

## HSG Öncesi Kullanılan Melatoninin Radyasyona Bağlı Gelişecek Endometriyal Ablasyon ve Uterin Displazik Hücre Gelişimi Üzerine Etkisinin İncelenmesi

Ekrem SAPMAZ<sup>1</sup>, Nusret AKPOLAT<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Servisi, Elazığ, Türkiye

<sup>2</sup>İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Histerosalpingografi esnasında kullanılan X ray, lipiodol ve melatoninin rat uterusunda endometriyal ablasyon, uterus luminal hücrelerinde displazik değişiklikler ve myometrial liflerde iğsi yapılaşma üzerine etkisinin incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** 40 adet Sprage Dawley cinsi dişi rat, rastgele 4 gruba ayrıldı. Grup 1 (n=10): Batın açılıp kapatılan ve X ray uygulanmayan grup, grup 2 (n=10): X ray uygulanan grup, grup 3 (n=10): Batın açılıp her bir uterin horna 0.1 ml Lipiodol uygulanan grup, grup 4 (n=10): 10 mg/kg/ip melatonin uygulanıp, 15 dakika sonra her bir uterin horna 0.1 ml Lipiodol uygulanan grup. Batınları kapatılan Grup 2, grup 3 ve grup 4'teki ratlara 2 şer dakika ara ile 3 doz X ray uygulandı (Toplam doz=15-20 mili Rad). Tüm ratların 3 saat sonra batını açıldı. Sol uterin horn çıkarıldı. %10'luk formaldehitte tespit edildi. Işık mikroskopisinde endometrial ablasyon, fibrozis, endometrial bezlerdeki dejenerasyon, konjesyon ve ablasyondan sonra kalan, en üst uterin tabakadaki hücrelerde displazik değişiklikler ve myometriyumda iğsi yapılaşma incelendi. İstatistiksel analiz için Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Endometrial ablasyon tüm gruplarda benzer bulundu (p>0.05). Uterusdaki luminal displazik değişiklikler ve konjesyon grup 2'de diğer gruplara nazaran anlamlı olarak artmış idi (p<0.03). Myometriyumdaki iğsi yapılaşma, grup 3'te diğer gruplara nazaran anlamlı olarak artmış idi (p<0.03, MWU test). Grup 1 ile grup 4 arasında tüm değerler benzer bulundu (p>0.05).

**Sonuç:** HSG esnasında kullanılan X ray, uterusdaki luminal epitel hücrelerinde displazik değişiklikleri anlamlı olarak artırmaktadır. Lipiodol eklenmesi displazik değişikliği anlamlı olarak azaltırken, myometriyumdaki iğsi yapılaşmayı artırmaktadır. Melatonin eklenmesi tüm olumsuz değişikliklerle düzeltmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Anormallikler, Radyasyon ilişkili; Melatonin, Uterin horn

### ABSTRACT

**Examination of the Effect of Pre-Hsg Melatonin on Endometrial Ablation and Uterine Dysplastic Cell Development Associated with Radiation**

**Objective:** To examine the effect of X ray, lipiodol and melatonin used during HSG on histopathologic changes in the rat uterus.

**Material and Method:** A total of 40 Sprague-Dawley type female rats were randomly allocated to 4 groups. Group 1 (n=10): Abdomen was opened and closed without X-ray exposure, group 2 (n=10): X-ray exposure, group 3 (n=10): Abdomen was opened and 0.1 ml Lipiodol was applied to each uterine horn, group 4 (n=10): 10 mg/kg/ip melatonin was administered and 15 minutes later, 0.1 ml Lipiodol was applied to each uterine horn. The rats in group 2, group 3 and group 4 were exposed to 3 doses of X-ray with 2-minute intervals after the closing of the abdomen (total dose = 15-20 milli Rad). The abdomen was opened 3 hours later in all rats. Uterine horn was removed and fixated in 10% formaldehyde. The preparations were examined under a light microscope to evaluate histopathologic changes. Kruskal Wallis variance analysis was used of data.

**Results:** Endometrial ablation was found similar in all groups. Dysplastic changes and congestion were established to be significantly elevated in group 2, when compared to other groups (p<0.03). Fusiform structures in the myometrium were found significantly elevated in group 3, in comparison to other groups (p<0.03). Such structures were similar in group 1 and group 4.

**Conclusion:** HSG significantly increases dysplastic changes in the luminal epithelial cells. Lipiodol significantly reduces dysplastic modifications and increases fusiform structures in the myometrium. Lipiodol plus melatonin restore all the negative changes.

**Key words:** Abnormalities, Radiation-Induced; Melatonin, Uterin horn

İyonize radyasyon insanlarda karsinojenik etki yapar. Serviks kanseri nedeniyle, radyasyon tedavisi gören hastalarda sıklıkla sekonder malignansiler ortaya çıkar. Özellikle uterin sarkomlar postradyasyon dönemde sık görülür (1, 2). Wagoner ve ark. (3) invaziv serviks kanseri nedeniyle 1800 iyonize radyasyon uygulanan vakada uterin sarkom gelişme riskinin 4 kat arttığını tespit etmiştir. Behtash ve ark. (4) serviks kanseri ne-

deniyle X-ray uygulanan bir hastada 16 yıl sonra uterin papiller seröz karsinom tespit etmiştir.

Pelvik radyasyondan sonra malign mikso mezodermal tümör, rabdomyosarkom veya endometriyum kanseride ortaya çıkabilir (5-7).

Histerosalpingografi (HSG) işlemi infertilite tetkikleri içinde en sık uygulanan tetkiklerden birisidir

<sup>3</sup> Yazışma Adresi: Dr. Ekrem Sapmaz, Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Servisi, Elazığ, Türkiye  
Tel: 0 533 743 73 84  
e-mail: ekremsapmaz@hotmail.com

(8). HSG çekiminde yağda veya suda eriyen solusyonlar kullanılır (9). Yağda eriyen solusyon kullanımının gebelik şansını artırdığı, ancak ciddi yan etkilere de neden olduğu tespit edilmiştir (10). Suda eriyen solusyon kullanımında ise daha iyi görüntü sağlanır (9). HSG çekme işlemi, genellikle floroskopi eşliğinde yapılır ve bu esnada hasta radyasyona maruz kalır. Radyasyon, hücrede oksijen radikallerini (ROS) artırır. ROS'leri (Süperoksit, hidroksil, peroksil, alkoksil ve singlet oksijen radikalleri) hücrenin DNA'sında tahribat ile kanserojen etki yapar (11-13).

HSG'nin radyasyon etkisinden kaçınmak için MRI kullanılmıştır (14). Ancak her yerde MRI aleti olmadığı, maliyeti ve yorumlanması için radyolog gerekmesi gibi zorlukları da düşünülürse, HSG'nin günümüzde, infertilite hastalarında hala vazgeçilmez bir tetkik olduğu kabul edilir.

Melatonin güçlü antioksidan etkiye sahip, pineal bez tarafından da üretilen ve insanlarda over fonksiyonunu modüle eden bir hormondur (15). Melatonin oksijen radikallerinden hidroksil radikali, singlet oksijen, peroksil radikali ve süperoksit anyonu üzerine etkilidir. Nukleus DNA'sını, membran lipidlerini, sitozolik proteinleri oksidatif hasardan korur (16). Ayrıca antioksidan sisteme ait olan SOD, GSH-Px, glutatyon reduktaz, glikoz-6-fosfat dehidrogenazı destekler (17). Nitrik oksit sentetaz üzerine (18) inhibitör etki yapar. Ayrıca melatonin hangi yolla verilirse verilsin kolayca absorbe edilir ve morfofizyolojik bariyerleri (kan-beyin bariyeri, plasenta vb.) hızla geçer. Nüfuz ettiği organdaki hücreleri oksidatif hasardan korur. Ayrıca hücre organellerinden mitokondri üzerinde koruyucu etkisi vardır (19).

Bu çalışma ile HSG esnasında kullanılan X ray, lipiodol ve melatoninin rat uterusun da endometriyal ablyasyon, uterus hücrelerinde displazik değişiklikler ve myometrial liflerde işi yapılaşma üzerine etkisinin incelenmesi amaçlandı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. 40 adet düzenli siklusa sahip, 190-220 g ağırlığında, 4 aylık, erişkin dişi Sprague Dawley cinsi rat randomize çalışma programına alındı. Ratlar 12 saat ışık (08-22), 12 saat karanlık fotoperiyodunda ve 21-23 C<sup>0</sup> sabit sıcaklıktaki odada, standart pellet yemi ve şehir suyu ile beslendi. Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Komitesinden izin alındı. Deneiden 18 saat önce oral beslenme kesildi, sadece su içmelerine izin verildi. Vajinal sitoloji takibinde estrus fazında tespit edilen ratlara anestezi sağlamak amacıyla 400 mg/kg/IP dozunda kloral hidrat uygulandı. Ratlar sırt üstü operasyon masasına yatırıldı. Batın orta hat insizyonla açıldı. Ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı.

Grup 1 (n=10): Batın açılıp kapatılan ve X ray uygulanmayan grup.

Grup 2 (n=10): Batın açılıp kapatılan ve X ray uygulanan grup.

Grup 3 (n=10): Batın açılıp her bir uterin horna 0.1 ml Lipiodol<sup>R</sup> amp.(Guerbet lab, Aulnay-sous-bois, France) uygulanan grup.

Grup 4 (n=10): Batın açılıp, 10 mg/kg/ip melatonin (Melatonin<sup>R</sup> 1g flakon, N-acetyl-5-methoxytryptamine; Sigma Chemicals Co) uygulanıp, 15 dakika sonra her bir uterin horna 0.1 ml Lipiodol uygulanan grup.

Batınları kapatılan Grup 2, grup 3 ve grup 4'teki ratlara 2 şer dakika ara ile 3 doz X ray uygulandı (Toplam doz=15-20 miliRad, Villa-Genius HF-80. Çift masa, çift tüp röntgen cihazı. 1994, İtalya).

Ratlar çalışma süresince kan basıncı, kalp atımı ve ateş ölçümü için monitörize edildi. Tüm ratların batın duvarı 4/0 vicril ile kontünyu kapatıldı. HSG çekildikten 3 saat sonra batınları açıldı.

Sol uterin horn distali çıkarıldı. %10'luk formaldehitte tespit edildi. Hematoksil-eozin ile boyanan preparatlar ışık mikroskopisinde Sapmaz rat endometrial ablyasyon skalasına göre değerlendirildi (20). Bir rat uterusunda içerden dışarıya doğru 6 tabaka bulunur. Bu tabakalarda nekroz yok ise 0 puan, var ise 1 puan verildi. Tüm puanlar toplanarak toplam puan hesaplandı. Rat uterus tabakaları. 1-luminal epitel, 2-endometrial gland ve stroma, 3-endometriyum-myometriyum bileşkesi, 4-sirküler myometriyum, 5-longitudinal myometriyum 6- seroza. Ayrıca fibrozis, endometrial bezlerdeki dejenerasyon ve konjesyon da değerlendirildi (yok=0p, var=1p, Çok var=2p). Uterusdaki displazik değişiklikler içinse, uterusun en üst tabakasındaki hücrelerde displazik değişiklikler Nieto ve ark (21) over yüzey epitel değişiklikleri için önerdiği 9 parametreye, hiperkromazi ekleyip yeni bir skala oluşturularak incelendi. Modifiye Nieto skalasında, 1- tafting, 2- tabakalanma,3-Kromatin düzensizliği, 4-Nukleus kontür düzensizliği, 5-Nukleus boyutunda artış, 6- Nukleus/Stoplazma oranında artış, 7-Pleomorfizm, 8-Nukleoli varlığı, 9-Mitoz ve kendi eklediğimiz 10-Hiperkromazi varlığı incelendi. Her bir parametre için (yok=0 puan, az var=1p, var=2p, çok var=3p üzerinden) değerlendirme yapıldı ve toplam puan hesaplandı.

Sirküler ve longitudinal myometriyumda işi yapılaşma incelendi (yok=0p, az var=1p, var=2p, çok var=3p).

Verilerin istatistiksel analizi için Kruskal Wallis Varyans analizi kullanıldı. p<0.05 bulunan parametreler için Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U test yapıldı. p<0.03 anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

X ray grubunda, konjesyon değeri en yüksek bulundu. Uterusun luminal epitel hücrelerinde anlamlı olarak displazik değişiklikler ortaya çıktı ( $p<0.03$ , Mann Whitney U test).

Endometrial ablasyon, fibrozis, endometrial bez dejenerasyonu ve myometrial hücrelerdeki iğsi değişiklikler kontrol grubu ile benzer bulundu ( $p>0.03$ , Mann Whitney U test).

Lipiodol grubunda (Grup 3) konjesyon ve uterus luminal epitelindeki displazik değişiklikler X ray grubuna göre anlamlı olarak azalırken ( $p<0.03$ , Mann Whitney U test), myometriyumdaki iğsi değişiklikler anlamlı olarak arttı ( $p<0.03$ , Mann Whitney U test). Endometrial ablasyon, fibrozis ve endometrial bez dejenerasyonu kontrol grubu ile benzer bulundu ( $p>0.03$ , Mann Whitney U test).

Lipiodol, konjesyon ve luminal epiteldeki displazik değişiklikleri azaltmakta, myometriyum üzerindeki zararlı etkiyi artırmaktadır.

G3'teki preperatlarda, luminal epitel ve endometrial bezler içinde partiküller mevcut idi. Endometrial bezler oldukça büyümüştü. Ancak dejenerasyon tespit edilmedi.

Lipiodol ile birlikte melatonin kullanılması (G4) tüm değerleri kontrol grubu düzeyine düşürdü. Melatonin hem X rayin konjesyon ve luminal epitel hücrelerindeki displazik etkisini, hem de lipiodolün myometriyum üzerindeki iğsi gelişme üzerine olan olumsuz etkilerini düzeltmektedir.

G4'teki preperatlarda, lipiodol grubunda gördüğümüz hücre içinde biriken partiküller sadece endometrial bezlerde gözlemlendi. Ayrıca sayıları ve büyüklükleri azalmıştı. Luminal epitel ve tüm preparatta incelenen doku katmanları tamamen normal görünmekte idi.

Tüm gruplarda incelediğimiz değerler Tablo 1'de gösterildi. Değerler ortalama $\pm$ SD olarak gösterildi.

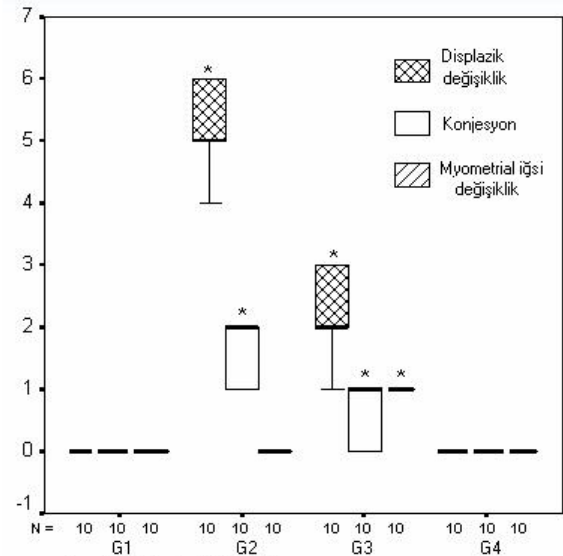
**Tablo 1.** Tüm grupların endometrial ablasyon, fibrozis, konjesyon, endometrial gland değişikliği, displazik değişiklik ve myometriyumdaki iğsi değişikliklere ait incelenen parametreleri. Değerler ortalama $\pm$ SD olarak gösterildi.

Parametre	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	P
Endometrial Ablasyon	0 $\pm$ 0	0,01 $\pm$ 0,3	0,01 $\pm$ 0,3	0 $\pm$ 0	N S N S
Fibrozis	0 $\pm$ 0	0,01 $\pm$ 0,3	0,01 $\pm$ 0,3	0 $\pm$ 0	N S
Konjesyon	0 $\pm$ 0 <sup>1</sup>	1,7 $\pm$ 0,5 <sup>3</sup>	0,6 $\pm$ 0,5 <sup>2</sup>	0 $\pm$ 0 <sup>1</sup>	*
Endometrial gl. Dej	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	N S
Displazik değişiklik	0,01 $\pm$ 0,3 <sup>1</sup>	5,3 $\pm$ 0,6 <sup>3</sup>	2,2 $\pm$ 0,8 <sup>2</sup>	0 $\pm$ 0 <sup>1</sup>	*
Myometriyumda iğsi değişiklik	0 $\pm$ 0 <sup>1</sup>	0 $\pm$ 0 <sup>1</sup>	0,9 $\pm$ 0,3 <sup>2</sup>	0 $\pm$ 0 <sup>1</sup>	*

\*= $p<0.05$ , Kruskal Wallis varyans analizi.

**Not:** Ortalamalar üzerindeki farklı rakamlar, ortalamalar arasında anlamlı fark olduğunu göstermektedir ( $p<0.03$ , Mann Whitney U test). Rakamları da, ortalamalar küçükten büyüğe doğru sıralandı.

Tüm gruplardaki konjesyon, displazik değişiklik ve iğsi myometriyum değişiklikleri saplı kutu grafiği olarak Şekil 1'de gösterildi.



**Şekil 1.** Tüm gruplardaki konjesyon, uterus hücrelerindeki displazik değişiklik ve iğsi myometriyum değişikliklerine ait saplı kutu grafiği.

\* =  $p<0.05$ , Kruskal Wallis Test.

## TARTIŞMA

Ratlarda HSG çekmek için kullanılan X ray, konjesyonu ve uterus luminal epitelindeki displazik değişiklikleri artırırken, lipiodol eklenmesi bu değişiklikleri azaltmakta, myometriyumdaki iğsi değişiklikleri artırmaktadır. Lipiodole melatonin eklenmesi tüm zararlı etkileri düzeltmektedir. Bu nedenle Lipiodolle HSG çekilen vakalarda melatonin kullanılabilir.

Lipiodol grubunda (Grup 3), luminal epitel ve endometrial bezler içinde, grup 1 ve grup 2'de görmediğimiz partiküller tespit edildi. Ayrıca grup 4'te sadece endometriyal bezlerde, bu partiküllerin daha küçükleri tespit edildi. Bunun nedeni, HSG çekiminde kullanılan Lipiodolün hücre içinde birikmesi ve beraberinde uygulanan ilacıda hücre içine çekmesi olabilir. Çünkü, Lipiodol kemoembolizasyon vakalarında da kullanılır (22-25). Karaciğer hücreleri tarafından yakalanan lipiodol uzun bir süre karaciğer hücrelerinde tutulur. İnsan hepatoma hücrelerinde antiproliferatif ve sitotoksik etki yapar. Sitotoksik etkisi özellikle makrofajlar ve kanser hücrelerinde ortaya çıkarken, normal insan karaciğer hücrelerinde daha az ortaya çıkar (22, 23). Kemoembolizasyon vakalarında kullanılan Cis-Platin gibi antitümoral ajanların, karaciğer hücrelerindeki, intrasellüler miktarları, lipiodol tarafından artırılır ve kemoembolizasyonun başarı şansı artar (24, 25). Bulgularımız uyumludur.

Lipiodol grubunda (Grup 3), X ray grubunun luminal epitel hücrelerinde yaptığı displazik değişiklikler anlamlı olarak azaltılmaktadır. Çünkü, lipiodol (Ethiodol =Ethiodized poppy seed oil) içindeki poppy seed oil, çeşitli yağ moleküllerinden meydana gelir. Büyük oranda linoleik asit ( $C_{18}H_{32}O_2$ ) ve çoklu doymamış yağ asitlerinden omega serisini içerir (26).

Linoleik asit güçlü bir antioksidan olup, vücutta bir çok olumlu olayı gerçekleştirir. Antikanserojeniktir. İmmün fonksiyonları modüle eder, ateroskleroza, diabeti ve obeziteyi önler (27). Lipiodol kullandığımız grupta luminal epiteldeki displazik değişikliklerin azalmasını bu şekilde izah edebilirken, myometriyumdaki iğsi değişiklikleri ise TNF-alfa'nın iki reseptör modeli ile izah edebiliriz. Şöyle ki; TNF-alfa molekülü, vücutta etkisini molekül ağırlığı farklı olan 2 reseptör (55 kDa=R1, 75kDa=R2) üzerinden gerçekleştirir. R1 üzerinden genellikle hücre ölümü işlevi ortaya çıkarken, R2 üzerinden hücre proliferasyonu işlevi ortaya çıkar. Görüldüğü gibi birbirine tamamen zıt 2 etki (hücre ölümü ve çoğalması), aynı sitokin tarafından meydana getirilebilmektedir. Granuloza ve luteal hücrelerde önce stimülasyona, preantral follikül aşamasında ise granuloza hücrelerinde apoptozise neden olur. Böylece follikül gelişiminin farklı basamağında farklı etkileri ortaya çıkmaktadır (28-31). Lipiodolünde böyle bir divers etkisi olabilir. Luminal hücrelerdeki reseptörü farklı, myomet-

riyumdaki reseptörü farklı olabilir. Bu konuda ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lipiodole melatonin eklenmesi, konjesyonu, endometriyal ablasyonu, fibrozisi, displazik değişiklikleri ve myometriyumdaki iğsi değişiklikleri kontrol grubu düzeyine indirmiştir. Nedeni, lipiodolün kullandığımız melatonin hücre içine çekmesi olabilir. Hücre içi konsantrasyonu artan melatonin, çok güçlü antioksidan etkisi ile, iyonize radyasyonun zararlı etkilerini önlemektedir.

Radyasyon tedavisinden önce verilen melatonin, kromozomal hasarı önlerken, radyasyon tedavisinden sonra verilen melatonin kromozomal hasarı önlemektedir (32). Biz de çalışmamızda 15 dakika önce melatonin verdik ve over yüzey epitel değişiklikleri anlamlı olarak azaldı.

Vijayalaxmi ve ark (33)'nın yaptığı çalışmada, 300 mg/po melatonin kullanımının primer olarak DNA hasarını önlediği, kromozom yapısındaki bozulmaları azalttığı ve mikronukleoi gelişimini azalttığı tespit edilmiştir. Bulgularımız uyumludur.

Radyasyon uygulanmadan iki saat önce kullanılan 300 mg/po. melatonin kromozomal aberasyonları ve micronukleusların ortaya çıkmasını anlamlı olarak azaltır (34). Çalışmamızda da benzer bulgular saptadık.

Parakuat toksisitesi, serbest radikallere bağlı olarak ortaya çıkar. Melatonin güçlü bir anti oksidan olduğu için parakuata bağlı hasarı önler. 2mg/kg/ip gibi çok az dozlarda uygulanan melatonin dahi eritrositlerdeki mikronukleusların gelişimini önlemektedir (35). Bulgularımız bu çalışma ile uyumludur.

Ortiz ve ark. (36) yaptıkları çalışmada 10mg/kg/ip. Melatonin uyguladıkları ratlarda, parakuata bağlı genotoksik etkinin azaldığını tespit etmiştir. Hem periferik kanda hemde kemik iliği hücrelerinde, mikronukleusların sıklığı azalmıştır. Bizde benzer sonuçlara ulaştık.

Sonuç olarak, HSG'nin çekilmesi esnasında kullanılan X ray, uterusdaki luminal epitel hücrelerinde displazik değişiklikleri anlamlı olarak artırmaktadır. Lipiodol eklenmesi displazik değişikliği anlamlı olarak azaltırken, myometriyumdaki iğsi yapılaşmayı artırmaktadır. Lipiodole melatonin eklenmesi tüm olumsuz değişiklikleri düzeltmektedir. HSG çekilmesi esnasında lipiodol uygulanan vakalarda, melatonin kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

- Norris HJ, Taylor HB. Postirradiation sarcomas of the uterus. *Obstet Gynecol* 1965; 26: 689-694.
- Fehr PE, Prem KA. Malignancy of the uterine corpus following irradiation therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119: 685-692.
- Wagoner, JK. Leukemia and other malignancies following radiation therapy for gynecological disorders. In Boice JD, Fraumeni JF (Editors). *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and Biological Significance*. New York. Raven Press 1984; 153-159.
- Behtash N, Tehrani A, Ardalan FA, Hanjani P. Uterine papillary serous carcinoma after pelvic radiation therapy for cancer of the cervix. *J Obstet Gynaecol* 2002; 22: 96-97.

5. Yu GR. Malignancy of the uterine body after radiotherapy for carcinoma of uterine cervix--report of 12 cases. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1985; 7: 361-363.
6. Lee CL, Chang TC, Shueh S, Soong YK. Rhabdomyosarcoma following radiation therapy for cervical carcinoma--a case report. *Changcheng Yi Xue Za Zhi* 1990; 13: 65-71.
7. Rodriguez J, Hart WR. Endometrial cancers occurring 10 or more years after pelvic irradiation for carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1982; 1: 135-144.
8. Siegler AM. Hysterosalpingography. *Fertil Steril* 1983; 40: 139-158.
9. Spring DB, Barkan HE, Pruyn SC. Potential therapeutic effects of contrast materials in hysterosalpingography: a prospective randomized clinical trial. Kaiser Permanente Infertility Work Group. *Radiology* 2000; 214: 53-57.
10. Dan U, Oelsner G, Gruberg L, Ezra D, Menczer J. Cerebral embolization and coma after hysterosalpingography with oil-soluble contrast medium. *Fertil Steril* 1990; 53: 939-940.
11. Jagetia GC, Reddy TK. Modulation of radiation-induced alteration in the antioxidant status of mice by naringin. *Life Sci* 2005; 77: 780-794.
12. van Veelen LR, Cervelli T, van de Rakt MW, Theil AF, Essers J, Kanaar R. Analysis of ionizing radiation-induced foci of DNA damage repair proteins. *Mutat Res* 2005; 574: 22-33.
13. Forrester HB, Radfordt IR. Ionizing radiation-induced chromosomal rearrangements occur in transcriptionally active regions of the genome. *Int J Radiat Biol* 2004; 80: 757-767.
14. Imaoka I, Wada A, Matsuo M, Yoshida M, Kitagaki H, Sugimura K. MR imaging of disorders associated with female infertility: use in diagnosis, treatment, and management. *Radiographics* 2003; 23: 1401-1421.
15. Wurtman RJ, Axelrod J, Chu EW. Melatonin, a pineal substance: effect on the rat ovary. *Science* 1963; 141: 277-278.
16. Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Munoz-Hoyos A. Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology. *Life Sci* 1997; 60: 2255-2271.
17. Pablos MI, Reiter RJ, Ortiz GG et al. Rhythms of glutathione peroxidase and glutathione reductase in brain of chick and their inhibition by light. *Neurochem Int* 1998; 32: 69-75.
18. Bettahi I, Pozo D, Osuna C, Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Guerrero JM. Melatonin reduces nitric oxide synthase activity in rat hypothalamus. *J Pineal Res* 1996; 20: 205-210.
19. Reiter RJ, Tan DX, Qi W, Manchester LC, Karbownik M, Calvo JR. Pharmacology and physiology of melatonin in the reduction of oxidative stress in vivo. *Biol Signals Recept* 2000; 9: 160-171.
20. Sapmaz E, Akpolat N, Gürateş B, Çelik A, Atılğan R. Rat endometriumunda kimyasal ablasyon için trikloroasetik asit kullanımının incelenmesi. *Türk Fertil Der* 2004; 12: 209-216.
21. Nieto JJ, Crow J, Sundaresan M, et al. Ovarian epithelial dysplasia in relation to ovulation induction and nulliparity. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 344-349.
22. Durand-Fontanier S, Simon A, Duroux JL, Descottes B, Delage C. Lipiodol ultra-fluid: an antitumor agent-in vitro study. *Anticancer Res* 1999; 19: 4357-4361.
23. Chou FI, Lui WY, Chi CW, Chan WK. I-131-lipiodol cytotoxicity in hepatoma cells. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1994; 18: 154-160.
24. Kishimoto S, Miyazawa K, Fukushima S, Takeuchi Y. In vitro antitumor activity, intracellular accumulation, and DNA adduct formation of cis-[[[(1R,2R)-1,2-cyclohexanediamine-N,N']bis(myristato)] platinum (II) suspended in lipiodol. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91: 99-104.
25. Ikeda M, Maeda S, Shibata J et al. Transcatheter arterial chemotherapy with and without embolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2004; 66: 24-31.
26. Abe S, Otsuki M. Styrene maleic acid neocarzinostatin treatment for hepatocellular carcinoma. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents* 2002; 2: 715-726.
27. Brown JM, McIntosh MK. Conjugated linoleic acid in humans: regulation of adiposity and insulin sensitivity. *J Nutr* 2003; 133: 3041-3046.
28. Vadenabeele P, Declercq W, Beyaert R, Fiers W. Two tumor necrosis factor receptors: structure and function. *Trends Cell Biol* 1995; 5: 392-399.
29. Yan Z, Hunter V, Weed J, Hutchison S, Lyles R, Terranova P. Tumor necrosis factor-alpha alters steroidogenesis and stimulates proliferation of human ovarian granulosa cells in vitro. *Fertil Steril* 1993; 59: 332-338.
30. Wang LJ, Brannstrom M, Robertson SA, Norman RJ. Tumor necrosis factor alpha in the human ovary: presence in follicular fluid and effects on cell proliferation and prostaglandin production. *Fertil Steril* 1992; 58: 934-940.
31. Kaipia A, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJ. Tumor necrosis factor-alpha and its second messenger, ceramide, stimulate apoptosis in cultured ovarian follicles. *Endocrinology* 1996; 137: 4864-4870.
32. Badr FM, El Habit OH, Harraz MM. Radioprotective effect of melatonin assessed by measuring chromosomal damage in mitotic and meiotic cells. *Mutat Res* 1999; 444: 367-372.
33. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Meltz ML, Herman TS. Melatonin: possible mechanisms involved in its 'radioprotective' effect. *Mutat Res* 1998; 404: 187-189.
34. Vijayalaxmi, Reiter RJ, Herman TS, Meltz ML. Melatonin and radioprotection from genetic damage: in vivo/in vitro studies with human volunteers. *Mutat Res* 1996; 371: 221-228.
35. Melchiorri D, Ortiz GG, Reiter RJ et al. Melatonin reduces paraquat-induced genotoxicity in mice. *Toxicol Lett* 1998; 9: 103-108.
36. Ortiz GG, Reiter RJ, Zuniga G, et al. Genotoxicity of paraquat: micronuclei induced in bone marrow and peripheral blood are inhibited by melatonin. *Mutat Res* 2000; 464: 239-245.

Gönderilme Tarihi: 16.07.2011