Wistar Albino ratların (Şekil 2) ağırlıkları dişilerde 250-300 grama, erkeklerde ise 600 grama ulaşır. Yaklaşık ömürleri ise 2.5-3 yıldır [80].

Ratlarda ovaryumlar böbreklerin kaudal ucuna yakın konumlanmıştır ve büyüklükleri yaklaşık 3-5 mm'dir [81]. İfundibulum ve ovaryum, mezosalpinks ile bir arada bulunur. Sağ ovaryum median hattın 15 mm uzakta psoas major kasının lateral kenarında, sol ovaryum ise median hattın 11 mm uzakta psoas major kasının ventro-lateralinde bulunur [82, 83].

Ligamentum ovarii proprium uterusun serbest ucuna ilerler, ligamentum suspensorium ovarii ise böbreklere bağlanır [84].

Salpinks uzunluğu yaklaşık 18-30 mm'dir [83]. Tuba uterinanın karın boşluğuna açılan kısmında tam anlamıyla gelişmiş bir fimbria bulunmamaktadır. Kısa ovidukt tek bir papilla içerir [81].



Şekil 3: Dişi rat ürogenital sisteminin şematize edilmiş görüntüsü

Bikornual yapıda olan uterusun kornuları 4-6 cm uzunluğundadır (Şekil 3) [81]. Uterus tipi duplex, uzunluğu yaklaşık 5 cm, kalınlığı ise yaklaşık 2-3 mm'dir. Uterusun arteriyel dolaşımı arteria uterina ile sağlanmaktadır. Serviks uteri 3-5 mm, vajina ise 2.5 cm uzunluğundadır. Dişi ratlarda üretra ile vajinanın bağlantısı bulunmamaktadır [81].

Wistar Albino ratların östrus sikluslarında foliküler faz 1 gün, luteal faz ise 3.5-4 gün sürmekte ve toplam siklus yaklaşık 4-5 günde tamamlanmaktadır. Dolayısıyla ratlarda yapılan 2 haftalık bir çalışma insanda yaklaşık 3-4 aylık bir çalışmaya denk görülmektedir [85].

Tüm ratlarda deney standardizasyonunu sağlayabilmek, yani aynı östrus fazını oluşturabilmek için, dişi ratlar aynı ortamda yaklaşık 20-30 gün birlikte tutulur. Bu süreç sonrasında ratların östrus siklusları senkronize olacaktır. Deney modellerine uygunluğu mevcut ise bir başka senkronizasyon yöntemi hormonal baskılama yada ooferektomi uygulanmasıdır. Ooferektomi sonrası bir hafta dinlenme ile hem cerrahi iyileşme hem hormonal standardizasyon sağlanmış olur.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. DENEYDE KULLANILAN HAYVANLAR (RAT), İZİNLER VE GRUPLANDIRMA

Araştırma modelimizde 50 adet erişkin, dişi, ortalama ağırlıkları 250-300 gram olan Wistar Albino türü ratlar kullanıldı. Bu çalışmadaki tüm ratlar Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'ndan temin edildi ve tüm çalışmalar bu laboratuvarında gerçekleştirildi. Ratlar 12 saat gündüz 12 saat gece sikluslarında ad libitum olarak beslendi. Ratlara kısıtlama uygulanmadı.

Bu araştırma ile ilgili gerekli izinler Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan (toplantı no: 0044) (Ek 1) 19.12.2017 tarihinde ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık

Eğitim Kurulu'ndan (sayı: 90057706-900/EĞİTİM) (toplantı no: 02) (Ek 2) 01.02.2018 tarihinde alınmıştır.

Araştırma modelimiz Wistar Albino t¼r¼ ratların kart tekniği kullanılarak her grupta 10 rat olacak şekilde 5 gruba randomize edilmesi ile başladı. T¼m gruplara bilateral ooferektomi uygulanması ve 7 g¼nl¼k cerrahi iyileşme ve hormonal standardizasyon s¼resini takiben grupların detaylandırılması;

A GRUBU – Kontrol grubu: İlk 14 g¼n herhangi bir ilaĉ maruziyeti olmayıp takiben ikinci cerrahi yapıldı. Sonrasında tekrar 14 g¼n sonra herhangi bir ilaca maruziyet olmadan üç¼nc¼ cerrahi yapıldı.

B GRUBU: Ratlara ilk 14 g¼n boyunca 4 mg/kg/g¼n dozunda oral estradiol hemihidrat verildi. Takiben ikinci cerrahi yapıldı ve sonrasında herhangi bir ilaĉ maruziyeti olmadan üç¼nc¼ cerrahi yapıldı. Bu grup aracılığıyla diğer gruplardaki değişimlerin yorumlanabilmesi ve klinik sonuçların elde edilebilmesi planlandı.

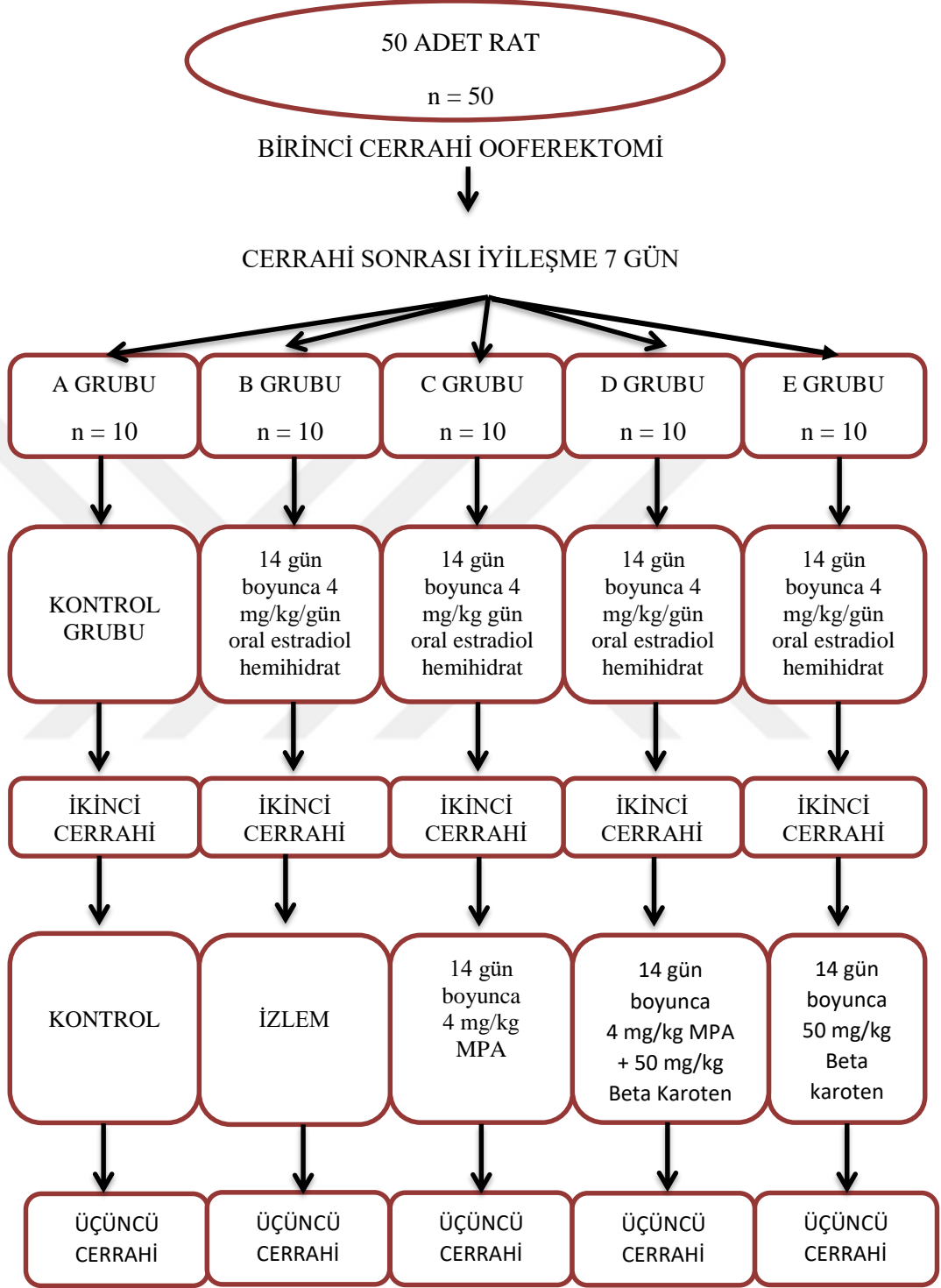
C GRUBU: Ratlara ilk 14 g¼n boyunca 4 mg/kg/g¼n dozunda oral estradiol hemihidrat verildi ve ikinci cerrahi yapıldı. Takip eden s¼reĉte 3 siklusa denk gelen 14 g¼n boyunca 4 mg/kg/g¼n dozunda oral medroksiprogesteron asetat verildi ve takiben üç¼nc¼ cerrahi yapıldı.

D GRUBU: Ratlara ilk 14 g¼n boyunca 4 mg/kg/g¼n dozunda oral estradiol hemihidrat verildi ve ikinci cerrahi yapıldı. Takip eden s¼reĉte 3 siklusa denk gelen 14 g¼n boyunca 4 mg/kg/g¼n dozunda oral medroksiprogesteron asetat ve 50 mg/kg/g¼n dozunda oral beta karoten beraber verildi ve takiben üç¼nc¼ cerrahi yapıldı.

E GRUBU: Ratlara ilk 14 g¼n boyunca 4 mg/kg/g¼n dozunda oral estradiol hemihidrat verildi ve ikinci cerrahi yapıldı. Takip eden s¼reĉte 14 g¼n boyunca 50 mg/kg/g¼n dozunda oral beta karoten verildi ve takiben üç¼nc¼ cerrahi yapıldı.

İkinci cerrahide t¼m ratların sol kornuları, üç¼nc¼ cerrahide ise kalan sağ kornuları cerrahi olarak ĉıkartıldı ve araştırma modelimizin hipertrofi/hiperplazi oluşturulmuş rat endometriumu üzerine etkisini gözlemlemek üzere histopatolojik

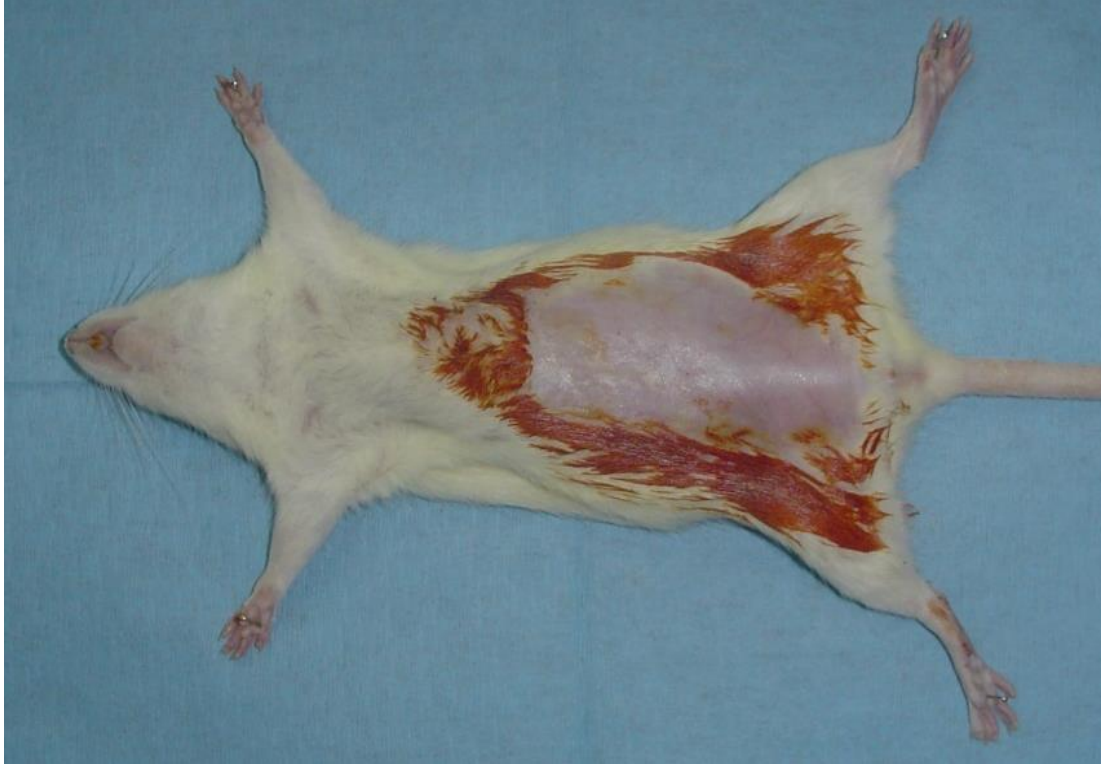
incelemeye alındı. Planlanmış olan deney modeli Şekil 4'te algoritma halinde gösterilmiştir.



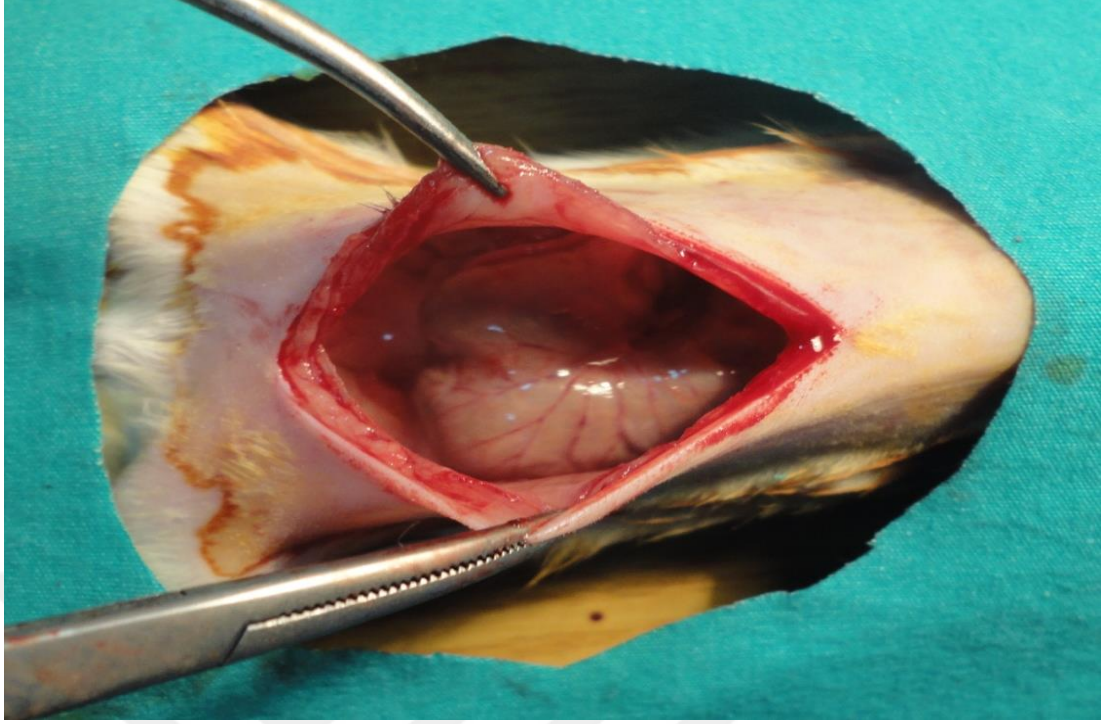
Şekil 4: Deney modeline ilişkin algoritma

3.2. DENEY MODELİ VE CERRAHİ İŞLEMLER

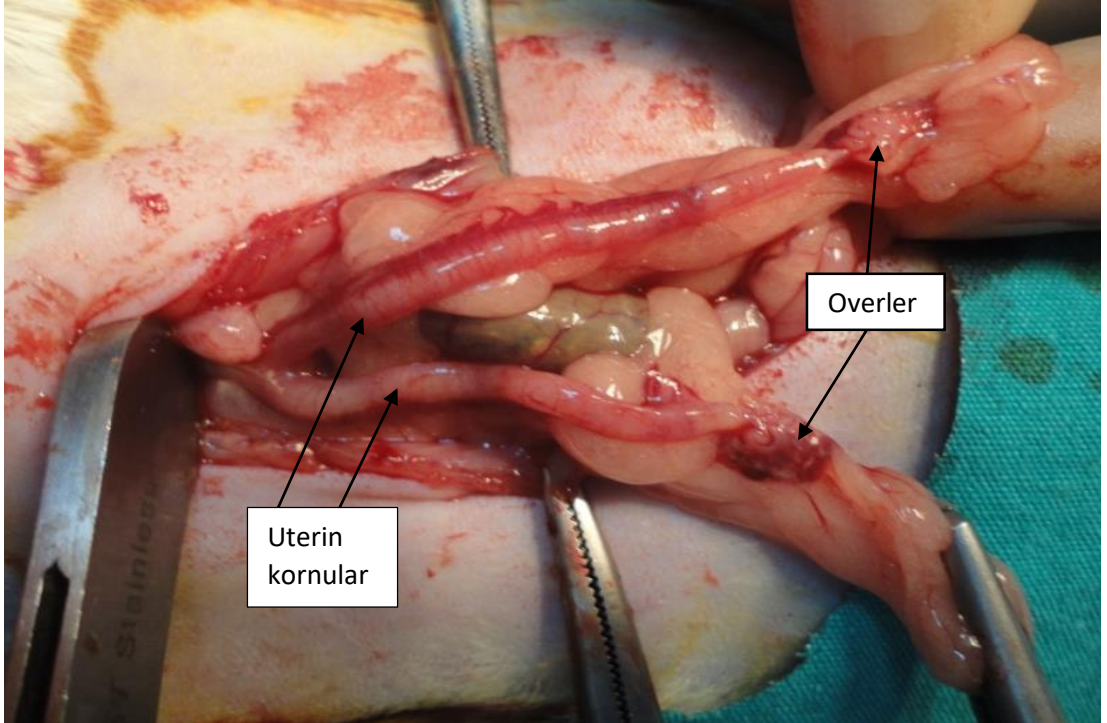
Araştırmanın ilk basamağında tüm ratlara uygun saha temizliği (Şekil 5) ve örtünmeyi takiben hormonal standardizasyonu sağlamak ve endojen hormon etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla bilateral ooforektomi yapıldı. Cerrahi işlemlerin hepsinde nöromusküler blokaj için Ksilazin 10 mg/kg (Alfazyne, Alfassen, Amsterdam) ve anestezi için Ketamin 50 mg/kg (Ketalar Flakon, Eczacıbaşı, İstanbul) dozunda uygulandı. Sonrasında 2-3 cm'lik median vertikal kesi ile batına girilerek (Şekil 6) bilateral over dokuları (Şekil 7) proksimal ve distal taraflarından 3.0 vicryl sutur ile ligate edilip çıkarıldı (Şekil 8 ve 9). Batın kapatıldı (Şekil 10) ve tüm ratlar bir hafta cerrahi iyileşme dönemine bırakıldı.



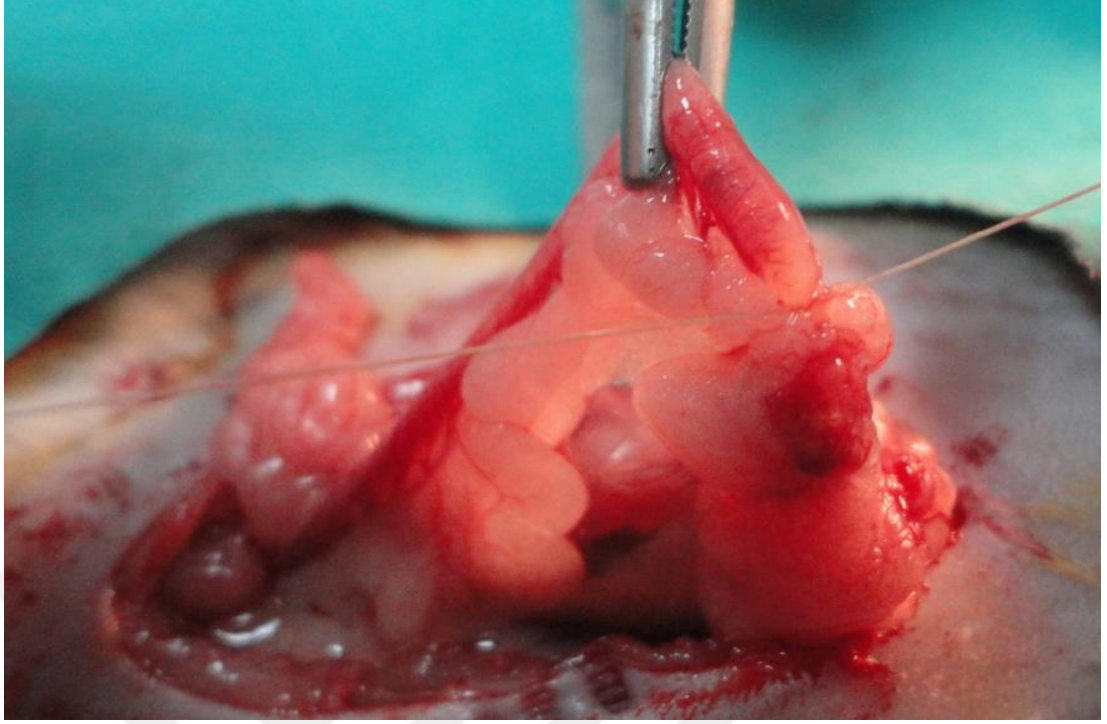
Şekil 5: Cerrahi hazırlık



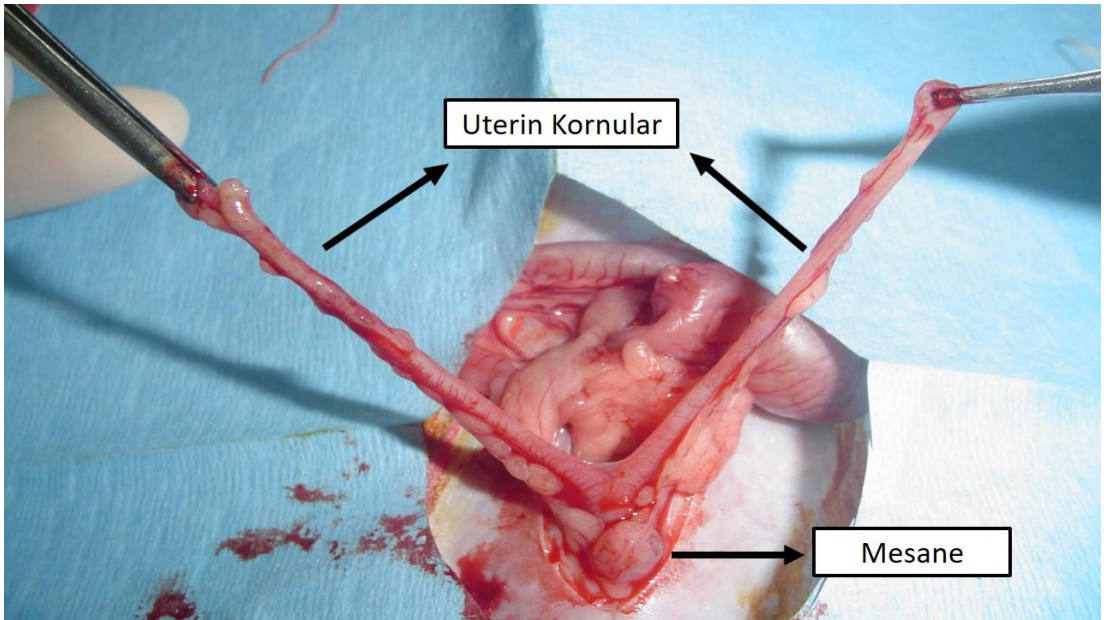
Şekil 6: Median vertikal kesi ile batına giriş



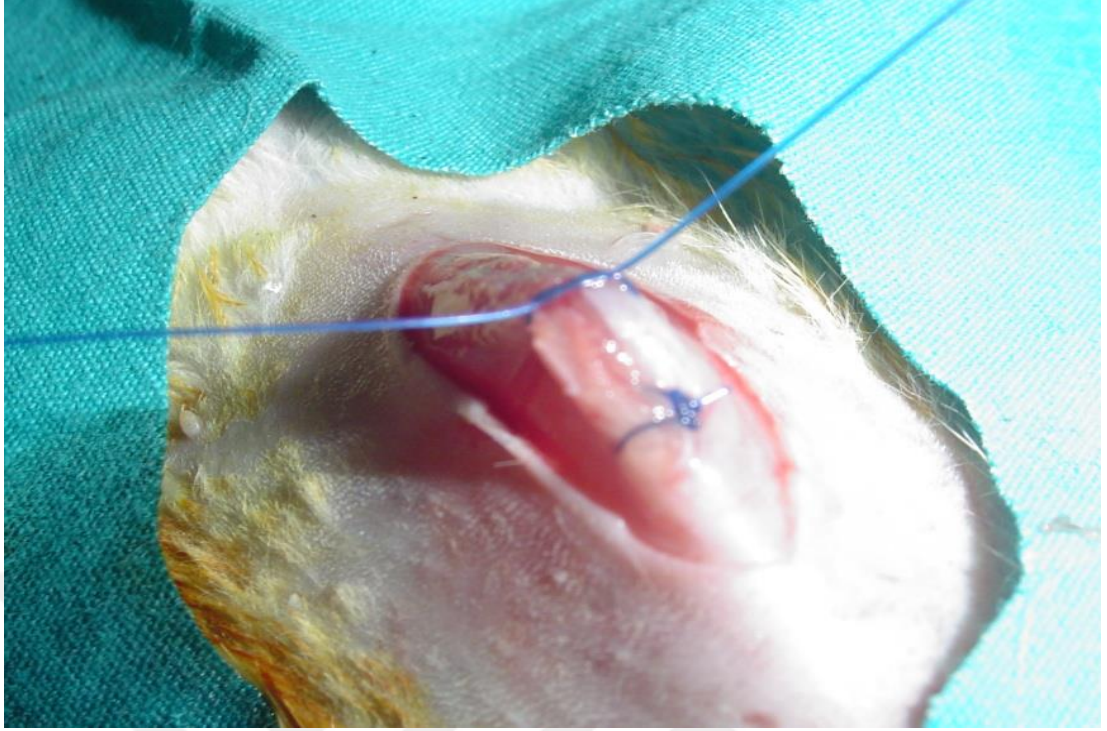
Şekil 7: Bilateral uterin kornular ve overler



Şekil 8: Over dokusu ile uterin kornu arasına sutur konulması



Şekil 9: Bilateral oofektomi sonrası uterin kornular



Şekil 10: Batının kapatılması

Cerrahi iyileşmeyi takiben toplam sayısı 50 olan ratlar her biri 10 rattan oluşan 5 gruba ayrıldı. A grubu kontrol grubu olarak oofektomi sonrası ilaç verilmeden takip edildi. Diğer 4 gruba uterin hipertrofi/hiperplazi modelini oluşturmak için 14 gün boyunca estradiol hemihidrat 4 mg/kg (Estrofem 2 mg, Novo Nordisk, İstanbul) dozunda verildi. Estradiol tabletler suda çözülerek uygun dozlarda oral gavaj ile verildi (Şekil 11). 14 gün oral estradiol uygulamasını takiben tüm ratlara ikinci cerrahi yapıldı. İlk cerrahideki anestezi ve cerrahi protokol uygulanarak batına girildi ve iki kornulu rat uteruslarının sol kornuları proksimalden 3.0 vicryl ile ligate edilip çıkarıldı. Çıkan kornular estrojenin ratlarda uterin hipertrofi/hiperplazi modelini oluşturmasını kanıtlamak amacı ile histopatolojik incelemeye yönlendirildi. İkinci cerrahiye takiben deney algoritmasında belirtildiği gibi A ve B grupları ilaçsız takip edildi, C grubuna medroksiprogesteron asetat 4 mg/kg (Tarlusal 5 mg, Deva, İstanbul), D grubuna medroksiprogesteron asetat 4 mg/kg ve beta karoten 50 mg/kg (Balena beta karoten, Arı Mühendislik, Ankara) ve E grubuna beta karoten 50 mg/kg 14 gün boyunca suda çözülerek uygun dozlarda oral gavaj ile verildi. Yine aynı

anestezi ve cerrahi protokol uygulanarak yapılan üçüncü ve son cerrahide tüm ratların sağ kornuları proksimalden 3.0 vicryl ile ligate edilerek çıkarıldı. Çıkan materyaller histopatolojik incelemeye yönlendirildi. Ratlar deney sonunda dekapitalize edilerek sakrifiye edildi.



Şekil 11: Oral gavaj uygulaması

3.3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Tüm gruplara yapılan cerrahi işlemler sonrası çıkarılan materyaller yüzde onluk formaldehit solüsyonunda fikse edildi. Parafin bloklama yapıldı ve 5 mikrometrelik kesitler alındı. Hematoksilen-eozin boyama yapıldı. Preparatlar ışık mikroskobu altında incelendi. Foto-ışık mikroskobu ile uygun görüntüler kaydedildi.

Histopatolojik değerlendirmede endometriyal yüzey ve gland epitel hücre yüksekliği ölçümleri yapıldı. Estrojenin endometriyum üzerine etkisinin değerlendirildiği hayvan çalışmalarında bu parametreler önemli olarak kabul edilmiş ve endometriyal hiperplazi modeli bu çalışmalarda gösterilmiştir [48, 52, 86-89].

Endometriyal yüzey ve gland epitel hücre yüksekliği ölçümleri literatüre uygun olarak, 40x büyütme altında, mikrometre birimi kullanılarak yapıldı [90, 91]. Tüm patoloji preparatlarının hazırlık ve değerlendirilmesi TOBB ETÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı bünyesindeki patoloji laboratuvarında gerçekleştirildi. Yapılan değerlendirmeler çalışma modeli kapsamında tek kör olarak yapıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

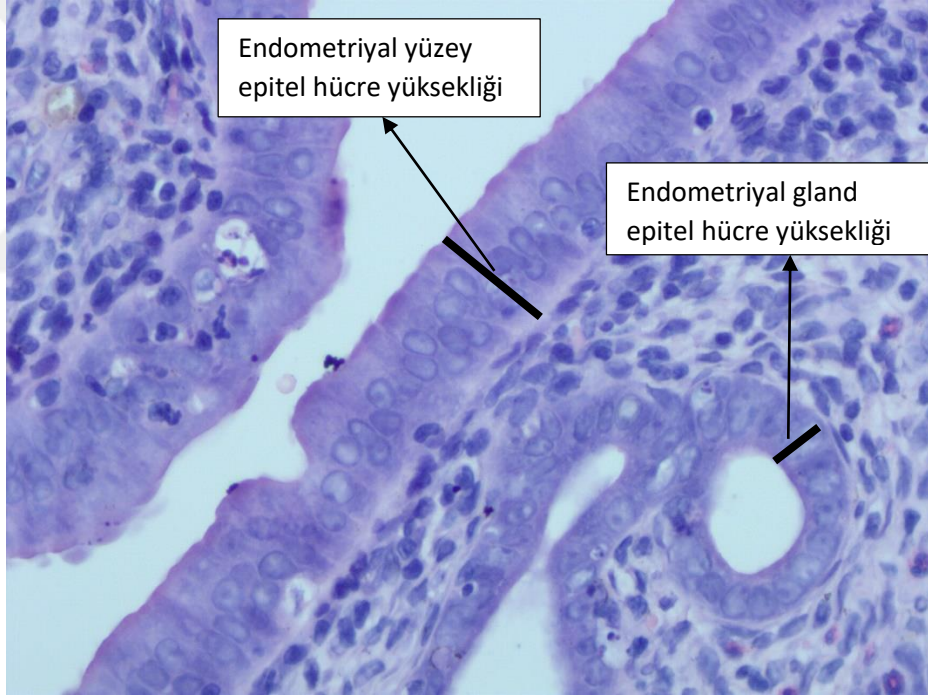
Çalışmadaki verilerin dağılımını değerlendirmek amacıyla öncelikle Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin değerlendirilmesi tanımlayıcı ve karşılaştırma istatistikleri kullanılarak yapıldı. Verilerin özelliği temel alınarak tanımlayıcı istatistiklerde ortanca değer ve IQR (çeyrek değerler genişliği) tercih edilirken, gruplar arası farkların belirlenmesinde non-parametrik testler kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grubun karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Üç veya daha fazla grup karşılaştırılmasında fark bulunması halinde ikili gruplar arasında Mann-Whitney U testi ile çoklu karşılaştırmalar yapılarak farka neden olan grup tespit edildi. İki grup arasındaki ilişkinin belirlenmesinde ise Spearman Korelasyon analizi ile ilişki tespit edilmeye çalışıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilip, veriler SPSS version 20.00 (IBM Corporation Armonk, NY, USA. Released 2011) programı ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

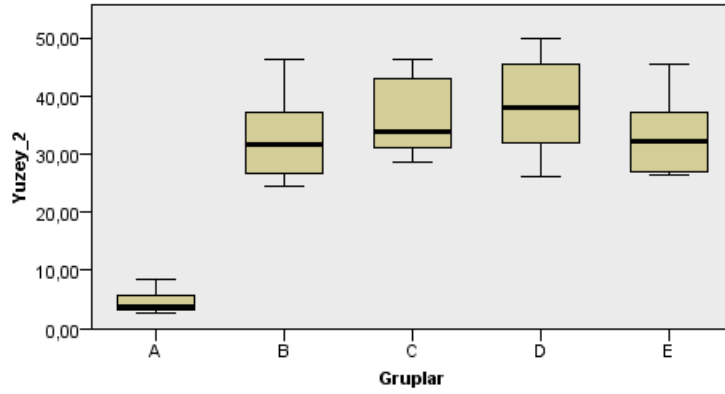
Çalışmaya 50 adet rat ile 5 grup halinde başlandı. Birinci cerrahi sonrası A grubundaki bir rat operasyon sonrası beşinci gün bilinmeyen bir nedenle öldü. İkinci cerrahi sonrası 4. günde ise C grubundaki bir rat bilinmeyen bir nedenle öldü. Çalışma 48 rat ile tamamlandı.

4.1. UTERİN HİPERTROFİ / HİPERPLAZİ MODELİNİN ANALİZİ

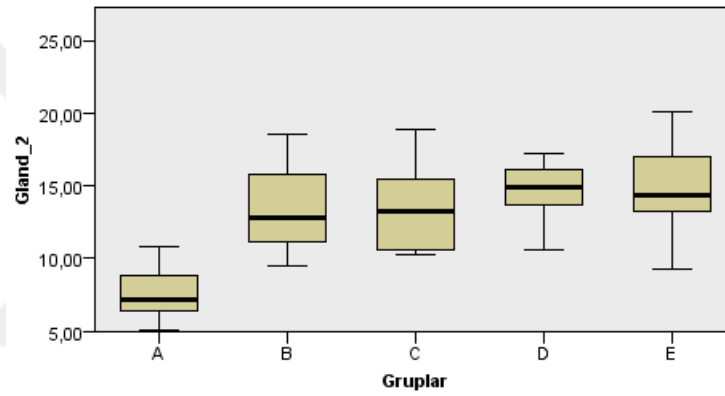
Birinci cerrahide ratlara bilateral oofektomi uygulandıktan sonra uterin hipertrofi/hiperplazi modeli oluşturulmak amacı ile uygulanan 14 günlük estradiol hemihidrat uygulaması sonrası B, C, D ve E gruplarından ikinci cerrahi ile elde edilen uterin kornuların histopatolojik değerlendirmesinde (Şekil 12); uterin hipertrofi/hiperplazi parametrelerinden olan endometriyal yüzey ve gland epitel hücre yükseklikleri, A grubu (kontrol grubu) ile karşılaştırıldı (Şekil 13 ve 14). Buna göre estradiol hemihidrat uygulanan tüm gruplarda (B, C, D, E grupları) kontrol grubuna kıyasla endometriyal yüzey ve gland hücre yükseklikleri istatistiksel anlamlı şekilde artmış olarak saptandı (tüm gruplar için $p < 0.05$).



Şekil 12: Estradiol hemihidrat uygulaması sonrası histopatolojik değerlendirme (H&E, x40)



Şekil 13: İkinci cerrahi sonrası endometriyal yüzey epitel hücre yükseklikleri



Şekil 14: İkinci cerrahi sonrası endometriyal gland epitel hücre yükseklikleri

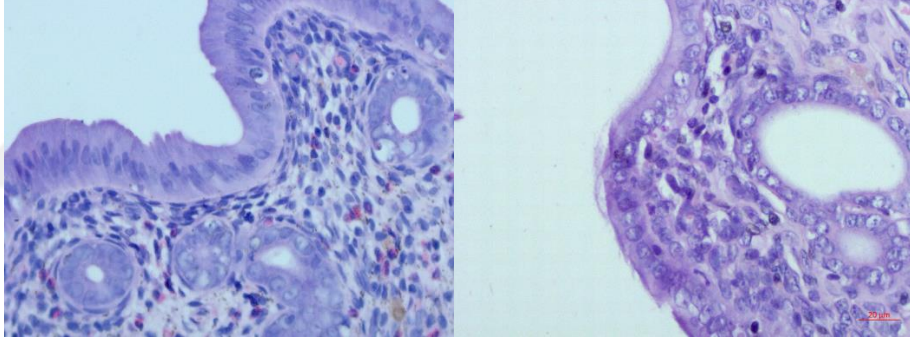
4.2. ESTRADİOL HEMİHİDRAT UYGULANAN GRUPLARIN (B, C, D VE E GRUPLARI) İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ CERRAHİLERDE ELDE EDİLEN VERİLERİNİN GRUP İÇİ ANALİZİ

B grubunun (hiperplazi modeli oluşturulması sonrası ilaçsız izlenen grup) ikinci ve üçüncü cerrahilerinde elde edilen veriler karşılaştırıldı (Tablo 2). Üçüncü cerrahi sonrası ölçülen endometriyal yüzey epitel hücre yüksekliği, ikinci cerrahi sonrasına kıyasla belirgin olarak düşük saptandı ($p=0.005$), gland epitel hücre yüksekliği açısından istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=0.646$).

Tablo 2: B grubunun ikinci ve üçüncü cerrahi verilerinin karşılaştırması

	İkinci Cerrahi	Üçüncü Cerrahi	p
Yüzey epitel hücre yüksekliği, mikron, (IQR)	32 (27-36)	19 (17-21)	0.005
Gland epitel hücre yüksekliği, mikron, (IQR)	13 (11 -16)	14 (13-15)	0.646

C grubunun ikinci ve üçüncü cerrahilerinde elde edilen veriler karşılaştırıldı (Şekil 15 ve Tablo 3). Üçüncü cerrahi sonrası ölçülen endometriyal yüzey ve gland epitel hücre yükseklikleri ikinci cerrahi sonrasına kıyasla belirgin olarak düşük saptandı (her ikisi için $p=0.008$).

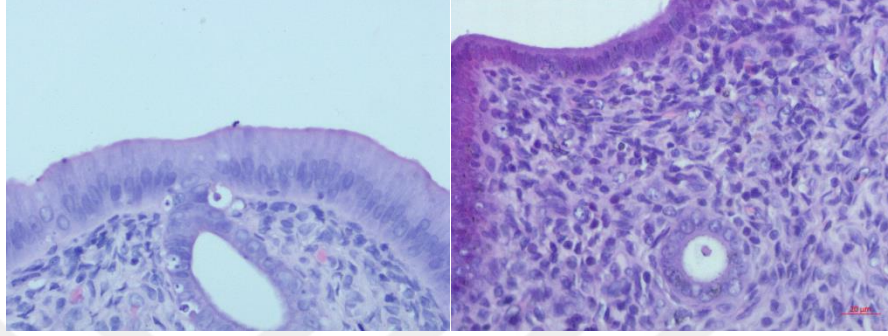


Şekil 15: C grubu ikinci (solda) ve üçüncü cerrahi (sağda) sonrası histopatolojik değerlendirmeler (H&E, x40)

Tablo 3: C grubunun ikinci ve üçüncü cerrahi verilerinin karşılaştırması

	İkinci Cerrahi	Üçüncü Cerrahi	p
Yüzey epitel hücre yüksekliği, mikron, (IQR)	30 (28-36)	10 (9-13)	0.008
Gland epitel hücre yüksekliği, mikron, (IQR)	13 (11-14)	9 (8-10)	0.008

D grubunun ikinci ve üçüncü cerrahilerinde elde edilen veriler karşılaştırıldı (Şekil 16 ve Tablo 4). Üçüncü cerrahi sonrası ölçülen endometriyal yüzey ve gland epitel hücre yükseklikleri ikinci cerrahi sonrasına kıyasla belirgin olarak düşük saptandı (her ikisi için $p=0.005$).

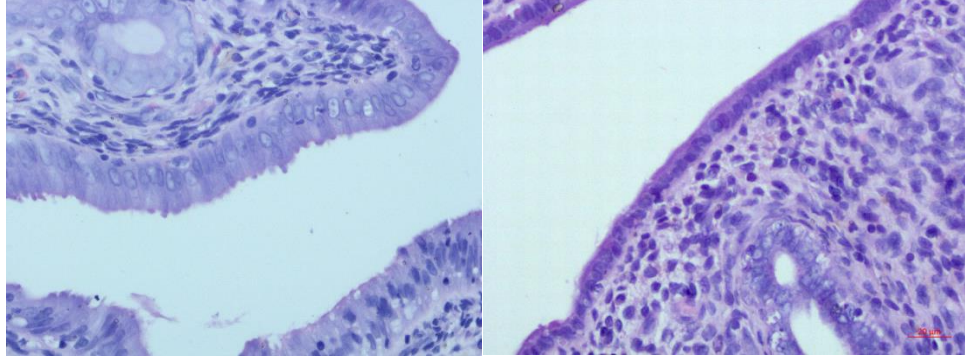


Şekil 16: D grubu ikinci (solda) ve üçüncü cerrahi (sağda) sonrası histopatolojik değerlendirmeler (H&E, x40)

Tablo 4: D grubunun ikinci ve üçüncü cerrahi verilerinin karşılaştırması

	İkinci Cerrahi	Üçüncü Cerrahi	p
Yüzey epitel hücre yüksekliği, mikron, (IQR)	34 (32-41)	10 (9-11)	0.005
Gland epitel hücre yüksekliği, mikron, (IQR)	15 (14-16)	8 (8-10)	0.005

E grubunun ikinci ve üçüncü cerrahilerinde elde edilen veriler karşılaştırıldı (Şekil 17 ve Tablo 5). Üçüncü cerrahi sonrası ölçülen endometriyal yüzey ve gland epitel hücre yükseklikleri ikinci cerrahi sonrasına kıyasla belirgin olarak düşük saptandı (sırasıyla $p=0.005$ ve $p=0.009$).



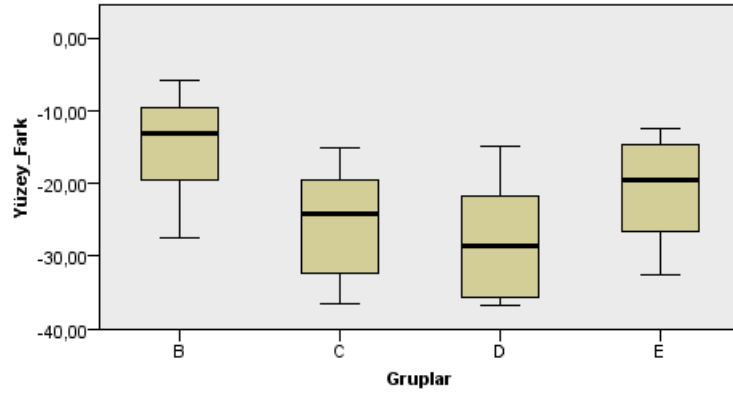
Şekil 17: E grubu ikinci (solda) ve üçüncü cerrahi (sağda) sonrası histopatolojik değerlendirmeler (H&E, x40)

Tablo 5: E grubunun ikinci ve üçüncü cerrahi verilerinin karşılaştırması

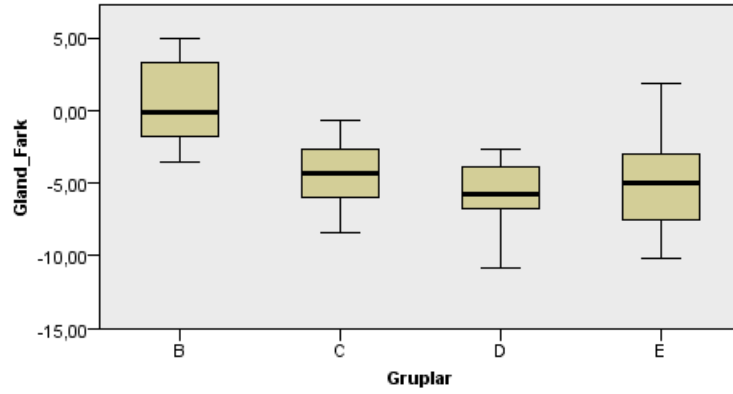
	İkinci Cerrahi	Üçüncü Cerrahi	p
Yüzey epitel hücre yüksekliği, mikron, (IQR)	32 (27-36)	12 (9-14)	0.005
Gland epitel hücre yüksekliği, mikron, (IQR)	14 (13-17)	10 (9-10)	0.009

4.3. İKİNCİ VE ÜÇÜNCÜ CERRAHİ SONRASI YAPILAN ÖLÇÜMLERİN ARASINDAKİ DEĞİŞİMİN KARŞILAŞTIRILMASI VE BETA KAROTEN UYGULANMASININ UTERİN HİPERTROFİ / HİPERPLAZİ BULGULARINA ETKİSİNİN ANALİZİ

B, C, D ve E gruplarının ikinci cerrahi ve üçüncü cerrahi sonrası yapılan ölçümleri arasındaki değişim karşılaştırıldı (Şekil 18 ve 19). Endometriyal yüzey epitel hücre yüksekliğindeki değişim açısından B grubu ile C ve D grupları arasında belirgin fark izlendi (sırasıyla $p=0.028$ ve $p=0.004$) ve E grubu ile B grubu arasında belirgin fark izlenmedi ($p=0.597$). Endometriyal gland epitel hücre yüksekliğindeki değişim açısından B grubu ile C, D ve E grupları arasında belirgin fark izlendi (sırasıyla $p=0.028$, $p=0.001$ ve $p=0.005$). C grubu ile D ve E grupları arasında ise endometriyal yüzey ve gland epitel hücre yüksekliklerindeki değişim açısından belirgin fark izlenmedi (tümü için $p=1$).



Şekil 18: Endometriyal yüzey epitel hücre yüksekliğindeki değişimler



Şekil 19: Endometriyal gland epitel hücre yüksekliğindeki değişimler

5. TARTIŞMA

Endometriyal hiperplazi en sık görülen jinekolojik malignensi olan endometriyum karsinomunun öncülü ve yaygın bir tanı olması nedeniyle önem taşımaktadır [1]. Bu nedenle çeşitli maddelerin endometriyal hiperplazi üzerine etkilerini görmek amacıyla çalışmalar yapılmış ve önemli bir kısmında da uterotrofik rat veya fare modeli oluşturulmuştur [52, 86, 92, 93].

Günümüzde endometriyal hiperplazi için altın standart medikal tedavi progesterondur. Bunun yanında standart klinik uygulama olmamakla birlikte progestin dışı bazı medikal tedavi seçenekleri tanımlanmış ve estrogen reseptörü, büyüme faktörleri, sitokinler ve bazı sinyal yollarını hedef alan yeni tedavi

stratejileri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır [4]. Endometriyal hiperplazi ve endometriyal hiperplazinin öncüllük ettiği endometriyum kanseri ile beslenme arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından sorgulanmış ve makro ve mikro besin öğelerinin diyetteki miktarlarına göre gruplar karşılaştırılmıştır. Araştırmalara konu olan mikro besin öğelerinden birisi de antioksidan ve vitamin A öncülü özellikleri ile bilinen beta karotendir [5].

Çoğu epidemiyolojik çalışma diyetle karoten alımı ve çeşitli kanserler arasında güçlü bir ters korelasyon göstermiştir ve bu korelasyondan antioksidan aktivitenin sorumlu olduğu düşünülmektedir [5]. Yapılan bazı çalışmalarda vitamin ve mineral desteğinin özellikle vitamin E ve selenyum ile kombine beta-karoten kullanımının ve yüksek düzeyde meyve ve sebze tüketiminin kanser riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir [6, 7]. Bazı çalışmalar ise beta-karoten desteğinin kanser insidansı üzerine etkisi olmadığını [8, 9] ve hatta sigara kullanıcılarında akciğer kanseri insidansında artışa neden olabileceğini söylemektedir [10-12].

Bizim yaptığımız çalışmada Şahin ve arkadaşlarının [86] ve Taş ve arkadaşlarının [52] yaptıkları çalışmalarda oluşturdukları ve literatürde geçerliliği olan modellere benzer şekilde Wistar Albino ratlara bilateral ooferektomi ve cerrahi dinlenme süresi sonrası estradiol hemihidrat oral uygulandı ve estradiol uygulanan gruplarda endometriyal yüzey ve gland epitel hücre yükseklikleri bakımından kontrol grubuna kıyasla belirgin fark gözlemlendi ve uterotrofik modelin oluştuğu teyit edildi. Ardından endometriyal hiperplazi tedavisinde beta karotenin etkinliği gold standart medikal tedavi olan progesteron ile kıyaslanarak değerlendirildi. Bunlara ek olarak beta karoten ve progesteronun beraber uygulanmasının progesteronun etkinliğini ne yönde değiştirdiği ortaya konmaya çalışıldı.

Çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz bulgular ışığında beta karoten uygulamasının endometriyal hiperplazi üzerine progesteron kadar olumlu etkisinin olabileceği, ancak beta karoten ve progesteronun beraber kullanımının ise endometriyal hiperplaziyi geriletmede belirgin bir farklılık oluşturmadığı saptandı. Çalışmamızda estradiol uygulamasının kesilmesi sonrası tedavisiz takip edilen grupta kısmi olarak düzelme saptanması organizmanın kendi regrese edici etkisinin olması

ile açıklanabilir. Ancak denek sayısının sınırlı olması konu ile ilgili kesin bir yorum yapmamızı engellemektedir. Sonuçta kontrol grubu olarak bu grubu ele alacak olursak beta karotenin daha belirgin bir regresyona neden olabileceği belirlenmiştir.

Beta karotenin endometriyum üzerine etkilerine odaklandığımızda, yaptığımız literatür taraması sonucunda endometriyal hiperplazi üzerine beta karoten etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Endometriyum kanseri ile beta karoten ilişkisini araştıran çalışmalar tarandı ve tarama sonucunda ulaşılan çalışmaların çoğunda beta karotenin prekanseröz bir lezyonu geriletmediği gözlenen bizim çalışmamızda olduğu gibi beta karoten alımı ile endometriyum kanseri riski arasında ters ilişki olduğu [13-15, 94-98], geri kalanında ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadığı [99-103] belirtilmiştir.

Karotenoidler dışında antioksidan özellikli başka maddeler ile endometriyal hiperplazi / kanser arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalarda resveratrol [104], melatonin [105, 106], vitamin C [14], vitamin E [14], vitamin D [107] ve montelukast'ın [92] olumlu etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Oksidatif stres ve bozulmuş antioksidan sisteminin endometriyal hiperplazi gelişimde etkili olabileceği düşünülmektedir [108-110]. Çalışmalarda diyetle alınan total antioksidan kapasitenin endometriyum kanseri gelişimi açısından koruyucu etkisi olabileceği belirtilmiştir [111]. Antioksidan özellikteki maddelerin prekanseröz ve kanseröz lezyonları önlemede ve geriletmede etkili olabileceğini gösteren bu çalışmaları göz önünde bulundurarak bizim yaptığımız çalışma sonucunda görülen beta karotenin endometriyal hiperplazi üzerine olumlu etkilerinin beta karotenin antioksidan özelliğine bağlı olabileceği düşünülebilir. Endometriyum kanseri riskini azaltmada antioksidanlardan zengin akdeniz tipi diyet uygun bir diyet seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır [112].

Beta karoten ve diğer karotenoidlerin antikanser aktivitelerinden sorumlu mekanizmalar olarak estrogen sinyal yolunun inhibisyonu [113], siklin D1 indüksiyonunun baskılanmasına bağlı IGF-1 mitojenik aktivitesinin inhibisyonu [114] ve Antioksidan Yanıt Unsuru (ARE) transkripsiyon sistemi aktivasyonunu [115] öneren çalışmalara ulaşılmıştır. Beta karotenin endometriyum kanserinin öncüsü endometriyal hiperplazi üzerine bizim çalışmamızda gözlemlediğimiz olumlu

etkileri bahsi geçen yolakların aktivasyonu veya inaktivasyonu ile gerçekleşiyor olabilir. Endometriyal hiperplazi üzerine olan bu olumlu etkiye neden olan mekanizmanın moleküler düzeyde anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bulguların değerlendirilmesinde çalışmanın limitasyonları da göz önünde bulundurulmalıdır. Etik nedenlerden dolayı bu çalışmayı bütünüyle insanlar üzerinde yapmak mümkün olmadığından bir uterotrofik dişi rat modeli oluşturulmuştur. Rat ve insan fizyolojilerinde benzerlikler olduğu gibi farklılıkların da olduğu ve dolayısıyla beta karoten metabolizmasının ratlarda farklı olabileceği bilinmelidir. Deney için zaman diliminin görece kısa ve etik nedenlerle denek sayısının kısıtlı olmasının da istatistiksel anlamlılığı elde etmeyi güçleştirdiği bilinmelidir. Sonuç olarak beta karotenin insan endometriyumu üzerindeki etkilerini görmek için yeni, uzun süreli ve geniş katılımlı çalışmaların yapılması gerekmektedir. Diğer taraftan beta karotenin endometriyal hiperplazi üzerine etkilerini inceleyen ilk çalışma olması çalışmamızın önemli bir üstünlüğüdür.

6. SONUÇ

Beta karotenin endometriyal hiperplazi üzerine etkilerinin değerlendirildiği literatürdeki ilk araştırma olan çalışmamızda; beta karotenin endometriyal hiperplazi üzerine olumlu etkilerinin olabileceği saptandı. Altın standart progesteron tedavisi ile birlikte beta karoten uygulamasının belirgin bir tedavi üstünlüğü saptanmasa da ileride mümkün olursa insanlarda yapılacak çalışmalar ve geniş vaka serileri ile bu konunun aydınlatılması gerektiği kanısındayız. Yapılacak çalışmalarda beta karotenin etkileri moleküler düzeyde ortaya konabilirse konunun aydınlanması daha olanaklı hale gelebilecektir. Bu bakış açısı ile düşünüldüğünde endometriyal hiperplazisi olan hastaların tedavisinde beta karotenden zengin diyetlerin seçilmesi ön plana çıkabilir. Yine diğer antioksidan özelliği olan besin öğelerinin tüketiminin tüm prekanseröz / kanseröz lezyonlar üzerine olumlu etkilerinin olabileceği unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Armstrong, A.J., et al., *Diagnosis and management of endometrial hyperplasia*. J Minim Invasive Gynecol, 2012. **19**(5): p. 562-71.
2. Hannemann, M.M., et al., *Endometrial hyperplasia: a clinician's review*. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine, 2010. **20**(4): p. 116-120.
3. Reed, S.D., et al., *Incidence of endometrial hyperplasia*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(6): p. 678.e1-6.
4. Chandra, V., et al., *Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia*. Journal of gynecologic oncology, 2016. **27**(1): p. e8-e8.
5. ND, M.T.M., *Beta-Carotene and Other Carotenoids*, in *Textbook of Natural Medicine*. 2012, Churchill Livingstone. p. 602-610.
6. Blot, W.J., et al., *Nutrition Intervention Trials in Linxian, China: Supplementation With Specific Vitamin/Mineral Combinations, Cancer Incidence, and Disease-Specific Mortality in the General Population*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1993. **85**(18): p. 1483-1491.
7. Hertog, M.G., et al., *Fruit and vegetable consumption and cancer mortality in the Caerphilly Study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996. **5**(9): p. 673-7.
8. Lee, I.M., et al., *Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study*. J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(24): p. 2102-6.
9. Hennekens, C.H., et al., *Lack of Effect of Long-Term Supplementation with Beta Carotene on the Incidence of Malignant Neoplasms and Cardiovascular Disease*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(18): p. 1145-1149.
10. *The Effect of Vitamin E and Beta Carotene on the Incidence of Lung Cancer and Other Cancers in Male Smokers*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(15): p. 1029-1035.
11. Omenn, G.S., et al., *Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(18): p. 1150-1155.
12. Albanes, D., et al., *α -Tocopherol and β -Carotene Supplements and Lung Cancer Incidence in the Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study: Effects of Base-line Characteristics and Study Compliance*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1996. **88**(21): p. 1560-1570.
13. Xu, W.H., et al., *Nutritional factors in relation to endometrial cancer: a report from a population-based case-control study in Shanghai, China*. Int J Cancer, 2007. **120**(8): p. 1776-81.
14. Bandera, E.V., et al., *Antioxidant vitamins and the risk of endometrial cancer: a dose-response meta-analysis*. Cancer Causes Control, 2009. **20**(5): p. 699-711.
15. Yeh, M., et al., *Higher intakes of vegetables and vegetable-related nutrients are associated with lower endometrial cancer risks*. J Nutr, 2009. **139**(2): p. 317-22.
16. Marcondes, F.K., F.J. Bianchi, and A.P. Tanno, *Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations*. Braz J Biol, 2002. **62**(4a): p. 609-14.
17. Ellenson, L.H., B.M. Ronnett, and R.J. Kurman, *Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma*, in *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, R.J. Kurman, L.H. Ellenson, and B.M. Ronnett, Editors. 2011, Springer US: Boston, MA. p. 359-391.

18. Trimble, C.L., et al., *Management of endometrial precancers*. *Obstet Gynecol*, 2012. **120**(5): p. 1160-75.
19. Emons, G., et al., *New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias*. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 2015. **75**(2): p. 135-136.
20. Scully, R.E., et al., *Histological Classification of Tumours of the Female Genital Tract*, in *Histological Typing of Female Genital Tract Tumours*. 1994, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-11.
21. Kurman, R.J., P.F. Kaminski, and H.J. Norris, *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. *Cancer*, 1985. **56**(2): p. 403-12.
22. Kendall, B.S., et al., *Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma*. *Am J Surg Pathol*, 1998. **22**(8): p. 1012-9.
23. Cancer Genome Atlas Research, N., et al., *Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma*. *Nature*, 2013. **497**(7447): p. 67-73.
24. *Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia*. *Obstetrics & Gynecology*, 2015. **125**(5): p. 1272-1278.
25. Mutter, G.L., et al., *Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry*. *J Pathol*, 2000. **190**(4): p. 462-9.
26. Salman, M.C., et al., *Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia*. *Journal of gynecologic oncology*, 2010. **21**(2): p. 97-101.
27. Haoula, Z., M. Salman, and W. Atiomo, *Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome*. *Human Reproduction*, 2012. **27**(5): p. 1327-1331.
28. Farquhar, C.M., et al., *An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1999. **181**(3): p. 525-529.
29. Judd, H.L., et al., *Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women: The postmenopausal estrogen/progestin interventions (pepi) trial*. *JAMA*, 1996. **275**(5): p. 370-375.
30. Runowicz, C.D., et al., *Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR)*. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. **205**(6): p. 535.e1-5.
31. Friberg, E., et al., *Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis*. *Diabetologia*, 2007. **50**(7): p. 1365-1374.
32. McPherson, C.P., et al., *Reproductive Factors and Risk of Endometrial Cancer The Iowa Women's Health Study*. *American Journal of Epidemiology*, 1996. **143**(12): p. 1195-1202.
33. Burke, W.M., et al., *Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I*. *Gynecol Oncol*, 2014. **134**(2): p. 385-92.
34. Barakat, R.R., *Contemporary issues in the management of endometrial cancer*. *CA Cancer J Clin*, 1998. **48**(5): p. 299-314.
35. *ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women*. *Obstet Gynecol*, 2013. **121**(4): p. 891-6.
36. Schnatz, P.F., et al., *Clinical Significance of Atypical Glandular Cells on Cervical Cytology*. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. **107**(3): p. 701-708.
37. Goldstein, S.R., *Modern Evaluation of the Endometrium*. *Obstetrics & Gynecology*, 2010. **116**(1): p. 168-176.


38. Suh-Burgmann, E., Y.-Y. Hung, and M.A. Armstrong, *Complex Atypical Endometrial Hyperplasia: The Risk of Unrecognized Adenocarcinoma and Value of Preoperative Dilatation and Curettage*. *Obstetrics & Gynecology*, 2009. **114**(3): p. 523-529.
39. Goldstein, R.B., et al., *Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement*. *J Ultrasound Med*, 2001. **20**(10): p. 1025-36.
40. *ACOG Committee Opinion No. 440: The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding*. *Obstetrics & Gynecology*, 2009. **114**(2 Part 1): p. 409-411.
41. Jacobs, I., et al., *Sensitivity of transvaginal ultrasound screening for endometrial cancer in postmenopausal women: a case-control study within the UKCTOCS cohort*. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(1): p. 38-48.
42. Orbo, A., et al., *Relapse risk of endometrial hyperplasia after treatment with the levonorgestrel-impregnated intrauterine system or oral progestogens*. *Bjog*, 2016. **123**(9): p. 1512-9.
43. McCawley, G.M., et al., *Cancer in obese women: potential protective impact of bariatric surgery*. *J Am Coll Surg*, 2009. **208**(6): p. 1093-8.
44. Agorastos, T., et al., *Aromatase inhibitor anastrozole for treating endometrial hyperplasia in obese postmenopausal women*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005. **118**(2): p. 239-40.
45. Tabatabaie, A., et al., *Comparing letrozole with medroxyprogesterone acetate (MPA) as hormonal therapy for simple endometrial hyperplasia without atypia in adult and middle-aged women*. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013. **34**(6): p. 552-5.
46. Kistner, R.W., J.L. Lewis, and G.J. Steiner, *Effects of clomiphene citrate on endometrial hyperplasia in the premenopausal female*. *Cancer*, 1966. **19**(1): p. 115-26.
47. Lian, Z., et al., *Preventive effects of isoflavones, genistein and daidzein, on estradiol-17beta-related endometrial carcinogenesis in mice*. *Japanese journal of cancer research : Gann*, 2001. **92**(7): p. 726-734.
48. Erdemoglu, E., et al., *Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a mouse model of endometrial hyperplasia*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009. **145**(2): p. 195-9.
49. Shao, R., et al., *Direct effects of metformin in the endometrium: a hypothetical mechanism for the treatment of women with PCOS and endometrial carcinoma*. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014. **33**: p. 41.
50. Shen, Z.Q., H.T. Zhu, and J.F. Lin, *Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives*. *Obstet Gynecol*, 2008. **112**(2 Pt 2): p. 465-7.
51. Session, D.R., et al., *Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent*. *Gynecol Endocrinol*, 2003. **17**(5): p. 405-7.
52. Tas, M., et al., *Comparison of antiproliferative effects of metformine and progesterone on estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats*. *Gynecol Endocrinol*, 2013. **29**(4): p. 311-4.
53. Xie, Y., et al., *Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011. **126**(3-5): p. 113-20.
54. Agorastos, T., et al., *Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data*. *Gynecol Oncol*, 1997. **65**(1): p. 102-14.

55. El-shamy, M., et al., *Aromatase inhibitor "letrozole" versus progestin "norethisterone" in women with simple endometrial hyperplasia without atypia: A prospective cohort trial*. Middle East Fertility Society Journal, 2012. **17**(2): p. 111-115.
56. Bruchim, I., R. Sarfstein, and H. Werner, *The IGF Hormonal Network in Endometrial Cancer: Functions, Regulation, and Targeting Approaches*. Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 76.
57. Tapiero, H., D.M. Townsend, and K.D. Tew, *The role of carotenoids in the prevention of human pathologies*. Biomed Pharmacother, 2004. **58**(2): p. 100-10.
58. Krinsky, N.I., *The antioxidant and biological properties of the carotenoids*. Ann N Y Acad Sci, 1998. **854**: p. 443-7.
59. Russell, R.M., *Physiological and clinical significance of carotenoids*. Int J Vitam Nutr Res, 1998. **68**(6): p. 349-53.
60. Brown, E.D., et al., *Plasma carotenoids in normal men after a single ingestion of vegetables or purified beta-carotene*. Am J Clin Nutr, 1989. **49**(6): p. 1258-65.
61. Brubacher, G.B. and H. Weiser, *The vitamin A activity of beta-carotene*. Int J Vitam Nutr Res, 1985. **55**(1): p. 5-15.
62. Selhorst, J.B., et al., *Liver lover's headache: pseudotumor cerebri and vitamin A intoxication*. Jama, 1984. **252**(24): p. 3365.
63. Olson, J.A., *Serum levels of vitamin A and carotenoids as reflectors of nutritional status*. J Natl Cancer Inst, 1984. **73**(6): p. 1439-44.
64. Cutler, R.G., *Carotenoids and retinol: their possible importance in determining longevity of primate species*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1984. **81**(23): p. 7627-31.
65. Murakoshi, M., et al., *Potent preventive action of alpha-carotene against carcinogenesis: spontaneous liver carcinogenesis and promoting stage of lung and skin carcinogenesis in mice are suppressed more effectively by alpha-carotene than by beta-carotene*. Cancer Res, 1992. **52**(23): p. 6583-7.
66. Hwang, E.S. and P.E. Bowen, *Can the consumption of tomatoes or lycopene reduce cancer risk?* Integr Cancer Ther, 2002. **1**(2): p. 121-32; discussion 132.
67. Weisburger, J.H., *Lycopene and tomato products in health promotion*. Exp Biol Med (Maywood), 2002. **227**(10): p. 924-7.
68. Alves-Rodrigues, A. and A. Shao, *The science behind lutein*. Toxicol Lett, 2004. **150**(1): p. 57-83.
69. Granado, F., B. Olmedilla, and I. Blanco, *Nutritional and clinical relevance of lutein in human health*. Br J Nutr, 2003. **90**(3): p. 487-502.
70. Mares-Perlman, J.A., et al., *The body of evidence to support a protective role for lutein and zeaxanthin in delaying chronic disease. Overview*. J Nutr, 2002. **132**(3): p. 518s-524s.
71. Karppi, J., et al., *Effects of astaxanthin supplementation on lipid peroxidation*. Int J Vitam Nutr Res, 2007. **77**(1): p. 3-11.
72. Bendich, A., *Carotenoids and the immune response*. J Nutr, 1989. **119**(1): p. 112-5.
73. Bendich, A., *Beta-carotene and the immune response*. Proc Nutr Soc, 1991. **50**(2): p. 263-74.
74. Folman, Y., et al., *The effect of dietary and climatic factors on fertility, and on plasma progesterone and oestradiol-17 β levels in dairy cows*. Journal of Steroid Biochemistry, 1983. **19**(1, Part 3): p. 863-868.
75. Gerster, H., *Anticarcinogenic effect of common carotenoids*. Int J Vitam Nutr Res, 1993. **63**(2): p. 93-121.

76. Krinsky, N.I., *Antioxidant functions of carotenoids*. Free Radic Biol Med, 1989. **7**(6): p. 617-35.
77. Clause, B.T. *THE WISTAR INSTITUTE ARCHIVES: RAT (NOT MICE) AND HISTORY*. Available from: <https://web.archive.org/web/20061216054827/http://www.amphilsoc.org/library/mendel/1998.htm>.
78. *The Wistar Institute - About Wistar - Our Story*. Available from: <https://wistar.org/about-wistar/our-story>.
79. *The Wistar Institute - About Wistar - History*. Available from: https://web.archive.org/web/20081017070234/http://www.wistar.org/about_wistar/history.html.
80. Sengupta, P., *The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's*. Int J Prev Med, 2013. **4**(6): p. 624-30.
81. Hafez, E.S.E., *Reproduction and breeding techniques for laboratory animals*. 1970.
82. *Die Veterinärmedizin*. 1972: Terra Verlag.
83. Hebel, R., Stromberg M.W., *Anatomy of the Laboratory Rat*. 1976: Williams & Wilkins.
84. Cohrs, P., *Pathologie der Laboratoriumstiere*. 1958: Springer.
85. *The Laboratory Rat*. 2 ed. 2005.
86. Sahin, E., et al., *Induction of apoptosis by metformin and progesterone in estrogen-induced endometrial hyperplasia in rats: involvement of the bcl-2 family proteins*. Gynecol Endocrinol, 2018. **34**(5): p. 433-436.
87. Fong, C.J., et al., *Comparative temporal and dose-dependent morphological and transcriptional uterine effects elicited by tamoxifen and ethynylestradiol in immature, ovariectomized mice*. BMC Genomics, 2007. **8**: p. 151.
88. Loeb, L., V. Suntzeff, and E.L. Burns, *Growth processes induced by estrogenic hormones in the uterus of the mouse*. Am J Cancer, 1938. **34**(3): p. 413-27.
89. Kramer, B., B.A. Stein, and L.A. Van der Walt, *Exogenous gonadotropins--serum oestrogen and progesterone and the effect on endometrial morphology in the rat*. Journal of anatomy, 1990. **173**: p. 177-186.
90. Salleh, N., et al., *Isoflavone genistein induces fluid secretion and morphological changes in the uteri of post-pubertal rats*. International journal of medical sciences, 2013. **10**(6): p. 665-675.
91. Papaconstantinou, A.D., et al., *Bisphenol A-induced increase in uterine weight and alterations in uterine morphology in ovariectomized B6C3F1 mice: role of the estrogen receptor*. Toxicol Sci, 2000. **56**(2): p. 332-9.
92. Abdelzاهر, W.Y., et al., *Mechanisms underlying the protective effect of montelukast in prevention of endometrial hyperplasia in female rats*. Int Immunopharmacol, 2018. **62**: p. 326-333.
93. Refaie, M.M.M. and M. El-Hussieny, *The role of interleukin-1b and its antagonist (diacerein) in estradiol benzoate-induced endometrial hyperplasia and atypia in female rats*. Fundam Clin Pharmacol, 2017. **31**(4): p. 438-446.
94. Jeong, N.H., et al., *Preoperative levels of plasma micronutrients are related to endometrial cancer risk*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009. **88**(4): p. 434-9.
95. Pelucchi, C., et al., *Dietary intake of carotenoids and retinol and endometrial cancer risk in an Italian case-control study*. Cancer Causes Control, 2008. **19**(10): p. 1209-15.
96. McCann, S.E., et al., *Diet in the epidemiology of endometrial cancer in western New York (United States)*. Cancer Causes Control, 2000. **11**(10): p. 965-74.

97. Negri, E., et al., *Intake of selected micronutrients and the risk of endometrial carcinoma*. *Cancer*, 1996. **77**(5): p. 917-23.
98. Levi, F., et al., *Dietary factors and the risk of endometrial cancer*. *Cancer*, 1993. **71**(11): p. 3575-81.
99. Cui, X., et al., *Antioxidant intake and risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study*. *Int J Cancer*, 2011. **128**(5): p. 1169-78.
100. Jain, M.G., et al., *A cohort study of nutritional factors and endometrial cancer*. *Eur J Epidemiol*, 2000. **16**(10): p. 899-905.
101. Potischman, N., et al., *Dietary associations in a case-control study of endometrial cancer*. *Cancer Causes Control*, 1993. **4**(3): p. 239-50.
102. Shu, X.O., et al., *A population-based case-control study of dietary factors and endometrial cancer in Shanghai, People's Republic of China*. *Am J Epidemiol*, 1993. **137**(2): p. 155-65.
103. Heinonen, P.K., et al., *Serum vitamins A and E and carotene in patients with gynecologic cancer*. *Arch Gynecol Obstet*, 1987. **241**(3): p. 151-6.
104. Sexton, E., et al., *Resveratrol interferes with AKT activity and triggers apoptosis in human uterine cancer cells*. *Mol Cancer*, 2006. **5**: p. 45.
105. Grin, W. and W. Grunberger, *A significant correlation between melatonin deficiency and endometrial cancer*. *Gynecol Obstet Invest*, 1998. **45**(1): p. 62-5.
106. Viswanathan, A.N. and E.S. Schernhammer, *Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women*. *Cancer Lett*, 2009. **281**(1): p. 1-7.
107. Tabassi, Z., et al., *Clinical and Metabolic Response to Vitamin D Supplementation in Endometrial Hyperplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. *Horm Cancer*, 2017. **8**(3): p. 185-195.
108. Pejic, S., et al., *Antioxidant status in blood of gynaecological patients: influence of diagnosis and reproductive factors*. *Folia Biol (Praha)*, 2015. **61**(1): p. 26-32.
109. Pejic, S., et al., *Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in endometrium of patients with polyps, myoma, hyperplasia and adenocarcinoma*. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009. **7**: p. 149.
110. Arioz, D.T., et al., *Serum prolidase activity and oxidative status in patients with stage I endometrial cancer*. *Int J Gynecol Cancer*, 2009. **19**(7): p. 1244-7.
111. Rossi, M., et al., *Dietary total antioxidant capacity in relation to endometrial cancer risk: a case-control study in Italy*. *Cancer Causes Control*, 2016. **27**(3): p. 425-31.
112. Filomeno, M., et al., *Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies*. *Br J Cancer*, 2015. **112**(11): p. 1816-21.
113. Hirsch, K., et al., *Lycopene and other carotenoids inhibit estrogenic activity of 17beta-estradiol and genistein in cancer cells*. *Breast Cancer Res Treat*, 2007. **104**(2): p. 221-30.
114. Nahum, A., et al., *Lycopene inhibition of IGF-induced cancer cell growth depends on the level of cyclin D1*. *Eur J Nutr*, 2006. **45**(5): p. 275-82.
115. Ben-Dor, A., et al., *Carotenoids activate the antioxidant response element transcription system*. *Mol Cancer Ther*, 2005. **4**(1): p. 177-86.

8. EKLER


T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

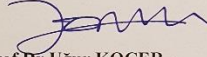
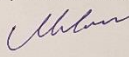

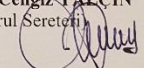
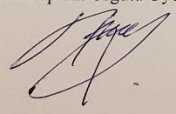
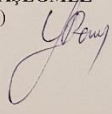
Toplantı No: 0044 19.12.2017

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Uterotrofik rat modellerinde takip edilen progesteron tedavisine ek veya alternatif olarak beta karoten uygulamasının sonuçlarının histopatolojik açıdan değerlendirilmesi.

SORUMLU ARAŞTIRMACI : Dr.Ömer Lütfi Tapısız. Tıpta Uzmanlık Tezi
T.C.Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi **Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**
(Dr.Raşit Tan Ayık, Doç.Dr.Ömer Lütfi Tapısız, Doç.Dr.Şadım Kıyık Altınbaş, Dr.Mustafa Can Sivas, Dr.Devrim Kahraman, Doç.Dr.Özlem Moraloğlu Tekin)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):

KARAR:
504.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“OLMADIĞINA” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.

 Prof.Dr.Uğur KOÇER	 Doç.Dr.Nezir SUNGUR
 Doç.Dr.Kemal KİSMET (Raportör)	 Veteriner Hek. Cengiz YALCIN (Raportör ve Kurul Seretarı)
 Ahmet Zeki GÜLER (Sivil Toplum Örgütü Üyesi)	 Gülcem BAŞEĞMEZ (Sivil Üye)

Ek 1: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu İzni, 19.12.2017, toplantı no:0044

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA ETLİK
ZÜBEYDE HANIM KADIN HASTALIKLARI E.A.H.
BAŞHEKİMLİĞİ - SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ETLİK ZÜBEYDE HANIM KADIN
HASTALIKLARI E.A.H. BAŞHEKİMLİĞİ
20.02.2018 13.33 90057706 999 E.541



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA VALİLİĞİ İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 90057706-900/EĞİTİM
Konu : TUEK' na başvurunuz

Sayın Asistan Dr. Raşit Tan AYIK
Kadın Hast. ve Doğum

Hastanemiz Tıpta Uzmanlık Eğitim Kuruluna sunmuş olduğunuz "Uterotrofik rat modellerinde endometrial hiperplazi oluşturulması sonrası takip eden progesteron tedavisine ek veya alternatif olarak beta karoten uygulamasının endometrium üzerindeki sonuçlarının histopatolojik açıdan değerlendirilmesi" tez konusunun kabulüne ve tez danışmanı olarak Doç.Dr. Ömer Lütfi TAPISIZ'ın belirlenmesine, TUEK'nun 01.02.2018 tarih ve 02 nolu toplantısında karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-İmzalıdır.
Doç. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN
Başhekim

Evrakın elektronik imzalı suretine <http://e-belge.saglik.gov.tr> adresinden 45c1a94e-6613-4aae-9bca-b92a47f53bd8 kodu ile erişebilirsiniz.
Bu belge 5070 sayılı elektronik imza kanuna göre güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ek 2: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta
Uzmanlık Eğitim Kurulu İzni, tarih 01.02.2018, toplantı no:02, sayı:90057706-
900/EĞİTİM

ÖZGEÇMİŞ

I- Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Raşit Tan AYIK
Doğum yeri ve tarihi : İstanbul – 1983
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Muaf (Obezite nedeniyle)
Telefon numarası : +90 530 241 04 62
Elektronik posta adresi : rtanayik@gmail.com
Yabancı dili : İngilizce, Almanca
Çalıştığı kurum : S.B.Ü. Etlik Zübeyde Hanım S.U.A.M.

II- Eğitim Bilgileri (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Üniversite : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / ANKARA
(2003-2012)

Ortaokul/Lise: İstanbul Erkek Lisesi / İSTANBUL (1994-2002)

İlkokul : Hamdi Akverdi İlkokulu / İSTANBUL (1989-1994)