

## **Trikloroasetik Asit Atuşman ve İnstillasyon Yöntemlerinin Over Rezervi ile Over Yüzey Epitelindeki Displazik Değişiklikler Üzerine Olan Etkisinin İncelenmesi**

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

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

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

### **ÖZET**

**Amaç:** %3, %50, %75 ve %95'lik konsantrasyonlardaki trikloroasetik asitin, endometriyal ablasyon için, atuşman ve instillasyon yöntemleri ile uygulanmasının rat over rezervi ile yüzey epitelindeki displazik değişiklikler üzerine etkisinin incelenmesi.

**Gereç ve Yöntem:** 90 adet, Sprague Dawley rat, estrus fazında randomize blok düzenli (konsantrasyon karşılaştırmalı) çalışma programına alındı.

Grup 1: (n=10): Batın açılıp kapatılan grup. Batın açılıp sol uterin horn distaline 2 cm'lik uzunlamasına insizyonu takiben, %3'lük TCA (Grup 2, n=10), %50'lik TCA (Grup 3, n=10), %75'lik TCA (Grup 4, n=10) ve %95'lik TCA (Grup 5, n=10) atuşmanı yapılan grup. Batın açılıp sol uterin horna 0,1 ml %3'lük TCA (Grup 6, n=10), %50'lik TCA (Grup 7, n=10), %75'lik TCA (Grup 8, n=10) ve %95'lik TCA (Grup 9, n=10) instillasyonu yapılan grup. Tüm ratların 21 gün sonra estrus fazında batını açıldı. Sol ooferektomi yapıldı. Hematoksilen Eozin ile boyanan preparatlarda over folikül rezervi ve over yüzey epitel değişiklikleri değerlendirildi. Grup 2-Grup 6 ile, Grup 3-Grup 7 ile, Grup 4-Grup 8 ile, Grup 5-Grup 9 ile Mann Whitney U test ile karşılaştırıldı. Tüm grupların karşılaştırılması, Kruskall Wallis varyans analizi ile yapıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Over rezervi ve yüzey epitel değişiklikleri atuşman ve instillasyon grubunda benzer bulundu (p>0.05, Mann Whitney U test). Tüm grupların karşılaştırılmasında, over folikül rezervi ve yüzey epitel değişiklikleri benzer bulundu (p>0.05, Kruskall Wallis varyans analizi).

**Sonuç:** Farklı konsantrasyonlardaki trikloroasetik asitin, endometriyal ablasyon için, atuşman ve instillasyon yöntemleri ile uygulanmasının rat over rezervi ve over yüzey epiteli üzerine olumsuz bir etkisi yoktur.

**Anahtar Kelimeler:** Displazik değişiklikler, Over folikül rezervi, Trikloroasetik asit.

### **ABSTRACT**

#### **Examination of The Effect of Trichloroacetic Acid Attachment and Instillation Methods on Ovarian Reserve and Dysplastic Changes in Ovarian Surface Epithelium**

**Objective:** To examine the effect of applying 3%, 50%, 75% and 95% concentrations of trichloroacetic acid by attachment and instillation methods for endometrial ablation on ovarian reserve and dysplastic changes in ovarian surface epithelium in rats.

**Material and Method:** Ninety rats were included in a randomized, bloc-designed, concentration-matched study program. Group1: (n=10): Abdomen was opened and closed. The groups in which 3% (Group 2, n=10), 50% (Group 3, n=10), 75% (Group 4, n=10), and 95% (Group 5, n=10) TCA attachment was applied, after abdomen was opened and a 2 cm. lengthwise incision was made in the left uterine horn. The groups in which 0,1 ml of 3% (Group 6, n=10), 50% (Group 7, n=10), 75% (Group 8, n=10) and 95% (Group 9, n=10) TCA instillation was applied to the left uterine horn, after the abdomen was opened. Abdomens of all rats were opened 21 days later. Left oophorectomy was performed. Preparations were evaluated in terms of ovarian follicle reserve and changes in ovarian surface epithelium. Group 2 and Group 6, Group 3 and Group 7, Group 4 and Group 8, Group 5 and Group 9 were compared (MWU test). Kruskall Wallis variance analysis was employed in the comparison including all groups (p<0.05 significant).

**Results:** Ovarian reserve and changes in surface epithelium were found similar in instillation and attachment groups (p>0.05). The comparison including all groups revealed that ovarian follicle reserve and surface epithelium changes were similar (p>0.05).

**Conclusion:** Application of various concentrations of TCA by attachment and instillation methods for endometrial ablation doesn't have any unfavorable effect on ovarian reserve and ovarian surface epithelium in rats.

**Key words:** Dysplastic changes, Ovarian follicle reserve, Trichloroacetic acid.

**M**enoraji, menstrüel kan kaybının 7 günden uzun sürmesi ve total kan kaybının 80 ml'den fazla olmasıdır. Kadınların %9-14'de görülür. Kanser, endokrinolojik bir hastalık veya başka jinekolojik hastalıklarda ortaya çıkar. Tedavisinde medikal veya cerrahi yöntemler kullanılabilir. Medikal tedavi olarak, prostoglandin inhibitörleri, özellikle non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD), hormonlar (östrojen,

progesteron, GnRH-a, oral kontraseptiflerden medroksiprogesteron (Depo-Provera), levonorgestrel salan rahim içi araç, plazminojen aktivatör inhibitörler, doğum kontrol hapı) kullanılabilir. Cerrahi olarak, histeroskopik endometrial ablasyon yapılabilir. Histerektomi en son seçenek olmalıdır (1, 2).

Çünkü, Histerektomi yapılan hastaların, rahim örnekleri incelendiğinde büyük bir kısmında herhangi bir

organik lezyon saptanmaz (3). Ayrıca, Janson ve ark. (4) histerektomi esnasında uterin damarların ligasyonunu takiben, over kan akımının akut olarak azaldığını (hipoksi) tespit etmiştir. Endometriyal ablasyon vakalarında da uterin kan akımının azaldığı ve bu yolla da over kan akımının azalabileceği belirtilmiştir (5).

Derksen ve ark. (6) Histerektomi veya ablasyon vakalarında operasyondan sonra FSH düzeylerinin yükseldiğini tespit etmiştir. Yükselen FSH, daha fazla sayıda primordial folikülleri uyarır, estradiol düzeyi yükselir ve otokatalitik bir süreç ortaya çıkar. Sonuçta over folikül rezervi azalır ve erken menopoz ortaya çıkar (6, 7). Ayrıca, yüksek FSH düzeyleri, over yüzey epitelinde displazik değişikliklere de neden olmaktadır (8). Herhangi bir organdaki hipoksi, hipoksi-reoksijenasyon durumunda apoptozis ortaya çıkar (9). TNF-alfa, endotelin-1, hipoksi induced faktör, VEGF ve reaktif oksijen molekülleri (ROS) artar (10-12). Özellikle ROS'leri DNA ve membran lipidlerinde hasara neden olur. Bu olaya lipid peroksidasyonu denir (13,14).

Menoraji vakalarında, endometriyumun kimyasal ilaçlarla ablasyonu yapılmış ve oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (15, 16). Küçüközkan ve ark. (15) 90 vakada %95'lik TCA'yı topikal olarak (atuşman) uygulamış, özellikle danazol veya goserelin asetat kullanımından sonra uygulamanın başarı şansını daha da artırdığını tespit etmiştir. Küçük ve ark. (16) yine 90 vaka %95'lik TCA'yı instillasyon yöntemi ile uygulamış ve oldukça başarılı sonuç almıştır.

Ayrıca ratlarda, maymunlarda ve insanlarda endometriyumun 5-aminolevülinik asit kullanılarak fotodinamik ablasyonu üzerine deneysel ve insan çalışmaları da yapılmıştır (17-20).

Uzun yıllardır, kadınlarda kontraseptif amaçla kullanılan kinakrin, uterus da nekroz ve fallop tüplerinde sklerozise neden olurken, uterus hücrelerinde kanserojen değişiklik yapabileceği de tespit edilmiştir (21-23).

Yapılan ablasyon çalışmalarında endometriyumun ablasyonu ile ilgilenilmiş, ancak over folikül rezervi ve over yüzey epitelinde displazik değişiklikler incelenmemiştir.

Bu çalışmanın amacı %3, %50, %75 ve %95'lik konsantrasyonlardaki trikloroasetik asitin, endometriyal ablasyon için, atuşman ve instillasyon yöntemleri ile uygulanmasının rat over rezervi ve over yüzey epitelindeki displazik değişiklikler üzerine etkisinin incelenmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Fırat Üniversitesi Deney hayvanları laboratuvarında yapıldı. 90 adet düzenli siklusa sahip, 190-220 gr ağırlığında, 4 aylık, erişkin dişi

Sprague Dawley cinsi rat randomize blok düzenli (konsantrasyon karşılaştırmalı-konsantrasyon matched) 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. Deneyden 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 9 gruba ayrıldı.

Grup1: (n=10): Batın açılıp kapatılan grup. Batın açılıp sol uterin horn distaline 2 cm'lik uzunlamasına insizyonu takiben, %3'lük TCA (Grup 2, n=10), %50'lik TCA (Grup 3, n=10), %75'lik TCA (Grup 4, n=10) ve %95'lik TCA (Grup 5, n=10) atuşmanı yapılan grup.

Batın açılıp sol uterin horna 0,1 ml %3'lük TCA (Grup 6, n=10), %50'lik TCA (Grup 7, n=10), %75'lik TCA (Grup 8, n=10) ve %95'lik TCA (Grup 9, n=10) instillasyonu yapılan grup.

Ratlar çalışma süresince kan basıncı, kalp atımı ve ateş ölçümü için monitörize edildi. Tüm ratların insizyon bölgesi ve batın duvarı 4/0 vicril ile kontünyu kapatıldı.

Tüm ratların 21 gün sonra estrus fazında batını açıldı. Sol ooferektomi yapıldı.

Over dokusu histolojik inceleme için %10'luk formaldehitle fikse edildi, parafin bloklara gömüldü, 4 mikrometre kalınlığında kesit alındı. Kesitler hematoksilen eozin ile boyandı. Işık mikroskopisi altında incelenen preparatlarda primordial, primer, sekonder ve tersiyer foliküller sayıldı. Souza ve ark.'nın (24) önerdiği şekilde hepsi toplanarak over folikül rezervi saptandı. Atretik foliküller sayıldı. Corpus luteum, Corpus albicans sayıldı. Toplam corpus sayısı hesaplandı. Corpus luteum içi anjiogenesisiz varlığındaki gerileme incelendi. Ovaryan stromada fibrozis varlığı incelendi. Corpus luteum içi anjiogenesisizdeki gerileme ve fibrozis varlığı için ordinal skala (yok=0p, var=1p, çok var=2p) oluşturuldu. Overdeki kistik folikül sayıldı.

Işık mikroskopisi altında incelenen preparatlarda Over yüzey epitelinde displazik değişiklikler için Nieto ve ark.'nın (25) önerdiği şekilde 9 parametreye ek olarak hiperkromazi'yi ekledik. Sonuçta, 1-Tabakalanma, 2-Tafting, 3-Kromatin düzensizliği, 4-Nükleus kontür düzensizliği, 5-Nükleus boyutunda artış, 6- Nükleus/Stoplazma oranında artış, 7-Pleomorfizm, 8-Nükleoli varlığı, 9-Mitoz ve kendi eklediğimiz 10-Hiperkromazi varlığı incelendi. Her bir parametre için Nieto ve ark. (yok=0 puan, var=1 puan, çok var=2 puan)'nın oluşturduğu skalayı daha ayrıntılı bir ordinal skalaya (yok=0 puan, az var=1 puan, var=2,

çok var=3 puan) dönüştürdük. Bir preparattaki tüm bileşenlerin değerleri ve toplanarak toplam over yüzey epitel değişikliği puanı hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 9.0 programı kullanıldı. Grup 2- Grup 6 ile, Grup 3- Grup 7 ile, Grup 4- Grup 8 ile, Grup 5- Grup 9 ile Mann Whitney U test ile karşılaştırıldı.  $p<0.05$  anlamlı kabul edildi.

Tüm grupların karşılaştırılması ise, Kruskall Wallis varyans analizi ile yapıldı.  $p<0.05$  bulunan değerler için, gruplar arası ikili karşılaştırmalar Mann Whitney U test kullanılarak yapıldı. Önemlilik enflasyonunu önlemek için, Bonferroni düzeltmesi uygulandı.  $p<0.01$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Atuşman grubunda tüm ratlarda deney başarıldı. İnstillasyon grubunda, Grup 7'de 2 rat, Grup 8 ve Grup 9'da 3'er rat deney bitiminden 1-3 saat sonra öldüğü için tekrarlandı. İnstillasyon tekrarlanan vakalarda, 0,1 ml TCA çok yavaş uygulanarak, TCA'nın batına sızması önleildi.

Over folikül rezervi ve over yüzey epitel değişiklikleri atuşman ve instillasyon grubunda benzer bulundu (Grup 2- Grup 6, Grup 3- Grup 7, Grup 4- Grup 8, Grup 5- Grup 9,  $p>0.05$ , Mann Whitney U test).

Tüm grupların karşılaştırılmasında ise yine over folikül rezervi ve over yüzey epitel değişiklikleri benzer bulundu ( $p>0.05$ , Kruskall Wallis varyans analizi).

Gruplara ait incelenen tüm parametreler Tablo 1'de gösterildi.

**Tablo 1.** Tüm gruplarda incelenen parametrelere ait değerler. Değerler ortalama±SD olarak gösterildi.

Parametre	OFR*	OSD*	CLA*	CL*	AF*	F*	CF*
Grup 1	54,3±5,7	0,01±0,3	0±0	2,1±1,4	0,3±0,6	0,01±0,3	0±0
Grup 2	52,1±3,7	0±0	0,01±0,3	2,2±1,1	0,2±0,6	0±0	0±0
Grup 3	52,6±5,8	0±0	0,01±0,3	2,1±1,4	0,3±0,6	0,01±0,3	0,01±0,3
Grup 4	54±6	0,1±0,3	0,01±0,3	1,9±1,3	0,3±0,7	0±0	0±0
Grup 5	52,4±7	0,1±0,3	0,01±0,3	2±1,3	0,3±0,7	0,1±0,3	0,1±0,3
Grup 6	54±6	0,01±0,3	0±0	2,2±1,3	0,3±0,6	0,1±0,3	0±0
Grup 7	53±2,4	0,2±0,4	0,01±0,3	2,1±1,4	0±0	0,1±0,3	0±0
Grup 8	53,3±5,8	0,2±0,4	0,01±0,3	2±1,3	0,3±0,6	0±0	0±0
Grup 9	54±5,8	0,1±0,3	0,2±0,4	2,1±1,4	0,2±0,6	0,01±0,3	0,1±0,3
p değeri	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

NS= $p>0.05$ , Kruskall Wallis test.

\*=OFR= Over folikül rezervi, OSD=Over Yüzey epitel değişiklikleri, CLA=Corpus luteum içi anjiogenezis, CL=Corpus Luteum (adet), AF=Atretik follikül, F=Fibrozis, CF=Kistik follikül

## TARTIŞMA

Yaptığımız deneysel çalışmada, gerek atuşman grubunda gerekse instillasyon grubunda kullanılan TCA, over folikül rezervi ve over yüzey epiteli üzerinde değişikliklere neden olmamaktadır.

Over folikül rezervi için Souza ve ark. (24), over yüzey epiteli değişiklikleri için Nieto ve ark. (25) skalasını kullandık. Ayrıca, Nieto skalasındaki ordinal skalayı (yok=0p, var=1p, Çok var=2p), daha ayrıntılı hale (yok=0p, az var=1p, var=2p, çok var=3p) getirdik. Böylece ordinal skalaya bağlı veri kaybı en aza indirildi.

Yaptığımız deneysel çalışmada, ablasyon sonrası, over yüzey epitelinde displazik değişikliklerin olmaması çok önemlidir. Kinakrin plevral ve peritoneal kaviterlerde sklerozan ajan olarak kullanılırken, 1969 yılından sonra, kadınlarda, cerrahi olmayan sterilizasyon için kullanılmıştır (21). Kinakrin fallop tüpünün intramural bölümünde nekroz ve inflamasyona neden olur, daha sonra fallop tüpünde kapanma ortaya çıkar (21). Ancak, Kinakrin DNA'nın temel baz çiftleri ile

şelasyon yapar ve bu olay mutajenik etki yapabilir (22, 23). Bunun için daha güvenilir bir ilaç olan eritromisin kullanılmış ve hayvan çalışmalarında eritromisin etkili bulunmuştur (26). Ancak insanlarda sterilizasyon amaçlı kullanımı aynı başarıyı göstermemiştir (27).

Souza ve ark. (24) histerektomi sonrası over folikül rezervini değerlendirmiş ve over folikül rezervinin azaldığını tespit etmiştir.

Derksen ve ark. (6) endometrial ablasyon ve histerektomi yaptıkları vakalarda, over folikül rezervinin göstergesi olarak FSH kullanmış, ablasyon ve histerektominin FSH düzeylerini artırdığını ve bu vakalarda overdeki otokatalitik sürecin hızlanması sonucunda over folikül rezervinin azalacağını ve erken menopozun ortaya çıkacağını belirtmiştir.

Küçüközkan (15) ve Küçük (16), kimyasal ablasyo uyguladıkları vakalarda oldukça başarılı sonuç almış ancak over folikül rezervini ve yüzey epitel değişikliklerini incelemedikleri için bu konuda yorum yapamıyoruz.

Gerek ablasyon gerekse histerektomi vakalarında, şu ana kadarki genel uzlaşma, bu müdahalelerin A. Uterina kan akımını, dolayısıyla A. Ovarica kan akımının da azalacağını, bu nedenle over de hasar ortaya çıkacağını belirtmektedir (4-6). Bu görüşler, Taylor ve ark. nın (28) yaptığı çalışma ile çürütülmüştür. Taylor ve ark. (28) açık myomektomilerde kendi teknikleri olan tripple turnike tekniğininde (kalıcı bilateral A. Uterina ascendans ligasyonu ve infundibulopelvik ligamentlere geçici turnike uygulaması), büyük myomlu (14-24 haftalık) 28 vakayı rastgele 2 gruba ayırmış, Grup 1'de tripple turnike tekniğini, Grup 2'ye ise myomektomi esnasında lokal hemostaz kurallarını uygulamıştır. Yaptığı çalışma sonucunda kan kaybı ve kan transfüzyonunun Grup 1'de anlamlı olarak azaldığını tespit etmiştir. Postoperatif over rezervi (FSH ölçümü ile) ve uterin perfüzyon değerlendirilmesi (Doppler ile) yapılmış, Grup 1 ile Grup 2 arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Görüldüğü gibi, ablasyon çalışmasındaki çok daha ağır bir vasküler müdahale içeren Taylor tripple turnike tekniği dahi over rezervi ve uterus perfüzyonunu bozmaz iken, ablasyon müdahalelerinin uterus veya over perfüzyonunu bozması uygun bir görüş değildir.

Ayrıca, pelvis deki damar yapıları incelenmiş sadece sakrospinöz ligament bölgesinde %20-%100 gibi çok geniş bir yelpazede anatomik ve anastomoz varyasyonlar saptanmıştır (29). Bu kadar geniş bir aralıkta seyreden anastomoz ağı olan organlar için, A. Uterina'nın ablasyon vakalarındaki müphem sayılabilecek hasarının çok anlamlı olmaması gerekir. Çünkü A. İliaca interna ligasyonu yapılan vakalarda dahi, gebelik geliştiği saptanmıştır (30).

Son zamanlarda, uterusun sadece üreme için gerekli bir organ olmayıp aynı zamanda endokrin bir organ olduğu belirtilmektedir (31). Uterus da, endometriyum (epitel ve stromal hücreler) ve myometriyum, özellikle CRH olmak üzere birçok hormon sentez eder (32).

Ayrıca, premenopozal dönemdeki genç bir kadında yapılacak histerektomi hastada sadece, erken menopoza yol açmamakta aynı zamanda adrenal korteks tümör artışına da neden olabilmektedir (33).

Bizim kendi görüşümüz, histerektomi veya ablasyon sonucunda, uterusun bu nöroendokrin işlevi tamamen veya kısmen azalmakta, bu olay ise FSH'da artışa neden olmaktadır. FSH artışı ise over rezervi ve over yüzey epitelini üzerine zararlı etki yapar. Yaptığımız çalışmada, over yüzey epitel değişiklikleri ve over folikül rezervi değişiklikleri kontrol grubu ile benzer bulunduğu için, ratlarda TCA ablasyonu güvenilir görünmektedir. Ancak, ratlarda kinakrinden daha etkili bulunan eritromisinin insanlarda etkisiz olduğu (türler arası farklılık) da gözardı edilmemelidir.

Sapmaz ve ark. (34) %95'lik TCA atuşmanı yaptıkları rat ablasyon çalışmasında, myometriyum hatta serozaya kadar hasar tespit etmiştir. Bu çalışmamızda ise over yüzey epitelini ve over rezervi %95'lik TCA atuşmanı (Grup 5) yaptığımız grup ile kontrol grubu (Grup 1) değerleri benzer bulunmuştur. Acaba, rat uterusunun tahribi FSH artışına neden olmamakta mıdır? Veya 21 günlük süre bu hasar tespiti için kısa bir süremidir?

Ayrıca Küçüközkan ve ark. (15) %95'lik TCA uyguladıkları 8 vakanın, myometriyumunda sadece 3 mm'lik hasar tespit etmiştir. Yani myometriyum hasarı minimaldir. Türler arası farklılık burada da karşımıza çıkmaktadır (34). Bu nedenle, Sapmaz ve ark'ları (34) insan uterusundaki termal ablasyon çalışmalarında farklı bir endometrial ablasyon skalası kullanırken, rat uterusundaki ablasyon çalışmalarında farklı bir endometriyal ablasyon skalası kullanmıştır (34, 35).

Sonuç olarak, farklı konsantrasyonlardaki trikloroasetik asitin, endometriyal ablasyon için, atuşman ve instillasyon yöntemleri ile uygulanmasının rat over rezervi ve over yüzey epitelini üzerine olumsuz bir etkisi yoktur.

## KAYNAKLAR

1. Rosenfeld JA. Treatment Decisions in the Management of Menorrhagia. *Medscape Womens Health* 1997; 2: 6.
2. Bourdrez P, Bongers MY, Mol BW. Treatment of dysfunctional uterine bleeding: patient preferences for endometrial ablation, a levonorgestrel-releasing intrauterine device, or hysterectomy. *Fertil Steril* 2004; 82: 160-6.
3. Gervaise A, Fernandez H, Capella-Allouc S et al. Thermal balloon ablation versus endometrial resection for the treatment of abnormal uterine bleeding. *Hum Reprod* 1999; 14: 2743-7.
4. Janson PO, Janson I. The acute effect on ovarian blood supply. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 127: 349-52.
5. Stone SC, Dickey RP, Mickal A. The acute effect of hysterectomy on ovarian bloodflow. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 193-7.
6. Derksen JG, Brolmann HA, Wiegerinck MA, Vader HL, Heintz AP. The effect of hysterectomy and endometrial ablation on follicle stimulating hormone (FSH) levels up to 1 year after surgery. *Maturitas* 1998; 29: 133-8.
7. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 1231-7.
8. Choi KC, Kang SK, Tai CJ, Auersperg N, Leung PCK. Follicle-Stimulating Hormone Activates Mitogen-Activated Protein Kinase in Preneoplastic and Neoplastic Ovarian Surface Epithelial Cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2245-53.
9. Hung T-H, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ: Hypoxia/reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preclampsia. *Circ Res* 2002; 90: 1274-81.

10. Hung TH, Charnock-Jones DS, Skepper JN, Burton GJ. Secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$  from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro: a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. *Am J Pathol* 2004; 164: 1049-61.
11. Marsden PA, Brenner BM. Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF- $\alpha$ . *Am J Physiol* 1992; 262: 854-61.
12. Corpechot C, Barbu V, Wendum D, et al. Hypoxia induced VEGF and collagen I expressions are associated with angiogenesis and fibrogenesis in experimental cirrhosis. *Hepatology* 2002, 35: 1010-21.
13. Taysi S, Polat F, Gul M, Sari RA, Bakan E. Lipid peroxidation, some extracellular antioxidants, and antioxidant enzymes in serum of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2002; 21: 200-4.
14. Jagetia GC, Reddy TK. Modulation of radiation-induced alteration in the antioxidant status of mice by naringin. *Life Sci* 2005; 77: 780-94.
15. Kucukozkan T, Kadioglu BG, Uygur D, Moroy P, Mollamahmutoglu L, Besli M. Chemical ablation of endometrium with trichloroacetic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84: 41-6.
16. Kucuk M, Okman TK. Intrauterine instillation of trichloroacetic acid is effective for the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Fertil Steril* 2005; 83: 189-94.
17. Fehr MK, Tromberg BJ, Svaasand LO, Ngo P, Berns MW, Tadir Y. Structural and functional effects of endometrial photodynamic therapy in a rat model. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 115-21.
18. Krzemien AA, Van Vugt DA, Pottier RH, Dickson EF, Reid RL. Evaluation of novel nonlaser light source for endometrial ablation using 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med* 1999; 25: 315-22.
19. Van Vugt DA, Krzemien A, Roy BN, et al. Photodynamic endometrial ablation in the nonhuman primate. *J Soc Gynecol Invest* 2000; 7: 125-30.
20. Wyss P, Caduff R, Tadir Y, et al. Photodynamic endometrial ablation: morphological study. *Lasers Surg Med* 2003; 32: 305-9.
21. Suhadi A, Anwar M, Soejoenoes A. 10-year follow-up of women who elected quinacrine sterilization (QS) in Wonosobo, Central Java, Indonesia. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 83: 137-9.
22. Kurnick NB, Radcliffe IE. Reaction between DNA and quinacrine and other antimalarials. *J Lab Clin Med* 1962; 60: 669-88.
23. Clarke JJ, Sokal DC, Cancel AM et al. Re-evaluation of the mutagenic potential of quinacrine dihydrochloride dihydrate. *Mutat Res* 2001; 494: 41-53.
24. Souza AZ, Fonseca AM, Izzo VM, Clauzet RM, Salvatore CA. Ovarian histology and function after total abdominal hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 847-9.
25. Nieto JJ, Crow J, Sundaresan M et al. Ovarian epithelial dysplasia in relation to ovulation induction and nulliparity. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 344-9.
26. Fail PA, Martin P, Sokal D. Comparative effects of quinacrine and erythromycin in adult female rats: a nonsurgical sterilization study. *Fertil Steril* 2000; 73: 387-94.
27. Bairagy NR, Mullick BC. Use of erythromycin for nonsurgical female sterilization in West Bengal, India: a study of 790 cases. *Contraception* 2004; 69: 47-9.
28. Taylor A, Sharma M, Tsirkas P, Di Spiezio Sardo A, Setchell M, Magos A. Reducing blood loss at open myomectomy using triple tourniquets: a randomised controlled trial. *BJOG* 2005; 112: 340-5.
29. Barksdale PA, Elkins TE, Sanders CK, Jaramillo FE, Gasser RF. An anatomic approach to pelvic hemorrhage during sacrospinous ligament fixation of the vaginal vault. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 715-8.
30. Nelson BE, Schwartz PE. Hemorrhage and shock. In: Nichols DH (eds ). *Gynecologic and obstetric surgery*. 3. baskı. St Louis Mosby. 1993: 208-21.
31. Zoumakis E, Margioris AN, Makrigiannakis A, Stourmaras C, Gravanis A. Human endometrium as a neuroendocrine tissue: expression, regulation and biological roles of endometrial corticotropin-releasing hormone (CRH) and opioid peptides. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 158-67.
32. Gravanis A, Makrigiannakis A, Zoumakis E, Margioris AN. Endometrial and myometrial corticotropin-releasing hormone (CRH): its regulation and possible roles. *Peptides* 2001; 22: 785-93.
33. Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Coleman SA, Fish SA. A gonadotropin-responsive adrenocortical adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 38: 126-33.
34. Sapmaz E, Akpolat N, Gürateş B, Çelik A, Atılğan R. Rat endometriumunda kimyasal ablasyon için trikloroasetik asit kullanımının incelenmesi. *Türk Fertil Der* 2004; 12: 209-16.
35. Sapmaz E, Özercan İ, Ay G. Tıbbi tedaviye dirençli menorajilerde uterin foley balon ile sıcak salin ve dekstroz solüsyonu kullanımının karşılaştırılması. *In vivo insan uterusunda çalışma*. *T Klin Jinekoloj Obst* 2002; 12: 456-62.

Gönderilme Tarihi: 27.07.2011