

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RAHİMİÇİ ARAÇLARIN KONTRASEPTİF ETKİNLİĞİNDE
İMLANTASYON FAKTÖRLERİNİN ROLÜ VE PİROKSİKAM
BETA-SİKLODEKSTRİNİN RAHİMİÇİ ARAÇLARIN
KONTRASEPTİF ETKİNLİĞİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
EMBRİYO SAYISI VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLERLE RAT MODELİNDE ARAŞTIRILMASI

Dr. Bülent ÇAKMAK

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2007

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RAHİMİÇİ ARAÇLARIN KONTRASEPTİF ETKİNLİĞİNDE
İMLANTASYON FAKTÖRLERİNİN ROLÜ VE PİROKSİKAM
BETA-SİKLODEKSTRİNİN RAHİMİÇİ ARAÇLARIN
KONTRASEPTİF ETKİNLİĞİ ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN
EMBRİYO SAYISI VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
YÖNTEMLERLE RAT MODELİNDE ARAŞTIRILMASI**

Dr. Bülent ÇAKMAK

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP**

**ESKİŞEHİR
2007**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Bülent Çakmak'a ait 'Rahimiçi araçların kontraseptif etkinliğinde implantasyon faktörlerinin rolü ve piroksikam beta-siklodekstrinin rahimiçi araçların kontraseptif etkinliği üzerine olan etkisinin embriyo sayısı ve immünohistokimyasal yöntemlerle rat modelinde araştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 04/05/2007

Jüri Başkanı	Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	İmza
Üye	Prof. Dr. Ömer T. YALÇIN Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. H. Mete TANIR Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
...../...../.....Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Erol GÖKTÜRK
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya, Prof. Dr. Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. Atilla YILDIRIM'a, Prof. Dr. Turgay ŞENER'e, Prof. Dr. Başar TEKİN'e, Prof. Dr. Ömer YALÇIN'a ve Doç. Dr. Mete TANIR'a, tezimin hazırlığında birlikte çalıştığımız Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ülkü ÖNER'e ve Doç. Dr. Mustafa AÇIKALIN'a, tez istatistiklerinin hazırlanmasında yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a ve Arş. Gör. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a, Dr. Ghanim KHATİB ve Dr. Erhan BİLİR'e, TİCAM çalışanları Salih BİLDİK ve Halil SARICA'ya, teknisyen Yücel OKTAYLI'ya ve bana her daim yardımcı olan asistan kardeşlerime ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Çakmak, B. Rahimiçi araçların kontraseptif etkinliğinde implantasyon faktörlerinin rolü ve piroksikam beta-siklodekstrinin rahimiçi araçların kontraseptif etkinliği üzerine olan etkisinin embriyo sayısı ve immünohistokimyasal yöntemlerle rat modelinde araştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2007. Rahimiçi araçlar (RİA) dünyada ikinci, ülkemizde birinci sıklıkta kullanılan modern kontraseptif yöntemdir. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) antibiyotiklerden sonra ikinci sıklıkta kullanılan ilaçlardır. Çalışmamızda, rahimiçi araçların etkinliğinde implantasyon faktörlerinden olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve lösemi inhibitör faktörün (LİF) etkileri ve bir NSAİİ olan piroksikam beta-siklodekstrinin (PBCD) RİA'ların kontraseptif etkinliği üzerine olan etkileri araştırılmıştır. Araştırma ratlarda iki deney şeklinde dizayn edilmiştir. İlk deneyde RİA ve PBCD'nin etkileri embriyo sayısı ile, ikinci deneyde ise VEGF ve LİF ile araştırılmıştır. Çift hornu olan ratlarda bir hornda RİA olması, o hornda kontraseptif etki gösterirken diğer hornda etki göstermemektedir ($p<0.05$). PBCD, RİA'nın kontraseptif etkisini azaltmaktadır ($p<0.05$). Ancak PBCD'nin fertilitate üzerine olumsuz etkisi olmamaktadır. RİA'nın, implantasyon faktörleri olan VEGF ve LİF üzerine etkisi saptanmamıştır. Ancak RİA endometriumda damar sayısını belirgin olarak artırmıştır ($p<0.05$). PBCD, LİF üzerine etkisi olmazken VEGF ekspresyonunu azaltmaktadır ($p<0.05$). Bununla birlikte PBCD, RİA olan hornda damar sayısını da azaltmaktadır ($p<0.05$). Sonuç olarak; PBCD belli dozlarda gebelik oluşumu üzerine olumsuz etkisi olmayan bunun aksine RİA'ların antifertilite etkilerini azaltan bir NSAİİ ilaçtır. Dolayısı ile RİA kullanıcılarında NSAİD ihtiyacı olduğunda bunun dikkatle değerlendirilmesi gerekir ve olguların gebelik konusunda uyarılmaları gereklidir. Ayrıca RİA etkinliğinde, VEGF ve LİF'in rolü olmazken PBCD'nin VEGF ekspresyonu üzerine azaltıcı etkisi vardır.

Anahtar kelimeler: Rahimiçi araç, piroksikam beta-siklodekstrin, vasküler endotelial büyüme faktörü, lösemi inhibitör faktör

ABSTRACT

Cakmak, B. Evaluation of the effect of implantation factors on contraceptive action of intrauterine device and the effect of piroxicam beta cyclodextrin on the contraceptive efficacy of intrauterine devices by using immunohistochemical modalities and the number of embryos on rat model. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Gynecology and Obstetrics, Eskisehir, 2007.

Intrauterine devices (IUDs) are the second commonly used modern contraceptive method in the world and the most common used contraceptive method in Turkey. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are the most common used drug following antibiotics. In our study we researched the effect of vascular endothelial growth factor (VEGF) and leukemia inhibitory factor (LIF), implantation factors, on contraceptive action of IUD and the effect of piroxicam beta-cyclodextrin (PBCD), NSAID, on contraceptive action of IUD by using immunohistochemical modalities and the number of embryos on rat model. Study design composed of two experiments with rats: effects of IUD and PBCD compared with the number of rat embryos in the first experiment and VEGF and LIF in the second experiment. IUD had no action in the empty horn although IUD had contraceptive effect in the horn which it was inserted ($p < 0.05$). PBCD abolished the contraceptive effect of IUD ($p < 0.05$). PBCD had no negative effect on fertility. IUD had no effect on the expression of VEGF and LIF. IUD significantly increased the number of vessels ($p < 0.05$). Although PBCD had no action on LIF expression, it decreased VEGF expression ($p < 0.05$). PBCD decreased the number of vessels in which IUD was inserted ($p < 0.05$).

To conclude, PBCD is a NSAID which decreased the IUD efficacy. Hence IUD users should be carefully followed up regarding the pregnancy should they begin to use NSAID. Based on the result of this study, the mode of action of IUD was not found to be through the alteration of expression VEGF and LIF. In addition, PBCD decreased the expression of VEGF.

Keywords: Intrauterine device, piroxicam beta-cyclodekstrin, vascular endothelial growth factor, leukemia inhibitory factor

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kontrasepsiyon	3
2.2. Rahimiçi Araç	4
2.2.1. Rahimiçi Araç Tarihçesi	4
2.2.2. Dünyada ve Türkiye’de Rahimiçi Araç Kullanımı	4
2.2.3. Rahimiçi Araç Çeşitleri	6
2.2.4. Rahimiçi Araç Etki Mekanizması	7
2.2.5. Rahimiçi Araç Kullanılabilirliği	8
2.2.6. Rahimiçi Araç Olumlu ve Olumsuz Yönleri	9
2.2.7. Rahimiçi Araç Etkinlik ve Güvenilirliği	10
2.2.9. Rahimiçi Araç Yan Etki ve Komplikasyonları	10
2.3. İmplantasyon Faktörleri	11
2.3.1. Lösemi İnhibitör Faktör	13
2.3.2. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü	18
2.4. Piroksikam Beta Siklodekstrin	22
2.4.1. İltihabi Yanıt (İltihabi Reaksiyon)	22
2.4.2. Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlarda Etki Mekanizması	22
2.4.3. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Kimyasal Yapısı	23
2.4.4. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Farmakodinamik Özellikleri	24
2.4.5. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Farmakokinetik Özellikleri	25
2.4.6. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Terapotik Potansiyeli	25

2.4.7. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Yan Etkileri	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

RİA	Rahimiçi araç
NSAİİ	Non-steroidal antiinflatuar ilaç
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
LİF	Lösemi inhibitör faktör
PBCD	Piroksikam beta siklodekstrin
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
MÖ	Milattan önce
PIH	Pelvik inflamatuvar hastalık
mm ²	Milimetre kare
IL	İnterlökin
TNF	Tümör nekroz faktör
TGF	Transforming büyüme faktörü
LİFR	Lösemi inhibitör faktör resptörü
gp130	Glikoprotein 130
IFN	İnterferon
Th	T helper hücre
PIGF	Plasental büyüme faktörü
PG	Prostoglandin
CO	Karbonmonoksit
COX	Siklooksijenaz
LE	Luminal epitel
GE	Glandüler epitel
SH	Stromal hücre
EH	Endotel hücresi

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. İmplantasyon esnasında etkili olan sitokinler ve diğer faktörlerin orijin ve fonksiyonları	13
Şekil 2.2. İmplantasyon sürecinde embriyo-endometrium etkileşiminde LIF ^c in rolü	17
Şekil 2.3. Fosfolipidlerden prostoglandin ve lökotrien sentezi ile antiinflamatuvarların etki yerleri	23
Şekil 4.1. Her bir uterin hornlardaki embriyo sayılarına göre grupların dağılımı	33
Şekil 4.2. RİA grubu RİA(+) hornda fonksiyonel endometriumda VEGF ile görülen damar yoğunluğu	35
Şekil 4.3. RİA grubu RİA(-) hornda fonksiyonel endometriumda VEGF ile görülen damar yoğunluğu	35
Şekil 4.4. Kontrol grubu hornda VEGF ile stromal hücrelerde belirgin boyanma ve düşük damar yoğunluğu	38
Şekil 4.5. Endometrial glandüler epitelde ve luminal epitelde LIF pozitifliği	39

TABLolar

	Sayfa
Tablo 2.1. Türkiye’de yıllara göre aile planlaması yöntemi kullanma durumu (%).	6
Tablo 4.1. Gruplara göre her bir uterin horndaki embriyo sayılarının dağılımı	32
Tablo 4.2. RİA grubu hornları endometriumunun LIF ve VEGF ile boyanma özellikleri ve fonksiyonel endometrium damar sayıları.	34
Tablo 4.3. RİA+PBCD grubu hornları endometriumunun LIF ve VEGF ile boyanma özellikleri ve fonksiyonel endometrium damar sayıları.	36
Tablo 4.4. PBCD grubu hornları endometriumunun LIF ve VEGF ile boyanma özellikleri ve fonksiyonel endometrium damar sayıları.	37
Tablo 4.5. Kontrol grubu hornları endometriumunun LIF ve VEGF ile boyanma özellikleri ve fonksiyonel endometrium damar sayıları.	38

1. GİRİŞ

Hızlı nüfus artışı, günümüzde dünyanın karşısındaki en önemli sorunlardan biridir. Aşırı doğurganlığın olduğu ülkelerde erken evlenme, adolesan gebelikler, ileri yaş gebelikleri, 2 yıldan kısa aralıklarla olan ve çok sayıdaki gebeliklerin ve istenmeyen gebeliklerin görülme sıklığı fazladır. Tüm bu özellikteki gebelikler riskli gebelikler olup anne ve çocuk sağlığını olumsuz etkilemektedir.

Tüm dünyada en yaygın kullanılan kontraseptif yöntem, kadın ve erkekteki cerrahi sterilizasyon olup bunu rahimiçi araçlar ve oral kontraseptifler izlemektedir (1,2). Evli kadınlar arasında en yaygın olarak kullanılan yöntem %26 ile geri çekme yöntemidir. Modern kontraseptif yöntemler arasında en yaygın kullanılan rahimiçi araç (RİA)'tır. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması-2003 (TNSA-2003) verilerine göre evli her beş kadından biri kontrasepsiyon amacı ile RİA kullanmaktadır (3). RİA'lar sperm, ovum, implantasyon veya endometriumu etkileyerek gebeliği önlerler. RİA'ların etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir. RİA'ların etki mekanizmasında en önemli rol, steril inflamatuvar reaksiyon meydana getirerek dolaylı etkileri olmalarıdır (2).

Piroksikam, farmakoljik etkileri diğer non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİD) benzeyen, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri olan bir NSAİD'dır (4). Oxicam türü olan piroksikam ve siklik oligosakkarid olan beta-siklodekstrinin 1:2,5 oranda birleşmesi ile piroksikam beta-siklodeksrin (PBCD) kompleks molekülü oluşur. PBCD'inin etki mekanizması, diğer NSAİD olduğu gibi prostoglandin sentezi üzerinden olmaktadır. Araşidonik asitten prostoglandin, tromboksan A₂ ve prostosiklin yapımını sağlayan siklo-oksijenaz enzimini inhibe etmektedir. Bunun dışında nötrofil agregasyonu ve süperoksit yapımını inhibe ederek de etki göstermektedir (5).

Başarılı bir embriyo implantasyonu embriyo ile reseptif endometrium arasındaki ilişkiye bağlıdır. İmplantasyon süreci esnasında embriyo, eksprese olan LİF spesifik reseptör aracılığı ile endometriumda oluşan bağlantıya katılmaktadır. Embriyo implantasyonuna hazırlık için endometriumun glandüler epiteli ve stromal hücrelerinde siklik proliferasyon ve diferansiasyonlar meydana

gelmektedir. Anjiogenez embriyo implantasyonu için gerekli bir basamaktır. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörleri post-ovuluar ve peri-implantasyon dönemi süresince belirgin olarak artmaktadır (6,7). VEGF ekspresyonu implantasyonun erken dönemi boyunca artmakta ve plasental büyüme faktörü ile birlikte gebelik gelişiminde kritik rol oynamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, RİA'ların kontraseptif etkinliğinde implantasyonda etkili olan LİF ve VEGF'nin yerinin araştırılması ve RİA'ların kontraseptif etkinliğinde PBCD'nin rolünün embriyo sayısı ve implantasyon faktörleri ile araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kontrasepsiyon

Üreme sağlığı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sadece üreme sistemi fonksiyon ve süreci ile ilgili hastalığın olmaması değil, üremenin fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden tam olarak iyilik hali içinde olması şeklinde tanımlanmıştır (8).

Kişilerin istedikleri kadar ve istedikleri zaman çocuk sahibi olmalarına, ailelerinin büyüklüğünü belirlemelerine aile planlaması denir. Cinsel ilişki sonrasında gebelik oluşumunun önlenmesine yönelik uygulamalara kontrasepsiyon, bu amaçla kullanılan yöntemlere de kontraseptif yöntemler denir (9).

Doğumlar ve gebeliğe bağlı dünyada her yıl 600.000 anne ölümü olmaktadır. 20 milyon kadın doğurganlıkla ilgili olaylar sonucu kronik hasta ya da sakat kalmaktadır. Her gün bir dakikada gebeliğe bağlı nedenlerle bir kadın ölmektedir. Anne ölümlerinin %99'u gelişmekte olan ülkelerdedir. Anne ölümlerinin %90'ı önlenabilir nedenlere bağlı meydana gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde kanama, enfeksiyon, gebelik toksemisi, düşük ve engellenmiş doğum anne ölümlerinin en sık nedenleridir. Bu nedenlerin hepsi erken tanı ve tedavi ile önlenabilir nedenlerdir (10). Gelişmekte olan pek çok ülkede yasa dışı düşük komplikasyonu olarak septik abortus ve buna bağlı anne ölümleri ciddi boyutlardadır. Anne ölümlerinin 1/4-1/3'ü güvenli olmayan düşük komplikasyonlarına bağlıdır (11).

Düşüklerin çoğu, güvenilir ve etkin kontraseptif yöntemlerin kullanılması ile önlenabilir. Bu bağlantıda etkin kontraseptif yöntem kullanımı ile istenmeyen gebelikler önlenabilir ve dolayısı ile düşük komplikasyonlarına bağlı anne ölümleri engellenebilir. Bugüne kadar üreme sağlığındaki en belirgin gelişme kontraseptif kullanımının yaygınlaşmasında olmuştur. Gelişmekte olan ülkelerde 1965-70'de üreme dönemindeki evli kadınların veya eşlerinin %9'u kontraseptif yöntem kullanırken, 1985-90'da bu oran % 50'ye çıkmıştır. Son yıllarda gelişmekte olan ülkelerde, kontraseptif kullanımındaki bu artış doğurganlığın azalmasına neden olmuştur (12).

2.2. Rahimiçi Araç (RİA)

2.2.1. Rahimiçi Araç Tarihçesi

Modern ve etkili kontraseptiflerden olan RİA'ların tarihçesi oldukça eski olup milattan önceki dönemlerde kullanıldığı Hipokrat'ın yazılarından bilinmektedir. Sık anlatılan fakat pek iyi belgelenmemiş bir hikaye, eskiden deve kervanları ile yapılan uzun yolculuklarda develerin gebe kalmasını önlemek için rahimlerinin içine yuvarlak taş konulmasıdır (13).

RİA'ların geliştirilmesi uzun zaman almıştır. Hallwig, 1902'de uterus içerisine de uzanan kadının kendisinin uygulayabileceği bir pesser tasarlamıştır. Ancak yüksek enfeksiyon riski nedeni ile fazla kabul görmemiştir (14). Tıp literatüründe uygulanabilir ilk RİA tanımı 1909'da Almanya'da yapılmıştır. Richard Richter, ipekten yapılmış halka biçimindeki bir RİA'nın kontrasepsiyon amacı ile kullanıldığını belirtmiştir. Daha sonra 1929'da Ernst Grafenberg, ipek daha sonra da gümüşten yapılmış RİA'ları tanımlamıştır. Japon araştırmacı Ota, tarafından 1934 yılında merkezinde bir disk bulunan, üç kolla bu merkeze bağlı altın veya altın kaplı gümüş bir halkadan yapılmış bir RİA çeşidi tariflemiştir (15). 1962'de Jack Lippes tarafından "S" şeklindeki RİA kullanıma sunuldu. 1969'a kadar Lippes loop en çok kullanılan RİA oldu. Tatum ve Zipper 1966'da "T" şeklindeki RİA'yı geliştirdiler. Takiben buna bakır ilavesi yapıldı ve bakırlı RİA'lar gündeme geldi. ABD'de "Dalkon Shield" adı verilen bir RİA kullanıma girdi. Ancak bunun kullanımında pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) gelişimi ve sekelleri ciddi medikolegal sorunlar yaratması nedeniyle kullanımdan kaldırıldı (16). Bakır içeren RİA'lar kadar etkili olduğu gösterilen bir diğer araç progesteron salınımı yapan araçlardır ve 1970'lerden itibaren kullanılmaktadır.

2.2.2. Dünyada ve Türkiye'de Rahimiçi Araç Kullanımı

Rahimiçi araç, bilinen en etkili geri dönüşümlü kontraseptif metodlardan biridir. 1980'li yıllarda dünyada yaklaşık 85 milyon kadın RİA ile korunmaktaydı (17). 1994 yılında dünya çapında toplam RİA kullananlar 100 milyona ulaşmış olup toplam kullanıcıların yaklaşık %67'si Çin ve geri kalan % 33 diğer ülkelerdir. Gelişmiş olan ülkelere yalnızca İskandinav ülkelerinde yaygın

kullanım görmektedir (18). 1999 yılı DSÖ raporunda dünyada yaklaşık 120 milyon kadın RİA kullanmaktaydı (19). Günümüzde dünyada 187 milyon kadın RİA kullanmaktadır. Sterilizasyonu takiben dünyada en sık kullanılan ikinci modern yöntem olan RİA, üreme çağındaki kadınların %18'i tarafından kullanılmaktadır. Çin'de kontraseptif kullanan kadınların %33'ü, Avrupa'da ise %9-24'ü tarafından kullanılmaktadır. ABD'de kullanım oranı çok düşüktür (%1). ABD'deki bu düşük kullanım oranı medikolegal kaygılara bağlıdır (20).

Türkiye'de kadınların hem modern hem de geleneksel aile planlaması yöntemleri hakkında bilgi sahibi olması çok yaygındır. TNSA-2003 sonuçlarına göre, görüşülen kadınların neredeyse tümü en az bir yöntem hakkında bilgi sahibidirler. Hap ve RİA %98 ile en yaygın olarak bilinen yöntemler iken, kadın kondomu (%14) ve acil korunma hapi (%16) en az bilinen modern yöntemlerdir (3).

Araştırma tarihinde, Türkiye'de evli kadınların, %42,5'i modern, %28,5'i de geleneksel yöntem olmak üzere, %71'i gebeliği önleyici bir yöntem kullanmaktadır. Son 10 yıl içinde, gebeliği önleyici yöntem kullanımı düzeyinde, özellikle de modern yöntemler açısından önemli değişiklikler gerçekleşmiştir. Geleneksel yöntem kullanım düzeyi neredeyse değişmeden aynı kalırken, modern yöntem kullanımı 1993 'te %35 iken 2003'te %43'e yükselmiştir (3,21). Tablo 2.1'de yıllara göre Türkiye'de kullanılan aile planlaması yöntemlerinin dağılımı görülmektedir. Özellikle RİA kullanımının son 25 yılda 5 kat arttığı dikkati çekmektedir.

Evli kadınlar arasında en yaygın olarak kullanılan yöntem %26 ile geri çekme yöntemidir. Modern kontraseptif yöntemler arasında en yaygın kullanılan RİA'dır. TNSA-2003 verilerine göre evli her beş kadından biri kontrasepsiyon amacı ile RİA kullanmaktadır (3).

Tablo 2.1. Türkiye’de yıllara göre aile planlaması yöntemi kullanma durumu (%).

	1978	1983	1988	1993	1998	2003
Toplam Kullananlar	50.0	61.1	63.4	62.6	63.9	71
Rahim İçi Araç	4.0	8.9	14.0	18.8	19.8	20.2
Hap	8.0	9.0	6.2	4.9	4.4	4.7
Kondom	4.0	4.9	7.2	6.6	8.2	10.8
Tüp ligasyonu	-	0.1	1.8	0.9	4.2	5.7
Geri Çekme	22.0	30.1	25.7	26.2	24.4	26.4
Diğer	12.1	8.6	8.5	3.2	2.9	3.2
T. Etkili Yöntem	18.0	27.2	31.0	34.5	37.7	42.5
T. Etkisiz Yöntem	32.0	34.2	32.3	28.1	25.5	28.5

2.2.3. Rahimiçi Araç Çeşitleri

Günümüzde yaygın kullanılan RİA’lar aşağıda sınıflandırılmıştır:

- 1) İnert RİA’lar (Katkısız – ilaçsız): Paslanmaz çelik veya plastikten yapılmıştır. Değiştirme gereksinimi olmaksızın uzun yıllar etkinliklerini koruyabilmeleri en önemli avantajıdır.
 - a. Lippes Loop: Baryum sülfat karıştırılmış polietilen yapıda olan bu tip RİA, Çin hariç gelişmekte olan ülkelerde kullanılmaktadır.
 - b. Çin RİA’ları: Çin’de en fazla kullanılan RİA’dır. Tek sarmallı paslanmaz, elastik çelik halkalardır.
- 2) Bakırlı RİA’lar: Bunlar bazılarında baryum sülfat eklenmiş, polietilen yapıda gövdeden oluşan ve bakır içeren (bazıları bakırın kullanım ömrünü uzatmak için gümüş de içerir) çentikli veya düz “T” şeklinde olan RİA’lardır. İsimlerindeki rakam mm² olarak bakır yüzey alanını belirtir. Multiload (MLCu-250, MLCu-375), TCu 380A, TCu 200Ag, Nova T ve Gynefix[®] mevcut bakırlı RİA’lar olup TCu 380A en sık kullanılandır.

3) Hormonlu RİA'lar: Levonorgestrelli RİA'lar: Levonorgestrel içeren (Levo Nova[®], Mirena[®]) toplam 46 mg levonorgestrel içerir ve günde 20 µg salınım yapar. Bu RİA'lar 5 yıl süreyle kullanılabilir.

2.2.4. Rahimiçi Araçların Etki mekanizmaları

RİA'lar sperm, ovum, implantasyon veya endometriumu etkileyerek gebeliği önlerler. RİA'ların etki mekanizmaları henüz tam olarak açıklanabilmiş değildir. RİA'ların etki mekanizmasında en önemli rol, steril inflamatuvar reaksiyon meydana getirerek dolaylı etkileri olmalarıdır (2). RİA'ların etki mekanizmalarını fertilizasyon öncesi ve sonrası olmak üzere iki dönemde de incelenebilir. Fertilizasyon öncesi etki mekanizmaları; serviks ve endometrium seviyesinde sperm hareket ve canlılığının inhibisyonu, ovumun tuba içinden geçişinin hızlanması veya yavaşlaması ve fertilizasyon öncesi ovumun parçalanmasıdır. Fertilizasyon sonrasında ise embriyonun tubada hızlı veya yavaş transportu, uterusu ulaşmadan önce embriyonun parçalanması ve implantasyonun engellenmesidir (22).

Spermin serviks ve endometriumdaki transportunun engellenmesi:

İnert RİA'ların bu seviyede sperm penetrasyonu üzerine belirgin etkileri gösterilememiştir (23). Progesteronlar servikal mukusu değiştirmektedir ve bu bağlantıda serviksten sperm transportunu bozmaktadır (24,25). Bakırlı RİA'lar servikal mukus bakır konsantrasyonunu artırmakta ve bu da sperm motilitesini inhibe etmektedir (26). Tüm RİA'lar endometriumdaki değişiklik yapmaktadırlar ve bu değişiklikler belli derecelerde spermidal etki gösterirler ve ayrıca endometriumdaki sperm geçişini inhibe ederler. Bakır inflamatuvar reaksiyonu daha da artırdığı için endometrium düzeyindeki spermidal etki bakırlı RİA'larda daha fazla olmaktadır (27). Bakır iyonları sperm motilitesini inhibe etmektedir ancak spermin fertilizasyon kapasitesi üzerine belirgin etki yapmamaktadır (28).

Ovumun tüpten transport hızının değişmesi (hızlı/yavaş) ve ovumun

parçalanması: Kontraseptif yöntem kullanmayan fertil kadınlar sikluslarının yaklaşık % 65'inde tubada ovuma rastlanmaktadır (29). RİA kullanan kadınlarda bu oran azalmaktadır. Özellikle de progesteronlu RİA kullananlarda ovum

hareketinin hızlanması, yavaşlaması veya ovumun parçalanması nedeniyle azalmaktadır (30).

Fertilizasyon oranının azalması: Bu açıklanan mekanizmalar bağlantısında RİA olan olgularda fertilizasyon oranları belirgin derecede düşük bulunmuştur. RİA olmadığında fertilizasyon oranı (fertilize ovum/toplam ovum) %77 iken inert RİA olduğunda %20-25, bakırlı RİA'da %0 ve hormonal RİA'da ise %20'dir (31).

Endometrial değişiklik ve implantasyonun engellenmesi: RİA'lar başlıca yabancı cisim reaksiyonu yaparak lökosit infiltrasyonu ve inflamatuvar reaksiyon oluştururken buna ilave olarak endometrial hücrelerde metabolik değişiklikler ile enzimatik aktivitede değişiklikler oluşturur (32). Endometrial alkalin fosfataz seviyelerinde değişiklik yaparak anti-implantasyon etki oluştururlar (33). Progesteron içeren RİA'lar endometrial supresyona neden olarak endometrial kalınlığı azaltır, endometrial gland sayısını ve sekresyonu azaltır (34). Progesteronlu RİA intrauterin sahada interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) düzeylerinde artışa neden olur (35). Bunun dışında progesteron reseptör subtipleri ve prostoglandin dehidrogenaz seviyelerinde değişikliğe yol açarlar (36). Bakırlı RİA'lar endometrium glandlarında adezyon molekülü olan integrin $\beta 3$ seviyesinde düşüklüğe, IL-1 β , IL-6, TNF- α mRNA seviyelerinde artışa yol açmaktadır (37,38). Tüm bu endometrial değişiklikler nedeniyle blastokist uterin kaviteye ulaşsa bile implantasyonu inhibe olmaktadır.

2.2.5. Rahimiçi Araç Kullanılabilirlik Özellikleri

RİA kimler kullanabilir?

- Uzun bir süre gebe kalmak istemeyen, ancak daha sonrası için gebeliği düşünen herhangi bir yaş ya da paritede olan,
- Artık gebeliği kesinlikle düşünmeyen ancak sterilizasyonu kabul etmeyen ya da yaptıramayan,
- Her gün ya da her cinsel ilişkiden önce hatırlanması gereken yöntem istemeyen,
- Emziren,

- İçerdikleri östrojen nedeniyle hap kullanamayan,
- Genital yol enfeksiyonları ya da cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) riski düşük olan kadınlar.

RİA kimler kullanamaz?

DSÖ Kategori – IV (Kullanılmamalı) (39)

- Gebelik veya gebelik kuşkusu,
- Tanı konmamış şiddetli vajinal kanama,
- Serviks, endometrium veya over kanseri, malign trofoblastik hastalık,
- Pelvik inflamatuvar hastalık varlığı veya son üç ay içinde öyküsü (Doğum veya düşüğü izleyen endometrit dahil),
- CYBH varlığı (pürülan servisit dahil) veya son üç ay içinde CYBH öyküsü (tedavi sonrası hastalık belirtisi yok),
- Pelvik tüberküloz,
- Uterin kavite distorsiyonu (uterus boşluğunda RİA uygulamasını engelleyecek kadar şekil bozukluğu olması),
- Septik düşük (enfekte düşüklerden hemen sonraki dönem).

2.2.6. Rahimiçi Araçların Olumlu ve Olumsuz Yönleri

RİA'ların olumlu yönleri:

- Gebelikten koruyucu etkinliği yüksektir.
- Sistemik metabolik yan etkiler gözlenmez.
- Hemen etkilidir ve uzun süreli koruma sağlar.
- Emziren kadınlar için uygundur.
- Çıkarıldıktan sonra doğurganlığa dönüşte gecikme olmaz.
- Cinsel ilişkiden bağımsızdır.
- Güvenilirdir, kullanışlıdır.

RİA'ların olumsuz yönleri:

- Uygulama ve çıkarma eğitilmiş personel gerektirir.
- CYBH'lardan korumaz.

- Uygun teknik kullanılmazsa uygulama sırasında az da olsa uterin perforasyon riski vardır.
- Uygulama biraz ağrılı olabilir.
- İlk üç ayda kramplar şeklinde alt karın ağrısı ve adet arası lekelenme olabilir.
- Uterustan servikse kayabilir ve vajene atılabilir.
- Kişi uygulamaya kendi kendine son veremez.

2.2.7. Rahimiçi Araçların Etkinlik ve Güvenilirliği

Bakır RİA'ların etkinliği inert olanlardan daha fazladır. Bakır salınımı arttıkça koruyuculuk süresi artar. DSÖ'nün uzun dönem etkili bakırlı RİA'ların karşılaştırdığı çok merkezli çalışmada bakır içeriği fazla olan RİA'da gebelik oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır. Bakırlı RİA'larda 10 yıllık kümülatif gebelik oranları TCu220 için %5,7 iken bakır içeriği daha fazla olan TCu380A'da %2,1 olarak saptanmıştır. Levonorgestrelli RİA'larda 5 yıllık kümülatif gebelik oranları %0,5-1,1 iken bakırlı RİA'larda %1,4-5,9 arasında değişmektedir (40).

2.2.8. Rahimiçi Araçların Yan Etkileri ve Komplikasyonları

Rahim içi araca bağlı bazı yan etkiler ve komplikasyonlar vardır, ve bu nedenle bazı ülkelerde RİA kullanımı popülaritesini yitirmiştir. RİA uygulamasından sonra ortaya çıkan bazı istenmeyen etkiler; PİH, menstrüel kan kaybı, infertilite, ektopik gebelik ve anemidir.

Pelvik İnflamatuvar Hastalık (PIH):

PIH ve pelvik abse uzun dönem RİA kullananlarda nadir olarak görülmektedir (41). Beş yıl içinde PİH'ye bağlı RİA çıkarma oranları, levonorgestrelli RİA kullanıcılarında % 0,8 iken Nova-T ile bakırlı RİA kullananlarda % 2,2 olarak saptanmıştır (42). RİA uygulaması esnasında uterin kavite genellikle bakterilerce kontamine edilmektedir, ancak kaviteye ulaşan bu bakteriler patojen değilse vücut savunması tarafından hızla yok edilirler (43). DSÖ raporunda; RİA kullanımı ile PİH risk artışı, yalnızca RİA uygulama sürecine bağlanmıştır ki bu raporda; 22908 RİA uygulaması ve 51399 RİA

kullanım yılı incelendiğinde PİH riski uygulama sonrası ilk 20 günde 8 yıllık kullanıma göre 6 kat daha fazla (1000 kadın yılı için 9,7'e karşın 1,4) bulunmuştur. RİA kullanıcılarında PİH gelişmesi RİA uygulama süreci ve CYBH öyküsü olması ile ilişkilidir (44).

Menstrüel Kan Kaybı:

Bakırlı RİA'lar fazla ve uzamış adet kanaması, dismenorede artış ve uygulamadan sonraki ilk birkaç siklusta intermenstrüel lekelenme ve krampa neden olurlar. Bu nedenler bakırlı RİA'ların çıkarılma sebepleridir (45). Bakırlı RİA'lar uygulamadan sonraki ilk üç ayda yaklaşık % 54 oranında kan kaybı artışına neden olurlar (46). Levonorgestrelli RİA'lar içeriklerindeki levonorgestrel ile over östrojeni tarafından büyümeye duyarlı olan endometriumu suprese eder ve böylece menstrüel kanama gününü ve menstrüel kan kaybını azaltırlar (47).

Ektopik Gebelik:

RİA'lar ektopik gebelik riskini artırmazlar. Fallop tüpü ya da overde ektopik gebelik gelişme oranı RİA kullanan kadınlarda diğer kontraseptif yöntem kullananlara göre daha fazladır (48). RİA kullananlarda ektopik gebelik olasılığı hiçbir kontraseptif yöntem kullanmayanlara göre %50 daha düşüktür. Buna rağmen RİA kullananlarda ektopik gebelik riski gelişiminin daha fazla olduğu sanılır ki bu yanlış inanışın nedeni risk değerlendirmesinin yanlış yapılmasından dolayıdır. RİA kullanan kadın eğer gebe kalırsa bunun ektopik gebelik olma olasılığı %3-4 olup bu genel populasyonun ektopik gebelik oranından (%0,8-1,5) daha yüksektir. Levonorgestrelli RİA'lar uterin kavite içerisinde bulunduğu sürece ektopik gebeliğe neden olmazlar (49).

2.3. İmplantasyon Faktörleri

İmplantasyon, embriyonun kendisini endometriuma bağlaması ve invaze etmesi gibi bir seri gelişimsel süreçlerden oluşmaktadır. İmplantasyon karşılaşma, adezyon ve invazyon olmak üzere üç fazdan oluşmaktadır. Karşılaşma, blastokistin uterus boşluğuna yönelmesidir. Blastokistin adezyonu, sitokinler ve adezyon molekülleri ile embriyonun endometrial epitele bağlanması

ve embriyo-maternal ilişkisinin ilk gerçekleştiği olaydır. İnvazyon süreci, embriyonik trofoblastların desiduanın derinine penetrasyonunu ve endometrial spiral arterlerin istilasını kapsar (50). Endokrin (hormonal) ve parakrin/otokrin (sitokinler ve büyüme faktörleri) kontrol altında endometrium ve embriyoda bulunan bazı sitokinler (LİF, IL-1) ve bunların spesifik reseptörleri blastokist ve embriyo arasındaki implantasyonu başlatmaktadır. Uterus ve embriyo arasında fiziksel kontakt sağlayan moleküllerin regülasyonunda sitokinler ve büyüme faktörleri bağlantı oluşturmada görev almaktadır (51). Endometrium, sitokin ve büyüme faktörü yapım ve aktivitesinde rol alarak implantasyon ile canlı gebelik oluşumunda önemli rol oynamaktadır. Benzer şekilde embriyo, bu sitokin ve faktör reseptörlerini kullanarak endometrium ile iletişim sağlamaktadır (52). İmplantasyon sürecinde birçok sitokin, büyüme faktörü ve adezyon moleküllerinin ekspresyon, regülasyon ve aktivitesi yeni yeni anlaşılmaya başlanmıştır.

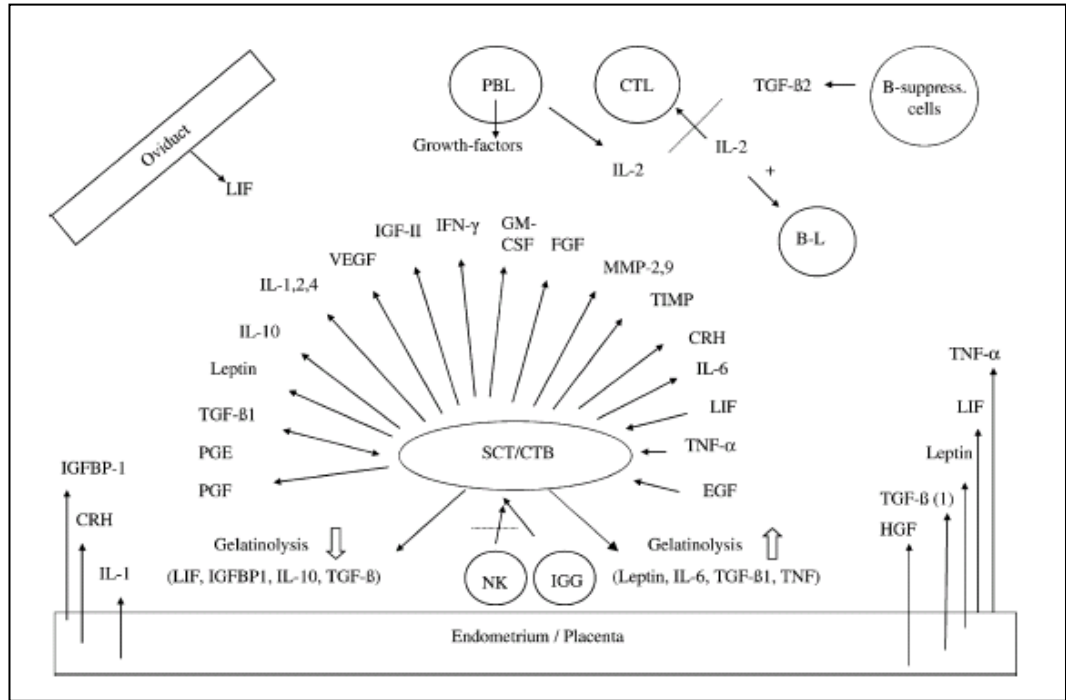
LİF tüm menstrüel siklus boyunca salınmakla birlikte özellikle orta ve geç sekretuar dönemde salınımı artmaktadır. LİF sekretuar endometriumda başlıca glandüler epitel tarafından salınmaktadır. IL-1, TNF, transforming büyüme faktör- α (TGF- α) ve diğer sitokinler LİF 'in endometrial stromal hücrelerden salınımının potansiyel artırıcılarıdır (53). Blastokist implantasyonunda LİF'in uterustan salınımına ihtiyaç duyulmaktadır (54).

Maternal endometriumun embriyo ile karşılaşmasından sonra embriyonik gelişim, kan damarlarının belirgin bir şekilde gelişmesi ve beraberinde desidüalizasyon, damar membran gelişimi ve plasental formasyon ile karakterizedir. Anjiogenezis ya endoteryal damarların tomurcuklanması ya da hemanjioblastlardan primordial damar formasyonu şeklinde olmaktadır (55). VEGF endotelial hücreler için mitojenik aktivite yapar ve ayrıca anjiogenezisin potansiyel artırıcısıdır (56). VEGF mRNA ekspresyonu uterus luminal epitelde gebeliğin birinci ve ikinci günü muhtemelen yüksek overyan östradiol seviyelerine bağlı olarak artmaktadır. Üçüncü günde stromada VEGF seviyesi düşüktür. VEGF dördüncü ve beşinci günlerde luminal epitelde ve periepitelyal stromada görülebilmektedir. Blastokistin endometrium ile kontakt kurmasından

sonra implantasyon sahasındaki epitel ve periepitelyal stromada VEGF ekspresyonu şiddetli bir şekilde artmaktadır (57).

İntegrinler, hüresel adezyon molekülleri ailesinden alfa ve beta subgruplarından oluşan değişik süreçlerde rol oynayan moleküllerdir. İntegrinler implantasyon sürecinde endometrial reseptivitede önemli rol oynayan moleküllerdir. Blastokist ve uterus lümen epitelinin her ikisi de kendi apikal yüzeylerinde bağlanmayı sağlayacak şekilde karşılıklı olarak integrinler bulunmaktadır (58).

Şekil 2.1’de implantasyon sürecinde etkili implantasyon faktörleri, sentez yerleri ve bunların etki yerleri görülmektedir. İmplantasyon sürecinde onlarca sitokin ve faktör etkili olmaktadır ve bu süreçte endometrium, trofoblastlar, overler ve birçok hücrenin etkili olduğu görülmektedir.



Şekil 2.1. İmplantasyon esnasında etkili olan sitokinler ve diğer faktörlerin orijin ve fonksiyonları - Schafer-Somi S. (59)’den alınmıştır.

2.3.1. Lösemi İnhibitör Faktör

Başarılı bir embriyo implantasyonu embriyo ile endometrium arasındaki ilişkiye bağlıdır. LİF ilk olarak fare makrofajlarında myeloid lökosit m1 hücre

diferansiasyonuna neden olan bir faktör olarak tespit edilmiştir (60). LİF molekülü 38-67 kilodalton ağırlığı olan bir glikoprotein olarak sekrete edilmekte ve içeriğinde 180 aminoasit bulunmaktadır (61). LİF, hücre yüzey reseptör kompleksi ile etkileşerek etkisini gösterir. LİF reseptörü (LİFR), glikoprotein 130 (gp 130) zinciri ve LİFR zincirinden oluşmaktadır. LİFR, alfa ve beta zincirine sahiptir ve hematopoetin reseptör ailesindedir (62). LİF, IL-6, IL-11, kardiotropin, onkostatin-M ve sillier nörotropik faktörün oluşturduğu IL-6 sitokin ailesindedir (63). LİF, monosit, makrofaj, T lenfosit, fibroblast, osteoblast, embriyonik blastokist hücreleri, astrosit ve eosinofiller tarafından salgılanmaktadır (64). LİF'in hematopoez, kemik metabolizması, sinir sistemi ve üreme metabolizması gibi değişik sistemler üzerine farklı etkileri olmaktadır (65). Lökosit hücre proliferasyonunu inhibe ederken megakaryositik differansiasyonu stimüle etmekte ve trombosit yapımını artırmaktadır (66). Bununla birlikte LİF fizyolojik endometrial fonksiyon üzerinde düzenleyici etkiye sahiptir (67).

LİF'in Endometrium Üzerine Etkileri

Endometrium, fizyolojik menstrüel siklus, desidualizasyon, implantasyon ve erken gebelik oluşumunda doku düzeyindeki bir takım değişiklikler nedeniyle önemli bir role sahiptir. Endometrium, glandüler ve epitelyal hücreler dışında tüm endometrium hücrelerinin yaklaşık % 8-30'unu kapsayan immün-modülatör hücre içermektedir. Tüm bu hücrelerin sayıları menstrüel siklusun değişik fazlarında değişmektedir (68). Endometrial doku, steroid hormonlar, büyüme faktörleri ve sitokinlerin kontrolü altındadır. LİF endometrium gelişiminde önemli role sahiptir (69). Endometrial dokuda ve desiduada yüksek düzeyde LİF mRNA bulunurken, koryon villusta ve plasentada düşük düzeylerde LİF mRNA bulunmaktadır (70). LİF trofoblastik hücre migrasyonu ve invazyonu başarılı bir implantasyon ve plasenta gelişiminde önemli role sahiptir. Vazodilatasyon stimüle edici fosfoprotein trofoblastik hücre motilitesinde ve dolayısı ile implantasyonda önemli bir protein olup bu proteinin ekspresyonu LİF tarafından stimüle edilmektedir (71). LİF'in ürokinaz plazminojen aktivatörü, matriks metalloproteinaz (MMP) ve trofoblastik invazyonda etkili enzimler üzerine

stimüle edici etkisi vardır (72). Sitotrofoblastlar tarafında sekrete edilen MMP-2 ve MMP-9 salınımı ve aktivasyonu üzerine LİF'in etkisi vardır (73).

Endometriumdan Sentezlenen LİF ve Hormonlar

Menstrüel siklus boyunca endometriumdaki olan değişiklikler, overyan steroidler olan östrojen ve progesteron etkisi altındadır. Endometrium tarafından yapılan ve salgılanan LİF, bu hormonlar etkisi ile düzenlenmektedir. LİF regülasyonunun over fonksiyonu olan kadınlarda overyan bir takım faktörlerin etkisi altında olması mühtemeldir (74). Endometrial LİF yapımı progesteron etkisi ile artmaktadır (75). Ovulasyon ve erken gebelik döneminde seviyesi yüksek olan östrojen, doza bağımlı olarak LİF yapımını artırmaktadır (76).

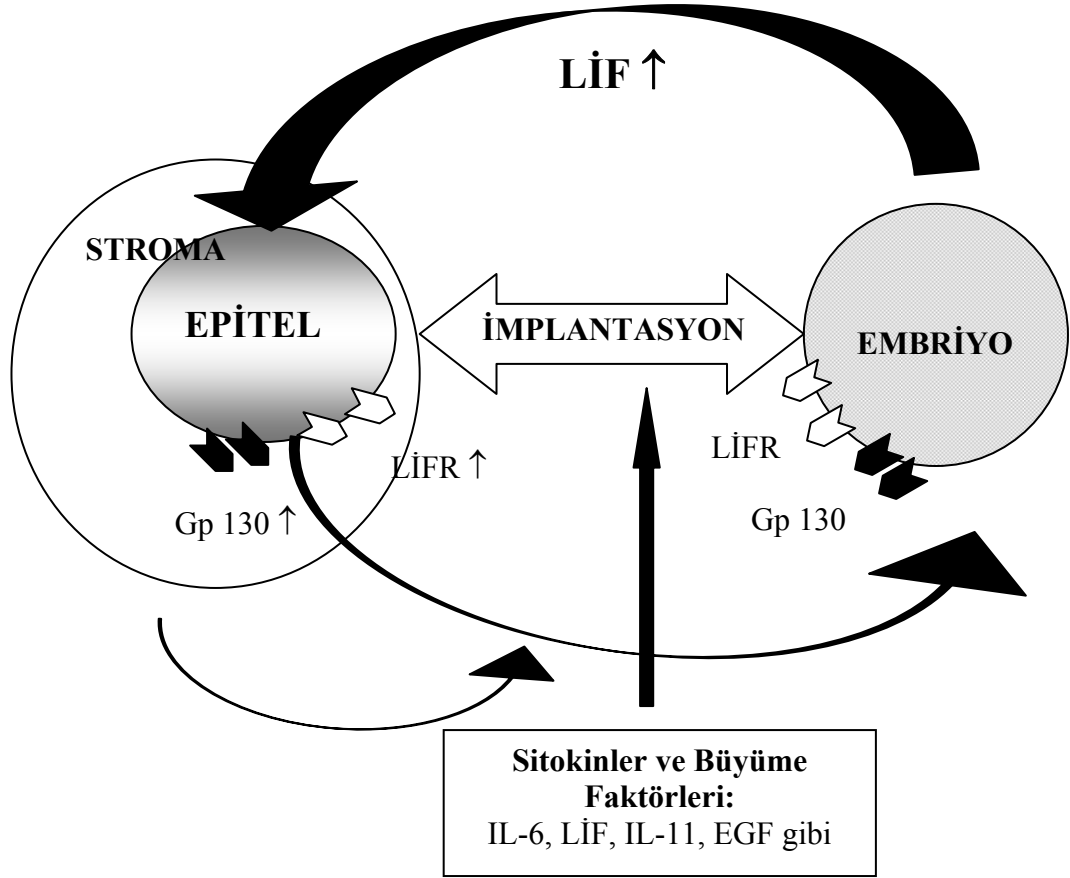
Endometriumdan Sentezlenen LİF ve Menstrüel Siklus İlişkisi

LİF menstrüel siklusun dönemlerine bağı olarak seviyesi değışecek şekilde salınmaktadır (77). Menstrüel siklusun proliferatif fazında endometrial LİF düzeyinin düşük olması LİF'in endometrium büyümesi ve gelişmesi üzerine düzenleyici etkisi olduğunu düşündürmektedir (78). LİF ve LİF mRNA erken sekretuar fazda yüksek, proliferatif fazda düşük seviyelerde eksprese edilmektedir. Orta ve geç sekretuar fazda glandüler ve luminal epitelde bol miktarda eksprese edilmektedir (77). LİF ekspresyonu menstrüel siklusun implantasyon zamanı olan 19 ve 25 'inci günlerde en yüksek düzeydedir (79). Sekretuar fazın ilk 6 gününde seviye oldukça düşükken, 7 günden sonra artmakta ve 12. gün en yüksek seviyede bulunmaktadır (80). Glandüler ve luminal epiteldeki bu siklusa bağı seviye değışiklikleri olurken stromada orta - yüksek düzeyde bulunmakta ancak siklus ile değışiklik göstermemektedir (81). Endometrial epitelde siklusun her döneminde LİF seviyesi stromadakinden daha yüksektir. Ancak epiteldeki LİF düzeyi implantasyonun olduğu döneme denk gelen günlerde daha yüksektir (82). İmplantasyon oluştuğunda glandüler LİF seviyesi azalmaktadır. Bu esnada implantasyon sahasında desidial lökositlerde güçlü bir LİF mRNA ekspresyonu olmaktadır (83). Endometrium epitel hücrelerinin membranları overyan hormonlara oldukça duyarlıdır. Bu membranların apikal kısımları endokrin durumdan etkilenmekte ve implantasyon

için protrüze olmaktadır. Plazma membranlarının implantasyon için protrüze olan kısımlarına pinopod adı verilmektedir. LİF ve LİFR ekspresyonu pinopod oluşumu ile ilişkilidir. Luteal fazın 6. ve 9. günlerinde endometriumda LİF ve LİFR ekspresyonu ile pinopod gelişimi arasında güçlü bir korelasyon vardır (84). LİF, LİFR ve gp130 endometrial epitel hücrelerinde, özellikle LİF ekspresyonunun orta ve geç luteal fazda arttığı gözlenmiştir. Ancak gp130 'un stromal hücrelerde varlığı gösterilememiştir (85). Gp130 glandüler epitelde proliferatif faz boyunca düşükken sekretuar fazda artmaktadır. Siklusun 20-26. günlerindeki artmış gp130 sekresyonunun kaynağı glandüler epitelidir (86).

Embriyonal – Endometrial Etkileşimde LİF

İmplantasyon süreci esnasında, embriyo eksprese olan LİF spesifik reseptör aracılığı ile endometrium ile oluşan bağlantıya kendiliğinden katılmaktadır. Embriyo ile endometrium arasında oluşan karşılıklı etkileşim, endometriumda gp 130 ekspresyonu ve LİFR fonksiyonel aktivitesi artarken embriyo tarafından LİF mRNA yapımı ile olmaktadır (64). Şekil 2.2.'de implantasyon sürecinde embriyo ve endometrium arasındaki etkileşim ve LİF ile diğer sitokinlerin bu etkileşimdeki rolleri görülmektedir.



Şekil 2.2. İmplantasyon sürecinde embriyo-endometrium etkileşiminde LİF'in rolü - Aghajanova L. (64)'den alınmıştır.

Endometriumdan Sentezlenen LİF Sitokinler

Endometrial dokunun fizyolojik büyüme ve gelişimi lokal sitokinler tarafından düzenlenmektedir. LİF, TNF- α , IL-1, IL-4, IL-6 ve TGF- β 1 normal endometrial fizyoloji için birbirleri ile etkileşim içerisinde olan sitokinlerdir. Bu faktörler endometrial hücre kültürlerinde LİF ekspresyonunun potansiyel artırıcılarıdır. IL-1, ağırlıklı olarak menstrüel siklusun ikinci döneminde sentez edilmekte ve LİF yapımını stimüle edici etki göstermektedir (77). Endometrial LİF yapımı glukokortikoidler, östradiol, fibroblast büyüme faktörü-2 ve TGF- β 1 ile artmaktadır (87,88). İnterferon gama (INF- γ) endometrial LİF yapımı üzerine inhibitör etki göstermektedir. Lokal olarak sentez edilen bu sitokinler arasındaki disfonksiyon siklusun sekretuar fazında LİF sentezi üzerine etkili olabilmektedir (89). IL-13 ve TNF- β 'nın menstrüel siklusun proliferatif fazındaki endometrial stromal hücreler tarafından sentezi yapılan LİF üzerine etkisine in vitro şartlarda

bakıldığında; IL-13 miktarının artışı LİF düzeyini düşürürken TNF- β düzeyinin artışı LİF seviyesini yükseltmektedir. Endometriumdaki bu sitokinlerin kontrollü salınımı menstrüel siklus ve erken gebelikte lökositlerce düzenlenen immün reaksiyonların ayarlanmasına katkıda bulunabilir (90). T hücreleri ve bu hücreler tarafından oluşturulan immün mekanizmalar preimplantasyon embriyo gelişiminde, implantasyonda ve fetal allograft toleransında çok önemli rol oynamaktadır (91). T hücreleri tarafından sentezlenen LİF gerçekte T helper (Th)2 benzeri hücreler tarafından sentezlenmekte ve bu sentez IL-12, INF- α ve INF- γ tarafından azaltılmakta ve IL-4 ve progesteron tarafından artırılmaktadır (92). IL-4, IL-5, IL-6 ve LİF sentez eden Th2 hücreleri, fetal allograft toleransı için gerekli olan Th1 hücre gelişimini inhibe eder (91,93). Leptin, endometriumda IL-6 sitokin ailesinin ek bir düzenleyicisidir. Leptin, gp130'u da içeren klas-I sitokin reseptör ailesine etki eden bir faktördür (94). Leptin, IL-6 sitokin ailesi ile benzer fonksiyonel aktivitede olup endometrial LİF ekspresyonu üzerine etki gösterir. İn vitro rekombinant insan leptini ilavesinden sonra endometrial stromal hücrelerden IL-6 yapımı artar ancak leptin ilavesi ile endometrial LİF seviyesinde bir değişiklik olmaz. Endometrial stromal hücrelerden LİF ekspresyonu IL-6'dan farklı bir mekanizma ile olmaktadır (95).

2.3.2. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

VEGF, özellikle endotel hücreleri için özgül etkilere sahip olan multifonksiyonel bir büyüme faktörü ailesidir. Endotel hücresinin proliferasyonuna, migrasyonuna ve differensiasyonuna neden olur (96). VEGF, hem gelişim sırasında, hem de yetişkinde vaskülogenez ve anjiogenez için önemli ve gereklidir. Bu büyüme faktörü, özellikle damar oluşumunda kritik rol oynarken, endotel hücrelerinin yaptığı bir çok fonksiyonda da gerekli olduğu görülmüştür. Bunlar embriyogenez, yara iyileşmesi, tümör büyümesi, miyokardial iskemi, oküler neovasküler hastalıklar ve romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkları da kapsayan fizyolojik ve fizyopatolojik olaylardır.

VEGF Üyeleri ve Yapıları

VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörleri süperailisinin önemli bir üyesidir. Aynı zamanda VEGF ailesinin VEGF-A (Human-VEGF), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E ve plasenta büyüme faktörü (PlGF) adı verilen altı üyeden meydana gelmektedir (97-99).

VEGF-A, aynı zamanda Human-VEGF olarak da bilinir. VEGF-A bazen sadece VEGF olarak adlandırılmaktadır. VEGF-A'nın şu ana kadar bilinen altı adet izoformu vardır. Bunlar VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ ve VEGF₂₀₆ olarak isimlendirilmişlerdir ve isimlerindeki sayılar içerdikleri amino asit sayılarını göstermektedir (100-102).

VEGF Sentez Yerleri

Endotel hücreleri için önemli bir mitojen olan ve migrasyon etkisine sahip bu faktör, fizyolojik olarak ovulasyondan hemen önce ovaryum folliküllerinden salgılanarak yeni damarların oluşumunu arttırmaktadır. Ovulasyondan sonra bu salgılama görevini korpus luteum üstlenir. VEGF erken implantasyon döneminde ise embriyo trofoblastlarınca salgılanmaktadır (103). Embriyolojik gelişimin ilk dönemlerinin sonuna doğru VEGF biraz azalırken, organogenez döneminde oldukça yükselir. Yine VEGF yetişkinde akciğer alveolar hücrelerde, böbrek glomerüllerinde, proksimal tübüllerde ve düşük seviyede de olsa karaciğer hepatositleri ve beyinde gösterilmiştir (104). Ayrıca, adrenal korteksin tüm hücrelerinde ve testiste testosteron üreten Leydig hücrelerinde VEGF yapımına ait mRNA'ların sentezlendiği gösterilmiştir. VEGF, makrofajlarda, arterioller çevreleyen fibroblastlarda, akciğer bronşiyol epitelinde, koroid pleksus epitelinde ve renal glomerül visseral epitelinde bulunmaktadır (105).

VEGF mRNA'sının transkripsiyonu; trombosit kaynaklı büyüme faktörü-BB, keratinosit büyüme faktörü, epidermal büyüme faktörü, TNF- α , TGF- β 1 ve IL- β 1 gibi çeşitli faktörler tarafından başlatılır. Bu maddeler mitojenik olmayıp VEGF salgılanmasını artırarak dolaylı olarak mitojenik aktiviteyi arttırmaktadır (105). Ayrıca protein büyüme faktörlerinin haricinde, forbol esterleri ve prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi bazı küçük mediatörlerin de VEGF ekspresyonunu düzenledikleri saptanmıştır (106).

Hipoksi, VEGF ve reseptörlerinin yapımını indükleyerek anjiogenezi başlatan en etkili stimuluslardan biridir. Buna örnek olarak büyüyen tümörlerin merkezlerinde hipoksi oluşması ve hipoksiyi engellemek için tümör hücrelerinden VEGF ekspresyonu ile yeni damar yapımı gösterilebilir. Yine tıkanmış kalp damarlarına bağlı gelişen hipoksi sonrasında da VEGF ekspresyonu artmaktadır. Hipoksinin VEGF'ü artırma mekanizmasının sadece bir kısmı çözülebilmektedir. VEGF yapımı hipoksi tarafından tetiklenirken, karbonmonoksit (CO) tarafından da inhibe edilmektedir (96,107). Hipoksinin yanında düşük pH ve sitokinler ile de VEGF ekspresyonu artmaktadır (96).

Hipoksi, IL-1, endotelin-1, cAMP, Ca²⁺, forbol esterleri, sitokinler, steroid hormonlar, ağır metaller VEGF yapımını uyarırken aktinomisin-D, CO, nitrikoksit ve cGMP VEGF yapımını inhibe eder (108).

VEGF ve Endometrial Anjiogenez

Normal menstrüel siklusun olduğu bir reproduktif yaşamda, anjiogenez ve vasküler değişim ile endometriumda yapım ve yıkım birbirini izleyen olaylar silsilesini kapsamaktadır. Proliferatif dönemde endometrium fonksiyonel tabakasında anjiogenez oluşmakta ve bu da endometrial kalınlığı artırmaktadır. Sekretuar fazda spiral arterioller uzamakta ve kıvrımları artmakta, aynı zamanda subepitelyal kapiller pleksuslar olgunlaşmaktadır. Postmenstrüel dönemde anjiogenez tamir için yeniden başlamaktadır. Normal olmayan endometrial anjiogenez, anormal damar yapılarına ve artmış damar geçirgenliğine yol açmakta ve bunun sonucunda anormal uterin kanama oluşmaktadır (109). Overyan steroidler (östrojen, progesteron) endometrial VEGF yapımında etkilidirler. Menstrüel siklus boyunca endometrial VEGF seviyelerinin fazlar süresince değiştiği bilinmektedir (110). Stromal VEGF ekspresyonu proliferatif fazda sekretuar faza göre daha fazla olmaktadır (111). Stromal VEGF ekspresyonu proliferatif fazda maksimum iken glandüler VEGF ekspresyonu sekretuar dönemde pik yapmaktadır (112). Östrojen VEGF sekresyonunu ve VEGF içeren hücre sayısını artırmaktadır (113). Overleri alınmış farelere östrojen verilmesini takiben ilk 2 saatte VEGF mRNA'sı özellikle stromal hücrelerde artış göstermiştir. Bununla birlikte 24 saat sonra stromal hücrelerde VEGF

saptanmazken luminal epitelde VEGF mRNA seviyesi oldukça artmış olarak saptanmıştır (114). İnsan endometrial hücre kültürlerinde östrojenin VEGF ekspresyonunu stimüle ettiği bilinmektedir (115,116). Östrojenin VEGF ve endotel hücre proliferasyonu üzerine hızlı etkisi olmasına karşın progesteron daha yavaş ve daha az etkili olmaktadır. Farelerde yalnız progesteron enjeksiyonu sonrası VEGF mRNA artışı 24 saat sonrasında ve başlıca stromal hücrelerde gelişmektedir (114,117). Menstrüel siklusun diğer fazları ile karşılaştırıldığında premenstrüel dönemden itibaren VEGF seviyeleri belirgin bir şekilde artması menstrüasyondan sonra endometriumun onarımı için VEGF'nin gerekli bir büyüme faktörü olduğunu göstermektedir.

İmplantasyon Sürecinde VEGF

Embriyo implantasyonuna hazırlık için endometriumun glandüler epiteli ve stromal hücrelerinde siklik proliferasyon ve diferansiasyonlar meydana gelmektedir. Anjiogenez embriyo implantasyonu için gerekli bir basamaktır. VEGF ve reseptörleri post-ovuluar ve peri-implantasyon dönemi süresince belirgin olarak artmaktadır (6,7). VEGF ekspresyonu implantasyonun erken dönemi boyunca artmakta ve plasental büyüme faktörü ile birlikte gebelik gelişiminde kritik rol oynar. Embriyogenez sürecinde VEGF reseptörlerinin anormal ekspresyonu meydana gelirse, bu durum embriyo kaybı ile sonuçlanır (118). Ratlarda yapılan bir çalışmada, anti-VEGF antikorları enjeksiyonu ile verilen miktara bağlı olarak implantasyon başarısızlık oranlarında artış saptanmıştır (119). Desidua gelişimi, implantasyon ve gebelik oluşumunda önemli role sahiptir. Endometrial stromal hücrelerde VEGF yapımı ile desidualizasyon arasında pozitif korelasyon mevcuttur (120). Nitekim, intrauterin VEGF seviyeleri ile desidualizasyon belirteci olan insülin benzeri büyüme faktörü arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (7).

2.4. Piroksikam Beta-Siklo Dekstrin

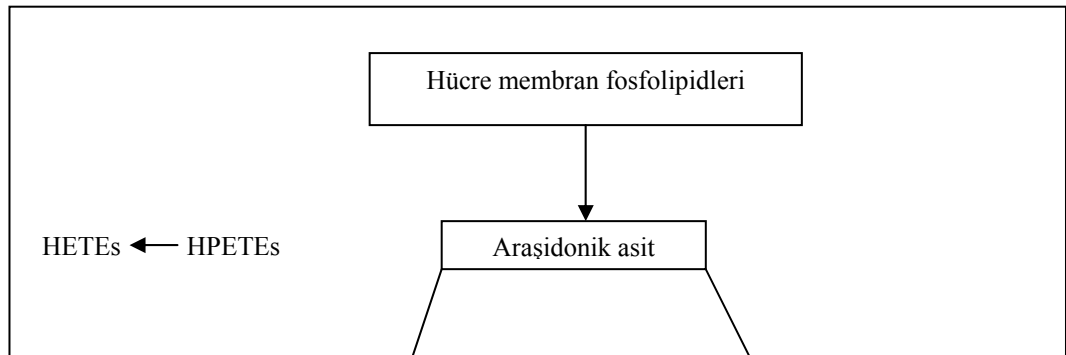
2.4.1. İltihabi Yanıt (İltihabi Reaksiyon):

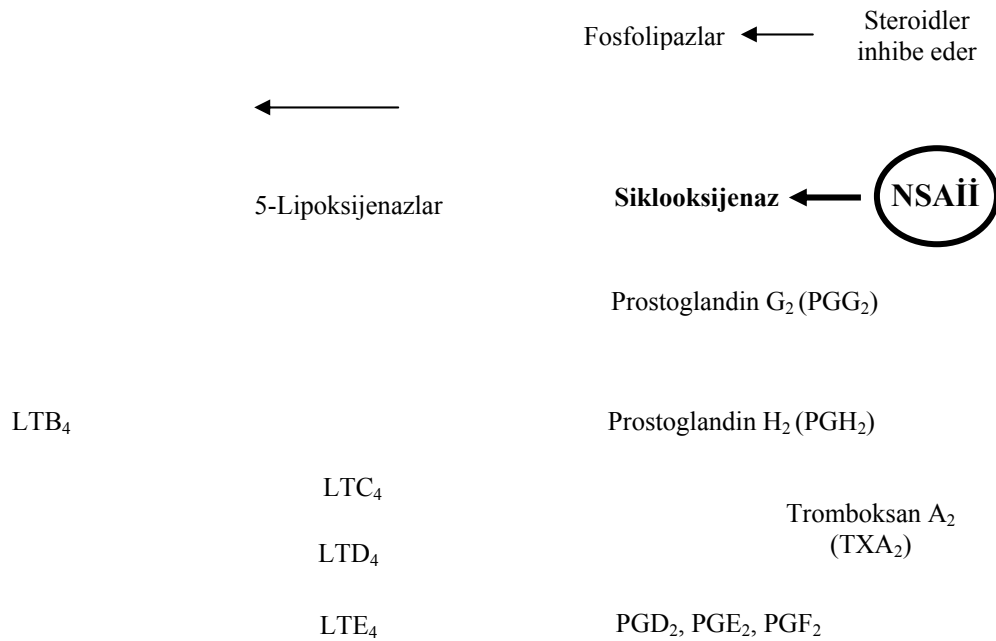
İltihap genellikle akut iltihap, immün yanıt ve kronik iltihap olmak üzere üç döneme ayrılır. Akut iltihap doku zedelenmesine karşı ilk yanıtıdır; bu faz otokoidlerin salıverilmesi ile olur ve genellikle immün yanıt oluşumundan öncedir. İmmün yanıt immünolojik işlevi normal olan hücrelerin yabancı organizmalarla veya akut ya da kronik iltihabi reaksiyonlarda serbestleşen maddelerle uyarılması ile başlar. Kronik iltihap, akut reaksiyonda belirgin olmayan çok sayıda mediatörlerin salıverilmesi ile kendini gösterir. İltihaptaki hücre harabiyeti, hücre membranına etki ederek lökositlerden lizozomal enzimlerin salınmasına neden olur; böylece prekürsör bileşiklerden araşidonik asit serbestleşir ve çeşitli eikosanoidler sentez edilir (121).

Aspirin, diğer salisilatlar ve farklı yapısı olan yeni ilaçlar antiinflamatuvar glukokortikoidlerden ayırt edilmek amacıyla NSAİİ olarak adlandırılırlar. Bu ilaçlar romatizmal hastalıkla ilişkili inflamasyon semptomlarını baskılamak için kullanılırlar. Bazısı ağrı (analjezik) ve ateş (antipiretik) tedavisinde de yararlıdır (122).

2.4.2. Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçların Etki Mekanizması

NSAİİ'ler siklooksijenazı bloke ettiğinden prostoglandinlerin rol oynadığı inflamatuvar reaksiyonları kontrol altına alırlar (123). Fosfolipaz A₂ hücre membranındaki fosfolipidlere etki ederek araşidonik asitin ortaya çıkışına neden olur. Antiinflamatuvar analjezikler siklooksijenaz enzimlerini inhibe ederler, fosfolipaz A₂'ye etki etmezler. Daha güçlü antiinflamatuvar etki yapan glukokortikoid ilaçlar ise daha çok fosfolipaz A₂ enzimini inhibe ederek sadece siklooksijenaz ürünlerinin değil, aynı zamanda lipoksijenaz ürünlerinin sentezini de azaltırlar (124). Şekil 2.3'de hücre membran fosfolipidlerinden araşidonik asit, prostoglandin ve lökotrien sentezi ile bu yolda antiinflamatuvarların etki yerleri görülmektedir.





Şekil 2.3. Fosfolipidlerden prostoglandin ve lökotrien sentezi ile antiinflamatuvarların etki yerleri – Özen ve ark. (125)'den alınmıştır.

2.4.3. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Kimyasal Yapısı

PBCD, oksikam cinsi bir NSAİİ olan piroksikam ile siklik bir oligosakkarid olan beta siklodekstrinin 1/2.5 oranında birleşmesi ile oluşan bir moleküler komplekstir. Siklodekstin molekülü başka bir madde ile kompleks oluşturduğunda oluşan komplekste kapsül görevi görmektedir. Oluşan komplekste moleküller birbirlerine kovalent bağlarla değil, fiziksel kuvvetle bağlanmaktadır (126). Siklodekstin kompleks oluşturduğu ilacın fiziksel ve kimyasal özelliklerini değiştirir, dolayısıyla ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri değişmektedir (127). PBCD kompleksi barsakta ayrışmaktadır. Oral yoldan çok yüksek dozlarda verilse bile beta siklodekstin molekülü çok az miktarda emilir ve farmakolojik etkisi hiç yoktur (128). Siklodekstin hidrolaz enzimlerine dirençlidir, fakat kolonda bakteriler tarafından glukoz ve oligosakkaritlere metabolize olurlar (126).

2.4.4. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Farmakodinamik Özellikleri

Piroksikam, bir NSAİİ olup farmakolojik etkileri (antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özellikleri) diğer NSAİİ'lara benzer.

Etki mekanizması:

Antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkiler diğer NSAİİ'daki mekanizmalar ile olmaktadır. Siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile prostoglandin sentezinin baskılanması, nötrofillerin agregasyonu ve süperoksit yapımının baskılanması ile analjezik etki oluşmaktadır (129). Ayrıca santral prostoglandin sentez inhibisyonu ve seratonerjik yol aktivasyonu ile de analjezik etki sağlanmaktadır (130).

Antiinflamatuvar ve analjezik etkiler:

Ratlarda yapılan bir antiinflamatuvar etki çalışmasında, 3 mg/kg oral PBCD verilmesini takiben 1 saat sonra görülen antiinflamatuvar etkinin 3 mg/kg oral piroksikam ile karşılaştırıldığında daha etkili olduğu gösterilmiştir. Toplam antiinflamatuvar etkiye bakıldığında bu iki ilaç arasında fark olmadığı görülmüştür. Dolayısıyla PBCD etkisinin daha kısa sürede başladığı belirtilmiştir (131). Farelerde yapılan benzer bir çalışmada piroksikamın etkisinin PBCD'ne göre daha geç ortaya çıktığı saptanmıştır (132).

Analjezik etki, 20mg piroksikam ve PBCD için benzer bulunmuştur. Ancak burada da yine etkinin başlaması PBCD'de daha kısa sürede olmaktadır. Yani total etkide fark olmamakla birlikte PBCD'nin ilk doz etkisi daha hızlıdır (133)

Gastrointestinal etkiler:

NSAİİ'lar, prostoglandin sentez inhibisyonu, direkt topikal iritan etki, nötrofil fonksiyon değişimi ve mukozal kan akımındaki değişiklikler ile gastrodüodenal mukozada hasar meydana getirmektedir (134). Piroksikamın siklodekstrin ile oluşturduğu kompleks, piroksikamın absorpsiyon hızını artmakta bu sayede gastrik mukoza ile direkt temas süresi kısalmaktadır. Bu nedenle mukozal hasarın önleyeceği düşünülmüştür (127). Ancak insanlar üzerinde

yapılan araştırmalarda piroksikam ve PBCD'nin gastrik mukoza üzerine olan etkilerinin benzer olduğu gsterilmiştir (135).

2.4.5. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Farmakokinetik Özellikler

PBCD'nin renal veya hepatik fonksiyonları azaltıcı etkisi yoktur. Piroksikamın farmakokinetiği renal fonksiyonlardan bağımsız olmakla birlikte özellikle ciddi hepatik disfonksiyonda plazma konsantrasyonları artmaktadır.

Absorbsiyon ve plazma konsantrasyonu:

Diğer NSAİİ'larda olduğu gibi piroksikamın da suda eriyebilirliği zayıftır, ancak beta siklodekstrin molekülü ile kompleks oluşturması suda çözümlenme oranını artırmaktadır (136). Beta siklodekstrin / piroksikam; 1/1 , 1/2.5 ve 1/4 oranlarındaki birleşimlerinin absorbsiyonu karşılaştırılmıştır. İlk 2 saatlik dönem 1/2.5 oranındaki kompleksin absorbsiyonu daha yüksek olmasına rağmen 24 saatlik döneme bakıldığında gruğlar arasında absorbsiyon açısından fark bulunmamıştır (137). Piroksikam ve PBCD 20 mg oral yoldan alınmasından sonra plazma piroksikam pik konsantrasyonları iki ilaç için de benzer olmakla birlikte PBCD absorbsiyonu daha hızlı olmaktadır (138).

Dağılım, metabolizma ve eliminasyon:

Piroksikamın dağılım hacmi düşüktür ve yüksek oranda proteinlere bağlanır. Sinovyal sıvıda ve inflamasyon olan dokularda konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan daha yüksektir (139). Başlıca eliminasyonu metabolitlere dönüşerek olmaktadır ve sadece %2-5'lik kısmı değişmeden idrarla atılmaktadır. Hidroksilasyonla 5-hidroksi piroksikama dönüşür ve safra ile atılır. Eliminasyon esnasında bir kısmı enterohepatik sirkülasyona uğrar (140).

2.4.6. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Terapotik Potansiyeli

Piroksikam, antiinflamatuvar potansiyelinin yüksek olması, yarı ömrünün uzun olması ve günde tek doz kullanımının yeterli olması nedeniyle romatolojik hastalıkların tedavisinde kendini kabul ettirmiş bir ilaçtır. Ayrıca postoperatif ağrı, primer dismenore, diş ve baş ağrısında kullanılmaktadır. Romatoid artrit ve

osteroartritte analjezik etkinliğin başlama süresi PBCD'de piroksikama göre daha kısa sürede olmaktadır (141). Benzer şekilde ilk doz etkinlik süresi PBCD'de nabumeton, etodolak, diklofenak ve dipirona göre daha kısadır (5). Primer dismenorede PBCD etkinliği naproksen, naproksen sodyum ve ketoprofene göre daha yüksektir (5,142).

2.4.7. Piroksikam Beta Siklodekstrinin Yan Etkileri

Gastrointestinal yan etkiler en sık karşılaşılan yan etkiler olup insidansı %1.8 ile %9 arasında değişmektedir. Gastrointestinal yan etkiler epigastrik ağrıdan gastroduodenal ülser ve gastrointestinal kanamaya kadar değişen yelpazede görülebilir. Diğer yan etkiler; hipersensitivite reaksiyonu, baş ağrısı, baş dönmesi, vertigo, duyma bozukluğu, hematüri, agranülositoz, stomatit, alopesi ve eritema multiformenin değişik formlarıdır (142).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada ağırlığı 250 – 300 gram arasında değişen yetişkin nullipar Wistar türü dişi ratlar kullanıldı. Ratlar Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi (TİCAM) 'nden sağlandı. Deneye başlayıncaya kadar bakımı adı geçen merkezde yapıldı. Tüm deneklere yiyebildikleri kadar yem ve içebildikleri kadar su ortamı sağlandı. Çalışmaya başlamadan önce Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'undan 07/04/2006 tarih ve 239 sıra numarası ile izin alındı.

Çalışma iki ayrı deney şeklinde planlandı. Birinci deneyde PBCD'nin RİA'ların kontraseptif etkinliği üzerine olan etkilerinin embriyo sayısı ile gösterilmesi planlandı. İkinci deneyde ise RİA'ların kontraseptif etkinliğinde implantasyon faktörlerinin (LİF ve VEGF) rolü ve PBCD'nin bu faktörler üzerine olan etkilerinin gösterilmesi planlandı. Her iki deneyde de toplam dört grup oluşturuldu. Deneye başlamadan önce ön deney yapıldı. Ön deney ile çalışmanın yapılabilir olması görüldükten sonra çalışma başlatıldı. Deney-I'de kontrol grubu 10, RİA grubu 12, RİA+PBCD grubu 12 ve PBCD grubu 12 denek ile deney-II'de kontrol grubu 10, RİA grubu 12, RİA+PBCD grubu 15 ve PBCD grubu 15 denek ile çalışmaya başlandı. Toplam 98 denek ile araştırmaya başlandı ve bazı deneklerin ölmesi nedeniyle 76 denek ile çalışma tamamlandı.

DENEY-I:

1. Kontrol grubu (n = 10): [Kontrol grubu]

Deneklere günlük vajinal simir bakıldı.

Vajinal simir bakılması: Bir pastör pipetine yaklaşık 0,5 ml serum fizyolojik çekildi. Yardımcı kişi tarafından simir yapılacak hayvan karnı yukarı bakacak şekilde sıkıca tutuldu. Pipet ucu vajinaya yerleştirilip serum fizyolojik içeri püskürtüldü. Pipetin ucu hiç dışarı çıkarılmadan, vajinaya püskürtülen sıvı, negatif basınç oluşturularak tekrar pipetin içine çekildi. Pipetle alınan sıvı temiz bir lamın üzerine alındı. Boyama yapmaya gerek olmadan sıvının üstüne lamel kapatıldı. Mikroskop altında öce 10'luk büyütme ve daha sonra 40'luk büyütmede epitel hücre çeşitleri, lökosit varlığı ve mukus varlığı araştırıldı. Vajinal epitelin

çoğaldığı, dış hatları oval epitel hücrelerinin merkezi nükleuslarını olduğu ve lökosit ile mukusun nadir olduğu dönem *proöstrus*, epitel hücrelerinin çekirdeklerini kaybettiği ve proöstrusu takip eden dönem *östrus (kızışma)* dönemi, birkaç kornifiye hücre olduğu, lökosit ve mukus bol olduğu dönem *metöstrus* ve değişik epitel tiplerinin bol miktarda olduğu, mukus ve lökosit varlığı olan dönem *diöstrus* olarak tespit edildi.

Siklusun proöstrus – östrus döneminde erkek rat ile bir araya bırakılan nullipar dişi ratlara ertesi gün sabahı vajinal sperm simir testi yapıldı. Vajinal simirda çengel şeklinde spermlerin görülmesi gebeliğin birinci günü olarak belirlendi. Deneklere gebeliğin 19. günü yüksek doz anestezi ajan (eter) verilip kardiyak ponksiyon ile öldürüldü. Takiben deneklere laparotomi yapılarak uterusları çıkarıldı. uterusun her bir hornu açıldı ve içindeki embriyolar sayıldı ve not edildi.

2. RİA takılan grup (n = 10): [RİA grubu]

Deneklere eter anestezisi uygulandı.

Eter anestezisi uygulanması: Hayvanın anestetik solunması için içine konacağı kabın tabanına yeterli miktarda pamuk yerleştirildi ve bu pamuğun üzerine eter dökülüp kap kapatıldı. Denek kabın içine konulup kabın kapağı kapatıldı ve denek gözleme alındı. Denek ilk baygınlık aşaması gözlendiğinde kaptan çıkarıldı ve uygulama için masaya alındı. Anesteziyi devam ettirmek için yine içinde eterli pamuk bulunan bir ağız tüpü (50 ml'lik enjektör gövdesi) denekin burnu içine girecek şekilde hazırlandı.

Deneklerin uterin hornlarından birisine RİA takıldı.

RİA takılması: Anestezi altında sırt üstü yatar şekildeki denekin vajinasına girebilecek boyuttaki bir otoskop ağzı vajinaya yerleştirilip serviks gözlemlendi. Ucu eğelenerek oval hale getirilmiş 18 gauge spinal iğne lümeni içerisine 2 cm uzunlukta 3/0 ipek yerleştirildi ve iğnenin iç kısmı ipeğin içerideki kısmına değene kadar itilerek hazırlandı. Takiben hazırlanan bu spinal iğne servikal ostan yavaşça itilerek eş zamanlı hayvanın karnından palpe edilerek sağa ya da sola yön verilip spinal iğnenin dışarıdaki plastik kısmı otoskop dış kısmına 2 cm kalana kadar itildi. Spinal iğnenin lümenine yerleştirilen iç parçası sabit

tutularak iğne geri çekildi ve sonra iğne ve otoskop çıkarıldı. Böylece 2 cm uzunluğundaki 3/0 ipek uterin hornlardan birinin tam ortasına gelecek şekilde yerleştirilmiş oldu.

RİA takılmasını takiben 3 - 4 gün sonra vajinal simir ile proöstrus – östrus dönemi saptanan denekler erkek ratlarla çiftleştirildi. Vajinal simirde sperm bulunanlar gebeliğin birinci günü olacak şekilde 19. gün deneklere laparotomi yapıp RİA olan ve olmayan hornlardaki embriyolar ayrı ayrı sayılarak not edildi.

3. RİA takılan ve PBCD verilen grup (n = 10): [RİA+PBCD grubu]

Deneklere eter anestezisi altında uterin hornlardan birine RİA takıldı.

RİA uygulandığı gün deneklere oral olarak 3 mg / kg / gün olacak şekilde PBCD başlandı. 3 - 4 gün sonra denekler vajinal simir doğrultusunda erkek ratlar ile çiftleştirildi. PBCD günlük olarak verilmeye devam edildi, laparotomiden bir gün öncesine kadar yani toplam 18 gün ilaç verildi.

Oral yoldan PBCD verilmesi: İçerisinde 20 mg piroksikama eşdeğer piroksikam beta siklodekstrin içeren tabletlerden (Cycladol® tablet, İ.E. ULUGAY) bir tablet 20 ml çeşme suyu içerisinde eritilerek emülsiyon hazırlandı. Her 1 ml içerisinde 1 mg PBCD olmak üzere 10 ml'lik enjektör içerisine çekilen emülsiyondan denek ağırlığına göre 3 mg / kg olacak şekilde oranlama yapılarak 4 nolu feeding sonda ile orogastrik lavaj şeklinde deneklere verildi.

Oral yoldan verilen PBCD deneklere RİA takıldığı gün başlandı ve 3 – 4 gün sonra çiftleştirildi, takiben 15 gün daha ilaç verilmeye devam edildi. Yani her gün olmak üzere toplam 18 gün boyunca 3 mg / kg PBCD verildi. Gebeliğin 19. günü laparotomi ile her bir hornadaki embriyo sayısı ayrı ayrı sayılarak not edildi.

4. PBCD verilen grup (n = 10): [PBCD grubu]

Deneklere 3 mg / kg / gün oral yoldan PBCD verilmeye başlandı. 3 – 4 gün sonra vajinal simir sonucuna göre denekler erkek ratlarla çiftleştirildi. Gebeliğin birinci günü saptanmasından itibaren de aynı şekilde PBCD verilmeye devam edildi. Laparotomiden bir gün öncesine kadar ilaç verilmeye devam edildi. Gebeliğin 19. günü laparotomi yapıldı ve hornlardaki embriyolar sayılarak not edildi.

DENEY-II:

1. Kontrol grubu (n = 9): [Kontrol grubu]

Deneklere her hangi bir medikasyon veya girişim yapılmadı. Simir takibine alınan deneklere diöstrus fazında yüksek doz anestezi ajan (eter) verilip kardiak ponksiyon ile öldürüldü. Takiben deneklere laparotomi yapılarak uterusları çıkarıldı. Her bir horndan immünohistokimyasal inceleme için hornu tam kat (lümen, fonksiyonel endometrium, bazal endometrium, myometrium, seroza) alacak şekilde spesmenler hazırlandı.

Alınan spesmenlerin hazırlanması: Çıkarılan uterin hornlardan uzunluğu 0.5 cm olacak şekilde parçalar alındı. RİA olan hornlarda alınan parçalar RİA'nın temas ettiği kısımlardan alındı. Doku tespiti ve parafin ile doku takibi yapılmasından sonra dokular plastik bloklama kasetleri içine gömüldü. Mikrotomda 3 micron kalınlığında kesitler alındı. Lam üzerine yerleştirilmeyi takiben deparafinize edildi. Önce hematoksilin - eosin ile boyama yapıldı ve dokular ışık mikroskobunda incelendiler. Ardından yeni kesitler alınarak LİF ve VEGF ile immünohistokimyasal boyama yapıldı. Yapılan işlemler sırasıyla; distile su ile 1 dakika, hidrojen peroksidad %3 ile 10 dakika, distile su ile 1 dakika, Phosphate buffer salin (pH:7.4) ile 2x3 dakika, blocking solüsyonu ile 5 dakika işlem yapıldı. LİF ile boyamada primer antikor olarak LİF (N-18) klon (sc-1336, Lot#B2006 goat polyclonal IgG, Dilue=1/100), VEGF ile boyamada primer antikor olarak VEGF (C-1) klon (sc-7269, Lot#H0106 mouse monoclonal IgG_{2a}, Dilue=1/100) ile 60 dakika boyama yapıldı. Ardından phosphate buffer salin ile 2x3 dakika, streptavidin ile 10 dakika, AEC chromogen ile 3 dakika, distile su ile 2x1 dakika, hematoksilin boyası ile 20 saniye, distile su ile 3x1 dakika işlem yapıldı, havada kurutulup aqueous mounting medium 3 damla damlatılıp lamel ile kapatıldı.

Alınan spesmenlerin incelenmesi: Her deneğe ait 2 horndan üçer örnek alınarak hazırlanan parafin bloklardan kesitler alınarak hematoksilin – eosin ile boyama yapıp ışık mikroskobunda incelendi. LİF ve VEGF ile boyanan kesitlerde ışık mikroskobu altında boyanma yerleri ve boyanma şiddetleri belirlendi. Hafif boyanma “+” ile, orta ve şiddetli boyanma “++” olarak belirtildi. Damar sayımı Weidner ve ark. (143) tarafından ortaya konan kriterler dikkate

alınarak yapıldı. Spesmenler, VEGF ile boyanma gösteren en çok damarın bulunduğu alanların saptanması için küçük büyütme (x40 ve x100) ile tarandı. En çok damarın gözlemlendiği x200'lük sahadaki (x20 objektif lens ve x10 oküler lens; 0.7386 mm²) damarların sayımı yapıldı.

2. RİA takılan grup (n = 9): [RİA grubu]

Deneklere eter anestezisi altında hornlardan birine RİA takıldı. RİA takılmasını takiben 20 gün sonra laparotomi yapıp her bir horndan ayrı ayrı parçalar alındı ve boyama yapılarak incelendi.

3. RİA takılan ve PBCD verilen grup (n = 8): [RİA+PBCD grubu]

Deneklere eter anestezisi altında uterin hornlardan birine RİA takıldı. RİA uygulandığı gün deneklere oral olarak 3 mg / kg / gün olacak şekilde PBCD başlandı. PBCD günlük olarak verilmeye devam edildi, laparotomiden bir gün öncesine kadar yani toplam 19 gün ilaç verildi. Takiben 20. gün laparotomi yapıp her bir horndan ayrı ayrı parçalar alındı ve boyama yapılarak incelendi.

4. PBCD verilen grup (n = 10): [PBCD grubu]

Deneklere 3 mg / kg / gün oral yoldan PBCD verilmeye başlandı. 19 gün boyunca medikasyona devam edildi. Takiben 20. gün laparotomi yapıp her bir horndan ayrı ayrı parçalar alındı ve boyama yapılarak incelendi.

İstatistiksel değerlendirmede Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 13.0 kullanıldı. İstatistiklerde aritmetik ortalama \pm standart sapma, Wilcoxon test, Mann Whitney U testi, paired t test, independent t test kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR:

Deney-I bulgular:

Gruplar ve her bir gruptaki uterin horn içinde bulunan embriyo sayıları tablo 4.1’de gösterilmiştir.

RİA grubunda RİA(+) horn ile RİA(-) horn embriyo sayıları karşılaştırıldığında; RİA(+) horndaki embriyo sayısının RİA(-) horndaki embriyo sayısından daha az olduğu saptandı ($1 \pm 0.2 / 4.5 \pm 0.3$; $p < 0.01$). Bu iki horndaki embriyo sayıları kontrol grubu (5.1 ± 0.2) ile karşılaştırıldığında; RİA(+) horndaki embriyo sayısı kontrol grubu embriyo sayısından daha az saptanırken RİA(-) horn ile kontrol grubu embriyo sayıları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($1 \pm 0.2 / 5.1 \pm 0.2$; $p < 0.001$ ve $4.5 \pm 0.3 / 5.1 \pm 0.2$; $p > 0.05$).

Tablo 4.1. Gruplara göre her bir uterin horndaki embriyo sayılarının dağılımı

NO	RİA GRUBU		RİA + PBCD GRUBU		PBCD GRUBU		KONTROL GRUBU	
	RİA (+)	RİA (-)	RİA (+)	RİA (-)				
1	1	4	3	6	4	5	6	5
2	2	6	4	6	6	4	5	6
3	0	7	5	4	7	6	7	6
4	0	5	3	6	4	4	5	6
5	1	4	2	5	4	5	6	4
6	1	3	4	5	6	5	5	4
7	2	5	1	5	5	5	5	4
8	1	4	3	3	4	5	6	4
9	0	4	0	5	4	4	6	4
10	2	3	2	4	6	4	4	5
ORT	$1,0 \pm 0,2$	$4,5 \pm 0,3$	$2,7 \pm 0,4$	$4,9 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,2$		$5,1 \pm 0,2$	

NO: Denek numarası. ORT: Ortalama embriyo sayısı

En alt satırda verilen embriyo ortalamaları, tabloda hornlar arası farkın göze çarpması için verilmiştir. İstatistik yapılırken ortalama değil, non-parametrik değerlendirme yapılmıştır. PBCD ve kontrol gruplarında hornlar arasında yapılan girişim açısından fark olmadığı için her iki horn birlikte değerlendirilmiştir.

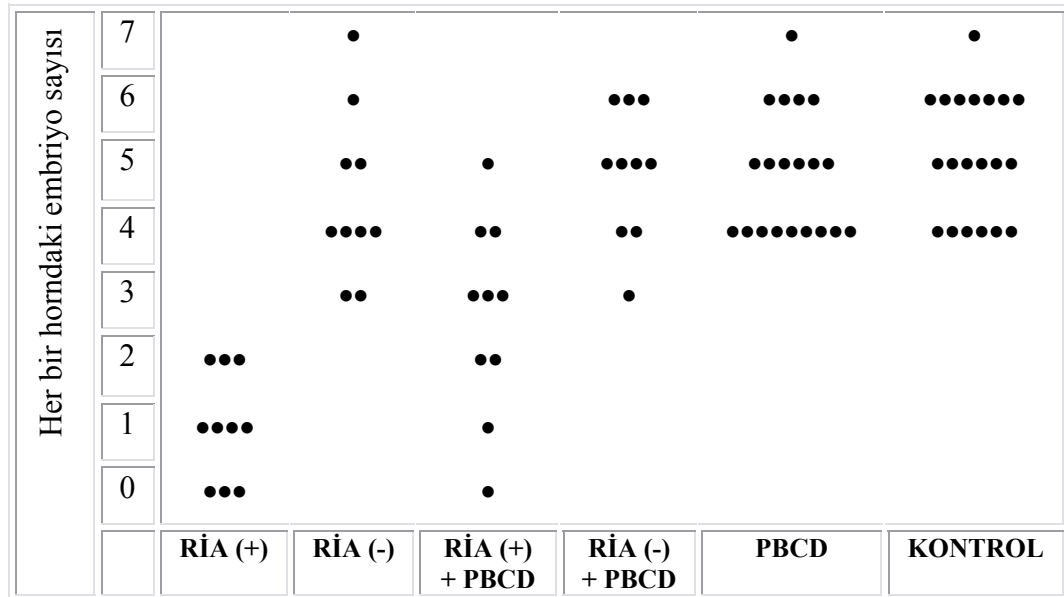
RİA+PBCD grubunda; RİA(+) horn ile RİA(-) horn arasında embriyo sayıları arasında fark saptandı (RİA(+) horndaki embriyo sayısı, RİA(-) horndaki embriyo sayısından daha az saptandı) ($2.7 \pm 0.4 / 4.9 \pm 0.3$; $p < 0.05$). Bu iki horn

embriyo sayıları ile kontrol grubu embriyo sayıları karşılaştırıldığında; RİA(+) horndaki embriyo sayısının kontrol grubu embriyo sayısından daha az olduğu saptandı ($2.7 \pm 0.4 / 5.1 \pm 0.2$; $p < 0.001$). RİA(-) horndaki embriyo sayıları ile kontrol grubu embriyo sayıları benzer bulundu ($4.9 \pm 0.3 / 5.1 \pm 0.2$; $p > 0.05$).

RİA grubunda RİA(+) horndaki embriyo sayısı, RİA+PBCD grubu RİA(+) horn embriyo sayısından daha az saptandı ($1 \pm 0.2 / 2.7 \pm 0.4$; $p < 0,01$). RİA grubunda RİA(-) horndaki embriyo sayısı, RİA+PBCD grubu RİA(-) horn embriyo sayısı ile benzer saptandı ($4.5 \pm 0.3 / 4.9 \pm 0.3$; $p > 0.05$).

Kontrol grubu embriyo sayıları ile PBCD grubu embriyo sayıları birbirlerine yakın saptandı ($5.1 \pm 0.2 / 4.8 \pm 0.2$; $p < 0,05$).

Yukarıda anlatılanları görsel olarak sunan şekil 4.1’de de her bir uterin hornlardaki embriyo sayılarına göre grupların dağılımı görülmektedir. Burada özellikle kontrol grubu ve PBCD grubunda hornlarda embriyo sayısının 4 ve üzerinde olduğu dikkat çekmektedir. Bununla birlikte RİA grubunda RİA(+) horndaki embriyo sayısının en fazla 2 olduğu görülmektedir. Diğer hornlarda ise belli sayılarda yığılma olmakla birlikte bazı deneklerdeki embriyo sayılarının heterojen dağılım yaptıkları dikkati çekmektedir.



Şekil 4.1. Her bir uterin hornlardaki embriyo sayılarına göre grupların dağılımı.

“•” işareti her bir hornu ifade etmektedir. PBCD ve KONTROL grubunda 20 horn bulunmasının nedeni, uterustaki her iki hornun da değerlendirilmeye alınmasından dolayıdır.

Deney-II bulgular:

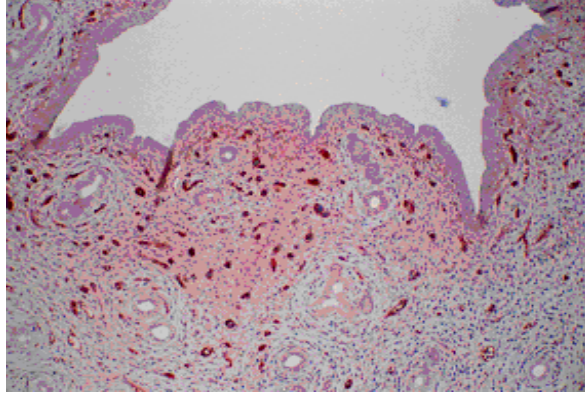
RİA grubu RİA(+) hornda ve RİA(-) hornda luminal epitel (LE), glandüler epitel (GE), stromal hücreler (SH) ve endotelyal hücrelerdeki (EH) LİF ve VEGF ile boyanma özellikleri tablo 4.2’de verilmiştir. Her iki hornda da ortalamalara bakılacak olursa LİF ile LE ve GE zayıf boyanma varken, SH ve EH boyanma olmadı. VEGF ile boyanmada ise LE ve GE’de boyanma olmazken, SH ve EH’de değişik derecelerde boyanma oldu.

Tablo 4.2. RİA grubu hornları endometriumunun LİF ve VEGF ile boyanma özellikleri ve fonksiyonel endometrium damar sayıları.

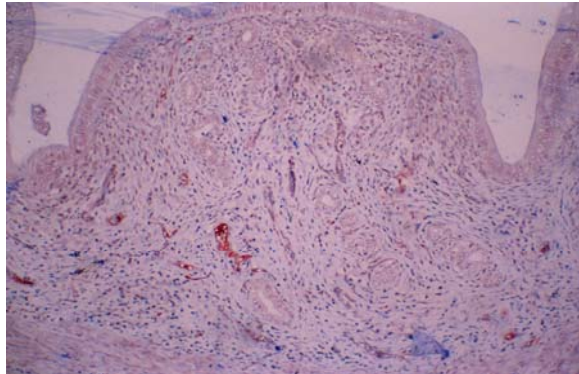
RİA GRUBU RİA(+) HORN	LİF				VEGF				DAMAR
	LE	GE	SH	EH	LE	GE	SH	EH	
1	+	+	-	-	-	-	++	++	69
2	+	++	-	-	-	-	-	++	36
3	+	+	-	-	+	+	+	++	24
4	+	++	-	-	-	-	++	++	44
5	+	+	-	-	-	-	+	++	55
6	+	+	-	-	-	-	+	++	31
7	+	++	-	-	-	-	++	++	56
8	+	+	-	-	-	-	+	++	35
9	+	+	-	-	-	-	+	++	26
ORTALAMA	+	+	-	-	-	-	+	++	41.7±5.1
RİA GRUBU RİA(-) HORN	LE	GE	SH	EH	LE	GE	SH	EH	DAMAR
1	-	-	-	-	-	-	++	++	28
2	-	+	-	-	-	-	++	++	37
3	-	+	-	-	-	-	+	++	13
4	-	+	-	-	-	-	+	++	39
5	+	+	-	-	-	-	-	++	35
6	+	+	-	-	+	+	+	++	20
7	+	++	-	-	-	-	+	++	46
8	+	+	-	-	-	-	+	++	16
9	+	+	-	-	-	-	++	++	22
ORTALAMA	+	+	-	-	-	-	+	++	28.4±3.8

İki horn arasında LİF ve VEGF ile endometriumda LE, GE, SH ve EH'de boyanma açısından istatistiksel düzeyde her hangi bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak, istatistiksel anlamlı düzeyde olmamakla birlikte; RİA(+) hornda LE ve GE'de LİF ile boyanma RİA(-) horna göre daha fazla olmuştur. Damar sayıları karşılaştırıldığında RİA(+) horndaki damar sayısı RİA(-) horn damar sayısından anlamlı düzeyde fazla bulundu ($41.7\pm 5.1 / 28.4\pm 3.8$; $p<0.05$).

Şekil 4.2'de RİA(+) hornda VEGF ile endotel hücre boyanması ile görülen fonksiyonel endometriumda yoğun damar yapıları dikkati çekmektedir. Bununla birlikte RİA(-) hornda şekil 4.3'te de görüldüğü gibi damar sayısının daha az olduğu dikkati çekmektedir.



Şekil 4.2. RİA grubu RİA(+) hornda fonksiyonel endometriumda VEGF ile görülen damar yoğunluğu (x100)



Şekil 4.3. RİA grubu RİA(-) hornda fonksiyonel endometriumda VEGF ile görülen damar yoğunluğu (x100)

Tablo 4.3'te de görüldüğü gibi RİA+PBCD grubu hornlarında endometriyumun LİF ve VEGF ile boyanma özellikleri birbirlerine benzemektedir. Bu iki horn boyanma özellikleri açısından karşılaştırıldığında aralarında herhangi bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Aynı şekilde damar sayıları arasında da fark saptanmadı ($25.1\pm 2.6 / 30.2\pm 3.8$; $p>0.05$).

Tablo 4.3. RİA+PBCD grubu hornları endometriyumunun LİF ve VEGF ile boyanma özellikleri ve fonksiyonel endometriyum damar sayıları.

RİA+PBCD GRUBU RİA(+) HORN	LİF				VEGF				DAMAR
	LE	GE	SH	EH	LE	GE	SH	EH	
1	-	+	-	-	-	-	+	+	16
2	-	+	-	-	-	-	+	+	25
3	-	-	-	-	-	-	++	++	21
4	-	+	-	-	-	-	+	++	31
5	-	+	-	-	-	-	+	++	36
6	+	++	-	-	+	+	+	+	26
7	+	++	-	-	+	-	-	+	19
8	-	+	-	-	-	-	++	++	27
ORTALAMA	-	+	-	-	-	-	+	++	25.1±2.6
RİA+PBCD GRUBU RİA(-) HORN	LE	GE	SH	EH	LE	GE	SH	EH	DAMAR
1	+	+	-	-	-	-	++	++	34
2	+	+	-	-	-	-	-	++	16
3	-	-	-	-	-	-	+	++	30
4	+	+	-	-	-	-	+	++	44
5	-	-	-	-	-	-	+	++	23
6	-	+	-	-	-	-	+	++	22
7	+	+	-	-	-	-	++	++	38
8	-	+	-	-	++	-	++	++	35
ORTALAMA	+	+	-	-	-	-	+	++	30.2±3.8

PBCD grubu hornlarının boyanma özellikleri ve damar sayıları tablo 4.4'te verilmiştir. Gerek LİF ve gerekse VEGF ile boyanma özellikleri tablo 4.2 verilen RİA grubu ve tablo 4.3'de verilmiş olan RİA+PBCD grubu hornları ile

karşılaştırıldığında PBCD grubunun stromal hücrelerinin VEGF ile boyanmasının daha zayıf olduğu görüldü, ancak bu istatistiki olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0.05$). Diğer boyanma özellikleri açısından gruplarla arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Damar sayıları açısından karşılaştırıldığında ise RİA grubu RİA(+) horn damar sayısı PBCD damar sayısından daha fazla bulundu ($p<0.05$). Ancak diğer hornlar ile PBCD arasında damar sayısı farkı bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.4. PBCD grubu hornları endometriumunun LİF ve VEGF ile boyanma özellikleri ve fonksiyonel endometrium damar sayıları.

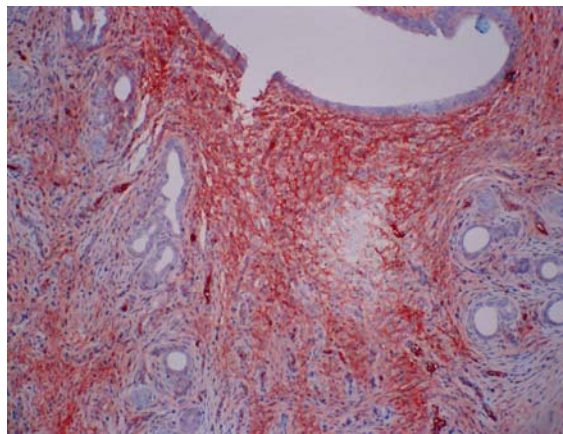
PBCD GRUBU	LİF				VEGF				DAMAR
	LE	GE	SH	EH	LE	GE	SH	EH	
1	+	+	-	-	-	-	-	++	33
2	+	-	-	-	-	-	-	++	31
3	+	+	-	-	-	-	-	++	38
4	-	+	-	-	-	-	-	+	15
5	-	+	-	-	++	-	+	++	38
6	+	++	-	-	-	-	+	++	23
7	-	+	-	-	-	-	+	+	22
8	-	+	-	-	-	-	+	++	34
9	+	+	-	-	-	-	-	++	30
10	-	-	-	-	-	-	+	++	23
ORTALAMA	+	+	-	-	-	-	+	++	28.7±2.4

Kontrol grubu horn boyanma özellikleri tablo 4.5'te verilmiştir. Kontrol grubu boyanma özellikleri diğer gruplarla karşılaştırıldığında RİA grubu ve RİA+PBCD grubu ile aralarında fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak PBCD grubunda VEGF ile stromal hücrelerin boyanması kontrol grubundan daha zayıf düzeyde bulundu ($p<0.05$). Damar sayıları açısından PBCD grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmadı ($28.7±2.4 / 25.8±3.9$; $p>0.05$). Kontrol grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında ise; RİA grubu RİA(+) hornunda damar sayısı kontrol grubu damar sayısından daha fazla saptandı ($41.7±5.1 / 25.8±3.9$; $p<0.05$).

Tablo 4.5. Kontrol grubu hornları endometriyumunun LİF ve VEGF ile boyanma özellikleri ve fonksiyonel endometrium damar sayıları.

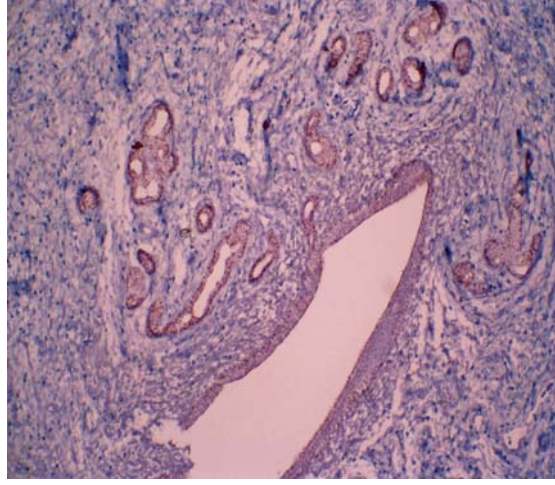
KONTROL GRUBU	LİF				VEGF				DAMAR
	LE	GE	SH	EH	LE	GE	SH	EH	
1	++	++	-	-	-	-	++	++	35
2	+	++	-	-	-	-	++	++	23
3	+	++	-	-	-	-	++	++	37
4	-	-	-	-	+	-	++	++	32
5	+	+	-	-	-	-	+	++	19
6	+	-	-	-	-	-	+	++	17
7	-	-	-	-	-	-	+	++	14
8	-	-	-	-	++	-	++	++	12
9	+	-	-	-	-	-	++	++	18
ORTALAMA	+	+	-	-	-	-	++	++	25.8±3.9

Tüm gruplar LİF ve VEGF ile boyanma açısından karşılaştırıldığında yalnızca PBCD grubu ile kontrol grubu arasında VEGF ile stromal hücre boyanması farklı saptandı. PBCD grubunda stromal hücrelerde VEGF ile boyanma kontrol grubundan belirgin olarak daha zayıf bulundu ($p<0.05$). Şekil 4.4'te de görüldüğü gibi kontrol grubunda VEGF ile stromal hücrelerde boyanma belirgin olup damar sayısının daha az olduğu dikkati çekmektedir.



Şekil 4.4. Kontrol grubu hornda VEGF ile stromal hücrelerde belirgin boyanma ve düşük damar yoğunluğu (x100)

LİF ile boyanma açısından gruplar ve hornlar arasında boyanma özelliklerinde fark saptanmadı ($p>0.05$). Şekil 4.5'te LİF ile GE ve LE'de boyanma gözlenirken SH ve EH'de boyanma görülmemektedir ve bu boyanma özelliği tüm gruplarda benzerdir. Damar sayıları açısından tüm gruplar karşılaştırıldığında RİA grubu RİA(+) horndaki damar sayısı diğer tüm gruplardaki damar sayısından daha fazla saptandı ($p<0.05$). Diğer grup ve hornlar arasında damar sayısı açısından fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 4.5. Endometrial glandüler epitelde ve luminal epitelde LİF pozitifliği (x100)

5. TARTIŞMA:

RİA'ların en önemli etki mekanizmalarından biri uterin kavite içerisinde hücrel ve humoral komponentlerin de bulunduğu lokal inflamatuvar reaksiyon meydana getirmesidir. Farklı canlı türlerinin üreme fonksiyonları basamakları çok farklılık göstermesine rağmen, RİA'lar tüm canlı türlerinde uterin kavite içerisinde yaptıkları yabancı cisim reaksiyonu ile etki etmektedirler.

RİA'ların kontraseptif etkinliğinde kümes hayvanı, kemirgen, çiftlik hayvanları ve maymun gibi bir çok türde, türe özgü farklı etki mekanizmaları olup olmadığı açısından araştırılmıştır (144,145). El Sahwi ve Moyer (146) bu dönem içerisinde yapılan tüm hayvan çalışmaları ile ilgili derlemelerinde RİA'ların kontraseptif etkinliğinde ana mekanizmanın inflamasyon ve inflamatuvar hücreler olduğunu bildirmişlerdir. Ana etki mekanizmasının inflamasyon olmakla birlikte bu etkinin farklı türlerde, uterus içerisinde sınırlı mı olduğu, yoksa uterus çevresi diğer genital organlar düzeyinde de etkili olup olmayacağı araştırılmıştır. RİA'nın neden olduğu yabancı cisim reaksiyonu kemirgenlerde yalnızca uterus içerisinde sınırlı iken çiftlik hayvanlarında uterus dışı organlar üzerine de etkili olduğu bildirilmiştir (147).

Tüm bu tartışmalar çift uterin horn bulunan türlerde ve özellikle de bununla bağlantılı uterin anomalisi olan insanlarda tek bir hornda RİA'nın bulunmasının diğer hornda da etki edip edemeyeceğini akla getirmektedir. Doyle ve Margolis (148) ratlar ile yaptıkları çalışmalarında, RİA'nın yerleştirildiği uterin hornda etkisinin birkaç saat içerisinde başladığını ve çıkarıldıktan hemen sonra etkisinin sona erdiğini; bununla birlikte uterus dışındaki üreme sürecinde değişiklik olmadığını belirtmişlerdir. Mülleryen anomalisi (uterin didelfis, uterin septum, uterus bikornus) olan kadınlarda RİA'nın diğer kaviteye etki edip etmeyeceğine dair yapılmış çalışma olmamakla birlikte literatürde bu konu ile ilgili olgu sunumları mevcuttur (149-151). Furst ve ark. (149) uterin bikornusu olan bir olguda uterin anomalisi olduğu bilinmeden RİA yerleştirilmesi sonrası, RİA olmayan kornuda gebelik geliştiğini bildirmişlerdir. Dikensoy ve ark. (150) uterin septumu olan ve RİA yerleştirilirken uterin anomalisi olduğu bilinmeyen iki olguda kavitelere RİA olmayanda gebelik oluştuğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte Espey ve ark. (151) daha önceden uterin didelfis olduğu bilinen bir olguda

her iki horna da RIA yerleştirmişler ve 9 ay bu şekilde takip ettikleri olguda gebelik gelişmediğini ve hasta memnuniyetinin yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, deney-I'de RIA grubunda RIA(+) hornda görülen embriyo sayısının aynı hayvandaki RIA (-) horndaki embriyo sayısından daha az olduğu saptadık. RIA (+) horndaki embriyo sayısı ortalaması 1 ± 0.2 iken RIA (-) hornda 4.5 ± 0.3 idi ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$). RIA (-) horndaki embriyo sayısı kontrol grubu embriyo sayısı (5.1 ± 0.2) ile benzerlik göstermekteydi ($p > 0.05$). Sonuç olarak, RIA yalnızca bulunduğu uterin hornda kontraseptif etkinliğini göstermekte, diğer hornda kontraseptif etkinliği bulunmamaktadır. Yukarıda bahsi geçen olgu sunumları ve çalışmamız bulguları birleştirildiğinde, uterin anomalisi olan kadınlarda kontraseptif yöntem olarak RIA kullanılacak ise her iki horna da RIA yerleştirilmesi gerekliliğı sonucuna varılmıştır.

RIA'lar tarafından stimüle edilen steril inflamatuvar reaksiyon uterin kavitede lökosit sayısının artışına neden olarak kontraseptif etkinlikte rol oynarlar. Antiinflamatuvar ajanlar, sitokinleri ve dolayısı ile ortamdaki inflamatuvar hücreleri azaltarak inflamatuvar süreci baskırlarlar. Bu iki bilginin bir araya gelmesi antiinflamatuvar ajanlarla RIA'ların kontraseptif etkinliğinin azalabileceğini düşündürmüştür. Bu konu ile ilgili, Tang ve ark. (152) RIA uyguladıkları ratlarda naproksen vererek endometrial PGF_2 ve RIA'nın kontraseptif etkinliğini araştırmıştır. Naproksen RIA olan hornda PGF_2 düzeylerini belirgin bir şekilde azaltmasına rağmen embriyo sayısı üzerine etkili olmamıştır. Diğer taraftan kanser tedavisinde kullanılan ve potent kemik iliğı supresörü olan klorambusil ile yapılan RIA çalışmasında, klorambusilin RIA olan hornda lökosit sayısında belirgin azalma yaptığı ancak kontraseptif etkinlikte kısmen etkili olduğu gözlenmiştir. Çünkü RIA olmayan hornda da embriyo sayısının belirgin azaldığının saptanması klorambusilin tek başına da antifertilite etkisi olabileceğini düşündürmüştür (153). Srivastava ve ark. (154) RIA'ların ratlarda endometrial epitelde dejeneratif değişiklikler meydana getirdiğini ve bu değişikliklerin NSAİİ olan indometazin ile daha belirgin olmak üzere naproksen ve ibuprofen ile geri döndüğü ve rejenerasyonun başladığını göstermişlerdir. Barthwal ve Srivastava (155) buna benzer çalışmayı maymunlarda yapmışlardır. Yalnızca indometazinin

inflamasyonu belirgin olarak azalttığını göstermişlerdir. Çalışmamızda, deney-1'de PBCD+RİA grubundaki RİA (+) horndaki embriyo sayısı, RİA grubunda RİA (+) horndaki embriyo sayısından daha fazla saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($2.7 \pm 0.4 / 1 \pm 0.2$; $p < 0,01$). Yani PBCD, RİA olan horndaki embriyo sayısını artırmıştır. Burada, güçlü antiinflamatuvar etkinliği olan PBCD, RİA olan hornda inflamasyonu azaltarak RİA'nın etkinliğini azalttığını düşündük. Lökosit ve makrofaj fonksiyonları üzerine inhibitör etkisi de olan pentoksifilin ile yapılan rat çalışmasında, RİA'nın etkinliğinin pentoksifilin verilmesi ile önlendiği bulunmuştur (156). Sonuç olarak geniş endikasyonla kullanımını yaygın olan PBCD'nin, geri dönüşümlü en sık kullanılan kontraseptif yöntem olan RİA ile birlikte kullanılabilme ihtimali yüksektir ve bu nedenle RİA kullanıcılarında antiinflamatuvar tedavi verirken kontraseptif etkinliğin azalabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

RİA'lar başlıca yabancı cisim reaksiyonu yaparak lökosit infiltrasyonu ve inflamatuvar reaksiyona neden olur. Endometrial hücrelerde metabolik değişiklikler ile enzimatik aktivitede değişiklikler oluşturur (157). Çalışmamızda, RİA grubu RİA(+) hornda PBCD+RİA grubu RİA(+) horndan daha az embriyo sayısının olması yukarıda da tartışıldığı gibi, PBCD'nin RİA'nın inflamatuvar etkisini inhibe etmesiyle olduğu yorumuna varılmıştı. Bununla birlikte PBCD grubu RİA(+) horndaki embriyo sayısı RİA(-) horn embriyo sayısından daha az saptandı ($2.7 \pm 0.4 / 4.9 \pm 0.3$; $p < 0.05$). Çalışmamız verilerine göre PBCD RİA'nın kontraseptif etkinliğini azaltmasına rağmen tamamen ortadan kaldırmamaktadır. Eğer PBCD RİA'nın kontraseptif etkinliğini tamamen ortadan kaldırırsa idi, bu bahsi geçen son iki horndaki embriyo sayıları arasında fark olmaması beklenirdi. Bu bulgu RİA'ların inflamatuvar reaksiyon dışı başka mekanizmalarla da etkili olduğunu düşündürmektedir. Roy Chaudhury (158) RİA'ların uterin kavitede enzimatik değişiklik yapıp yapmadığını ratlarda araştırmıştır. Burada alkalin fosfataz, asit fosfataz ve beta glukuronidaz seviyelerini incelemiş ve RİA'ların alkalin fosfataz düzeylerini kontrol grubuna göre belirgin artırdığını saptamıştır. Başka bir çalışmada endometrium alkalin fosfataz seviyelerinin var olan RİA'nın çıkarıldıktan sonra belirgin düştüğü ve bu düşüşün implantasyonu kolaylaştırdığı belirtilmiştir (159). Ramey ve ark. (156)

antiinflamatuvar özelliği olan pentoksifilin ile yaptığı rat çalışmasında, pentoksifilin ilavesi ile RİA olan hornda embriyo sayısının arttığını ancak RİA olmayan horndaki embriyo sayısından daha az olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak; PBCD, RİA'ların inflamatuvar özelliklerini engelleyerek kontraseptif etkilerini azaltmakta, ancak tümnden bu etkilerini ortadan kaldıramamaktadır. Bunun nedeni ise RİA'ların başka mekanizmalarla da kontraseptif etkilerinin olduğunu düşündürmüştür. RİA'ların kontraseptif etkinliği ile ilgili yukarıdaki literatür göz önüne alındığında enzimatik faktörlerin de rolü olabileceği düşünölmüştür.

Yapılan çalışmalarda prostoglandinlerin blastokist implantasyonunda, endometrial vasküler permeabilitede ve desidualizasyon sürecinde önemli rol oynadıkları belirlenmiştir (160,161). Bunun yanı sıra NSAİİ'lar luteal fazda değişiklik yapmaksızın ovulasyonu inhibisyonuna da neden olabilirler (162). Prostoglandinler normal ovulatuar süreçte gerekli ajanlardır ve NSAİİ'lar prostoglandin sentezini inhibe ederek ovulasyonu engellemekte ve dolayısı ile fertilizasyonda azalmaya neden olmaktadırlar (163). İnsanlarda bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar olmamakla birlikte yapılan olgu sunumlarında uzun dönem NSAİİ kullanan kadınlarda infertiliteye rastlanabileceği ve bu olgularda NSAİİ bırakılmasını takiben gebelik geliştiği bildirilmiştir (164-166). Sookvanichsilp ve Pulburt (167) ratlar üzerinde indometazin ve celecoxib ile implantasyon oranlarını araştırdığı çalışmasında, her iki NSAİİ için doz artırıldığıça gebelik oranlarının azaldığını bildirmişlerdir. Yani yüksek doz NSAİİ kullanımı ile prostoglandin sentezinin aşırı azalması fertilitiyi olumsuz yönde etkilemiştir. Çalışmamızda, PBCD 3 mg / kg / gün kullanılmıştır. Deneklerimize belli siklus dönemlerini yakalamak için günlük vajinal simir yapılmış ve burada siklik faz değişimleri gözlenmiştir. PBCD kullanımı ile ovulatuar bir disfonksiyon görölmemiştir. Eğer ovulatuar disfonksiyon olsa idi, günlük vajinal simir taramalarında siklus değişimleri görölmezdi. Bununla birlikte, deney-I'de PBCD grubu ile kontrol grubu embriyo sayıları arasında fark saptanmadı ($5.1 \pm 0.2 / 4.8 \pm 0.2$; $p > 0,05$). Bu bulgu ise fertilizasyon sürecinde hiçbir basamakta disfonksiyon olmadığı anlamına gelmektedir. Sonuç itibariyle ratlarda 3 mg / kg / gün verilen PBCD'nin fertilizasyon üzerine olumsuz etkisi olmamaktadır. Ancak burada unutulmaması

gereken yukarıda bahsi geçen insanlardaki olgu sunumlarında NSAİİ'lar uzun dönem kullanıldığıdır. Dolayısıyla, PBCD'nin kısa dönem kulamı için fertilizasyon üzerine olumsuz etki yapmayacağı söylenebilir ancak uzun dönem etkileri için bu yönde dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç olabilir.

LİF, inflamatuvar süreçte rol oynar ve aynı zamanda implantasyon için de gerekli bir markerdir. Bununla birlikte RİA inflamasyona neden olur ve aynı zamanda implantasyonu engelleyen bir araçtır. Bu bağlantıdan yola çıkarak RİA'nın etkinliğinde endometrial düzeyde LİF'in etkili olup olmadığını araştırmak için yapılan kaynak taramasında, çalışmamızın planlanma ve yürütülmesi döneminde bu konu ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak çalışmamız tamamlandıktan sonra konu ile ilgili bir yayın saptanmıştır. Horjadadas JA ve ark. (168)'nin yaptıkları çalışmada, beş gönüllü kadın üzerinde RİA takılma öncesi, RİA varken ve RİA çıkarıldıktan sonra endometriumda 147 adet gen ekspresyonununun değişim olup olmadığını araştırmışlardır. RİA varken ve RİA çıkarıldıktan 2 ay sonrasındaki LİF ekspresyonunun RİA takılmadan önceki döneme göre belirgin olarak daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yani LİF ekspresyonu RİA takılması ile azalmıştır. Bizim çalışmamızda ise RİA grubunda RİA(+) hornda LİF ekspresyonu (lüminal epitelde LİF ile boyanma) RİA(-) horna göre daha fazla bulunmuştur, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Bizim çalışmamızda RİA varlığının endometriumda LİF ekspresyonu üzerine belirgin etkisinin olmadığı saptanmıştır. Sonuç olarak, şimdiye kadar bizim çalışmamızla birlikte yapılmış bu konu ile ilgili toplam iki çalışma olması ve sonuçların birbirleri ile uyumsuz olması yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

LİF, inflamatuvar stimülasyonda dokunun gösterdiği cevabın bir parçası olarak yapımı artan bir sitokindir (169). İnflamatuvar süreç boyunca, lokal olarak dokuda yapımı artmakta ve aynı zamanda diğer inflamatuvar sitokinler olan IL-1 ve IL-6'nın ekspresyonuna neden olmaktadır (170). Antiinflamatuvar ilaçların LİF ekspresyonu üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, sodyum salisilatın fare monosit-makrofaj hücre serilerinde LİF ekspresyonunu azalttığı saptanmıştır (171). Ancak bu çalışmada sodyum salisilat çok yüksek düzeylerde kullanılmıştır. İn vitro olarak dizayn edilen bu çalışmadaki sodyum salisilat konsantrasyonu in

vivo ortamda kullanılmayacak kadar yüksek farmakolojik düzeylerdeydi. Çalışmamızda, endometriumda LİF ekspresyonu PBCD ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında fark saptanmadı ($p>0.05$). Yani PBCD'nin 3 mg / kg / gün dozunda LİF ekspresyonunda değişiklik yapmadığı saptanmıştır. Ayrıca PBCD grubu RİA(+) horn ile RİA(-) horn arasında LİF ekspresyonu arasında da fark olmaması hem RİA'nın hem de PBCD'nin endometrial düzeyde LİF ekspresyonu üzerine etkili olmadığını düşündürmektedir. Gerek RİA - LİF, gerekse LİF - PBCD ile ilgili araştırmaların yetersiz olması bu konularda yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

RİA kullanıcılarında sıklıkla gözlenen bir problem menometroraji olmaktadır. Gerek hayvan gerekse insan çalışmalarında endometrial prostoglandin artışının bunu neden olduğu gösterilmiştir (172-175). Özellikle hayvanlarda yapılan çalışmalarda, bir horna koyulmuş olan ipek veya benzeri intrauterin aracın o hornunda prostoglandin düzeylerini artırdığı ve bunun sonucunda aynı hornunda venöz sıvı drenajında artış olduğu gösterilmiştir (172,173). Ancak bununla birlikte, başka mediatörlere bağlı olarak da uterin kanamalarda artış olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda özellikle VEGF üzerinde Xin ve ark. (176) bakırlı RİA takılma öncesi ve sonrası endometriumda VEGF ekspresyonu ve damar yoğunluğunu araştırmışlardır. Bu çalışmalarında RİA uygulamasından sonra endometriumda VEGF ekspresyonu, VEGF reseptör sayısı, VEGF mRNA'sı ve endometrial damar yoğunluğunda artış olduğunu ve VEGF ekspresyonu ile damar yoğunluğu arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Möller ve ark. (177) LNG-RİA ile yaptıkları çalışmada, LNG-RİA kullanırken anormal kanaması olan olgularla, kanaması normal olan olgular karşılaştırılmıştır. Anormal uterin kanaması olanlarda endometrial endotelial VEGF ve VEGF reseptör düzeylerinde belirgin artış olduğu ve bu artış nedeni ile fragil ve irregüler damarların oluştuğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise, RİA grubunda RİA(+) horn ile RİA(-) horn arasında VEGF ile boyanma açısından bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Ancak damar sayısının RİA(+) hornunda RİA(-) horna göre daha yoğun olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Tüm olgular arasında, RİA grubu RİA(+) hornadaki damar sayısı diğer tüm grup ve hornlardaki damar sayısından fazla bulunmuştur ($p<0.05$). Bizim sonuçlarımızın bahsi geçen diğer

çalışmalardan VEGF ekspresyonu açısından farklı bulunmasının nedenlerinin; a) bizim çalışmamızda inert RİA (ipek) kullanılması, diğer çalışmalarda bakırlı ve levonorgestrelli RİA kullanılması, b) RİA kullanım süresinin farklı olması (bizim çalışmamızda 20 gün diğer çalışmalarda en az 3 ay) olabileceği düşünülmüştür. Bunun yanı sıra bizim çalışmamızda rat, diğer çalışmalarda insan kullanılmıştır. Çalışmamızda VEGF ekspresyonu artmadan damar sayısının artması ilginç bir bulgudur. Ancak angiogeneizde VEGF yanında angiopoetin-1-2, fibroblast büyüme faktörü-1-2-4, TNF- α , ve matriks metalloproteinaz gibi bir çok faktör de rol oynamaktadır (178). Bundan dolayı çalışmamızda damar sayısının artışında adı geçen ve özellikle inflamatuvar süreçte de rol oynayan bu faktörlerin etkili olduğu düşünülmüştür.

NSAİİ'lar ağır menstrüel kanaması olan olgularda kanamanın azaltılmasında kullanılan ve oldukça etkili olan medikasyonlardır (179). Özellikle RİA kullanımına bağlı gelişen aşırı kanamanın nedeni artmış prostoglandin düzeylerine bağlanmakta ve NSAİİ'larla prostoglandin seviyesi düşürülerek kanamanın azaltıldığı bilinmektedir (180). Çalışmamızda, PBCD grubu ile kontrol grubu VEGF boyanması karşılaştırıldığında PBCD grubunda stromal hücrelerde boyanmanın belirgin olarak daha az olduğu ($p < 0.05$) ancak damar sayısı açısından bu iki grup arasında fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Yani PBCD; VEGF ekspresyonunu azalttığı halde damar sayısını azaltmamıştır. Bunun olası nedeni ise daha önceden de belirtildiği gibi angiogeneizde VEGF dışı faktörlerin de etkili olabileceğidir.

Yukarıda bahsi geçen Xin ve ark. (176) çalışmasında indometazin salan bakırlı RİA takılma öncesi ve sonrası endometriumda VEGF ekspresyonu, VEGF reseptörü, VEGF mRNA'sı ve damar yoğunluğu açısından fark bulunmamıştır. Yalnız bakırlı RİA uygulandığında ise tüm bu parametrelerin RİA takıldıktan sonra arttığı belirtilmiştir. Yani indometazin RİA'nın VEGF ve damar sayısı üzerine artırıcı etkisini ortadan kaldırmıştır. Çalışmamızda ise, RİA+PBCD grubunda RİA(+) horn ile RİA(-) horn arasında hem VEGF ile boyanma hem de damar sayısı açısından fark saptanmamıştır. RİA grubunda RİA(+) horn ile RİA(-) horn arasında VEGF ekspresyonu arasında fark olmadığını göz önünde bulundurduğumuzda PBCD'nin RİA nedeni ile artmış VEGF dışı, özellikle

inflatuar süreçte de etkili olan anjiogenetik faktörlerin artışını inhibe ederek damar sayısının artışını engellediği düşünülmüştür.

Sonuç itibariyle, RİA'lar kontraseptif etkinliklerinde LİF veya VEGF katkısı olmamaktadır. Ancak RİA'ların VEGF dışı anjiogenetik faktörlerle endometriumda damar sayısını artırdığı düşünülmüştür. PBCD ise RİA varlığında RİA'nın damar sayısını artırıcı etkisini inhibe etmektedir. Ayrıca PBCD normal dokuda damar sayısına etki etmeksizin endometrial stromal hücrelerde VEGF ekspresyonunu azaltmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. RİA'lar yalnızca mevcut oldukları hornda kontraseptif etki gösterirler.
2. Rahimiçi araçların kontraseptif etkileri non-steriodal antiinflamatuvar ilaç olan piroksikam beta siklodekstrin ile azalmaktadır.
3. Her ne kadar PBCD, RİA'nın kontraseptif etkinliğini azaltsa da tamamen ortadan kaldırmaz.
4. RİA, steril inflamasyon dışı başka mekanizmalarla da kontraseptif etkisi göstermektedir.
5. PBCD'nin fertilitte üzerine olumsuz etkisi olmamaktadır. PBCD ovulasyonu, menstrüel siklusu ve implantasyonu engellememektedir.
6. RİA, LİF ekspresyonunda değişiklik yapmamaktadır. Dolayısıyla RİA'nın etki mekanizmasında LİF'in rolü yoktur.
7. RİA, VEGF ekspresyonunda değişiklik yapmamaktadır. Dolayısıyla RİA'nın etki mekanizmasında VEGF'nin rolü yoktur.
8. RİA, fonksiyonel endometriyumda damar yoğunluğunu artırmaktadır. Ancak bu etkisi VEGF dışı faktörlerle olmaktadır.
9. PBCD'nin LİF ekspresyonu üzerine etkisi olmamaktadır.
10. PBCD, VEGF ekspresyonunu azaltmaktadır.
11. PBCD, fonksiyonel endometriyum damar yoğunluğuna etkisi olmamaktadır.
12. Çift uterin kavitesi olan uterin anomalili kadınlarda kontraseptif etkinlik için her iki kaviteye de rahimiçi araç konulması gerekir.
13. RİA ile korunan kadınların uzun süreli NSAİi gereksinimleri olması durumunda gebelik konusunda uyarılmaları gerekir.

KAYNAKLAR

1. Akın, A. Aile Planlaması. İç:Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstünay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS, editörler. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara:Güneş Kitabevi; 1996.s.136-167.
2. Özvarış, ŞB. Rahim İçi Araçlar (RIA'lar). İç:Akın Dervişoğlu A,editör. Kontraseptif Yöntemler: Uluslararası Basım. Ankara:Demircioğlu Matbaacılık;1990.s.340-365.
3. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması – 2003. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü;2004.
4. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Piroxicam: a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy. Drugs. 1984;28:292-323.
5. Lee CR, Balfour JA. Piroxicam- β -Cyclodextrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in rheumatic diseases and pain states. Drugs. 1994;48:907-929.
6. Litch P, Russu V, Lehmeier S, Wissentheit T, Wildt L. Cycle dependency of intrauterine vascular endothelial growth factor levels is correlated with desidualization and corpus luteum function. Fertil Steril. 2003;80:1228-1233.
7. Malamitsi-Puchner A, Saradakou A, Tziotis J, Tzonou A, Landgren BM. Circulating angiogenic factors during periovulation and the luteal phase of normal menstrual cycles. Fertil Steril. 2004;81:1322-1327.
8. Akın, A. Üremeye ilişkin haklar ve üreme sağlığı. Dünya Nüfus ve Kalkınma Konferansı Raporu. Ankara:TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü;1994.s.15-19.
9. Yücesoy İ, Çalışkan E. Kontrasepsiyon ve aile planlaması. İç:Çiçek N, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A, editörler. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.İstanbul:Güneş Kitabevi;2004.s.561-575.

10. Akın A, Sevensan F. Türkiye’de kadın sağlığının düzeyi ve aile planlaması uygulamalarının durumu. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2(13):1-14.
11. Özvarış ŞB. Üreme sağlığı ve aile planlaması. *Aile Planlamasında Temel Bilgiler*. İstanbul:İnsan Kaynaklarını Geliştirme Vakfı;1997.s.1-4.
12. Özvarış ŞB. Doğurganlığın düzenlenmesi. *Aile Planlamasında Temel Bilgiler*. İstanbul:İnsan Kaynaklarını Geliştirme Vakfı;1997.s.5-15.
13. Dervişoğlu, A. Kondom. Dervişoğlu A, editör. *Kontraseptif Yöntemler: Uluslararası Basım*.Ankara:Demircioğlu Matbaacılık;1990.s.366-378.
14. Speroff L, Darney P. *A clinical guide to for contraception*. 3rd ed. Philadelphia: lipincott Williams&Wilkins;2001.
15. Erk, A. Rahimiçi araç..İç: Erk A,editör. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*.İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri;1996.s.777-793.
16. Stanwood NL, Garret JM, Kantrad TR. Obstetrician-gynecologists and intrauterine device: A survey of attitudes and practice. *Obstet Gynecol* 2002;99:275.
17. Treiman C, Liskin L. IUD’s – A new look. *Population Reports*. 1989; Series B(5):19.
18. Maudlin W, Segal S. IUD use throughout the world: Past, present, and future. Bardin CWB, Mishell Jr (ed). *Proceeding of a New Look at IUDs – Advacing contraceptive choice: Fourth conference on IUDs*, Boston. 1992:1-10.
19. Farley TTM, Meirik O, Rowe PJ. Safety and efficacy of existing methods of fertility regulation. *WHO Annual Technical Report*, 1999: 181-193.
20. Welstoff CF, Jones EF. Contraception and sterilization in the United States, 1965-1975. *Fam Plan Perspect* 1997;9:153-157.

21. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması – 1993. Ankara:Sağlık Bakanlığı AÇSAP Genel Müdürlüğü, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü;1994.
22. WHO Scientific Group. Mechanisms of action, safety and efficacy of intrauterine devices. Geneva: World Health Organization. 1987.
23. Malkani P, Sujan S. Sperm migration in the female reproductive tract in the presence of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1964;88:963-964.
24. Jonsson B, Landgren B, Eneroth P. Effect of various IUDs on the composition of cervical mucus. *Contraception.* 1991;43:447-458.
25. Niakari MA, Moghissi KS, Borin K. The effect of synthetic progestogen, ethynorgestrienone on hypothalamic-pituitary-ovarian function, cervical mucus, vaginal cytology and endometrial morphology. *Fertil Steril.* 1981;35:284-288.
26. Hagenfeld K. Intrauterine contraception with the cooper-T device: effect on trace elements in the endometrium, cervical mucus and plasma. *Contraception.* 1972;6:37-54.
27. Mishell DR. Intrauterine devices: mechanisms of action, safety, and efficacy. *Contraception.* 1998;58:45-53.
28. Zeilske F, Koch UJ, Badura R, Ladeburg H. Studies cooper release from cooper-T devices (T-Cu) and its influence on sperm migration in vitro. *Contraception.* 1974;10:651-666.
29. Diaz S, Ortiz ME, Croxatto HB. Studies on the duration of ovum transport by the human oviduct, III: time interval between the luteinizing hormone peak and recovery of ova by transcervical flushing of uterus in normal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:116-121.
30. Alvarez F, Guiloff E, Branche V, Hess R, Fernandez E, Salvatierre AM. New insights on the mode of action of intrauterine contraceptive devices in women. *Fertil Steril.* 1988;49:768-773.

31. Stanford JB, Mikolajczyk RT. Mechanism of action of intrauterine devices: Update and estimate of postfertilization effects. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187(6):1699-1708.
32. Johannisson E. Mechanism of action of intrauterine devices: Biochemical changes. *Contraception.* 1987;36(1):11-22.
33. Chaudhury MR. Effect of insertion or removal of a polyethylen intrauterine device (IUD) on endometrial enzymes in the rat. *Indian J Med Res.* 1987;86:614-620.
34. Sheppard BL. Endometrial morphological changes in IUD users: a review. *Contraception.* 1987;36:1-10.
35. Archer FD, DeSoto KR, Baker JM. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α concentration in the intrauterine cavity of postmenopausal women using an intrauterine delivery system releasing progesterone: a possible mechanism of action of intrauterine device. *Contraception.* 1999;59:175-179.
36. Critchley HOD, Wang H, Kelly WR, Gebbie AE, Glasier AF. Progesterin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Human Reprod.* 1998;13(5):1210-1271.
37. Ammala M, Nyman T, Strengell L, Rutanen EM. Effect of intrauterine contraceptive devices on cytokine messenger ribonucleic acid expression in the human endometrium. *Fertil Steril.* 1995;63(4):773-778.
38. Savaris R, Zettler CG, Ferrari AN. Expression of $\alpha 4\beta 1$ and $\alpha v\beta 3$ integrins in the endometrium of women using the T200 cooper intrauterine device. *Fertil Steril.* 2000;74(6):1102-1107.
39. Kontraseptif yöntemlere başlamada uygunluk ölçütleri tablosu. *Kadın Sağlığı ve Aile Planlaması Hizmet Sistemi.* İstanbul:1999.
40. Bilian X. Intrauterine devices. *Best Practice & Research Clinical Obstet Gyneacol.* 2002;16(2):155-168.

41. Tanir HM, Hassa H, Ozalp S, Kaya M, Oge T. Pelvic abscess in intrauterine device users. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2005;10(1):15-18.
42. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: A randomized comparative trial. *Contraception*. 1994;49:56-72.
43. Mishell DR Jr, Bell JH, Good RG, Moyer DL. The intrauterine device: a bacteriologic study of the endometrial cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;96:119-126.
44. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. *Lancet*. 1992;339:785-788.
45. Fortney JA, Feldblum PJ, Raymond EG. Intrauterine devices: the optimal long-term contraceptive method? *J Reprod Med*. 1999;44:269-274.
46. Milsom I, Andersson K, Jonasson K, Lindstedt G, Rybo G. The influence of the Gyne-T 380S IUD on menstrual blood loss and iron status. *Contraception*. 1995 ;52(3):175-179.
47. Luukkainen T, Toivonen J. Levonogestrel-releasing IUD as a method of contraception with therapeutic properties. *Contraception*. 1995;52:269-276.
48. Paavonen J, Toivonen MV, Komulainen M, Heinonen PK. Diagnosis and management of tubal pregnancy: effect on fertility. *Int J Gynecol Obstet*. 1985;23:129-133.
49. Luukkainen T, Pakarinen P, Toivonen J. Progestin-releasing intrauterine systems. *Seminars in Reproductive Medicine*. 2001;19:355-363.
50. Blankenship TN, Enders AC, King BF. Trophoblastic invasion and development of uteroplacental arteries in the macaque, immunohistochemical localization of cytokeratin, demsin, type IV collagen, laminin and fibronectin. *Cell Tissue Res*. 1993;272:227-236.

51. Simon C, Gimeno MJ, Mercader A, Frances A, Valasco JG, Remiho J, Polan ML, Pellicer A. Cytokines-Adhesion Molecules-Invasive Proteinases. The missing paracrine/autocrine link in embryonic implantation? *Mol Hum Reprod*. 1996;6:405-424.
52. Simon C, Frances A, Pellicer A, Polan ML. Cytokines in implantation. *Semin. Reprod. Endocrinol*. 1995; 13:142-151.
53. Arici A, Engin O, Atar E, Olive DL. Modulation of leukemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:1908-1915.
54. Stewart CL, Kapsar P, Brunet JL, Bhatt H, Gadi I, Kotgen F. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*. 1992;359:76-79.
55. Coffin JD, Poole TJ. Embryonic vascular development. *Development*. 1988;102:735-744.
56. Ferrana N, Houck K, Jakeman L, Leung DW. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family. *Endoc Rev*. 1992;13:18-32.
57. Chakraborty I, Das SK, Dey SK. Differential expression of vascular endothelial growth factor and its receptor mRNAs in the mouse uterus around the time of implantation. *J Endocrinol*. 1995;147:339-352.
58. Lessey BA, Castelbaum AJ, Buck CA. Further characterization of endometrial integrins during the menstrual cycle and in pregnancy. *Fertil Steril*. 1994;62:497-506.
59. Schafer-Somi S. Cytokines during early pregnancy of mammals: a review. *Animal Reprod Science*. 2003;75:73-94.
60. Gearing DP, Gough NM, King JA. Molecular cloning and expression of cDNA encoding a murine myeloid leukaemia inhibitory factor (LIF). *EMBO J* 1987;6:3995-4002.

61. Layton MJ, Owezarek CM, Metcalf D. Complex binding of leukaemia inhibitory factor to its membrane expressed and soluble receptors. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1994;206:295-298.
62. Zhang JG, Zhang Y, Owezarek C. Identification and characterization of two distinct truncated forms of gp 130 and a soluble form of leukaemia inhibitory factor receptor alpha-chain in normal human urine and plasma. *J Biol Chem*. 1998;273:10798-10805.
63. Taga T, Kishimoto T. Gp 130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:797-819.
64. Aghajanova L. Leukemia inhibitory factor and human embryo implantation. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1034:176-183.
65. Metcalf D. The unsolved enigmas of leukaemia inhibitory factor. *Stem Cells*. 2003;21:5-14.
66. Metcalf D, Waring P, Nicola NA. Actions of leukaemia inhibitory factor on megakaryocyte and platelet formation. *Ciba Found Symp*. 1992;167:174-187.
67. Stewart CL, Kapsar P, Brunet LJ. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*. 1992;359:76-79.
68. Bulmer JN, Longfellow M, Ritson A. Leukocytes and resident blood cells in endometrium. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;622:57-68.
69. Senturk LM, Arici A. Leukaemia inhibitory factor in human reproduction. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:144-151
70. Kojima K, Kanzaki H, Iwai M, et al. expression of leukaemia inhibitory factor in human endometrium and placenta. *Biol Reprod*. 1994;50:882-887.
71. Kayisli UM, Selam B, Demir R, Arici A. Expression of vasodilator-stimulated phosphoprotein in human placenta: Possible implications in trophoblast invasion. *Mol Hum Reprod*. 2002;8:88-94.

72. Sunder S, Lenton EA. Endocrinology of the peri-implantation period. *BAillieres Best Pract Res Clin Obstet Gyneacol.* 2000;14:789-800.
73. Bischof P. Endocrine, paracrine and autocrine regulation of trophoblastic metalloproteinases. *Early Pregnancy.* 2001;5:30-31.
74. Giudice LC, Ataldo NA, van Dessel HJ. Growth factors in normal ovarian follicle development. *Semin Reprod Endocrinol.* 1996;14:179-196.
75. Hambartsumian E, Taupin JL, Moreau JF. In-vivo administration of progesterone inhibits the secretion of endometrial leukaemia inhibitory factor in-vitro. *Mol Hum Reprod.* 1998;4:1039-1044.
76. Sawai K, Matsuzaki N, Okada T, Shimoya K, Koyama M, Saji F, Murata Y. Human decidual cell biosynthesis of leukaemia inhibitory factor: regulation by decidual cytokines and steroid hormones. *Biol Reprod.* 1997;56:1274-1280.
77. Arici A, Engin O, Atar E, Olive DL. Modulation of leukaemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1908-1915.
78. Hambartsumian E. Human endometrial leukaemia inhibitory factor (LIF) secretion and its relationship to sonographic endometrial appearance. *Am J Reprod Immunol.* 1997;37:320-325.
79. Nachtigall MJ, Kliman HJ, Feinberg RF. The effect of leukaemia inhibitory factor (LIF) on trophoblast differentiation: a potential role in human reproduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:801-806
80. Laird SM, Tukerman EM, Dalton CF, Dunphy BC, Li TC, Zhang X. The production of leukaemia inhibitory factor by human endometrium: Presence in uterine flushing and production by cells in culture. *Hum Reprod.* 1997;12:569-574.
81. Vogiagis D, Marsh MM, Fry RC. Leukaemia inhibitory factor in human endometrium through the menstrual cycle. *J Endocrinol.* 1996;148:95-102.

82. Chen DB, Hilsenrath R, Yang ZM, Lee SP, Kim SR, Harper MJ. Leukaemia inhibitory factor in human endometrium during the menstrual cycle: cellular origin and action on production of glandular epithelial cell prostoglandin in vitro. *Hum Reprod.* 1995;10:911-918.
83. Sharkey AM, King A, Clark DE. Localization of leukaemia inhibitory factor and its receptor in human placenta throughout pregnancy. *Biol Reprod.* 1999;60:355-364.
84. Aghajanova L, Stravreus EA, Nikas Y. Coexpression of pinopodes and leukaemia inhibitory factor, as well as its receptor, in human endometrium. *Fertil Steril.* 2003;79(supp1):808-814.
85. Cullinan EB, Abbondanzo SJ, Anderson PS. Leukaemia inhibitory factor (LIF) and LIF receptor expression in human endometrium suggests a potential autocrine/paracrine function in regulation embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:3115-3120.
86. Sherwin JR, Smith SK, Wilson A. Soluble gp130 is up-regulated in the implantation window and shows altered secretion in patients with primary unexplained infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3953-3960.
87. Haines BP, Voyle RB, Rathjen PD. Intracellular and extracellular leukaemia inhibitory factor proteins have different activities that are mediated by distinct protein motifs. *Mol Biol Cell.* 2000;11:1369-1383.
88. Voyle RB, Haines BP, Pera MF. Human germ cell tumor cell lines Express novel leukaemia inhibitory factor transcripts encoding differentially localized proteins. *Exp Cell Res.* 1999;249:199-211.
89. Wetzler M, Estrov Z, Talpaz M. Leukaemia inhibitory factor in long term adherent layer cultures: Increased levels of bioactive protein in leukemia and modulation by IL-4, IL-1 beta and TNF-alpha. *Cancer Res.* 1994;54:1837-1842.
90. Nasu K, Fukuda J, Sun B, Nishida M, Miyakawa I. Interleukin-13 and tumor necrosis factor-beta differentially regulate the production of

- cytokines by cultured human endometrial stromal cells. *Fertil Steril*. 2003;79(supp1):821-827.
91. Piccinni MP. T-cell cytokines in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2002;47:289-294.
 92. Piccinni MP, Giudizi MG, Biagotti R. Progesterone favors the development of human T helper cell producing Th2 type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cells clones. *J Immunol*. 1995;155:128-133.
 93. Saito S. Cytokine network at the feto-maternal interface. *J Reprod Immunol*. 2000;47:87-103.
 94. Baumann H, Morella KK, White DW. The full-length leptin receptors has signaling capabilities of interleukin-6 type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:8374-8378.
 95. Fukuda J, Nasu K, Sun B, Shang A, Kawano Y, Miyakawa I. Effects of leptin on the production of cytokines by cultured human endometrial stromal and epithelial cells. *Fertil Steril*. 2003;80(supp2):783-787.
 96. Bikfalvi A. Recent developments in the inhibition of angiogenesis: examples from studies on platelet factor-4 and the VEGF/VEGFR system. *Bio Pharma*. 2004; 68:1017-1021.
 97. Kleespies A, Guba M, Jauch KW, Bruns CJ. Vascular endothelial growth factor in esophageal cancer. *J Surg Oncol*. 2004;87:95-104.
 98. Ferrara N, Gerber HP, Le Couter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9:669-676.
 99. Ortega N, L'faqihi F-E, Plouet J. Control of VEGF angiogenic activity by the extracellular matrix. *Biol Cell*. 1998;90:381-390.
 100. Rosenstein JM, Krum JM. New roles for VEGF in nervous tissue beyond blood vessels. *Exp Neurol* 2004;187:246-253.
 101. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of VEGF. *Endocrine Reviews*. 1997; 18:4-25.

102. Zachary I. Molecules in focus: VEGF. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30:1169-1174.
103. Tamanini C, De Ambrogi M. Angiogenesis in developing follicle and corpus luteum. *Reprod Domest Anim.* 2004;39:206-216.
104. Monacci WT, Merrill MJ, Oldfield EF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor in normal rat tissues. *Am J Physiol.* 1993;264:995-1002.
105. Thomas KA. VEGF, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chemistry.* 1996; 271:603-606.
106. Harada S, Nagy JA, Sullivan KA, Thomas KA, Endo N, Rodan GA, et al. Induction of vascular endothelial growth factor expression by prostaglandin E2 and E1 in osteoblasts. *J Clin Invest.* 1994;93:2490-2496.
107. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature.* 1992;359:843-845.
108. Josko J, Gwozdz B, Jerdzejowska-Szypulka H, Hendryk S. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its effect on angiogenesis. *Med Sci Monit.* 2000;6:1047-1052.
109. Rees M, Hague S, Oehler MK, Bicknell R. Regulation of endometrial angiogenesis. *Climacteric.* 1999;2:52-58.
110. Sugino N, Kashida S, Karube-Harada A. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors in human endometrium throughout the menstrual cycle and early pregnancy. *Reproduction.* 2002;123:379-387.
111. Li XF, Gregory J, Ahmed A. Immunolocalisation of vascular endothelial growth factor in human endometrium. *Growth Factors.* 1994;11:277-282.

112. Nayak N, Brenner R. Vascular proliferation and vascular endothelial growth factor expression in the rhesus macaque endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1845-1855.
113. Abbas MM, Evans JJ, Sykes PH, Benny PS. Modulation of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase in normal human endometrial stromal cells. *Fertil Steril.* 2004;82:1048-1053.
114. Heryanto B, Rogers PAW. Regulation of endometrial endothelial cell proliferation by oestrogen and progesterone in the ovariectomised mouse. *Reproduction.* 2002;123:107-113.
115. Charnock Jones DS, Sharkey AM, Rajput-Williams J. Identification and localisation of alternatively spliced mRNAs for vascular endothelial growth factor in human uterus and estrogen regulation in endometrial carcinoma cell lines. *Biol Reprod.* 1993;48:1120-1128.
116. Huang JC, Kiu DY, Dawood MY. The expression of vascular endothelial growth factor isoforms in cultured human endometrial stromal cells and its regulation by 17 β -estradiol. *Mol Hum Reprod.* 1998;4:603-607.
117. Hyder SM, Huang JC, Nawaz Z. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by estrogens and progestins. *Environ Health Perspect.* 2000;108:785-790.
118. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M, Breitman ML. Role of Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature.* 1995;376:66-70.
119. Rabbani ML, Rogers PA. Role of vascular endothelial growth factor events before implantation in rats. *Reproduction.* 2001;122:85-90.
120. Matsui N, Kawano Y, Nakamura S, Miyakawa I. Changes in vascular endothelial growth factor production associated with desidualization by human endometrial stromal cells in vitro. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:138-143.

121. Gül, V. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar; opioid olmayan analjezikler; gutta kullanılan ilaçlar. İç:Özüner Z, editör. Temel ve Klinik Farmakoloji. İstanbul: Barış kitabevi;2000.s.710-725.
122. Eren, A. Ergot alkaloidleri. İç:Selçukbiricik S,editör. Board Review Serisi Farmakoloji. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri;1999.s.183-187.
123. Atagündüz, P. Antiinflatuar ilaçlar. İç:Oktay, Ş. Lippincott's Illustrated Review Serisinden: Farmakoloji. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri;1998.s.401-409.
124. Melli M, Kayaalp SO. Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar. İç:Kayaalp, SO. Kayaalp Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş;2002.s.960-966.
125. Özen E, Kargı A. Akut ve kronik inflamasyon. İç:Çevikbaş, U. Temel Patoloji. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri;1995.s.25-46.
126. Szejtli J. Cyclodextrines: properties and applications. Drug Invest. 1990;2(suppl4):11-21.
127. Rainsford KD. NSAID gastropathy: novel physicochemical approaches for reducing gastric mucosal injury by drug complexation with cyclodextrines. Drug Invest. 1990;2(suppl4):3-10.
128. Cadet S, Bongrani S. Toxicological profile of piroxicam β -cyclodextrine. Drug Invest. 1990;2(suppl4):37-41.
129. Abramson S, Weissmann G. The mechanism of action of non-steroidal antiinflatuar drugs. Clin Exp Rheumatol. 1989;7(suppl3):163-170.
130. Bannwarth B, Demotes-Mainard F, Schaeffer T. Where are peripheral analgesics acting? Ann Rheum Dis. 1993;52:1-4
131. Cadet S, Bongrani S. β -cyclodextrine complexation improves absorption and gastric tolerability of piroxicam. Acta Physiol Hung. 1990;75(suppl1):45-46.

132. Lister RE, Acerbi D, Cadel S. Supermolecular inclusion of piroxicam with β -cyclodextrine: a review of its pharmacological properties in laboratory animals. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1993;12(4):6-11.
133. Dolci G, Gatto R, Malagnino V. Effetto analgesico piroxicam β -cyclodextrina sul dolore dentale indotto. Studio controllato in doppio cieco. *Odontostomatol Implantoprotesi.* 1989;(suppl1):3-6.
134. Levi S, Shaw-Smith C. Non-steroidal antiinflammatory drugs: how do they damage the gut? *Br J Rheumatol.* 1994;33:605-612.
135. Warrington S. Effects of piroxicam-beta-cyclodextrine on the gastrointestinal tract. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1993;12(4):29-37.
136. Woodcock BG, Acerbi D, Merz PG. Supermolecular inclusion of piroxicam with β -cyclodextrine: Pharmacokinetic properties in man. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1993;12:12-28.
137. Acerbi D. Pharmacokinetic profile of piroxicam- β -cyclodextrine. *Drug Invest.* 1990;2(suppl4):42-49.
138. Acerbi D, Lebacqz Jr E, Ronelli I. Rapid oral absorption profile of piroxicam from its β -cyclodextrine complex. *Drug Invest.* 1990;2(suppl4):50-55.
139. Netter P, Bannwarth B, Royer-morrot MJ. Recent findings on the pharmacokinetics of non-steroidal antiinflammatory drugs in synovial fluid. *Clin Pharmacokinet.* 1989;17:145-162.
140. Woolf TF, Radulovic LL. Oxycams: Metabolic disposition in man and animals. *Drug Metab Rev.* 1989;21:255-276.
141. Reginster JY, Franchimont P. Piroxicam-beta-cyclodextrin in the treatment of acute pain of rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1990;12(4):38-46.
142. Costa S, Mioli M, Ravailo R. Prostaglandin synthetase inhibitor piroxicam beta-cyclodextrin in the treatment of primary dysmenorrhea. *Curr Ther Res.* 1987;42:156-164.

143. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med.* 1991;324:1-8.
144. Corfman PA, Segal SJ. Biologic effects of intrauterine devices. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100:448-459.
145. Eickstein P. Mechanism of action of intrauterine contraceptive devices in women and other mammals. *Br Med Bull.* 1970;26:52-59.
146. El-Sahwi S, Moyer DL. Antifertility effects of intrauterine foreign body. *Contraception.* 1970;2:1-28.
147. Ortiz ME, Croxatto HB, Bardin CW. Mechanism of action of intrauterine devices. *Obst Gyn Surv.* 1996;51(12)supp42-51.
148. Doyle LL, Margolis AJ. Intrauterine foreign body. I. Effect on reproductive processes in rat. *Fertil Steril.* 1964;15:597-606.
149. Furst A, Harats H, Mor-Yosef S. Intrauterine contraceptive device and embryo sharing a bicornuate uterus: case report. *Br J Gen Pract.* 1992;42:129-130.
150. Dikensoy E, Kutlar I, Gocmen A, Graves CR. Two cases of uterine septum with intrauterine device. *Br J Radiol.* 2005;78(934):952-953.
151. Espey E, Ogburn T, Hall R, Byrn F. Use of intrauterine device in the setting of uterus didelphys. *Obstet Gynecol.* 2006;108:774-776.
152. Tang DC, Wu XR, Zhao BR, Liu YQ, Li Y. Influence of naproxen on uterine PGF2 alpha and the antifertility effect of IUDs in rats. *Eicosanoids.* 1989;2(1):47-49.
153. Holub WR. Immunoglobulin G levels and use of immunosuppressives with an intrauterine device in the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;114:492-499.
154. Srivastava K, Dasgupta PK, Srivastava AK, Murthy PS. Role of plasminogen activators and leukocytes in IUD-induced inflammation:

- effect of some antiinflammatory agents. *Adv Contracept.* 1989;5(3):173-178.
155. Barthwal M, Srivastava K. Histologic studies on endometrium of menstruating monkeys wearing IUDs: comparative evaluation of drugs. *Adv Contracept* 1990;6(2):113-124.
156. Ramey JW, Starke ME, Gibbons WE, Archer DF. The influence of pentoxifylline (Trental) on the antifertility effect of intrauterine devices in rats. *Fertil Steril.* 1994;62:181-185.
157. Johannisson E. Mechanism of action of intrauterine devices: biochemical changes. *Contraception.* 1987;36(1):11-22.
158. Roy Chaudhury M. Effect of polyphlorein phosphate on the contraceptive action of a polyethylene intrauterine device in rats. *Contraception.* 1983;28(2):171-179.
159. Roy Chaudhury M, Israngkun P, Chaudhury RR. The role of endometrial alkaline phosphatase in the mechanism of action of the intra-uterine device in rat. *Contraception.* 1976;13(6):731-738.
160. Majerus PW. Prostaglandins: critical roles in pregnancy and colon cancer. *Curr Biol.* 1998;8:87-89.
161. Marions L, Danielsson KG. Expression of cyclo-oxygenase in human endometrium during the implantation period. *Mol Hum Reprod.* 1999;5:961-965.
162. Duffy DM, Stouffer RL. Follicular administration of a cyclooxygenase inhibitor can prevent oocyte release without alteration of normal luteal function in rhesus monkeys. *Human Reprod.* 2002;17(11):2825-2831.
163. Gaytan M, Morales C, Bellido C, Sanchez-Criado JE, Gaytan F. Non-steroidal antiinflammatory (NSAIDs) and ovulation: lessons from morphology. *Histol Histopathol.* 2006;21:541-556.

164. Mendonça LL, Khamashta MA, Nelson-Piercy C, Hunt BJ, Hughes GRV. Non-steroidal antiinflammatory drugs as a possible cause for reversible infertility. *Rheumatology*. 2000;39:880-882.
165. Akil M, Amos RS, Stewart P. Infertility may sometimes be associated with NSAID consumption. *Br J Rheumatol*. 1996;35:76-78.
166. Smith G, Roberts R, Hall C, Nuki G. Reversible ovulatory failure associated with the development of luteinized unruptured follicles in women with inflammatory arthritis taking non-steroidal antiinflammatory drugs. *Br J Rheumatol*. 1996;35:458-462.
167. Sookvanichsilp N, Pulburt P. Anti-implantation effects of indomethacin and celecoxib in rats. *Contraception*. 2002;65:373-378.
168. Horcajadas JA, Sharkey AM, Catalano RD, Sherwin JRA, Dominguez F, Burgos A. Effect of an intrauterine device on the gene expression profile of the endometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3199-3207.
169. Block M, Berg M, McNamara M, Norton J, Fraker D, Alexander R. Passive immunization of mice against D factor blocks lethality and cytokine release during endotoxemia. *J Exp Med*. 1993;178:1085-1090.
170. Villinger P, Yu Geng, Lotz M. Induction of cytokine expression by leukemia inhibitory factor. *J Clin Invest*. 1993;91:1575-1581.
171. Lemay S, Lebedeva TV, Singh AK. Inhibition of cytokine gene expression by sodium salicylate in a macrophage cell line through an NF-kB-independent mechanism. *Clin Diag Lab Immunol*. 1999;6(4):567-572.
172. Chaudhuri G. Release of prostoglandins by IUCD. *Prostoglandins*. 1973;3:773-784.
173. Saksena SK, Harper MJK. Prostoglandin-mediated action of intrauterine device: F-prostoglandins in uterine horns of pregnant rabbits with unilateral intrauterine device. *Fertil Steril*. 1974;25:121-126.

174. Gren K, Hagenfeldt K. Prostaglandins in the human endometrium: gas chromatographic mass spectrometric quantitation before and after IUD insertion. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;122:611-614.
175. Hiller K, Kasonde JM. Prostaglandin E and F concentration in human endometrium after insertion of intrauterine contraceptive device. *Lancet.* 1976;1:15-16.
176. Xin ZM, Xie QZ, Cao LM, Sun YP, Su YC, Guo YH. Effects of intrauterine contraceptive device on expression of vascular endothelial growth factor, kinase insert domain-containing receptor and microvessel density in endometrium. *Zhounghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2004;39(11):771-775.
177. Möller B, Rönnerdag M, Wang G, Odland V, Olovsson M. Expression of vascular endothelial growth factor and their receptors in human endometrium from women experiencing abnormal bleeding patterns after prolonged use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Human Reprod.* 2005;20(5):1410-1417.
178. Girling JE, Rogers PAW. Recent advances in endometrial angiogenesis research. *Angiogenesis.* 2005;8:89-99.
179. Lethaby A, Augood C, Duckitt K. Non-steroidal antiinflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD000400.
180. Dawood YM. Non-steroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;5:1255-1265.

