TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİYOM UTERİLİ HASTALARDA BAZI OKSİDAN VE ANTİ-OKSİDAN MADDELERİN DÜZEYİ

Kadir ÇETİNKAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Pelin ARIBAL AYRAL

ANKARA

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MİYOM UTERİLİ HASTALARDA BAZI OKSİDAN VE ANTİ-OKSİDAN MADDELERİN DÜZEYİ

Kadir ÇETİNKAYA

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Pelin ARIBAL AYRAL

ANKARA
2019

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Miyom uterili hastalarda bazı oksidan ve anti-oksidan maddelerin düzeyi" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır.
Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.
Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.
Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Kadir Çetinkaya

Tarih: 11.01.2019

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
İç Hastalıkları Anabilim Dalında
Kadir Çetinkaya tarafından hazırlanan

"Miyom Uterili Hastalarda Bazı Oksidan ve Antioksidan Maddelerin Düzeyi" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11.02.2019

İmza
Prof. Dr. Pelin Arıbal Ayral
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

İmza
Prof. Dr. Murat Yazıhan
Ankara Üniversitesi
Raportör

İmza
Prof. Dr. Mehmet Çoşkun Salman
Hacettepe Üniversitesi
Üye

İmza
Doç. Dr. Salih Taşkın
Ankara Üniversitesi
Üye

İmza
Doç. Dr. İsmail Güler
Gazi Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza
Prof. Dr. Mehmet Akan
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ii
Kabul ve Onay iii
İçindekiler iv
Önsöz vi
Simgeler ve Kısaltmalar vii
Şekiller ix
Tablolar x

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Miyomlar 3
2.1.1. Miyom Fizyopatolojisi 3
2.1.1.1. Miyom Patolojisi 3
2.1.1.3. Steroid Hormonlar 4
2.1.1.4. Hipoksi Etkisi 7
2.1.1.5. Vasküler Anormallikler 8
2.1.1.6. Fibrotik Faktörler 9
2.1.2. Terminoloji 10
2.1.3. Risk Faktörleri 11
2.1.4. Önleme 14
2.1.5. Klinik Özellikler 14
2.1.5.1. Ağrılı ve Uzamış Menstruel Kanama 14
2.1.5.2. Kitle İlişkili Semptomlar 15
2.2. Oksidan ve Antioksidan Denge ve Bozukluğu 17

3. GEREÇLER ve YÖNTEM 30
3.1. Tiyol ve Disülfid Homeostaz Parametrelerinin Ölçümü 31
3.2. Katalaz Aktivite Ölçüm Yöntemi 31
3.3. Miyeloperoksidaz Ölçümleri 32
3.4. Seruloplazmin Ölçümü 32

4. BULGULAR **33**
5. TARTIŞMA **35**
6. SONUÇ VE ÖNERİLER **51**
ÖZET **52**
SUMMARY **53**
KAYNAKLAR **54**
EKLER **65**
Ek-1. Etik Kurul Raporu **66**
ÖZGEÇMİŞ **67**

ÖNSÖZ

Eğitimime yaptıkları büyük katkılardan ve doktora öğrenciliğim süresince esirgemedikleri ilgi ve desteklerinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Pelin Arıbal Ayral'a ve hocalarım Prof. Dr. Güzin Özelçi Kavas, Prof. Dr. Ethem Akçil ve Prof. Dr. Nuray Yazıhan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez izleme komitesi üyesi Doç. Dr. Salih Taşkın'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ankara Atatürk Hastanesi Biyokimya bölümü çalışanlarına ve Prof. Dr. Özcan Erel'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun çalışma temposunda yorgunluğu, heyecanı, sevinci, üzüntüyü paylaştığım, daima desteklerini hissettiğim Ankara Onkoloji Hastanesi doktor, hemşire, sağlık teknisyeni, yardımcı sağlık personeli olarak tüm mesai arkadaşlarıma, doktora öğrencilik arkadaşlarıma ve hastalarıma çok teşekkür ederim.

Yetişmemde katkıları eşsiz olan saygıdeğer anne ve babama sonsuz teşekkür ederim.

Hayatı paylaştığım her zaman çok büyük desteğini gördüğüm eşime ve biricik kızıma çok teşekkür ederim.

Bize bu güzel yurdu bırakan ve kendimizi uluslar arası camianın saygın birer ferdi olma imkanı tanıyan tüm büyüklerimize, şehitlerimize ve Mustafa Kemal Atatürk'e rahmet, saygı ve minnetlerimi arz ederim.

Dr. Kadir Çetinkaya

Ankara - 2019

SİMGELER VE KISALTMALAR

CAT	katalaz
CLP	Seruloplazmin
DNA	Deoksi Ribo Nükleik Asit
FIGO	The International Federation of Gynecology and Obstetrics
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GPx	glutatyon peroksidaz
H_2O_2	hidrojen peroksit
HO_2^-	perhidroksiller
HOCl	hipoklorik asit
LNG-İUS	Levonorgestrel içeren intrauterin sistem
MPO	miyeloperoksidaz
O_2^-	Superoksitler
OH	hidroksiller
PKOS	Polikistik over sendromu
PR	Progesteron Reseptör
ROT	Reaktif oksijen türleri
Sh	Native tiyol
-SH	Sülfidril
SOD	superoksit dismutaz

ss	disülfid
ss+sh	total tiyol
TAS	Total antioksidan status
TOS	Total oksidan status

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Hidrojen peroksitin antioksidan enzimlerle inaktive edilmesi ve diğer ilişkili oksidatif yolaklar 19
Şekil 2.2. Tiyol – disulfid oksidasyonu 22

TABLOLAR

Tablo 4.1. Oksidatif ve antioksidatif markerların düzeyleri. 33

1. GİRİŞ

Leiomiyomlar fizyopatolojik olarak miyometriumdan köken alan, değişen miktarda fibröz doku içeren iyi huylu düz kas tümörleridir. Kadında en sık görülen pelvik tümörlerdir ve insidansı nedeniyle büyük klinik öneme sahiptirler (Baird ve ark., 2003). Leiomiyomlar aynı zamanda uterin miyom veya fibroid olarak da adlandırılırlar. En sık üreme çağında izlenmekte olan miyomların, 30 yaş üzerindeki kadınlardaki insidansı %20 ila %50 arasında değişmektedir (Miura ve ark., 2009). Bu dönem içerisinde de ilerleyen yaşlarla beraber miyom insidansının arttığı bilinmektedir (Marshall ve ark., 1997). Birçok kadında, leiomiyomlar klinik olarak önemsizdir ve asemptomatik olarak seyrederler. Ancak sayıları, büyüklükleri ve uterus içindeki yerleşimleri çeşitli semptomlara neden olabilir. Çoğunluğu bulgu vermemesine rağmen, % 20'ye varan oranda aşırı ve düzensiz kanama, anemi, pelvik ağrı, bağırsak ve mesane disfonksiyonu ve cinsel ilişki sırasında ortaya çıkan ağrı semptomlarına neden olabilir (Marsh.ve Bulun, 2006). Ayrıca leiomiyomlar tekrarlayan gebelik kayıpları ya da infertiliteyle de ilişkilendirilmiştir (Eldar-Geva ve ark., 1998).

Farklı klinik prezentasyonları olan ve ciddi semptomlara yol açabilen leiomiyomlar önemli morbiditeye neden olabilmekte, yaşam kalitesini düşürebilmekte ve birçok hasta için cerrahi girişime varan tedavi gereksinime neden olabilmektedir. Bu nedenlerle yüksek prevalansı da göz önüne alındığında günlük jinekoloji pratiğinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Histerektomi nedenleri değerlendirildiğinde leiomiyomlar endikasyonların başında gelmektedir. Hastaların klinik bulgularına göre, cerrahi dışı önerilebilecek tedavi yöntemleri arasında ise izlem, medikal tedaviler ya da radyolojik girişimler yer almaktadır. Günümüzde bu tümör için yapılmakta olan yüksek sayıdaki cerrahi operasyonlar, ülkelerin sağlık sistemleri üzerinde büyük bir yük teşkil etmektedir. Bu nedenle cerrahi tedaviden uzaklaştıracak yeni tedavi yöntemlerinin ya da önleyici mekanizmaların keşfedilmesi her bakımdan halk sağlığı yararına olacaktır.

Etiyolojik ve fizyopatolojik risk faktörleri incelendiğinde endojen ve ekzojen östrojen maruziyeti ön planda yer almaktadır ve birçok tedavi modalitesinin de temelini oluşturmaktadır. Bununla beraber kromozomal anomaliler ve hücre içi metabolizma ilişkili çeşitli yolaklara ilişkin problemlerin de miyom etiyopatogenezinde ve fizyopatolojisi rol oynadığı düşünülmektedir. Miyomlu hasta grupları değerlendirildiğinde spesifik kromozom anomalileri bildirilmiş ve bu hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde çeşitli etnik grupların da miyom oluşumu açısından daha yüksek riske sahip olduğu bilinmektedir. Hücre içi yolaklara ilişkin çalışmalarda ise miyomda normal miyometriuma göre mikroçevrenin daha hipoksik olduğu ve antioksidan enzim sistemlerinde bozulma olduğu düşünülmektedir (Tal ve Segars, 2014). Tüm bunların miyom fizyopatolojisinde rol oynadığı düşünülmekte ve birçok bilimsel çalışmaya konu edinilmektedir.

Bu çalışma kapsamında gönüllü miyomu olan 32 birey ile miyomu olmayan 32 sağlıklı bireyin oksidatif ve antioksidatif markerları karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlarla miyom fizyopatolojisinde oksidatif ajanların ve oksidatif stresin rolünün değerlendirilmesi planlandı.

2. GİRİŞ

2.1. Miyomlar

2.1.1. Miyom Fizyopatolojisi

2.1.1.1. Miyom Patolojisi

Leiomiyomlar makroskopik olarak düzgün sınırlı, yuvarlak, sert olarak görünen solid tümörlerdir. Çok sayıda hücre dışı matriks elemanı (tip I ve tip III kollagen, proteoglikan, fibronektin) içeren bu tümörler sıkıştırılmış kas lifleri ve bağ dokudan oluşan ince bir psödokapsül ile çevrelenirler. Bu yalancı kapsül yapısı miyoma çevre dokudan farklı bir otonomi kazandırır, böylece cerrahi yapılan hastalarda kitlenin kolayca soyulabilmesine imkan tanır.

Boyutları değişken olup, milimetrik olarak izlenebilmekle beraber belirgin dev miyomlar da oluşabilir.

2.1.1.2. Genetik

Uterin leiomiyomlar monoklonal tümörlerdir. Bu tümörler toplumda yaygın olarak görülmesine rağmen, spesifik etiyolojisi hakkında nispeten az bilgi vardır. Tümorogenezise neden olan başlıca mutasyon bilinememektedir ancak miyomların yaklaşık olarak % 60'ında anormal bir karyotip gözlenebilmektedir (Rein ve ark., 1991). Leiyomiyomlarda sıklıkla bildirilen spesifik karyotipik anomaliler, trizomi 12, kromozom 12 ve 14 arasındaki translokasyonlar, 7q, 3q ve 1p delesyonları ve 6p, 10q ve 13q'nin yeniden düzenlemeleridir (Stewart ve Morton, 2006). Bu kromozomal değişiklikler bu tümörlerin başlangıcından veya büyümesinden sorumlu olabilirler. Özellikle yüksek hareketli gen gruplarından 12q15, HMGA2 ve 6p12 genleri olaya

dahil olduğunda, klonal sitogenetik anomaliler ve miyom büyüklüğü ile güçlü ilişkisi olabileceği düşünülmektedir (Henning ve Bonk, 1999).

Alternatif olarak, mediatör kompleks 12 alt ünitesi, MED12 gibi anahtar düzenleyici genlerdeki nokta mutasyonlar, leiomiyomlarda sık görülen olaylardır (Makinen ve ark., 2011) [10]. Ayrıca WNT / β-katenin sinyal yolağının da miyom patogenezinde önemli rol oynamasının kuvvetle muhtemel olacağı düşünülmektedir (Ono ve ark., 2013) [11]. Son olarak, tümör baskılayıcı REST'in mutasyonu ve mTOR sinyal yolağının aktivasyonu da miyom gelişiminde etkili olabileceği bilinmektedir (Varghese ve ark., 2013). Bu kromozal bozuklukların miyom fizyopatolojisindeki öneminin belirlenmesi miyomlar için yeni bir sınıflandırma yapılmasına ve geleceğe özgü genetik tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

2.1.1.3. Steroid Hormonlar

Leiomiyom tümorogenesisini tetikleyen başlangıcın somatik mutasyonlar olduğu düşünülse de, öncelikle üreme çağındaki kadınlarda ortaya çıkması, gebeliğin erken dönemlerinde büyümesi ve menopoz döneminde gerilemesi, over kaynaklı steroidlerin leiomiyomların büyümesini uyardığı görüşünü kuvvetlendirmektedir. Buna bağlı olarak birçok risk veya koruyucu faktör, östrojen ve/veya progesteron seviyelerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bu durum kavrandığında leiomiyom ile ilgili risk faktörleri ve tedavi planını hazırlamak kolaylaşacaktır.

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, steroid hormonların miyom büyümesi üzerine etkileri doğrudan ya da steroide duyarlı transkripsiyon faktörleri aracılığıyla büyüme faktörleri ve bunların reseptörlerini kodlayan spesifik genler vasıtasıyla olabilmektedir (Englund ve ark., 1998). Miyomlar genel olarak yavaş büyüyen tümörlerdir ve neoplastik potansiyelinden sorumlu mekanizmalar henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu mekanizmaların araştırılmasına olan yönelim, miyomların farmakolojik tedavi seçeneklerinin artırılmasına yönelik ilgiyi yükseltmiştir. Bu

bağlamda miyomun üremesinden sorumlu mekanizmaların temeline yönelik bilimsel çalışmalar hızla artmaktadır.

Leiomiyomların gebelik ve doğum sırasındaki normal miyometriyuma benzer şekilde, östrojene duyarlı bir gen ekspresyon paterni vardır (Cesen-Cummings ve ark., 2000). Leiomiyom hücrelerinde anormal östrojen reseptör (ER) sinyalleşmesinin bir sonucu olarak, ERα ve ERβ'nın aşırı salınımının, miyomu oluşturan ve büyümesinde etkili olan bir etmen olduğuna dair geniş kanıtlar mevcuttur (Borahay ve ark., 2015). Leiomiyomlar östrojene yalnızca over kaynaklı steroidogenezle değil, aynı zamanda tümör içindeki aromataz aktivitesi ile androjenlerin lokal dönüşümüyle de maruz kalırlar (Moravek ve ark., 2015). Aromataz enzimi, miyomlarda normal miyometriuma kıyasla daha fazla bulunmaktadır ve bu tümörler östradiolü, daha güçsüz olan östron formuna daha az dönüştürürler (Folkerd ve ark., 1984). Östrojen maruziyetinin fazla olduğu erken menarş öyküsü, artmış vücut kitle indeksine sahip olmak, polikistik over sendromu (PKOS) gibi risk faktörlerine maruz olan hastalarda miyom oluşma riskinin arttığı düşünülmektedir. İn vitro modeller, miyom oluşumunun, endotelyal nitrik oksit (NO), interlökin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör- α (TNF-α) ve matriks metaloproteazın (MMP) aşırı üretimi ile karakterize edilen kalıcı bir inflamatuar ortam gösterdiği ileri sürülmektedir (Ciavattini ve ark., 2013). Yapılan gözlemler, klinik çalışmalar ve in vivo deneysel modellere bakıldığında progesteron reseptörü (PR) ve nükleer reseptörü PR'nin, östrojenle ilişkili leiomiyom büyümesi için mutlak gerekli olduğunu ve östrojenin miyom oluşumu için bulunması gerekliliği net iken, proliferasyonu için tek başına yeterli olmadığını düşündürmektedir (Bulun ve ark., 2015). Klinik çalışmalar, postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi amacıyla kombine östrojen ve progesteron verildiğinde, leiomiyomların proliferatif ekisinin arttığını ancak tek başına östrojen verildiğinde bu etkinin gerçekleşmediğini ortaya koymuştur (Bulun ve ark., 2015). Leiomiyom proliferatif etkinliğinin, kombine östrojen artı progestin replasmanı ile anlamlı olarak arttığını, ancak tek başına östrojen replasmanı ile birlikte olmadığını ortaya koymaktadır. Yapılan bir bilimsel çalışmada, endometriumun östrojen etkisinde olduğu proliferatif faz ile progesteron etkisinde olduğu sekretuar fazda miyomlara ait patoloji sonuçları

kıyaslandığında, sekretuar fazdayken miyomlarda daha yüksek mitotik aktivite bildirilmiştir (Kim ve ark., 2017). Buna karşın, bazı yazarlar östrojenin normal p53 fonksiyonunu baskılayarak, kısmen de olsa miyom büyümesini uyarabileceğini ifade etmişlerdir (Ishikawa ve ark., 2010). Ayrıca, östrojenlerin adenozin trifosfat (ATP)'ye duyarlı potasyum kanallarını aktive ederek, leiomiyoma hücrelerinin çoğalmasını da uyarabileceği bir diğer görüş olarak bildirilmiştir (Park ve ark., 2008).

Progesteronun, iki yol üzerinden leiomiyomlara etki ettiği düşünülmektedir. İlk olarak sinyal yolaklarının doğrudan harekete geçirilmesi, ikinci olarak ise klasik nükleer reseptör etkisi üzerindeki büyüme faktörleri aracılığıyla gen regülasyonu yaparak, dolaylı bir etki paterni ile miyomların proliferasyonunu ve progresyonunu indükleyebildiği hipotezi ileri sürülmektedir (Torres-de la Roche ve ark., 2017). Progesteronun PR-A ve PR-B olmak üzere iki adet dominant izoformu mevcuttur. Her ne kadar verilerde bir takım çelişkiler olsa da, yapılan araştırmalar göstermiştir ki, menstruel döngü sırasında PR-A ve PR- B seviyeleri miyometriumda sabit kalsa da, leiomiyom dokusu miyometrial doku ile kıyaslandığında, her iki reseptör düzeyi miyom dokusunda daha fazla miktardadır (Kawaguchi ve ark., 1991). Leiomiyomlarda PR üzerinde östrojenin regülasyon etkisiyle alakalı çalışmalar mevcut olsa da, spesifik olarak miyom dokusundaki PR ekspresyonunun detaylı olarak araştırılması gerekmektedir. Daha önce yapılan klinik araştırmalar progesteronun düz kas hücrelerinde mitogenezi artırarak etkili olduğunu gösterseler de, yeni bilimsel çalışmalarda elde edilen sonuçlar progesteronun promotör bölgesiyle antiapoptotik faktör olan Bcl-2'yi indüklediği ve böyle apoptozisi inhibe ettiği yönündedir (Yin ve ark., 2007). Tüm bunlara rağmen progesteronun uterin miyom üzerindeki net etkisi tartışmalıdır. Eksojen seks steroidi verilen hasta grupları ile yapılan klinik araştırmalar doz limitasyonu ve hasta uyumu sorunlarından dolayı sekteye uğrayabilmektedir. Cerrahi tedavi uygulanan hastaların ise, olası bir gebelik halini dışlamak amacıyla operasyon zamanlamasının erken foliküler fazlarda yapılması, postoperatif patolojik incelemelerin sekretuar fazda yapılmasını engellemekte, uterin miyomların progesteron hakimiyetindeyken incelenmesini mümkün kılamamaktadır. Bu durumda insan leiomiyomlarını incelemek için belki de

yeni modellerin geliştirilmesi sonuç alınabilmesi açısından verimli olabilir (Ishikawa ve ark., 2010).

2.1.1.4. Hipoksi Etkisi

Leiomiyomun kökenleri halen bilinmemektedir, ancak biriken kanıtlar, hipoksinin, muhtemelen, miyometrial hücrelerin leiomiyoma dönüşmesine yol açan erken hücresel olaylarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Borahay ve ark., 2015).

Menstrüel hipoksi ve iskemi miyometrial hücrelerde proliferasyon ve diferansiasyonu artırmakta ve böylece miyometrial hiperplazi gelişmekte, devam eden hipoksi etkisi ve diğer faktörlerin (genetik aberasyonlar, gonadal steroidler, anjiogenik büyüme faktörleri) etkisiyle de proliferasyon, anjiogenez, ekstrasellüler matriks (ECM) depolanması gerçekleşmektedir (Tal ve Segars, 2014).

Miyometrial kök hücrelerin in vitro koşullarda sadece hipoksik koşullar altında olgun miyometrial hücrelere farklılaştığı gösterilmiştir ve hipoksinin miyom hücrelerine dönüşümde büyümelerinin ve dönüşümünün arkasındaki itici güç olabileceğini düşündürmektedir (Tal ve Segars, 2014 ; Borahay ve ark., 2015 ve Torres-de la Roche ve ark., 2017). Adet döngüsü, kanamanın durmasına yol açan miyometrial kasılmalara bağlı periyodik hipoksik/iskemik stres ile ilişkili olduğundan, bu hipoksik olaylar in vivo miyometrial kök hücre farklılaşmasının uyarıcısı olabilir. Bu verileri bir araya getirdiğinde, spesifik genetik sapmaların amiyometrial kök hücrelerin kontrolsüz çoğalmaya başlamasına ve siklik adet dönemi hipoksik olaylarına bağlı bir miyometrial düz kas hücresi (SMC)'ne farklılaşmasına yol açarak bir ön miyometrial hiperplazi (MMH) lezyonu oluşturduğu varsayılabilir. Daha sonra genetik mutasyonlar ve gonadal steroidlerin etkisi ile birlikte hızla genişleyen MMH hücre kütlesi ile ilişkili kronik hipoksi, bir miyom oluşumuyla sonuçlanabilir (Tal ve Segars, 2014).

Miyom gelişiminde HMGA2, MED12 ve FH gibi genleri içeren genetik sapmalar, miyometrial kök hücrelerinin düzensiz hücre çoğalmasını başlatabilir. Miyometriyumun döngüsel menstrüel kasılmaları, periyodik hipoksi/iskemi ile sonuçlanır ve bu da miyometriyal kök hücrelerinin SMC'ye farklılaşmasına neden olabilir. Mutasyona uğramış kök hücre kaynaklı SMC'lerin kontrolsüz çoğalmasının devam etmesi MMH odaklarıyla sonuçlanır. Hızla genişleyen MMH hücre kütlesi ile ilişkili kronik hipoksi ile kombinasyon halinde gonadal steroidlerin etkileri, lokal anjiyojenik büyüme faktörü ekspresyonunu uyarır (Borahay ve ark., 2015 ve Torres-de la Roche ve ark., 2017).

Bunlar, devam eden hücre çoğalmasını ve ekstra sellüler matriks (ECM) biriktirmeyi teşvik eder ve büyüyen miyometrial hücre kütlesine vasküler bir destek sağlamakta ve leiomiyom oluşmasına neden olmaktadır (Tal ve Segars, 2014 ; Stewart ve Nowak, 1998 ve Faerstein ve ark., 2001).

2.1.1.5. Vasküler Anormallikler

Uterus kanlanması bilindiği üzere, uterin, overyan ve vajinal arterler ve bunların anastomozları ile sağlanır. Bu arterler bilateral olarak miyometriuma girerler ve çevresel bir kavis oluştururlar ve sırasıyla arkuat, radial, baziller ve spiral arteriolleri oluştururlar. Leiomiyomların, uterusta bulunduğu lokalizasyonda oluşturduğu kitle etkisine bağlı olarak, bu komşu vasküler yapıların strüktürlerinde bozulma oluşturduğu bilinmektedir. Uterin damarlardaki anormalliklerin ve anjiogenik büyüme faktörlerinin miyom patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Miyomatö bir uterus çok sayıda genişlemiş arteriol ve venüller barındırmaktadır. Doku hipoksisinin, bulunduğu organa verdiği travmatik hasardan yola çıkılarak, miyom oluşumunun tıpkı arteriyal kas hipoksisine sekonder gelişen aterosklerotik plak oluşumu gibi, travmaya sekonder olabileceği düşünülmektedir (Stewart ve Nowak, 1998). Bu hipotezden yola çıkılarak, menstruasyon esnasında hipoksik kalan miyometrial hücrelerin, anormal miyositlere dönüşümü ve sonrasında leiomiyom gelişimine dek ilerleyeceği düşünülebilir. Uterin miyoma sahip

kadınlarda aterosklerojenik risk faktörlerinin daha sık görüldüğü bilinmektedir ve bu durum bu düşünceyi güçlendirir niteliktedir (Faerstein ve ark., 2001).

2.1.1.6. Fibrotik Faktörler

Leiomiyomlar ekstrasellüler matriks bileşenlerinin metabolizmasında meydana gelen anormal süreçler neticesinde oluşan fibrotik süreçlere bağlı olarak oluşurlar. Leiomiyomlar patolojik olarak değerlendirildiğinde ekstrasellüler matriks komponentlerinden protein, mRNA ve özellikle tip 1 ve 3 kollajen de artış olduğu gözlemlenmiştir (Stewart ve ark., 1994).

Büyüme faktörleri ise leiomiyom patogenezinde, miyomların büyümesinin uyarılması için gerekli angiogenetik faktörlerin düzenlenmesini sağlayarak rol almaktadırlar (Di Lieto ve ark., 2005). Büyüme hormonları leiomiyom hücrelerinde, normal miyometrial hücrelere kıyasla büyümeyi daha fazla uyarabildiklerinden, leiomiyom patogenezinde ve dolayısıyla yeni tedavi seçeneklerinin araştırılmasında oldukça önemli gibi gözükmektedirler (Strawn ve ark., 1995). TGFβ-3 ve TGF-RII gibi hücre içi faktörlerin aşırı ekspresyonu ya da dermatopontin gibi hücre dışı protein seviyelerinin değişimi de leiomiyomların anormal bir ekstrasellüler matrikse sahip olacağını düşündürmektedir (Catherino ve ark., 2004). TGFβ'ların biyolojik aktiviteleri hücre büyümesinin uyarılması ya da inhibisyonu, hücre diferansiasyonunun sağlanması, ekstraselüler matriksin düzenlenmesi ve kemotaksisin regülasyonu olarak tanımlanabilir (Massague 1990). TGFβ, miyometrial hücrelerin ve aynı zamanda leiomiyom hücrelerinin ekspresyonunu ve büyümesini düzenlemektedir, bazı laboratuvar çalışmalarında gösterilmiştir ki, miyom ile doğrudan temas halinde bulunan komşu miyometrial hücrelerde TGFβ düzeyleri yadsınamayacak düzeyde yükselmiştir (Halder ve ark., 2013).

İnsanda bulunan bir başka sitokin olan GM-CSF endometrium, miyometrium ve leiomiyomlarda eksprese edilmektedir, bu sitokin granülosit/makrofajların çoğalmasını, diferansiasyonunun ve fonksiyonel aktivasyonunu sağlamakla

yükümlüdür (Rasko ve ark., 1994). GM-CSF hem normal miyometriumu, hem de leiomiyomları ya direkt olarak veya TGFβ ekspresyonunu artırma yoluyla uyarabilmektedir (Chegini ve ark., 1999). Uterin miyom tedavisinde TGFβ ligandlarının kullanılmasına yönelik bilimsel araştırmalar yapılmış, bu ligandların yüksek konsantrasyonlarda kullanıldığında normal miyometriumda proliferasyonu inhibe etmesine rağmen, miyom dokusunda aynı etkiyi gösteremediği saptanmıştır, bu durum leiomiyom hücrelerinde TGFβ sinyalizasyonunda bir bozukluk olabileceği sonucunu doğurmuştur (Shushan ve ark., 2004). TGFβ yolaklarını kullanarak leiomiyomların başlangıcının tedavisi ve önlenmesi üzerinde etki gösteren bir takım ajanlar, GnRHα, aromataz inhibitörleri ve selektif progesteron reseptör modülatörleri olup günümüzde medikal tedavi seçenekleri arasında kullanılmaktadır (Donnez ve ark., 2016).

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) bir diğer önemli büyüme faktörü olup, leiomiyom hücrelerinde, komşu miyometrial hücrelere kıyasla daha yüksek miktarlarda eksprese edilmekte, lokal anjiogenezi artırarak miyom boyutunun büyümesine neden olmaktadır (Gentry ve ark., 2001).

2.1.2. Terminoloji

Leiomiyomlar uterusta yerleştikleri lokalizasyonlara bağlı olarak adlandırılırlar. FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)'ya göre uterin fibroid sınıflandırma sistemi şöyledir;

- Submüköz Miyomlar (FIGO Tip 0,1,2) : Bu miyomlar endometriumun hemen altındaki miyometriumdan köken alırlar ve kavite içine doğru protrüde olurlar. Tip 0 miyomlar tamamen kavite içinde yer alırlar. Tip 1 olan miyomların volumünün %50'sinden azı miyometriumdadır. Tip 2 leiomiyomlarda ise miyom hacminin %50'sinden fazlası miyometriumdadır.

- İntramural Miyomlar (FIGO Tip 3,4,5) : Bu miyomlar uterin duvar yerleşimlidirler. Yeterince büyük olurlarsa uterin boşluğunu veya serozal yüzeyi bozabilirler. Bazen de transmural olurlar ve serozal yüzeyden kaviteye dek uzanırlar.

- Subserozal Miyomlar (FIGO Tip 6,7) : Bu miyomlar uterusunu serozal yüzüne komşu miyometriumdan kaynaklanırlar. Geniş tabanlı veya saplı olabildikleri gibi intraligamenter olarak da yerleşim gösterebilirler.

- Servikal Miyomlar (FIGO Tip 8) : Bazen uterin miyomlar, nadir olarak korpus yerine serviksten köken alırlar. Parazitik miyomlar da Tip 8 miyomlardır.

2.1.3. Risk Faktörleri

Irk

Miyom insidansı siyah kadınlarda tipik olarak daha fazla olup, miyomu olan beyaz kadınların üç katı kadardır (Marsh ve ark., 2013). Klinik olarak önemli leiomiyomların gelişimi, siyah kadınlarda ortalama olarak 5 yıl öncesinde gerçekleşmektedir. Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda sadece miyom gelişimi değil, hastalığın şiddeti de beyaz kadınlara oranla daha kötü seyretmektedir ve çoğu zaman hastadaki miyom boyutları daha büyük, miyom sayıları ise multipl olma eğilimindedir (Baird ve ark., 2003). Siyah ırkta leiomiyom görülme sıklığındaki yüksekliğin nedeni bilinmemektedir. Genetik faktörlerdeki farklılıklar, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, psikososyal stres ve diğer çevresel faktörlerin bu insidans artışında etkili olabileceği düşünülmektedir (Wise ve Laughlin-Tommaso, 2016). Ayrıca yapılan bir çalışmada, leiomiyom patogenezinde oldukça önemli bir enzim olan aromatazın mRNA'sı, Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda, Kafkas ve Japon kadınlara oranla önemli derecede yüksek bulunmuştur (Ishikawa ve ark., 2009).

Reprodüktif & Endokrin Faktörler

Her ne kadar ilişkileri karmaşık olsa da, steroid hormonların uterin miyom patogenezinde rol oynadığı bilinen bir gerçektir. Endojen steroid hormonların değerlendirilmesinde menstruel siklusun düzenli olması bir belirteç iken, eksojen hormon kullanımı olan hastalarda ise preparatın verilme yolu, kullanım süresi, türü önem arz etmektedir.

Parite sayısının artması, leiomiyom oluşma riskinin azalmasını sağlamaktadır (Ross ve ark., 1986). Endojen steroid hormonlara maruz kalma süresinin uzamasına bağlı olarak erken menarş, uterin fibroid görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır. Postpartum dönemde, laktasyon menstruel siklusun geri gelmesini ve böylelikle overyan steroidlerin azalmasına neden olacağından, miyom regresyonunu artırabilir. Oral kontraseptif kullanımının, uterin miyomların büyümesine neden olmadığı bilinmektedir, bu yüzden leiomiyomu olan hastalarda oral kontraseptifler güvenle kullanılabilir (Chiaffarino ve ark., 1999). Postpartum dönemde kullanılan uzun etkili ve sadece progesteron içeren doğum kontrol yöntemlerinin uterin miyom gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiş olsa da, yapılan başka bir çalışmada sadece progesteron içeren hapların, leiomiyom regresyonunu anlamlı derecede azalttığını ortaya koymuştur (Laughlin ve ark., 2011).

Özellikle plastik maddelerin üretiminde, endüstriyel çözücü olarak kullanılan fitalat, bifenil poliklorinat, bisfenol A gibi maddelere çevresel maruziyet, muhtemelen endokrin yolaklarda bozukluk oluşturarak, fibroid gelişim riskini artırmaktadır (James-Todd ve ark., 2016).

Obezite

Vücut kitle indeksinin, mutlak vücut yağının bir göstergesi olarak, steroid hormon metabolizması üzerine etki edebileceği ve leiomiyom oluşma potansiyelini artırabileceği düşünülmektedir. Ancak obezitenin miyoma uteri üzerindeki etkisini incelemek için yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Premenapozal siyah kadınlarda steroid hormon düzeyinin beyaz kadınlara göre daha fazla olduğunun saptandığı bir çalışmada, beyaz kadınlarda vücut kitle indeksi (VKİ)'nin artmasıyla

birlikte östradiol düzeylerinin arttığını, aksine siyah kadınlarda ise VKİ artışıyla östradiol düzeyinin azaldığı bulunmuştur (Manson ve ark., 2001). Obezitenin yol açtığı önemli problemlerden biri insülin rezistansı ve buna bağlı gelişen hiperinsülinemidir. İnsülin anabolik etkili bir hormon olup, mitojen bir etkiye sahiptir, seks hormonu bağlayan globulininin azalmasına, insülin benzeri büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörünün artmasına neden olur ve bu sayede steroid hormon düzeyinin artışı, miyometrial düz kas hücre artışı ile tümörogenezise katkıda bulunmaktadır (Andersen, 1996). Hipertansiyon, hastalığın şiddetiyle de doğru orantılı olarak, uterin miyom sıklığıyla ilişkilendirilmiştir (Faerstein ve ark., 2001).

Beslenme Alışkanlıkları

Sığır eti ve diğer kırmızı etlerin tüketiminin miyom gelişme sıklığını artırdığı, hayvansal kaynaklı gıdalarda A vitamini içerenlerin, yeşil sebze ve meyve tüketiminin (özellikle narenciye) ise miyom gelişme sıklığını azalttığı bildirilmiştir (Wise ve ark., 2011). D vitamini eksikliğinin, uterin fibroid görülme sıklığını artırdığına ilişkin kanıtları olan çalışmaların sıklığı artmaktadır (Ciebiera ve ark., 2016). D vitaminin ana kaynağı, güneş ışınlarının cilde ulaşmasıyla, prohormonların aktifleşmesi sayesinde ciltte sentezlenmesidir. Koyu renk deri tonuna sahip kadınların cildinde fazla miktarda bulunan melanin pigmentinin, bu yolakları yavaşlattığı ve D vitamini eksikliğine yol açtığı bilinmektedir. Miyom gelişiminin Afrika kökenli Amerikan kadınlarda daha sık görülmesinde bu mekanizmanın etkisinin olabileceği düşünülebilir. Sigara içen kadınlarda leiomiyom görülme sıklığının incelendiği çalışmalarda sonuçlar karmaşıktır. Her ne kadar aktif sigara içici olanlar veya eskiden uzun süreli sigara içmiş kadınlarda, miyom sıklığında küçük bir risk azalması gösterilse de, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Chiaffarino ve ark., 2016).

2.1.4. Önleme

Hormonal duyarlı bir diğer hastalık olan meme kanseri üzerine yapılan araştırmalarda, fiziksel egzersizin koruyucu olduğunun bildirilmesi, leiomiyomlar için de aynı durumun geçerli olabileceğini düşündürmüştür ve mevcut fiziksel aktivitenin, fibroid gelişimi ile ters orantılı olduğu bulunmuştur (Baird ve ark., 2007).

Ulipristal asetatın aralıklı olarak kullanımının leiomiyom boyutu ve buna bağlı gelişen semptomları üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, ulipristal asetat kullanımı yararlı bulunmuş ve miyomların prevantif medikal tedavisi açısından umut verici olmuştur (Donnez ve ark., 2016).

Vitamin D eksikliği, hormonal reseptörler, inflamatuar belirteçler ve daha birçok parametre üzerinde yapılan çalışmalar, leiomiyomların gelişimini önleyici yöntemler bulabilmek açısından kıymetlidir.

2.1.5. Klinik Özellikler

Uterin miyomlar çoğunlukla asemptomatik olsa da, görülme sıklığının fazlalığı nedeniyle önemli bir jinekolojik problemdir. Semptomların şiddeti, tümörün sayısı, büyüklüğü ve bulunduğu lokalizasyon ile ilişkilidir.

2.1.5.1. Ağrılı ve Uzamış Menstruel Kanama

Menoraji dahil olmak üzere, menstruel anormallikler ve düzensizlikler en sık görülen semptomdur. Leiomiyomların bulunduğu lokalizasyona uzak tarafta bulunan endometriumda bile değişiklikler oluşturduğunu, bu bağlamda intramural miyomların dahi kanama düzensizliği yapabileceği sonucuna ulaşılmıştır (Deligdish ve ark., 1970). Ancak başka bir yeni çalışmada, submüköz miyomların en çok menorajiye neden olan fibroid çeşidi olmasından yola çıkılarak yapılan

incelemelerde, submüköz miyoma komşu endometriumun, diğer uterus kısımlarındaki endometriumdan farkı olduğuna dair kanıt bulunamamıştır (Evans ve Brunsell, 2007). Kanama postmenapozal ise veya menstruel dönem dışında ara kanamalar oluyorsa endometrial patolojiyi dışlamak amacıyla endometrial biyopsi alınması düşünülmelidir. Kanamaların yoğun olması hastalarda anemi gelişmesine neden olabilir ve hatta günlük yaşantılarını etkileyebilir.

Leiomiyomlu kadınlar görülen yoğun menstruel kanamanın fizyopatolojisi kesin olarak tanımlanamasa da, uterus vaskülaritesinde meydana gelen makroskopik/mikroskopik değişiklikler, endometrial hemostaz bozuklukları ya da anjiogenik bir takım faktörlerin moleküler düzeyde regülasyonlarındaki düzensizliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Stewart ve Nowak, 1996). Uterin peristaltizmi değerlendirmek üzere yapılan bir araştırmada, leiomiyomların uterin kontraktiliteyi bozduğu ve buna bağlı kanamaya neden olabileceği sonucuna varılmıştır (Nishino ve ark., 2005).

2.1.5.2. Kitle İlişkili Semptomlar

Pelvik Bası İlişkili Semptomlar

Pelvik ağrı hissi miyomlarda nadir görülen bir bulgu olup, ön planda dejenerasyon, torsiyon veya altta yatan adenomiyozis, endometriosis gibi patolojileri akla getirir. Hastalarda spesifik olmasada kronik, aralıklı, müphem bir ağrı görülebilir. Yapılan bir klinik araştırmada leiomiyomlu kadınlarda orta ve şiddetli disparoni ile siklik olmayan pelvik ağrı bildirme sıklığı daha yüksek bulunmuş, ancak dismenore uterin miyomla ilişkili bulunmamıştır (Lippman ve ark., 2003).

Akut pelvik ağrı miyomlarda ileri derecede dejenerasyon olması veya pedinküllü miyomlarda sapının torsiyone olması ile ilişkili olabilir.

Pelvik basınç hissi, barsaklara bası sonucu konstipasyon, mesaneye bası sonucu üriner disfonksiyon, acil sıkışma hissi gibi semptomlar büyük miyomlarda görülmektedir. Böbrek yetmezliği olan olguların değerlendirildiği bir araştırmada, uterin miyoma sahip böbrek yetmezlikli hastaların oranı %8,1 olarak bulunmuş ve bu nispeten yüksek bir oran olarak değerlendirilmiştir, büyük miyomu olan hastalarda hidronefroz açısında ultrasonografi yapılması önerilmiştir (Fletcher ve ark., 2013).

Büyük uterin miyomlarda, vena cava'ya bası sonucunda venöz tromboemboli riskinin artabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada uterus ağırlığının 1000 gr üzerinde olmasının tromboz oluşumu için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Shiota ve ark., 2011).

İnfertilite & Obstetrik Komplikasyonlar

Leiomiyomların infertilite nedenleri arasında %1 ila 2'lik bir dilimi oluşturduğu tahmin edilmektedir (Buttram ve Reiter, 1981). Bir uterin miyomun lokalizasyonu, boyutundan bağımsız olarak doğurganlığı etkileyen en önemli faktördür (Pritts ve ark., 2009). Bu açıdan bakıldığında submukozal miyomların doğurganlık oranlarını anlamlı derecede azalttığı ve cerrahi eksizyonunun yarar sağladığı, subserozal miyomların doğurganlık oranlarına etkimediği ve bağlantılı olarak cerrahi olarak çıkarılmalarının fayda sağlamadığı, intramural miyomların ise doğurganlığı azalttığı bilinmekte ancak tedavinin sonuçlar üzerine etkisine dair net bir yargı bulunmamaktadır, bu bağlamda yeni yapılacak araştırmalarda bu miyomlar ve tedavi sonuçları üzerine eğilmekte yarar olacağı düşünülmektedir (Pritts ve ark., 2009). Submukozal ve intramural yerleşimli miyomların reproduktif potansiyele olan negatif etkisinin yanısıra, spontan abortus ihtimalini de artırdığı ancak ilginç olarak miyomektomi yapılmasının bu olasılığı azaltmadığı gösterilmiştir (Casini ve ark., 2006). Leiomiyomların olumsuz obstetrik sonuçlara neden olma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, uterusun kontraktilitesi ve esnekliğine etkisi, fiziksel bir tıkaç oluşturması, miyoma komşu endometrial yapıdaki değişimler nedeniyle olabileceği düşünülmekte; ayrıca leiomiyomların sayısı, lokalizasyonu ile obstetrik sonuçların analizine bakıldığında, plasenta ile miyomun komşuluğundan ziyade

uterus içersindeki global bir etkileşim olduğu görülmekte ve miyom patogenezinde olan moleküler düzeydeki etkileşimlerin önemine dikkat çekmektedir (Stout ve ark., 2010).

Diğer Sorunlar

Miyom prolapsusu çoğunlukla submukoz miyomlarda görülür ve kanama, servikal gerilmeye bağlı ağrı, prolabe olan dokuda ülserasyon veya nekroz oluştuysa kötü koku ve akıntıya neden olabilmektedir.

Leiomiyomlar, muhtemelen içerisindeki vasküler şant alanlarında, otonom bir şekilde EPO benzeri bir substrat sentezlenmesiyle, eritrositozise neden olabilmektedir (Miyomatöz eritrositoz sendromu) (LevGur ve Levie, 1995).

Normal miyometriumun ve leiomiyomların, prolaktin hormonu sentezleyebildiği ancak fizyolojik koşullarda bunun sistemik herhangi bir etkisi olmadığı bilinmektedir (Cordiano, 2005). Ancak anormal şartlarda, muhtemelen prolaktinin moleküler düzeydeki büyüme faktörleriyle olan etkileşimiyle, hemopoetik sistem üzerinde değişik etkileri olabileceği düşünülmektedir (Ben-Jonathan ve ark., 1996).

2.2. Oksidan ve Antioksidan Denge ve Bozukluğu

Oksidatif stres serbest radikal veya reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolması sonucu moleküler ve hücresel fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanır. Serbest radikal üretimi ile endojen antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Yani reaktif oksijen ürünlerinin artması ve/veya antioksidan sistemin fonksiyonun azalması/bozulması oksidatif strese neden olmaktadır (Ames ve ark., 1993).

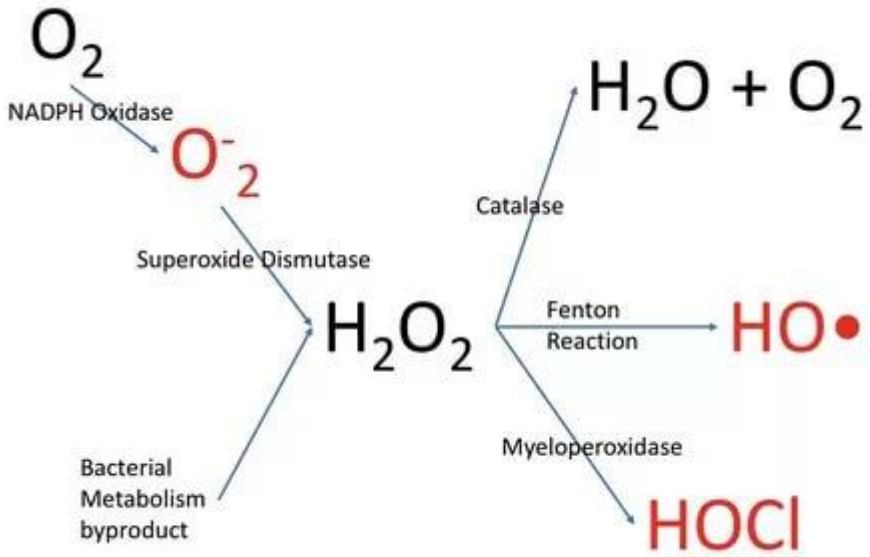
Reaktif oksijen türleri (ROT); fizyolojik düzeylerin üzerine çıktığında oksidatif hasara neden olan primer moleküllerdir. ROT'un zararlı etkilerine karşı organizmayı korumak için devreye enzimatik ya da enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar girer (Fruehauf ve ark., 2007). Bu moleküller sıklıkla çok kısa yarı ömre sahiptir ve üretimlerini takiben antioksidatif kapasiteyi aşmadıkları sürece kısa sürede yok edilirler. Temel olarak, bu oksidatif moleküllerin birikimi, reaktif oksijen moleküllerinin ve peroksidazların üretimini arttırarak hücrelerde protein, fosfolipid ya da DNA hasarına yol açabilir. Bu DNA hasarları da hücre içi sinyal mekanizmalarında değişikliklere neden olabilmektedir (Ames ve ark., 1993). Normal fizyolojik denge kapsamında değerlendirildiğinde de oksidatif stres ilişkili ajanların üretimi için en önemli fizyolojik yolak, mitokondrilerde gerçekleşen oksijenli solunum olarak gösterilmektedir. Bunun dışında NADPH oksidaz enzim aktivitesi gibi endojen yolaklar dışında büyüme faktörleri, inflamatuar süreçler ve yolaklar, toksinler, kemoterapi gibi ekzojen müdahaleler ve geçiş metalleri de reaktif oksijen üretimine katkıda bulunmaktadır (Fruehauf ve ark., 2007).

Oksidatif stres ilişkili fizyopatolojik yolaklar neticesinde oluşan hücre hasarları Alzheimer, Parkinson, ateroskleroz, miyokard enfarktusu gibi birçok inflamatuar hastalıkla açıkça ilişkilendirilmiştir (Ames ve ark., 1993). Bu hastalıklar dışında oksidatif stres ilişkili yolaklar jinekolojik patolojilerde de rol oynayabilmektedir.

Oksidatif ve antioksidatif ajanlar arasındaki denge oksidatif yönde değiştiğinde serbest elektron taşıyan "serbest radikal"ler oluşmaktadır. Superoksitler (O_2^-), hidroksiller (OH), perhidroksiller (HO_2^-) serbest radikallere örnek iken, hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit (HOCl) reaktif oksijen türevleridir. Bu kararsız moleküller farklı yolaklarla elektrolitlerini antioksidan yokluğunda, demir veya bakır gibi metal atomlarına aktararak başta DNA olmak üzere hücre kompenentlerine zarar verebilirler ve mutasyonlara sebep olabilirler (Vural ve ark., 2012). Bunun en önemli örneklerinden biri hidrojen peroksitin fenton reaksiyonu aracılığıyla yarattığı DNA hasarıdır. DNA üzerinde hidroksil radikalleri pürin/pirimidin bazlarıyla reaksiyona girebilirken tek zincir ya da çift zincir üzerinde kırıklara neden olarak DNA instabilitesine de neden olabilmektedirler (Fruehauf ve ark., 2007).

Savunma mekanizmalarına en önemli örneklerden biri ise hidrojen peroksitin **superoksit dismutaz (SOD)** aracılığıyla başlayan yolaklarla inaktive edilmesidir (Şekil 1). Benzer şekilde NADPH oksidaz aktivitesi sonucu oluşan serbest radikallerin superoksit dismutaz enzimi aracılığıyla hidrojen peroksite indirgenmesi de antioksidan mekanizmalar arasında yer almaktadır. Her iki enzim de hücre içinde mitokondri ve sitozolde yer almaktadır. Ayrıca serbest sülfhidril grupları, tokoferol, askorbat, glutatyon ve karotenoidler gibi enzimatik olmayan moleküller de savunma mekanizmasına katkıda bulunurlar (Vural ve ark., 2012).

Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan lehine bozulması (endojen ya da ekzojen antioksidan mekanizmaların kapasitesinin üzerinde oksidan üretimi) fenton reaksiyonun meydana gelmesine neden olur ve Fe^{+2}'nin Fe^{+3}'e yükseltgenmesinin yanı sıra, hidroksil oluşumuyla sonlanan birtakım reaksiyonlar meydana gelir. **Miyeloperoksidaz** enzimi de benzer şekilde klor aracılığıyla hidrojen peroksiti hipoklorik asite indirgeyen oksidatif bir enzimdir (Ames ve ark., 1993).



Şekil 2.1. Hidrojen peroksitin antioksidan enzimlerle inaktive edilmesi ve diğer ilişkili oksidatif yolaklar

Miyeloperoksidaz, nötrofillerde primer azurofilik granüllerde bulunan lizozomal proteindir. Miyeloperoksidaz güçlü **oksidan ve proteolitik** enzimatik etki gösterir. Fagosite edilmiş yabancı materyali veya etkeni yıkımlayan protein yapısında enzimlerdir. Hidrojen peroksit ve klor anyonundan hipoklorik asit üretir (HOCl). Dokuda oksidatif hasar oluşturur (Fruehauf ve ark., 2007).

Katalaz, SOD enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik hidrojen peroksit (H2O2), "katalaz" enzimi etkisiyle su ve oksijene dönüştürülmektedir. Antioksidandır (Vural ve ark., 2012).

Antioksidan moleküller arasında yer alan seruloplazmin, bakır transportunda yer alması dışında ferrooksidaz I aktivitesine sahiptir. Seruloplazmin Fe^{+2}'yi Fe^{+3}'e yükselterek Fe^{+2} iyonlarının hidroksil radikal oluşumuna katılımını engeller. **Seruloplazmin** enflamasyonda, egzersizde, gebelik sırasında ve östrojen uygulamalarında düzeyi yükselir. Seruloplazmin serbest radikal oluşumunu önler ve antioksidan olarak görev yapar (Ames ve ark., 1993).

Diyetle alınan antioksidanlar ise enzimatik olarak oksidanların uzaklaştırılmasını sağlayabilmekle beraber, divalan metal iyonları içererek Fenton reaksiyonu oluşumunu engelleyebilmektedir. Tokoferoller, tokotrienoller (vitamin E) ve askorbik asit (vitamin C) oksidatif ajanlarla etkileşerek, antioksidan etkilerini göstermektedirler. Karotenler ise yağda çözünebilir olarak serbest radikalleri nötrleyebilirler (Sies ve ark., 1992). Yağda çözünebilir antioksidanlar genel anlamda hücre zarı üzerinde etki ederken suda çözünebilir olanlar hücre içi oksidatif mekanizmalar üzerinde etkilidirler. Bunlar dışında koenzim Q10, polifenoller, ürik asit glutatyon da diyetle alınabilen antioksidanlar arasında yer almaktadır (Fruehauf ve ark., 2007).

Bu moleküler koruyucu mekanizmalar dışında oksidatif ve antioksidatif ajanlar arasındaki dengeyi etkileyen birçok ekzojen ve endojen faktör söz konusudur. Sıcak, radyasyon, travma, anoksidatif enerji yolaklarının çalışmasını sağlayan egzersiz gibi

aktiviteler bu dengelerin oksidatif ajanlar yönünde değişmesini sağlayan ekzojen faktörlerden birkaçıdır (Vural ve ark., 2012).

Tiyol sülfidril grubunun kimyasal sınıf adıdır. Hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahiptir. Sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir (Go ve Jones, 2013).

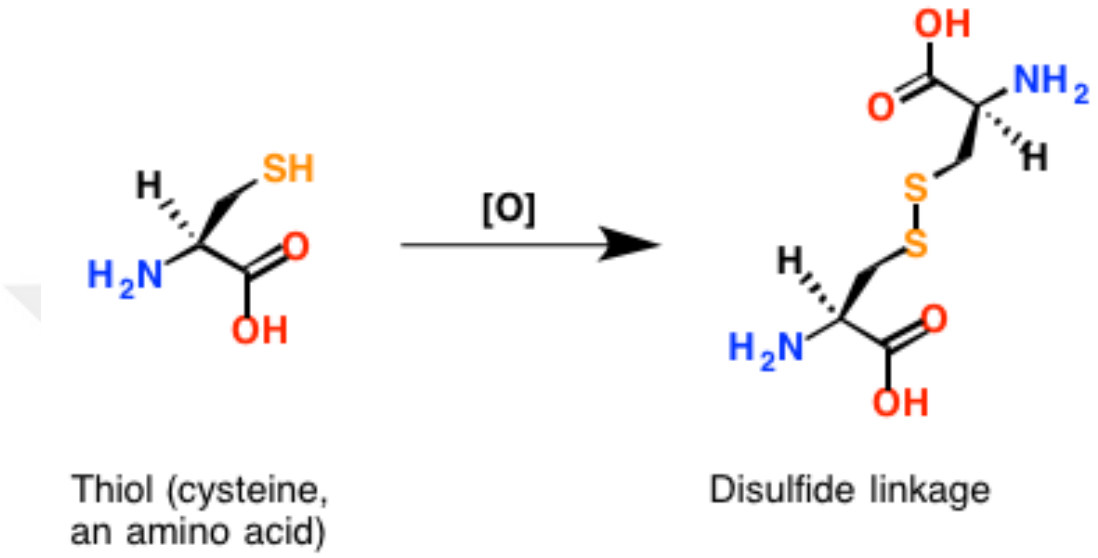
Tiyol grupları da antioksidan mekanizmalar arasında yer almaktadır. Tiyoller reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu doku ve hücre hasarlarına karşı koruma sağlamak için serbest radikallerle reaksiyona girebilen ve sülfidril (-SH) grubu içeren antioksidan organik bir bileşiktir.

Tiyol ve disülfidlerin biyolojik önemi; proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, proteinlerin fonksiyonlarının regülasyonu, enzim fonksiyonlarının regülasyonu, reseptörlerde, taşıyıcılarda, Na-K kanalında, transkripsiyonda rolleri vardır.

Dinamik tiyol ve disülfid düzeyleri antioksidan savunma, detoksifikasyon apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücresel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (Sies ve ark., 1992).

Vücudun savunmaya dayalı protein mekanizmaları arasında yer alan sistein, içerdiği işlevsel tiyol grubu ile oksidatif hasarı önlemede önemli bir rol oynamaktadır. Bu savunmaya dayalı işlevler, genellikle tiyoredoksin ve peroredoksin gibi proteinlerin aktif bölgelerinde yer alan sistein depoları ve düşük moleküler ağırlığa sahip tiyol glutatyon aracılığıyla gerçekleştirilmelerine göre değerlendirilirler. İlaveten, tiyol direk hücreler arası ortam ile iletişim halinde olabilmesine rağmen, protein işlevinde doğrudan yer almayan protein yüzeylerinde yer almaktadır. Oksidatif hasara karşı hücrenin korunması işlevi, düşük ağırlıklı tiyol ve sistein depoları ile gerçekleşmektedir. Bu depolar tiyoredoksin ve peroredoksin gibi proteinlerin aktif bölgelerinde bulunurlar (Go ve Jones, 2013).

Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metiyonin) tiyol grupları ROT'un primer hedef noktasıdır. ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonun en erken belirtisidir.



Şekil 2.2. Tiyol – disulfid oksidasyonu

Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ-glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır.

Proteinlerin tiyol grupları; düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları (Şekil 2) tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür (Go ve Jones, 2013).

Anormal tiyol ve disülfid düzeyleri; diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, malignite, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, parkinson,

alzheimer, multiple sklerozis ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde yer almaktadır (Go ve Jones, 2013 ; Farías ve ark., 2017).

Kronik inflamatuar süreçler ya da akut enfeksiyon durumlarında da lökositler tarafından salgılanan NO, O_2, H_20_2, ve OCl gibi yıkıcı moleküller akut patolojiye ilişkin mücadele ederken, kronik süreçte oksidatif bir ortam oluşmasına neden olabilmektedir. Oluşan oksidatif ortam ise bilindiği üzere DNA hasarlarına ve mutasyonlarına yol açabilerek uzun vadede karsinojenik süreçlere neden olabilmektedir (Shacter ve ark., 1988).

Kronik inflamatuar hastalıklar ile malignensiler arasında iyi bilinen etiyolojik birliktelik de oksidatif stres ilişkili mekanizmalarla açıklanmaktadır. Benzer şekilde yaşlanma süreci de oksidatif süreçle kuvvetli şekilde ilişkilendirilmiştir. Oksidan ajanların mitokondri üzerinde birçok farklı hedef moleküle sahip olabilmesi bunun en önemli nedenlerindendir. Mitokondrial membran üzerindeki fosfolipidler direkt olarak etkilenebilirken, protein yapıları ya da demir-sülfür gibi metal element komponentleri olan enzimler de oksidatif hasara uğrayabilmektedir. Tüm bu mitokondri ilişkili yolaklar yaşlanmanın fizyopatolojisinde en kabul edilir mekanizmalar arasında yer almaktadır (Kong ve ark., 2014). Mitokondrial DNA üzerinde meydana gelen hasarlar da mitokondrial kapasite üzerinde azalmaya neden olabilmekte ve yaşlanma sırasında meydana gelen fizyolojik gerilemeden sorumlu tutulmaktadır (Linnane ve ark., 1989). Tüm bu teorik birikime rağmen, hayvan deneylerinde antioksidan enzim kapasitesi arttırılarak oksidatif stresin azaltılmasıyla yaşam döngüsünün uzatılmaya çalışılması, farelerde başarısız olmuştur (Perez ve ark., 2009).

Yaşlanma ile ilgili santral sinir sistemi dejeneratif hastalıkları da oksidatif stresle ilişkilendirilmektedir. Bunlardan en önemlisi demansın en sık nedeni olarak gösterilen Alzheimer hastalığıdır. Alzheimer hastalığında da yaşlanma fizyopatolojisinde görüldüğü üzere beyin hücrelerinde azalmış mitokondrial kapasite söz konusudur (Kish ve ark., 1992). Alzheimer hastalığının patognomonik bulgularından biri de beyin hücrelerinde amiloid-β birikimidir ve amiloid-β'nın da

demir ve bakır iyonları varlığında serbest oksijen radikal üretimine neden olduğu gösterilmiştir (Huang ve ark., 2004). Yaşlanma süreciyle ilişkilendirilen ve santral sinir sisteminin progresif dejeneratif hastalıklarından olan Parkinson da benzer şekilde oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir. Dopaminerjik nöron kaybı nedeniyle oluşan Parkinson hastalığında artmış reaktif oksijenlerinin dopaminerjik nöron kaybından sorumlu olduğu gösterilmiştir (Langston ve ark., 1983). Sonuç olarak yaşlanma fizyopatolojisinde en önemli hedeflerden biri haline gelen oksidatif stres santral sinir sistemi dejeneratif hastalıklarında da önemli rol oynamaktadır.

Serbest radikal hasarı ile ilişkilli bilinen en önemli bir diğer patoloji ise iskemik kardiyak hastalıktır. Kalp ilişkili hipoksik süreçlerde kompansatuar mekanizmaların kardiyak perfüzyonu arttırmaya çalışmasıyla oluşan metabolik yük, kardiyak hücrelerde artan oksidatif strese ve miyokard kaybına neden olabilmektedir (Farías ve ark., 2017). İskemik süreci takiben oluşan reperfüzyon oksidatif hasarın en önemli mekanizması olarak gösterilmektedir. Bu süreçte meydana gelen oksidatif stresi önlemeye yönelik stratejilerin ise reperfüzyon döneminde meydana gelen oksidatif hasarı azaltarak iskemi-reperfüzyon aracılı miyokard kaybını azaltabileceği düşünülmektedir (Venardos ve ark., 2007). İskemik hasar dışında yaşlanma ilişkili hasarlar da miyokard hücreleri için geçerlidir. Miyokard remodellingi sırasında zamanla meydana gelen ve biriken oksidatif ajanlar benzer şekilde mitokondriyal ve DNA hasarlarına yol açabilmektedir. Genç ve yaşlı fare kalplerinin DNA nokta mutasyonu ya da delesyonu açısından değerlendiren çalışmalar da bu bulguları desteklemiş ve yaşlı farelerin miyokard hücrelerinde yaklaşık olarak 3 kat artmış mutasyon izlenmiştir (Dai ve Rabinovitch, 2009). Kardiyak iskemik hasar ve yaşlanma dışında kalp ilişkili diğer önemli patolojiler olan kardiyak miyopatiler, aritmiler ve kalp yetmezliklerinin de etiyopatogenezinde mitokondrial ve reaktif oksijen molekülleri ilişkili yolaklar suçlanmıştır (Martín-Fernández ve Gredilla, 2016).

Kanserler çok farklı komponentleri olan heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır ve birçok farklı fizyopatolojik ve etiyolojik yolağa sahip olmakla beraber oksidatif stresle de sıkı olarak ilişkilendirilmişlerdir. Tüm diğer sistemik

hastalıklarda olduğu gibi oksidatif stres DNA hasarlarına yol açarak karsinojenik etkilere neden olabilmektedir. Tümör supresör genler ya da onkojenler üzerinde yol açabilecekleri mutasyonlarla birçok farklı kanserin etiyolojisinde gösterilmektedirler (Baynes ve Thorpe, 1999 ve Vali ve ark., 2008). Tümör oluşumunda yer alan bir diğer mekanizma da apoptozisin engellenmesidir ve fosforilasyon ilişkili yolaklar üzerindeki etkilerle reaktif oksijen molekülleri karsinogeneze katkıda bulunabilirler (Manning ve Cantley, 2007).

Reaktif oksijen moleküllerinin tüm bu etkiler dışında karsinogenez, yaşlanma, hücre ölümü ve kromozomal instabiliteyle sonuçlanan bir diğer etkisi telomeraz aktivitesi üzerinedir (Coluzzi ve ark., 2014). Artmış reaktif oksijen molekülleri 8-oxoGua birikimine neden olarak telomerazın telomer üzerinde etki etmesini engeller ve bahsedilen tüm patolojilere yol açabilir. Karsinogenez haricinde ise, DNA mutasyonları sonucu artan radikal oksijen üretiminin tümör hücrelerinin artmış metastazına neden olduğu gösterilmiştir (Ishikawa ve ark., 2008). Sonuç olarak reaktif oksijen molekülleri ve oksidatif stres tümör patogenezinde hem oluşum basamaklarında belirgin etkiye sahiptir, hem de yayılım ve kanser heterojenitesine katkıda bulunarak tedavi direncinden sorumludur.

En sık olarak bu patolojilerle ilişkilendirilen oksidatif stres diğer tüm sistemlerin yanı sıra kadın ürogenital sistemiyle de ilgili birçok patolojide incelenmiş ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.

Benign bir jinekolojik hastalık olan ve çok farklı klinik prezentasyonlara sahip olan endometriosiste endometriotik hücrelerin endojen oksidatif stresi arttırarak reaktif oksijen radikallerini artırdığı ve aynı zamanda bu moleküllerin detoksifikasyonu engelleyerek oksidatif stres oluşturduğu bilinmektedir (Ngo ve ark., 2009). Endometriozis hastalarında benzer şekilde katalaz enzim aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Benzer fizyopatolojiye sahip olan adenomiyoziste de aynı yüksek değerler gözlenmiştir (Ota ve ark., 2002). Malign bir hastalık olmamasına rağmen progresif ve yayılım gösteren bir klinik seyre sahip olan endometriozislerde hidrojen peroksit gibi oksidatif moleküllerin hemen hemen tümör hücrelerindeki

kadar yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (Laurent ve ark., 2005). Reaktif oksijen moleküllerinin tümör hücrelerine benzer şekilde yüksek olması da kompleks bir yapıya sahip olan endometriozis fizyopatolojisinde yeni bir nokta olarak da sunulmuştur (Ngo ve ark., 2009).

Oksidatif stresle ilişkilendirilebilen bir diğer jinekopatoloji ise metabolik hastalıklar ve kardiyak patolojilerle de yakın ilişkisi olan polikistik over sendromudur (PKOS). Jinekolojik komponentleri dışında insülin rezistansı, iskemik kalp hastalığı riski gibi oksidatif stres ilişkili patolojilerle de yakın ilişkili olarak değerlendirilen polikistik over hastalarında total antioksidan kapasitesinin kontrol hastalarına göre daha az olduğu gösterilmiştir (Fenkci ve ark., 2003). Farklı çalışmalarda da polikistik over hastalarında artmış superoksit dismutaz ve lipid peroksidasyon aktiviteleri gösterilmiştir (Sabuncu ve ark., 2001). Polikistik over hastalığına eşlik edebilecek en önemli patolojilerden olan ve kendisi de oksidatif stres ilişkili olan obezite taşıyan hastalarda da oksidatif stres ilişkili markerların PKOS olan zayıf hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda meydana gelen insülin direnci de oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir (Chen ve ark., 2014).

Polikistik over hastaları aynı zamanda başta endometriyal kanserler olmak üzere reproduktif malignensilerle de ilişkilendirilmişlerdir (Chittenden ve ark., 2009). Bu noktada da PKOS hücrelerinde gösterilmiş olan artmış oksidatif stresin malignensilerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. DNA instabilitesini gösteren mikronukleus miktarındaki artışlar polikistik over hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda gösterilmiştir (Deepika ve ark., 2014). Polikistik over hastalarında tedavi seçenekleri arasında yer alan ve esas olarak glukoneogenez üzerinde etkili olan metforminle yapılan çalışmalarda ise metformin kullanan hastalarda oksidatif stres markerlarının azaldığı gösterilmiştir. Bu azalma da yine PKOS'a eşlik edebilen metabolik sendrom, insülin rezistansı ve kardiyak patolojilerde meydana gelen azalmayla ilişkilendirilmiştir (Kocer ve ark., 2014).

Endometriyal patolojiler de oksidatif stres açısından inceleme konusu olmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen en önemli verilerden biri endometriyal hiperplazilerde ve endometriyal malignensilerde azalmış olarak gösterilen superoksit dismutaz aktivitesidir (Pejic ve ark., 2008).

Leiomiyomlar çok sık rastlanan jinekolojik patolojiler olup birçok farklı çalışmada oksidatif yolaklarla ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerindeki bozulma miyomlu hastalarda plazma ve eritrosit hücrelerinde gösterilmiştir (Chiou ve ark., 1999). Miyomu olan hastalar kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında serum tiyol düzeyi daha düşük ve oksidatif protein ürünlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak bu oksidatif ajanlar miyom ilişkili semptomlarla ilişkilendirilmeye çalışıldığında anlamlı bir ilişki gözlemlenememiştir (Santulli ve ark., 2013). Benzer sonuçlar farklı çalışmalarda da gösterilmiş ve özellikle oksidatif ve antioksidatif kapasitenin her ikisinin de arttığı gösterilmiştir (Vural ve ark., 2012).

Antioksidan dengenin korunması üreme, fetüsun intrauterin gelişimi ve gebelik fizyolojisinde de büyük önem taşımaktadır (Agarwal ve ark., 2003). Benzer şekilde infertilite de oksidatif stresle ilişkilendirilen patolojiler arasında yer almaktadır (Agarwal ve ark., 2012).

Benign jinekolojik hastalıklardan olan endometriyozis ve adenomiyozisli hastalarda superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) enzimlerinin normalin üzerinde eksprese edildiği, endometriozisli hastalarda glutatyon peroksidaz enziminin (GPx) ise aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (Ota ve ark., 2000 ve Ota ve ark., 2002).

Antioksidanlar genel anlamda birkaç farklı mekanizma aracılığıyla oksidatif stresi azaltabilirler. Superoksit dismutaz, katalaz gibi enzimler serbest radikal oluşumunu engellerken; seruloplazmin ve transferrin ise elektron transferine katılabilecek olan metal iyonlarını bağlarlar. Glutatyon, vitamin C, vitamin E, karotenoidler gibi moleküller ise sıklıkla diyetle alınmakta ve serbest elektronları

bağlayarak antioksidatif etki göstermektedir (Mut-Salud ve ark., 2016). Oksidatif stresin birçok hastalığın etiyolojisinde yer aldığı düşünülerek son yıllarda antioksidan içeren gıda takviyeleri ya da bu molekülleri içeren gıdaların tüketimine büyük bir ilgi oluşmuştur. Yenidoğan ilişkili nekrotizan enterokolit, retinoplazi gibi patolojiler ya da erkek infertilitesi gibi durumlarda belirgin yarar sağladığını ve astım, diyabet, talasemi, romatoid artrit gibi birçok hastalıkla da sürece olumlu etki gösterdiğini bildiren (Kandasamy ve Ashokkumar, 2014) çalışmalar da yayınlanmıştır (Lee ve Davis, 2011 ve Agarwal ve Sekhon, 2010).

Tüm bu fizyopatolojik ilişkilendirmelere rağmen antioksidan tedavilerin belirtilen hastalıklarda tam anlamıyla yararlı olmaması ise birçok çalışmada konu edinilmiştir. Bunun için en önemli olası neden olarak oksidatif ajanların bu hastalıkların nedeni olmaması öne sürülmüştür (Halliwell, 2013). Ancak bu konuyla ilgili en önemli antitez birçok hastalık ilişkili çalışmada oksidatif ajanların etkisinin net olarak gösterilmiş olmasıdır. Olası bir diğer neden olarak ise ideal antioksidan dozunun ve molekülünün belirlenememiş olması gösterilmiştir. Birçok antioksidan yolakta birçok oksidatif molekül ilişkili yolağın kesiştiği gösterilmiş ve meydana gelen reaksiyonlar neticesinde de daha zayıf ya da güçlü oksidatif moleküllerin oluştuğu bildirilmiştir. Farklı bir teori de ise örnek olarak malign hastalıklar gösterilmiş ve oksidan moleküllerin bu hastalıkların fizyopatolojisinde yer aldığı bildirilmişken, immün sistemin bu hastalıklara yanıtı için de oksidatif ajanlara ihtiyaç olduğu öne sürülmüştür (Biswas, 2016 ve Jimenez-Del-Rio ve Velez-Pardo 2012). Bu noktada yapılan en önemli çalışmalardan biri artmış karoten tüketimi neticesinde akciğer kanserinde az miktarda artış olduğunu göstermiştir ve çalışma mortalite artışı nedeniyle yarıda bırakılmıştır (Virtamo ve ark., 2014). Ancak malignite üzerinde yapılan diğer vaka kontrol çalışmalarda kanser insidansında belirgin azalma da gösterilebilmiştir (Hoensch ve ark., 2008 ve Lappe ve ark., 2007).

Antioksidan dengenin korunması ve oksidatif stres diabetes mellitus ve ailevi Akdeniz ateşi için olduğu kadar miyom uteri için de önem arz etmektedir (Gulpamuk ve ark., 2018 ; Yucel ve ark., 2016 ; Vignini ve ark., 2017 ve Markowska ve ark., 2015).

Tüm bu nedenlerle oksidatif ajanların fizyopatolojik etkisi her ne kadar net olarak gösterilmiş olsa da yolakların birbiriyle sıkı ilişkisi ve hastalıkların kompleks fizyopatolojik yapıları nedeniyle antioksidan tedavilerin direkt olarak etkisi şu ana dek gösterilememiştir.

Sonuç olarak, yapmış olduğumuz bu çalışmada miyomu olan ve olmayan bireylerde oksidatif stres ile ilişkili moleküller ve oksidatif durumu değerlendirerek, miyom fizyopatolojisi ve patogeneziyle ilgili olası rollerini ortaya koymak hedeflenmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma kapsamında miyom tanısı olan ve başka hastalığı bulunmayan, 18 – 50 yaş aralığında, adet gören (menopoza girmemiş) gönüllü bireyler çalışma grubunu oluştururken, sağlıklı gönüllüler ise kontrol grubunu oluşturdu. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji polikliniğine başvuran miyomlu bireylere ve rutin muayene için başvuran sağlıklı bireylere çalışma anlatıldı. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden diğer tetkikleri için kan alınırken ayrı bir biyokimya tüpüne de 5 mL kadar açlık kan örnekleri alındı. Serum, 1600 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrıldı. Alınan materyaller biyokimya laboratuarında hazırlanıp -80 derecede çalışma bitene kadar saklandı. Çalışma grubu 32 ve kontrol grubu da 32 olmak üzere toplam 64 birey çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan bireylerin yaş, cinsiyet, kullandığı ilaçlar, soygeçmiş ve diğer hastalıkları sorgulandı ve bu bilgiler daha önceden hazırlanan formlara kaydedildi. Metabolik parametreleri etkileyebilecek hipertiroidizmi, hipotiroidizm, renal veya hepatik yetmezlik, kalp yetersizliği, kronik enfeksiyon veya pankreas bozuklukları olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Dışlama kriterleri olarak diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, akut-kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, nefrotik düzeyde proteinüri, akut-kronik enfeksiyon, kollajen doku hastalığı, malignensi gibi sistemik hastalık varlığı, oral kontraseptif, antioksidan ilaç, vitamin takviyesi, lipid düşürücü ilaç kullanımı, sigara ya da alkol kullanımı ve gebelik göz önünde bulunduruldu.

Tüm bireylerde katalaz, miyeloperoksidaz, seruloplazmin, nativ tiyol, disülfit ve total tiyoldüzeyleri çalışıldı.

3.1. Tiyol ve Disülfid Homeostaz Parametrelerinin Ölçümü

Tiyol ve disülfid homeostaz testleri, Erel ve Neselioğlu tarafından açıklanan otomatik spektrofotometrik metotla ölçüldü. Kısaca, disülfid bağı ilk önce sodyum borohidrür ile birlikte serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgendi. Kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrür, DTNB'nin (5,5'-ditiyobis- (2-nitrobenzoik) asidin) indirgenmesini önlemek için formaldehitle tüketildi ve çıkarıldı ve indirgenmiş ve yerel tiyol grupları dahil olmak üzere tüm tiyol grupları, DTNB ile reaksiyon sonrasında belirlendi.

3.2. Katalaz Aktivite Ölçüm Yöntemi

Katalaz (CAT) aktivitesi Goth yöntemi ile ölçüldü. Numune (0.2 ml) inkübe edildi, 1.0 ml substrat (60 mmol / L sodyum-potasyum fosfat tamponu, pH 7.4 içinde H202 başına 65 µmol) 37 ° C'de 60 saniye süreyle uygulandı. Enzimatik reaksiyon, 1.0 ml 32.4 mM amonyum molibdat ile durduruldu ve molibdat ve H202'nin sarı kompleksi, bir boşluğa karşı 405 nm'de ölçüldü. Bir CAT birimi, bu koşullar altında 1 µmol H2O2min-1 ayrıştırabilir. Sonuçlar aşağıdaki gibi hesaplanan kU / L olarak ifade edildi:

Serum katalaz aktivitesi (KU / l) = (A boşluğu 2) - A (boşluk 3) / A (örnek) - A (boşluk 1)) × 271

Boş 1, 1.0 ml substrat, 1.0 ml molibdat ve 0.2 ml numune içeriyordu.

Boş 2, 1.0 ml substrat, 1.0 ml molibdat ve 0.2 ml tampon içeriyordu.

Boş 3, 1.0 ml tampon, 1.0 ml molibdat ve 0.2 ml tampon içeriyordu.

3.3. Miyeloperoksidaz Ölçümleri

Serum miyeloperoksidaz **(**MPO) aktivitesi, hidrojen peroksit (H2O2) mevcudiyetinde o-dianisidin'in MPO ile oksitlenmesinden sonra sarımtrak renkli turuncu ürün oluşumu oranı ile 460 nm'de kinetik ölçüm esas alınarak o-dianisidin yönteminin bir modifikasyonu ile ölçüldü. Bir MPO birimi, 25oC'de 1 µmol H2O2 min-1 değerini düşüren olarak tanımlandı. Hesaplama için 1.13 x 104 oksitli o-dianisidin molar sönme katsayısı kullanılmıştır. MPO aktivitesi litre serum başına birim olarak ifade edildi.

3.4. Seruloplazmin Ölçümü

Seruloplazmin (CLP) düzeyleri Erel O tarafından tarif edilen yöntemle ölçüldü. Yöntemi otomatik, kolorimetrik ve demirli iyonun ferrik iyona enzimatik oksidasyonuna dayanır. Sonuçlar litre başına serum birimi cinsinden ifade edildi.

Elde edilen sonuçlardan Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı kullanılarak Levene ve T-testi ile istatistiksel hesaplamalar yapıldı.

Çalışmayla ilgili etik onay Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylerin ortanca yaşları kontrol ve çalışma grubu için sırasıyla 39 (22-49) ve 43 (27-48) idi, yaş ortalaması ise kontrol ve çalışma grubu için sırasıyla 37,03 ve 40,5 olarak hesaplandı. Miyom çapı ortalama 46,2 (31-82) mm, ortanca 46 mm olarak izlendi. Gravida ortanca değerleri kontrol ve miyom gruplarında sırasıyla 2 (0-8) ve 3 (0-7) idi, ortalama değerleri ise kontrol ve miyom gruplarında sırasıyla 2,21±2,14 ve 3,10±1,81 olarak izlendi. Parite ortanca değerleri kontrol ve miyom grupların her ikisinde de 2 (0-5) idi, ortalama değerleri ise kontrol ve miyom gruplarında sırasıyla 1,79±1,42 ve 2,24±1,04 olarak izlendi. Demografik bulgular arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

Çalışma kapsamında düzeylerine bakılan oksidatif ve antioksidatif parametrelere ait sonuçlar ise Tablo 1' de özetlendi.

Tablo 4.1. Oksidatif ve antioksidatif markerların düzeyleri.

Parametre	**Miyom grubu**	**Kontrol grubu**	**p**
Seruloplazmin (U/L)	100,21±23,27	97,76±33,28	0,735
Katalaz (U/L)	98,59±121,31	56,25±55,58	0,080
Miyeloperoksidaz (U/L)	83,73±47,91	93,22±35,64	0,373
Sh (µmol/L)	281,63±53,14	306,50±42,92	**0,044**
Ss+sh (µmol/L)	325,12±52,56	359,00±41,07	**0,006**
Ss (µmol/L)	21,74±7,65	26,24±8,69	**0,032**

sh:Native tiyol, ss+sh:total tiyol, ss:disülfid.

Native Tiyol düzeyleri miyom grubunda daha düşük olup, miyom grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık izlendi (Tiyol düzeyleri; Miyom grubu: 281,63±53,14; Kontrol Grubu; 306,50±42,92, p=0,044).

Total tiyol düzeyleri de benzer şekilde miyom grubunda daha düşüktü ve miyom grubu ile kontrol grubu arasında belirgin fark vardı.

(Total tiyol; Miyom grubu: 325,12±52,56; Kontrol Grubu: 359,00±41,07, p=0,006).

Disülfid parametrelerine bakıldığında da değerler miyom grubunda daha düşüktü ve kontrol grubu ile anlamlı istatistiksel fark mevcuttu.

(Disülfid; Miyom Grubu: 21,74±7,65; Kontrol Grubu: 26,24±8,69, p=0,032).

Değerlendirilen parametrelerden seruloplazmin, katalaz ve miyeloperoksidaz göz önüne alındığında gruplar arasında farklar bulunmakla beraber hiçbir kategoride istatistiksel anlamlılık izlenmedi (p>0,05).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada miyomlu bireylerde kontrol grubuna göre tiyol ilişkili antioksidan parametreler olan nativ tiyol, total tiyol ve disülfid düzeylerinde anlamlı şekilde azalma tespit edildi. Buna karşın seruloplazmin, katalaz ve miyeloperoksidaz düzeylerinde anlamlı değişiklik izlenmedi.

Leiomiyomun oluş mekanizması halen bilinmemektedir. Ancak biriken kanıtlar, menstrüel siklusun hipoksiye, hipoksinin de, muhtemelen, miyometrial hücrelerin leiomiyoma dönüşmesine yol açan erken hücresel olaylarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Borahay ve ark., 2015). Hipoksi sonrasında ortamda oksidan ve antioksidan maddelerin dengesi değişmektedir. Bu nedenle bu çalışmada miyomu olan ve olmayan bireylerde bazı oksidan ve antioksidan maddelerin düzeyi araştırıldı.

Aylık menstrüasyon sürecinde menstrüel hipoksi ve iskemi gelişir, buna bağlı hücresel olaylar ve mikroçevre değişir. Bu olay her ay miyometrial hücrelerde proliferasyon ve diferansiasyonu artırır. Böylece miyometrial hiperplazi gelişir, devam eden hipoksi etkisi ve diğer faktörler olan genetik, gonadal steroidler, anjiogenik büyüme faktörleri etkisiyle de proliferasyon, anjiogenez, ekstrasellüler matriks depolanması gerçekleşir (Tal ve Segars, 2014).

Miyometrial kök hücrelerin in vitro koşullarda sadece hipoksik koşullar altında olgun miyometrial hücrelere farklılaştığı gösterilmiştir ve hipoksinin miyom hücrelerine dönüşümde büyümelerinin ve dönüşümünün arkasındaki itici güç olabileceğini düşündürmektedir (Tal ve Segars, 2014 ; Borahay ve ark., 2015 ve Torres-de la Roche ve ark., 2017). Adet döngüsü, kanamanın durmasına yol açan miyometrial kasılmalara bağlı periyodik hipoksik/iskemik stres ile ilişkili olduğundan, bu hipoksik olaylar in vivo miyometrial kök hücre farklılaşmasının uyarıcısı olabilir. Bu verileri bir araya getirdiğinde, spesifik genetik sapmaların amiyometrial kök hücrelerin kontrolsüz çoğalmaya başlamasına ve siklik adet

dönemi hipoksik olaylarına bağlı bir miyometrial düz kas hücresine farklılaşmasına yol açarak bir ön miyometrial hiperplazi lezyonu oluşturduğu varsayılabilir. Daha sonra genetik mutasyonlar ve gonadal steroidlerin etkisi ile birlikte hızla genişleyen hiperplazik hücre kütlesi ile ilişkili kronik hipoksi, bir miyom oluşumuyla sonuçlanır (Tal ve Segars, 2014).

Miyom gelişiminde genetik sapmalar, miyometrial kök hücrelerinin düzensiz hücre çoğalmasını başlatabilir. Miyometriyumun döngüsel menstrüel kasılmaları, periyodik hipoksi/iskemi ile sonuçlanır ve bu da miyometriyal kök hücrelerinin miyom gelişimi farklılaşmasına neden olabilir. Mutasyona uğramış kök hücre kaynaklı hücrelerin kontrolsüz çoğalmasının devam etmesi miyom odaklarıyla sonuçlanır. Hızla genişleyen miyom hücre kütlesi ile ilişkili kronik hipoksi ile kombinasyon halinde gonadal steroidlerin etkileri, lokal anjiyojenik büyüme faktörü ekspresyonunu uyarır (Borahay ve ark., 2015 ve Torres-de la Roche ve ark., 2017).

Bunlar, devam eden hücre çoğalmasını ve ekstra sellüler matriks biriktirmeyi teşvik eder ve büyüyen miyometrial hücre kütlesine vasküler bir destek sağlar ve leiomiyom oluşmasına neden olur (Tal ve Segars, 2014 ; Stewart ve Nowak, 1998 ve Faerstein ve ark., 2001).

Uterus kanlanması bilindiği üzere, uterin, overyan ve vajinal arterler ve bunların anastomozları ile sağlanır. Bu arterler bilateral olarak miyometriuma girerler ve çevresel bir kavis oluştururlar ve sırasıyla arkuat, radial, baziller ve spiral arteriolleri oluştururlar. Leiomiyomların, uterusta bulunduğu lokalizasyonda oluşturduğu kitle etkisine bağlı olarak, bu komşu vasküler yapıların strüktürlerinde bozulma oluşturduğu bilinmektedir. Uterin damarlardaki anormalliklerin ve anjiogenik büyüme faktörlerinin miyom patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir olur (Tal ve Segars, 2014 ; Stewart ve Nowak, 1998 ve Faerstein ve ark., 2001). Miyomatö bir uterus çok sayıda genişlemiş arteriol ve venüller barındırmaktadır. Doku hipoksisinin, bulunduğu organa verdiği travmatik hasardan yola çıkılarak, miyom oluşumunun tıpkı arteriyal kas hipoksisine sekonder gelişen aterosklerotik plak oluşumu gibi, travmaya sekonder olabileceği düşünülmektedir (Stewart ve

Nowak, 1998). Bu hipotezden yola çıkılarak, menstruasyon esnasında hipoksik kalan miyometrial hücrelerin, anormal miyositlere dönüşümü ve sonrasında leiomiyom gelişimine dek ilerleyeceği düşünülebilir. Uterin miyoma sahip kadınlarda aterosklerojenik risk faktörlerinin daha sık görüldüğü bilinmektedir ve bu durum hipoksik mekanizmaya dayanan düşünceyi güçlendirir niteliktedir (Faerstein ve ark., 2001).

Hipoksi ise oksidatif bir stres oluşturmaktadır. Oksidatif stres serbest radikal veya reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan sistem arasındaki dengenin kaybolması sonucu moleküler ve hücresel fonksiyonlarda bozulmadır. Serbest radikal üretimi ile endojen antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Yani reaktif oksijen ürünlerinin artması ve/veya antioksidan sistemin fonksiyonun azalması/bozulması oksidatif strese neden olmaktadır (Ames ve ark., 1993).

Oksidan ve antioksidan maddelerin oluşumu ve aralarındaki dengenin sağlanması farklı disiplinlerden pek çok hastalık için araştırılmış ve bir faktör olarak suçlanmıştır. Örneğin migren, hepatit ya da Kırım Kongo hemorajik ateşinde antioksidan tiyollerin düzeyinin düştüğü izlenmiştir (Eren ve ark., 2015 ; Başkol ve ark., 2014 ve Karadag-Oncel ve ark., 2014). Yine fetal gelişme geriliği, preeklampsi, prematür over yetmezliği, hiperemezis gravidarum gibi hastalıklarda da tiyol aracılı antioksidan sistemin zayıfladığı izlenmiştir (Cakar ve ark., 2018 ; Ulubas Isik ve ark., 2018 ; Isik ve ark., 2017 ve Ergin ve ark., 2015). Antioksidan etkisi ve sistein aminoasidinin bir parçası olan tiyol, hücrede oksidatif stresi önlemek açısından ciddi rol üstlenir (Go ve Jones, 2013).

Aminoasit ve protein aracılı olarak hücrede oksidatif stresin önlenmesi önemli bir savunma işlevidir. Bu savunma mekanizması tiyoredoksin ve peroksiredoksin gibi proteinlerin aktif bölgelerinde düşük moleküler ağırlıklı tiyol glutatyon ve sistein kalıntıları ile gerçekleştirilir. Tiyol gruplarının okside olmasıyla iki sistein arasında geri çevrilebilir bir bağ olan disülfit bağı oluşabilir. Sistein disülfit bağları

sayesinde pek çok proteinin üç boyutlu yapısında belirleyicidir (Gulpamuk ve ark., 2018).

Tiyol hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahiptir (Go ve Jones, 2013). Tiyol grupları da antioksidan mekanizmalar arasında yer almaktadır. Tiyoller reaktif oksijen ürünlerinin neden olduğu doku ve hücre hasarlarına karşı koruma sağlamak için serbest radikallerle reaksiyona girebilir ve sülfidril (-SH) grubu içerir, antioksidandır (Go ve Jones, 2013).

Tiyol ve disülfidlerin biyolojik önemi; proteinlerin yapılarının stabilizasyonu, proteinlerin fonksiyonlarının regülasyonu, enzim fonksiyonlarının regülasyonu, reseptörlerde, taşıyıcılarda, Na-K kanalında, transkripsiyonda rolleri vardır. Dinamik tiyol ve disülfid düzeyleri antioksidan savunma, detoksifikasyon apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücresel sinyal iletimi mekanizmalarında görev alır (Sies ve ark., 1992).

Vücudun savunmaya dayalı protein mekanizmaları arasında yer alan sistein, içerdiği işlevsel tiyol grubu ile oksidatif hasarı önlemede önemli bir rol oynar. Bu savunmaya dayalı işlevler, genellikle tiyoredoksin ve peroredoksin gibi proteinlerin aktif bölgelerinde yer alan sistein depoları ve düşük moleküler ağırlığa sahip tiyol glutatyon aracılığıyla gerçekleştirilmelerine göre değerlendirilirler. İlaveten, tiyol direk hücreler arası ortam ile iletişim halinde olabilmesine rağmen, protein işlevinde doğrudan yer almayan protein yüzeylerinde yer alır. Oksidatif hasara karşı hücrenin korunması işlevi, düşük ağırlıklı tiyol ve sistein depoları ile gerçekleşir. Bu depolar tiyoredoksin ve peroredoksin gibi proteinlerin aktif bölgelerinde bulunurlar (Go ve Jones, 2013).

Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metiyonin) tiyol grupları ROT'un primer hedef noktasıdır. ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonun en erken belirtisidir. Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir

kısmı temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşurken, küçük bir kısmı da sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ-glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyollerden oluşur (Shacter ve ark., 1988 ; Kong ve ark., 2014 ; Linnane ve ark., 1989 ve Perez ve ark., 2009).

Proteinlerin tiyol grupları; düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları, sistein rezidüleri ve diğer tiyol grupları ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenebilir ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülür (Go ve Jones, 2013).

Oksidatif ve antioksidatif ajanlar arasındaki denge oksidatif yönde değiştiğinde serbest elektron taşıyan serbest radikaller oluşur. Superoksitler (O_2^-), hidroksiller (OH), perhidroksiller (HO_2^-) serbest radikallere örnek iken, hidrojen peroksit (H_2O_2), hipoklorik asit (HOCl) reaktif oksijen türevleridir. Bu kararsız moleküller farklı yolaklarla elektrolitlerini antioksidan yokluğunda, demir veya bakır gibi metal atomlarına aktararak başta DNA olmak üzere hücre kompenentlerine zarar verebilirler ve mutasyonlara sebep olabilirler (Vural ve ark., 2012). Bunun en önemli örneklerinden biri hidrojen peroksitin fenton reaksiyonu aracılığıyla yarattığı DNA hasarıdır (Fruehauf ve Meyskens, 2007).

Savunma mekanizmalarına en önemli örneklerden biri ise hidrojen peroksitin superoksit dismutaz (SOD) aracılığıyla başlayan yolaklarla inaktive edilmesidir. Benzer şekilde NADPH oksidaz aktivitesi sonucu oluşan serbest radikallerin superoksit dismutaz enzimi aracılığıyla hidrojen peroksite indirgenmesi de antioksidan mekanizmalar arasında yer alır. Her iki enzim de hücre içinde mitokondri ve sitozolde bulunur. Ayrıca serbest sülfhidril grupları, tokoferol, askorbat, glutatyon ve karotenoidler gibi enzimatik olmayan moleküller de savunma mekanizmasına katkı sağlarlar (Vural ve ark., 2012).

Oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidan lehine bozulması (endojen ya da ekzojen antioksidan mekanizmaların kapasitesinin üzerinde oksidan

üretimi) fenton reaksiyonun meydana gelmesine neden olur ve Fe^{+2}'nin Fe^{+3}'e yükseltgenmesinin yanı sıra, hidroksil oluşumuyla sonlanan birtakım reaksiyonlar meydana gelir. Miyeloperoksidaz enzimi de benzer şekilde klor aracılığıyla hidrojen peroksiti hipoklorik asite indirgeyen oksidatif bir enzimdir (Ames ve ark., 1993).

Miyeloperoksidaz, nötrofillerde primer azurofilik granüllerde bulunan lizozomal proteindir. Miyeloperoksidaz güçlü oksidan ve proteolitik enzimatik etki gösterir. Fagosite edilmiş yabancı materyali veya etkeni yıkımlayan protein yapısında enzimlerdir. Hidrojen peroksit ve klor anyonundan hipoklorik asit üretir (HOCl). Dokuda oksidatif hasar oluşturur (Fruehauf ve ark., 2007). Antioksidan etki gösteren katalaz ise SOD enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik hidrojen peroksiti (H2O2), enzimatik etkisiyle su ve oksijene dönüştürür (Vural ve ark., 2012).

Antioksidan moleküller arasında yer alan seruloplazmin, bakır transportunda yer alması dışında ferrooksidaz I aktivitesine sahiptir. Seruloplazmin Fe^{+2}'yi Fe^{+3}'e yükselterek Fe^{+2} iyonlarının hidroksil radikal oluşumuna katılımını engeller. Seruloplazmin enflamasyonda, egzersizde, gebelik sırasında ve östrojen uygulamalarında düzeyi yükselir. Seruloplazmin serbest radikal oluşumunu önler ve antioksidan olarak görev yapar (Ames ve ark., 1993).

Diyetle alınan antioksidanlar ise enzimatik olarak oksidanların uzaklaştırılmasını sağlayabilmekle beraber, divalan metal iyonları içererek Fenton reaksiyonu oluşumunu engeller. Tokoferoller, tokotrienoller (vitamin E) ve askorbik asit (vitamin C) oksidatif ajanlarla etkileşerek, antioksidan etkilerini gösterirler. Karotenler ise yağda çözünebilir olarak serbest radikalleri nötrleyebilirler (Sies ve ark., 1992). Yağda çözünebilir antioksidanlar genel anlamda hücre zarı üzerinde etki ederken suda çözünebilir olanlar hücre içi oksidatif mekanizmalar üzerinde etkilidirler. Bunlar dışında koenzim Q10, polifenoller, ürik asit glutatyon da diyetle alınabilen antioksidanlar arasında yer alır (Fruehauf ve ark., 2007).

Bu moleküler koruyucu mekanizmalar dışında oksidatif ve antioksidatif ajanlar arasındaki dengeyi etkileyen birçok ekzojen ve endojen faktör söz konusudur. Sıcak, radyasyon, travma, anoksidatif enerji yolaklarının çalışmasını sağlayan egzersiz gibi aktiviteler bu dengelerin oksidatif ajanlar yönünde değişmesini sağlayan ekzojen faktörlerden birkaçıdır (Vural ve ark., 2012).

Kronik inflamatuar süreçler ya da akut enfeksiyon durumlarında da lökositler tarafından salgılanan NO, O_2, H_20_2, ve OCl gibi yıkıcı moleküller akut patolojiye ilişkin mücadele ederken, kronik süreçte oksidatif bir ortam oluşmasına neden olur. Oluşan oksidatif ortam ise bilindiği üzere DNA hasarlarına ve mutasyonlarına yol açabilerek uzun vadede karsinojenik süreçlere neden olur (Shacter ve ark., 1988).

Kronik inflamatuar hastalıklar ile malignensiler arasında iyi bilinen etiyolojik birliktelik de oksidatif stres ilişkili mekanizmalarla açıklanır. Benzer şekilde yaşlanma süreci de oksidatif hasarla kuvvetli şekilde ilişkilendirilir. Oksidan ajanların mitokondri üzerinde birçok farklı hedef moleküle sahip olabilmesi bunun en önemli nedenlerindendir. Mitokondrial membran üzerindeki fosfolipidler direkt olarak etkilenebilirken, protein yapıları ya da demir-sülfür gibi metal element komponentleri olan enzimler de oksidatif hasara uğrayabilir. Tüm bu mitokondri ilişkili yolaklar yaşlanmanın fizyopatolojisinde en kabul edilir mekanizmalar arasında yer alır (Kong ve ark., 2014). Mitokondrial DNA üzerinde meydana gelen hasarlar da mitokondrial kapasite üzerinde azalmaya neden olabilmekte ve yaşlanma sırasında meydana gelen fizyolojik gerilemeden sorumlu tutulmaktadır (Linnane ve ark., 1989). Tüm bu teorik birikime rağmen, hayvan deneylerinde antioksidan enzim kapasitesi arttırılarak oksidatif stresin azaltılmasıyla yaşam döngüsünün uzatılmaya çalışılması, farelerde başarısız olmuştur (Perez ve ark., 2009).

Yaşlanma ile ilgili santral sinir sistemi dejeneratif hastalıkları da oksidatif stresle ilişkilendirilmektedir. Bunlardan en önemlisi demansın en sık nedeni olarak gösterilen Alzheimer hastalığıdır. Alzheimer hastalığında da yaşlanma fizyopatolojisinde görüldüğü üzere beyin hücrelerinde azalmış mitokondrial kapasite söz konusudur (Kish ve ark., 1992). Alzheimer hastalığının patognomonik

bulgularından biri de beyin hücrelerinde amiloid-β birikimidir ve amiloid-β'nın da demir ve bakır iyonları varlığında serbest oksijen radikal üretimine neden olduğu gösterilmiştir (Huang ve ark., 2004). Yaşlanma süreciyle ilişkilendirilen ve santral sinir sisteminin progresif dejeneratif hastalıklarından olan Parkinson da benzer şekilde oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir. Dopaminerjik nöron kaybı nedeniyle oluşan Parkinson hastalığında artmış reaktif oksijenlerinin dopaminerjik nöron kaybından sorumlu olduğu gösterilmiştir (Langston ve ark., 1983). Sonuç olarak yaşlanma fizyopatolojisinde en önemli hedeflerden biri haline gelen oksidatif stres santral sinir sistemi dejeneratif hastalıklarında da önemli rol oynamaktadır.

Serbest radikal hasarı ile ilişkilli bilinen en önemli bir diğer patoloji ise iskemik kardiyak hastalıktır. Kalp ilişkili hipoksik süreçlerde kompansatuar mekanizmaların kardiyak perfüzyonu arttırmaya çalışmasıyla oluşan metabolik yük, kardiyak hücrelerde artan oksidatif strese ve miyokard kaybına neden olur (Farías ve ark., 2017). İskemik süreci takiben oluşan reperfüzyon oksidatif hasarın en önemli mekanizması olarak gösterilir. Bu süreçte meydana gelen oksidatif stresi önlemeye yönelik stratejilerin ise reperfüzyon döneminde meydana gelen oksidatif hasarı azaltarak iskemi-reperfüzyon aracılı miyokard kaybını azaltabileceği düşünülmektedir (Venardos ve ark., 2007). İskemik hasar dışında yaşlanma ilişkili hasarlar da miyokard hücreleri için geçerlidir. Miyokard remodellingi sırasında zamanla meydana gelen ve biriken oksidatif ajanlar benzer şekilde mitokondriyal ve DNA hasarlarına yol açabilmektedir. Genç ve yaşlı fare kalplerinin DNA nokta mutasyonu ya da delesyonu açısından değerlendiren çalışmalar da bu bulguları desteklemiş ve yaşlı farelerin miyokard hücrelerinde yaklaşık olarak 3 kat artmış mutasyon izlenmiştir (Dai ve Rabinovitch, 2009). Kardiyak iskemik hasar ve yaşlanma dışında kalp ilişkili diğer önemli patolojiler olan kardiyak miyopatiler, aritmiler ve kalp yetmezliklerinin de etiyopatogenezinde mitokondrial ve reaktif oksijen molekülleri ilişkili yolaklar suçlanmıştır (Martín-Fernández ve Gredilla, 2016).

Kanserler değişik komponentleri olan heterojen bir hastalık grubunu oluşturmaktadır ve çeşitli fizyopatolojik ve etiyolojik yolağa sahip olmakla beraber

oksidatif stresle de sıkı olarak ilişkilendirilmişlerdir. Tüm diğer sistemik hastalıklarda olduğu gibi oksidatif stres DNA hasarlarına yol açarak karsinojenik etkilere neden olabilmektedir. Tümör supresör genler ya da onkojenler üzerinde yol açabilecekleri mutasyonlarla kanser etiyolojisinde gösterilmektedirler (Baynes ve Thorpe, 1999 ve Vali ve ark., 2008). Tümör oluşumunda yer alan bir diğer mekanizma da apoptozisin engellenmesidir ve fosforilasyon ilişkili yolaklar üzerindeki etkilerle reaktif oksijen molekülleri karsinogeneze katkıda bulunabilirler (Manning ve Cantley, 2007).

Reaktif oksijen moleküllerinin tüm bu etkiler dışında karsinogenez, yaşlanma, hücre ölümü ve kromozomal instabiliteyle sonuçlanan bir diğer etkisi telomeraz aktivitesi üzerinedir (Coluzzi ve ark., 2014). Artmış reaktif oksijen molekülleri 8-oxoGua birikimine neden olarak telomerazın telomer üzerinde etki etmesini engeller ve bahsedilen tüm patolojilere yol açabilir. Karsinogenez haricinde ise, DNA mutasyonları sonucu artan radikal oksijen üretiminin tümör hücrelerinin artmış metastazına neden olduğu gösterilmiştir (Ishikawa ve ark., 2008). Sonuç olarak reaktif oksijen molekülleri ve oksidatif stres tümör patogenezinde hem oluşum basamaklarında belirgin etkiye sahiptir, hem de yayılım ve kanser heterojenitesine katkıda bulunarak tedavi direncinden sorumludur.

Görüldüğü üzere, oksidatif stres ilişkili fizyopatolojik yolaklar neticesinde oluşan hücre hasarları Alzheimer, Parkinson, ateroskleroz, miyokard enfarktusu gibi birçok inflamatuar hastalıkla açıkça ilişkilendirilir (Ames ve ark., 1993). Benzer şekilde anormal tiyol ve disülfid düzeyleri de; diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, malignite, romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, multiple sklerozis ve karaciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde yer alır (Go ve Jones, 2013 ; Kish ve ark., 1992 ; Langston ve ark., 1983 ve Farías ve ark., 2017). Bu hastalıklar dışında oksidatif stres ilişkili yolaklar jinekolojik patolojilerde de araştırılmış, incelenmiş ve çeşitli sonuçlar elde edilmiştir.

Miyom dışında önemli jinekolojik patolojiler olan endometriozis, endometrial hiperplaziler ve polikistik over sendromu da oksidatif stres açısından incelenmiş,

literatürde farklı patolojilerde farklı oksidatif stres aracılı yolaklar çalışılmıştır (Tal ve Segars, 2014 ; Borahay ve ark., 2015 ve Ishikawa ve ark., 2010).

Çok farklı klinik prezentasyonlara sahip olan endometriosiste endometriotik hücrelerin endojen oksidatif stresi arttırarak reaktif oksijen radikallerini artırdığı ve aynı zamanda bu moleküllerin detoksifikasyonu engelleyerek oksidatif stres oluşturduğu tespit edilmiştir (Ngo ve ark., 2009). Endometriozis hastalarında benzer şekilde katalaz enzim aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. Benzer fizyopatolojiye sahip olan adenomiyoziste de aynı yüksek değerler gözlenmiştir (Ota ve ark., 2002). Malign bir hastalık olmamasına rağmen progresif ve yayılım gösteren bir klinik seyre sahip olan endometriozislerde hidrojen peroksit gibi oksidatif moleküllerin hemen hemen tümör hücrelerindeki kadar yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (Laurent ve ark., 2005). Reaktif oksijen moleküllerinin tümör hücrelerine benzer şekilde yüksek olması da kompleks bir yapıya sahip olan endometriozis fizyopatolojisinde yeni bir nokta olarak da sunulmuştur (Ngo ve ark., 2009). Endometriyozis ve adenomiyozisli hastalarda superoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin normalin üzerinde eksprese edildiği, endometriozisli hastalarda glutatyon peroksidaz enziminin ise aktivitesinin azaldığı tespit edilmiştir (Ota ve ark., 2002 ve Ota ve ark., 2000).

Oksidatif stresle ilişkilendirilebilen bir diğer jinekopatoloji ise metabolik hastalıklar ve kardiyak patolojilerle de yakın ilişkisi olan polikistik over sendromu (PKOS)'dur. Jinekolojik komponentleri dışında insülin rezistansı, iskemik kalp hastalığı riski gibi oksidatif stres ilişkili patolojilerle de yakın ilişkili olarak değerlendirilen polikistik over hastalarında total antioksidan kapasitesinin kontrol hastalarına göre daha az olduğu gösterilmiştir (Fenkci ve ark., 2003). Farklı çalışmalarda da polikistik over hastalarında artmış superoksit dismutaz ve lipid peroksidasyon aktiviteleri gösterilmiştir (Sabuncu ve ark., 2001). Polikistik over hastalığına eşlik edebilecek en önemli patolojilerden olan ve kendisi de oksidatif stres ilişkili olan obezite taşıyan hastalarda da oksidatif stres ilişkili markerların PKOS olan zayıf hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda

meydana gelen insülin direnci de oksidatif stresle ilişkilendirilmiştir (Chen ve ark., 2014).

Polikistik over hastaları aynı zamanda başta endometriyal kanserler olmak üzere reproduktif malignensilerle de ilişkilendirilmişlerdir (Chittenden ve ark., 2009). Bu noktada da PKOS hücrelerinde gösterilmiş olan artmış oksidatif stresin malignensilerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. DNA instabilitesini gösteren mikronukleus miktarındaki artışlar polikistik over hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda gösterilmiştir (Deepika ve ark., 2014). Endometriyal patolojiler de oksidatif stres açısından inceleme konusu olmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalardan elde edilen en önemli verilerden biri endometriyal hiperplazilerde ve endometriyal malignensilerde azalmış olarak gösterilen superoksit dismutaz aktivitesidir (Pejic ve ark., 2008).

Leiomiyomlar çok sık rastlanan jinekolojik patolojiler olup birçok farklı çalışmada oksidatif yolaklarla ilişkilendirilmeye çalışılmıştır. Lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerindeki bozulma miyomlu hastalarda plazma ve eritrosit hücrelerinde gösterilmiştir (Chiou ve Hu, 1999). Miyomu olan bireyler kontrol grubundaki bireylerle karşılaştırıldığında serum tiyol düzeyi daha düşük ve oksidatif protein ürünlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak bu oksidatif ajanlar miyom ilişkili semptomlarla ilişkilendirilmeye çalışıldığında anlamlı bir ilişki gözlemlenememiştir (Santulli ve ark., 2013). Benzer sonuçlar farklı çalışmalarda da gösterilmiş ve özellikle oksidatif ve antioksidatif kapasitenin her ikisinin de arttığı gösterilmiştir (Vural ve ark., 2012).

Antioksidan dengenin korunması üreme, fetüsun intrauterin gelişimi ve gebelik fizyolojisinde de büyük önem taşımaktadır (Agarwal ve ark., 2003). Benzer şekilde infertilite de oksidatif stresle ilişkilendirilen patolojiler arasında yer almaktadır (Agarwal ve ark., 2012).

Antioksidanlar genel anlamda birkaç farklı mekanizma aracılığıyla oksidatif stresi azaltabilirler. Superoksit dismutaz, katalaz gibi enzimler serbest radikal

oluşumunu engellerken; seruloplazmin ve transferrin ise elektron transferine katılabilecek olan metal iyonlarını bağlarlar. Glutatyon, vitaminler, karotenoidler gibi moleküller ise sıklıkla diyetle alınmakta ve serbest elektronları bağlayarak antioksidatif etki gösterirler (Mut-Salud ve ark., 2016). Oksidatif stresin birçok hastalığın etiyolojisinde yer aldığı düşünülerek son yıllarda antioksidan içeren gıda takviyeleri ya da bu molekülleri içeren gıdaların tüketimine büyük bir ilgi oluşmuştur. Yenidoğan ilişkili nekrotizan enterokolit, retinopati gibi patolojiler ya da erkek infertilitesi gibi durumlarda belirgin yarar sağladığını ve astım, diyabet, talasemi, romatoid artrit gibi birçok hastalıkla da sürece olumlu etki gösterdiğini bildiren (Kandasamy ve Ashokkumar, 2014) çalışmalar da yayınlanmıştır (Lee ve Davis, 2011 ve Agarwal ve Sekhon, 2010).

Tüm bu fizyopatolojik ilişkilendirmelere rağmen antioksidan tedavilerin belirtilen hastalıklarda tam anlamıyla yararlı olmaması ise birçok çalışmada konu edinilmiştir. Bunun için en önemli olası neden olarak oksidatif ajanların bu hastalıkların nedeni olmaması öne sürülmüştür (Halliwell, 2013). Ancak bu konuyla ilgili en önemli antitez birçok hastalık ilişkili çalışmada oksidatif ajanların etkisinin net olarak gösterilmiş olmasıdır. Olası bir diğer neden olarak ise ideal antioksidan dozunun ve molekülünün belirlenememiş olması gösterilmiştir. Birçok antioksidan yolakta birçok oksidatif molekül ilişkili yolağın kesiştiği gösterilmiş ve meydana gelen reaksiyonlar neticesinde de daha zayıf ya da güçlü oksidatif moleküllerin oluştuğu bildirilmiştir. Farklı bir teori de ise örnek olarak malign hastalıklar gösterilmiş ve oksidan moleküllerin bu hastalıkların fizyopatolojisinde yer aldığı bildirilmişken, immün sistemin bu hastalıklara yanıtı için de oksidatif ajanlara ihtiyaç olduğu öne sürülmüştür (Biswas, 2016 ve Jimenez-Del-Rio ve Velez-Pardo 2012). Bu noktada yapılan en önemli çalışmalardan biri artmış karoten tüketimi neticesinde akciğer kanserinde az miktarda artış olduğunu göstermiştir ve çalışma mortalite artışı nedeniyle yarıda bırakılmıştır (Virtamo ve ark., 2014). Ancak malignite üzerinde yapılan diğer vaka kontrol çalışmalarda kanser insidansında belirgin azalma da gösterilebilmiştir (Hoensch ve ark., 2008 ve Lappe ve ark., 2007).

Elde edilen sonuçlarla benzer şekilde diyabetik hastalarda da retinopati gelişimi bazında değerlendirildiğinde tiyol ve disülfid ilişkili oksidatif stres parametrelerinin sorumlu olduğu gösterildi (Gulpamuk ve ark., 2018). Yine, Ailesel Akdeniz Ateşi gibi otoimmun hastalıklarda da tiyol ve disülfid düzeylerinde bozulmaya işaret edilip, oksidatif stres varlığı gösterildi (Yucel ve ark., 2016). Antioksidan dengenin korunması ve oksidatif stres diabetes mellitus ve ailevi Akdeniz ateşi gibi çok çeşitli benign ve malign durumlar için olduğu kadar miyom uteri için de önem arz etmektedir (Gulpamuk ve ark., 2018 ; Yucel ve ark., 2016 ; Vignini ve ark., 2017 ve Markowska ve ark., 2015).

Bu nedenlerle oksidatif ajanların fizyopatolojik etkisi her ne kadar net olarak gösterilmiş olsa da, yolakların birbiriyle sıkı ilişkisi ve hastalıkların kompleks fizyopatolojik yapıları nedeniyle antioksidan tedavilerin direkt olarak etkisi şu ana dek gösterilememiştir.

Jinekolojik patolojiler arasında en sık rastlanan hastalık olan miyomlar proliferatif bir sürecin ürünü olarak ortaya çıkar ve genel jinekoloji pratiğinde çok büyük yer tutar (Baird ve ark., 2003 ve Marshall ve ark., 1997). Hastalar açısından da ciddi morbidite kaynağı olan bu patolojilerin etiyopatogenezinde ve fizyopatolojisinde yer alan noktaların iyi anlaşılması ve bu sayede de miyomlara yönelik önleyici gerekli müdahalelerin yapılabilmesi de büyük önem arz eder.

Esasen bu çalışmada miyomu olan ve olmayan bireylerde oksidatif stres ile ilişkili moleküller ve oksidatif durumu değerlendirerek, miyom fizyopatolojisi ve patogeneziyle ilgili olası rollerini ortaya koymak hedeflendi. Bu gerekçelerle, mevcut çalışmada hastalığın oluşum mekanizmasına katkı sunmak amacıyla, miyomlu bireylerde bazı oksidan ve antioksidan maddelerin düzeyi araştırıldı. Bu parametrelerin düzeyleri tek başına değerlendirildiğinde daha önceden literatürde yapılan çalışmalarda da oksidatif stresle ilişkilendirildiği ve olası klinik sonuçlardan sorumlu tutulabileceği gösterildi (Tal ve Segars, 2014 ve Borahay ve ark., 2015). Sonuçta, oksidatif stresin miyom etiyopatogenezinde ve fizyopatolojisinde sorumlu etkenlerden olabileceği değerlendirildi. Dahası, oksidatif stresin pek çok başka

hastalıkta ve malignensi gibi proliferatif süreçlerde dahi etkili olabildiği bildirilmektedir (Ames ve ark., 1993). Bununla birlikte, birçok patolojinin tedavisinde ve remisyon dönemine girmesini sağlamada da antioksidan tedavilerin önemi giderek artmaktadır (Fruehauf ve ark., 2007).

Güncel literatürde, aylık menstrüel hipoksi ve iskemi miyom patogenezinde suçlanırken, miyometrial hücrelerde oksidatif strese bağlı proliferasyon ve diferansiasyon artar (Tal ve Segars, 2014). Oksidatif stres ve hipoksiye maruz kaldıktan hemen sonra ROT üretilir. Böylece miyom gelişiminde artan sitokinler ve büyüme faktörleri ile anjiogenez, proliferasyon ve apopitoz gecikmesi aylar, yıllar boyunca devam eder (Borahay ve ark., 2015). ROT'un zararlı etkilerine karşı organizmayı korumak için devreye enzimatik ya da enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar girer (Kim ve ark., 2012). Miyometrial hipoksi ve iskeminin moleküler etkilerinden korunmaya çalışılır. Bu süreç boyunca da her zaman korunma gerçekleşemez ve belli oranlarda miyom gelişir (Tal ve Segars, 2014 ve Kim ve ark., 2012). Benzer şekilde mevcut çalışmada da miyomlu hastalarda, kontrol grubuna göre antioksidan parametre düzeylerinde anlamlı azalma tespit edildi. Bu antioksidan parametrelerdeki azalma siklik menstrüel hipoksi ve iskemi ile her ay miyometrial hücrelerde gerçekleşen oksidatif stresin kontrol grubuna göre miyom grubunun miyometrial hipoksi ve iskeminin moleküler etkilerinden korunamadığını gösterdi.

Günümüzde yapılan birçok medikal müdahale, miyom oluşum sürecine etkisi olduğu düşünülen hormonal mikroçevreyi düzenlemeye yöneliktir (Miura ve ark., 2006 ve Marsh ve Bulun, 2006). Hücre içi yolaklara ilişkin bir çalışmada miyomda normal miyometriuma göre mikroçevrenin daha hipoksik olduğu ve antioksidan enzim sistemlerinde bozulma olduğu izlendi (Tal ve Segars, 2014).

Miyomlar ve oksidatif süreçlerle ilgili yapılan literatürdeki çalışmalar değerlendirildiğinde benzer bulgular izlenmekte olup, lipid peroksidasyonu ve antioksidan enzim düzeylerindeki bozulma miyomlu hastalarda plazma ve eritrosit hücrelerinde gösterildi (Tal ve Segars, 2014 ; Borahay ve ark., 2015 ve Chiou ve Hu 1999). Miyomu olan hastalar kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırıldığında serum

tiyol düzeyi daha düşük ve oksidatif protein ürünlerinin daha yüksek olduğu gösterildi. Ancak bu oksidatif ajanlar miyom ilişkili semptomlarla ilişkilendirilmeye çalışıldığında anlamlı bir ilişki gözlemlenemedi (Santulli ve ark., 2013). Benzer sonuçlara pek çok çalışmada da ulaşıldı ve özellikle oksidatif ve antioksidatif maddelerin her ikisinin de değiştiği izlendi (Wise ve Laughlin-Tommaso, 2016 ve Vural ve ark., 2012).

Leiomiyomların oluşum mekanizmasında oksidatif stres ve metabolik diğer bazı faktörlerin etkili olabileceğini gösteren güncel çalışmalarda da oksidatif stres artışı yanı sıra preperitoneal yağ dokusunda artış gibi metabolik komponentler de miyomlu hastalar da yüksek bulunmuştur (Tal ve Segars, 2014 ve Vignini ve ark., 2017). Literatür incelendiğinde miyomlu hastalar da oksidatif stresin periferik kan ilişkili parametrelerle incelenmesi dışında lokal dokuda da bu parametrelerin incelendiği izlenmektedir (Santulli ve ark., 2013 ve Biswas, 2016). Eksizyon sonrası elde edilen leiomiyom dokularındaki lokal oksidatif stres markerlarının normal miyometrial dokuya oranla artmış olduğu izlendi (Markowska ve ark., 2015). Lokal ya da sistemik dolaşımdaki verilerin benzer mekanizmaları işaret etmesi de özellikle önemli olarak yorumlanmaktadır.

Mevcut çalışmada tiyol ilişkili antioksidan parametrelerin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı azalma izlenmesi, bu çalışmadan elde edilen sonuçların literatürdeki bulguları destekler nitelikte olduğunu göstermektedir. Tüm bu veriler bir arada yorumlandığında miyom etiyopatogenezinde ve fizyopatolojisinde oksidatif stresin yer alabileceği ve özellikle tiyol ilişkili yolakların etki sahibi olabileceği görülmektedir.

Tiyol indirgenebildiğinden, bu azalmaya neden olan veya arttıran herhangi bir tedavi, anormal tiyol ve disülfid düzeylerinden kaynaklanan fizyopatolojik süreçleri önleyebilir. Bu nedenle, oksidatif stresin patogenezde önemli rol oynadığı hastalıklarda dinamik tiyol ve disülfid düzeylerinin belirlenmesi önemlidir (Tal ve Segars, 2014 ; Borahay ve ark., 2015 ve Ishikawa ve ark., 2010).

Bu gerekçelerle oluşan oksidatif stresin puberte döneminden itibaren kontrol edilmesi leiomiyomların profilaksisinde de etkili olabileceği düşünülmektedir. Günümüzde birçok patolojik durumda antioksidan ajanların ve ilişkili diyet ürünlerinin sürece katkıda bulunduğu ve tedavide yeri olduğu bilinmektedir (Farías ve ark., 2017 ; Mut-Salud ve ark., 2016 ve Kontic-Vucinic ve ark., 2008). Tüm bu mekanizmalar göz önünde bulundurularak miyomların tedavisinde de antioksidan ajanların yeri tartışılabilecektir.

Bu bulgular ileri dönemde yapılacak diğer çalışmalara ışık tutabilecek ve özellikle literatür ile benzer sonuçlar elde edilmiş olması hastaların değerlendirilmesinde de yeni potansiyel açılımlar doğuracaktır. Daha geniş gruplarda yapılan analizlerle ileri yorumlar yapma şansı olacaktır. Sonuç olarak, mevcut çalışmada esasen antioksidan parametrelerde istatistiksel anlamlı fark izlendi. Burada oksidatif stres aracılı parametrelerin lokal doku yerine sistemik dolaşımda incelenmesi bir kısıtlılık olarak yorumlanabilir. Ancak, literatürdeki çalışmalar incelendiğinde de diğer sistemik hastalıklar ya da leiomiyomlar için yapılan incelemelerin birçoğunun da periferik kanda yapıldığı gözlemlenmektedir. Ayrıca eksizyon sonrası elde edilen leiomiyom dokularındaki lokal oksidatif stres markerlarının normal miyometrial dokuya oranla artmış olması da bu noktada önem arz etmektedir (Markowska ve ark., 2015). Literatürdeki çalışmalarla uyumlu sonuçlar elde edilmiş olması da bu nedenle anlamlıdır.

Çalışmanın güçlü yanları ele alındığında ise dışlama kriterlerinin tam anlamıyla uygulanabilmiş olması ve kontrol grubu ile miyom grubu arasında sistemik hastalıklar ya da diğer özellikler açısından sonuçları etkileyebilecek anlamlı bir fark bulunmaması sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Aylık menstrüel hipoksi ve iskemi miyom oluşum mekanizmasında suçlandığından, miyom etiyopatogenezi ve fizyopatolojisi üzerinde sıklıkla durulan mekanizmalardan biri de oksidatif strestir. Mevcut bulgularda miyom uterili hastalarda bazı oksidan ve antioksidan parametrelerin düzeyinin değiştiği izlendi. Bu çalışmada, miyomlu bireylerde, kontrol grubuna göre tiyol ilişkili antioksidan parametreler olan nativ tiyol, disülfid ve total tiyol düzeylerinde anlamlı olarak azalma tespit edildi. Bu antioksidan parametrelerin düzeylerinde azalma siklik menstrüel hipoksi ve iskemi ile her ay miyometrial hücrelerde gerçekleşen oksidatif stresin kontrol grubuna göre miyom grubunun miyometrial hipoksi ve iskeminin moleküler etkilerinden korunamadığını gösterdi.

Elde edilmiş olan veriler miyom oluşum mekanizması ve gelişimi ile ilişkili olabilir. Miyom uteri hastalarındaki bu durumun dikkate alınması, oksidatif stresin engellenmesi yönündeki çabalar, miyom uteri oluşumu ve gelişimini engelleme açısından olumlu bir katkı oluşturabilir. Yapılacak ileri çalışmalarla miyom etiyopatogenezi ve fizyopatolojisi de daha iyi anlaşılabilecek ve bu veriler kapsamında yeni tedavi seçenekleri gündeme gelebilecektir.

ÖZET

Miyom Uterili Hastalarda Bazı Oksidan ve Anti-Oksidan Maddelerin Düzeyi

Oksidatif stres birçok hastalıkta izlendiği gibi miyom etiyopatogenezinde ve fizyopatolojisinde de sorumlu olarak değerlendirilmektedir. Siklik menstrüel hipoksi ve iskemi her ay miyometrial hücrelerde proliferasyon ve diferansiasyonu artırmaktadır. Böylece miyometrial hiperplazi gelişmekte, devam eden hipoksi etkisi ve diğer faktörlerin (genetik, gonadal steroidler, anjiogenik büyüme faktörleri) etkisiyle de proliferasyon ve anjiogenez gerçekleşmektedir. Oksidatif stres ve hipoksiye maruz kaldıktan hemen sonra reaktif oksijen türleri üretimi gerçekleşmektedir. Böylece artan sitokinler ve büyüme faktörleri, anjiogenez, proliferasyon ve apopitoz gecikmesi aylar, yıllar boyunca devam edebilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerine karşı organizmayı korumak için devreye enzimatik ya da enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalar girmektedir. Miyometrial hipoksi ve iskeminin moleküler etkilerinden korunmaya çalışılmaktadır. Bu süreç boyunca da her zaman korunma gerçekleşememekte, belli oranlarda miyom gelişimi izlenebilmektedir. Bu bilgiler ışığında mevcut çalışmada miyomlu bireylerde kontrol grubuna göre bazı oksidan ve antioksidan parametrelerin değişip değişmediğini ortaya koymak amaçlandı.

Çalışma Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniğinde yapıldı. Çalışmaya katılmak isteyen gönüllülerden miyomu olanlar çalışma grubu, sağlıklı olanlar kontrol grubu olarak belirlendi. Polikliniğe başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı olan bireyler kontrol grubunu, miyomu bulunanlar ise miyom grubunu oluşturdu. Miyom grubu 32 ve kontrol grubu da 32 olmak üzere toplam 64 birey çalışmaya dahil edildi. Her iki grupta da oksidatif stres parametreleri araştırıldı.

Bazı oksidan ve antioksidan parametrelerin düzeyinde değişiklik izlendi. Miyomlu bireylerde antioksidan parametreler olan nativ tiyol, disülfid ve total tiyol düzeylerinde anlamlı azalma tespit edildi. Katalaz, seruloplazmin ve miyeloperoksidaz düzeylerinde değişiklik izlenmedi.

Bu antioksidan parametrelerde azalma miyom grubunun myometrial hipoksi ve iskeminin moleküler etkilerinden yeterince korunmadığını gösterdi.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan maddeler, Miyom uteri, Oksidan maddeler, Oksidatif stres.

SUMMARY

Level of Certain Oxidans and Antioxidans in Patients with Uterine Myoma

Oxidative stress is evaluated as responsible for the etiopathogenesis and physiopathology of myoma, also observed in many other diseases. Every month cyclic menstrual hypoxia and ischemia increase proliferation and differentiation in myometrial cells. Thus, myometrial hyperplasia develops, proliferation and angiogenesis occur by the effect of ongoing hypoxia and other factors (genetic, gonadal steroids, angiogenic growth factors). Reactive oxygen species production occurs immediately after exposure to oxidative stress and hypoxia. Angiogenesis, proliferation and apoptosis delay can last for months and years by increased cytokines and growth factors, To protect the organism against harmful effects of reactive oxygen species, enzymatic or nonenzymatic antioxidant mechanisms are introduced into the circuit. The organism is trying to protect itself from the molecular influences of myometrial hypoxia and ischemia. Throughout this process, protection is not always possible, and myoma development can be observed at certain rates. In this study, it was aimed to investigate whether some oxidant and antioxidant parameters of individuals with myoma were changed according to the control group.

The study was conducted in gynecology polyclinic of Ankara Oncology Training and Research Hospital. Volunteers were involved in the investigation. Those with fibroids formed the study group, and the healthy ones were identified as the control group. A total of 64 subjects, 32 in the myoma group and 32 in the control group, were included in the study. Oxidative stress parameters were investigated both in the control group and individuals with diagnosis of myoma uteri.

A change in the level of some oxidant and antioxidant parameters was observed. Antioxidant parameters such as native thiol, disulfide and total thiol levels were significantly decreased in myoma group. Catalase, ceruloplasmin and myeloperoxidase levels were not changed.

Decrease in these antioxidant parameters showed that the myoma group was not adequately protected from the molecular effects of myometrial hypoxia and ischemia.

Keywords: Antioxidans, Myoma uteri, Oxidans, Oxidative stres.

KAYNAKLAR

AGARWAL A, SEKHON LH (2010). The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb)*, **13**: 217-225.

AGARWAL A, APONTE-MELLADO A, PREMKUMAR BJ, SHAMAN A, GUPTA S (2012). The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*, **10**: 49.

AGARWAL A, SALEH RA, BEDAIWY MA (2003). Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*, **79**: 829-843.

AMES BN, SHIGENAGA MK, HAGEN TM (1993). Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **90**: 7915-7922.

ANDERSEN J (1996). Growth factors and cytokines in uterine leiomyomas. *Semin Reprod Endocrinol*, **14**: 269-282.

BAIRD DD, DUNSON DB, HILL MC, COUSINS D, SCHECTMAN JM (2003). High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*, **188**: 100-107.

BAIRD DD, DUNSON DB, HILL MC, COUSINS D, SCHECTMAN JM (2007). Association of physical activity with development of uterine leiomyoma. *Am J Epidemiol*, **165**: 157-163.

BAŞKOL M, DOLBUN SEÇKIN K, BAŞKOL G (2014). Advanced oxidation protein products, total thiol levels and total oxidant/antioxidant status in patients with nash. *Turk J Gastroenterol*, **25**: 32-37.

BAYNES JW, THORPE SR (1999). Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*, **48**: 1-9.

BEN-JONATHAN N, MERSHON JL, ALLEN DL, STEINMETZ RW (1996). Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions, and clinical aspects. *Endocr Rev*, **17**: 639-669.

BISWAS SK (2016). Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxid Med Cell Longev*, **2016**: 1-9.

BORAHAY MA, AL-HENDY A, KILIC GS, BOEHNING D (2015). Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy. *Mol Med*, **21**: 242-256.

BULUN SE, MORAVEK MB, YIN P, ONO M, COON JST, DYSON MT, NAVARRO A, MARSH EE, ZHAO H, MARUYAMA T, CHAKRAVARTI D, KIM JJ, WEI JJ (2015). Uterine Leiomyoma Stem Cells: Linking Progesterone to Growth. *Semin Reprod Med*, **33**: 357-365.

BUTTRAM VC JR, REITER RC (1981). Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*, **36**: 433-445.

CAKAR E, AYVACI H, KARCAALTİNCABA D, AYDIN G, CİLLİ A, BİCER C, EREL Ö, KAYATAS ESER S (2018). Thiol-disulfide homoestasis in pregnancies with fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*, **11**: 1-6.

CASINI ML, ROSSI F, AGOSTINI R, UNFER V (2006). Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol*, **22**: 106-109.

CATHERINO WH, LEPPERT PC, STENMARK MH, PAYSON M, POTLOG-NAHARI C, NIEMAN LK, SEGARS JH (2004). Reduced dermatopontin expression is a molecular link between uterine leiomyomas and keloids. *Genes Chromosomes Cancer*, **40**: 204-217.

CESEN-CUMMINGS K, COPLAND JA, BARRETT JC, WALKER CL, DAVIS BJ (2000). Pregnancy, parturition, and prostaglandins: defining uterine leiomyomas. *Environ Health Perspect*, **108**: 817-820.

CETİN O, KARAMAN E, BOZA B, CİM N, ALİSİK M, EREL O, ALKİS I, YİLDİZHAN R, KOLUSARİ A, SAHİN GH (2017). Relationship between maternal blood ceruloplasmin level, catalase and myeloperoxidase activity and neural tube defects. *Ginekol Pol*, **88**: 156-160.

CHEGINI N, TANG XM, MA C (1999). Regulation of transforming growth factor-beta1 expression by granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in leiomyoma and myometrial smooth muscle cells. *J Clin Endocrinol Metab*, **84**: 4138-4143.

CHEN L, XU WM, ZHANG D (2014). Association of abdominal obesity, insulin resistance, and oxidative stress in adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, **102**: 1167-1174.

CHIAFFARINO F, RICCI E, CIPRIANI S, CHIANTERA V, PARAZZINI F (2016). Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **197**: 63-71.

CHIAFFARINO F, PARAZZINI F, LA VECCHIA C, MARSICO S, SURACE M, RICCI E (1999). Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*, **106**: 857-860.

CHIOU JF, HU ML (1999). Elevated lipid peroxidation and disturbed antioxidant enzyme activities in plasma and erythrocytes of patients with uterine cervicitis and myoma. *Clin Biochem*, **32**: 189-192.

CHITTENDEN BG, FULLERTON G, MAHESHWARI A, BHATTACHARYA S (2009). Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, **19**: 398-405.

CIAVATTINI A, DI GIUSEPPE J, STORTONI P, MONTIK N, GIANNUBILO SR, LITTA P, ISLAM MS, TRANQUILLI AL, REIS FM, CIARMELA P (2013). Uterine fibroids: pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int*, **2013**: 173-184.

CIEBIERA M, WLODARCZYK M, SLABUSZEWSKA-JOZWIAK A, NOWICKA G, JAKIEL G (2016). Influence of vitamin D and transforming growth factor beta3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril*, **106**: 1787-1792.

COLUZZI E, COLAMARTINO M, COZZI R, LEONE S, MENEGHINI C, O'CALLAGHAN N, SGURA A (2014*)*. Oxidative stress induces persistent telomeric DNA damage responsible for nuclear morphology change in mammalian cells. *PLoS One*, **9**: 110-163.

CORDIANO V (2005). Complete remission of hyperprolactinemia and erythrocytosis after hysterectomy for a uterine fibroid in a woman with a previous diagnosis of prolactin-secreting pituitary microadenoma. *Ann Hematol*, **84**: 200-202.

DAI DF, RABINOVITCH PS (2009). Cardiac aging in mice and humans: the role of mitochondrial oxidative stress. *Trends Cardiovasc Med*, **19**: 213-220.

DEEPIKA ML, NALINI S, MARUTHI G, RAMCHANDER V, RANJITH K, LATHA KP, RANI VU, JAHAN P (2014). Analysis of oxidative stress status through MN test and serum MDA levels in PCOS women. *Pak J Biol Sci*, **17**: 574-577.

DELIGDISH L, LOEWENTHAL DM (1970). Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *J Clin Pathol*, **23**: 676-680.

DI LIETO A, DE FALCO M, POLLIO F, MANSUETO G, SALVATORE G, SOMMA P, CIOCIOLA F, DE ROSA G, STAIBANO S (2005). Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas. *J Soc Gynecol Investig*, **12**: 123-128.

DONNEZ J, DONNEZ O, MATULE D, AHRENDT HJ, HUDECEK R, ZATIK J, KASILOVSKIENE Z, DUMITRASCU MC, FERNANDEZ H, BARLOW DH, BOUCHARD P, FAUSER BC, BESTEL E, LOUMAYE E (2016). Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*, **105**: 165-173.

DONNEZ J, DONNEZ O, COURTOY GE, DOLMANS MM (2016). The place of selective progesterone receptor modulators in myoma therapy. *Minerva Ginecol*, **68**: 313-320.

ELDAR-GEVA T, MEAGHER S, HEALY DL, MACLACHLAN V, BREHENY S, WOOD C (1998). Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*, **70**: 687-691.

ENGLUND K, BLANCK A, GUSTAVSSON I, LUNDKVIST U, SJOBLOM P, NORGREN A, LINDBLOM B (1998). Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, **83**: 4092-4096.

EREN Y, DIRIK E, NEŞELIOĞLU S, EREL Ö (2015). Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. *Acta Neurol Belg*, **115**: 643-649.

ERGİN M, CENDEK BD, NESELİOGLU S, AVSAR AF, EREL O (2015). Dynamic thiol-disulfide homeostasis in hyperemesis gravidarum. *J Perinatol*, **35**: 788-792.

EVANS P, BRUNSELL S (2007). Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*, **75**: 1503-1508.

FAERSTEIN E, SZKLO M, ROSENSHEIN NB (2001). Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *Am J Epidemiol*, **153**: 11-19.

FARÍAS JG, MOLINA VM, CARRASCO RA, ZEPEDA AB, FIGUEROA E, P. LETELIER P, CASTILLO RL (2017). Antioxidant Therapeutic Strategies for Cardiovascular Conditions Associated with Oxidative Stress. *Nutrients*, 2017. **9**: 966.

FENKCI V, FENKCI S, YILMAZER M, SERTESER M (2003). Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril*, **80**: 123-127.

FLETCHER HM, WHARFE G, WILLIAMS NP, GORDON-STRACHAN G, JOHNSON P (2013). Renal impairment as a complication of uterine fibroids: a retrospective hospital-based study. *J Obstet Gynaecol*, **33**: 394-398.

FOLKERD EJ, NEWTON CJ, DAVIDSON K, ANDERSON MC, JAMES VH (1984). Aromatase activity in uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem*, **20**: 1195-2000.

FRUEHAUF JP, MEYSKENS JR FL (2007). Reactive oxygen species: a breath of life or death? *Clin Cancer Res*, **13**: 789-794.

GENTRY CC, FONG LF, CROW JC, MACLEAN AB, PERRETT CW (2001). Quantification of vascular endothelial growth factor-A in leiomyomas and adjacent myometrium. *Clin Sci (Lond)*, **101**: 691-695.

GO YM, JONES DP (2013). Thiol/disulfide redox states in signaling and sensing. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, **48**: 173-181.

GULPAMUK B, TEKIN K, SONMEZ K, INANC M, NESELIOGLU S, EREL O, YILMAZBAS P (2018). The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*, **2018**: 1-7.

HALDER SK, OSTEEN KG, AL-HENDY A (2013). 1,25-dihydroxyvitamin d3 reduces extracellular matrix-associated protein expression in human uterine fibroid cells. *Biol Reprod*, **89**: 150.

HALLIWELL B (2013). The antioxidant paradox: less paradoxical now? *Br J Clin Pharmacol*, **75**: 637-644.

HENNING Y DU, BONK U (1999). Chromosomal translocations affecting 12q14-15 but not deletions of the long arm of chromosome 7 associated with a growth advantage of uterine smooth muscle cells. *Mol Hum Reprod*, **12**: 1150-1154.

HOENSCH H, GROH B, EDLER L, KIRCH W(2008). Prospective cohort comparison of flavonoid treatment in patients with resected colorectal cancer to prevent recurrence. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(14): p. 2187-93.

HUANG X, MOIR RD, TANZI RE, BUSH AI, ROGERS JT (2004). Redox-active metals, oxidative stress, and Alzheimer's disease pathology. *Ann N Y Acad Sci*, **1012**: 153-163.

ISHIKAWA H, ISHI K, SERNA VA, KAKAZU R, BULUN SE, KURITA T (2010). Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*, **151**: 2433-2442.

ISHIKAWA H, REIERSTAD S, DEMURA M, RADEMAKER AW, KASAI T, INOUE M, USUI H, SHOZU M, BULUN SE (2009). High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*, **94**: 1752-1756.

ISHIKAWA K, TAKENAGA K, AKIMOTO M, KOSHIKAWA N, YAMAGUCHI A, IMANISHI H, NAKADA K, HONMA Y, HAYASHI J (2008). ROS-generating mitochondrial DNA mutations can regulate tumor cell metastasis. *Science*, **320**: 661-664.

ISİK H, SAHBAZ A, TİMUR H, AYNİOGLU O, ATALAY MERT S, BALIK AR, EREL O, HARMA M (2017). The Use of Thiol/Disulfide as a Novel Marker in Premature Ovarian Failure. *Gynecol Obstet Invest*, **82**: 113-118.

JAMES-TODD TM, Y.H. CHIU YH, ZOTA AR (2016). Racial/ethnic disparities in environmental endocrine disrupting chemicals and women's reproductive health outcomes: epidemiological examples across the life course. *Curr Epidemiol Rep*, **3**: 161-180.

JIMENEZ-DEL-RIO M, VELEZ-PARDO C (2012). The bad, the good, and the ugly about oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*, **2012**: 163913.

KANDASAMY N, ASHOKKUMAR N (2014), Protective effect of bioflavonoid myricetin enhances carbohydrate metabolic enzymes and insulin signaling molecules in streptozotocin-cadmium induced diabetic nephrotoxic rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, **279**: 173-185.

KARADAG-ONCEL E, EREL O, OZSUREKCİ Y, CAGLAYİK DY, KAYA A, GOZEL MG, ICAGASİOGLU FD, ENGİN A, KORUKLUOGLU G, UYAR Y, ELALDİ N, CEYHAN M (2014). Plasma oxidative stress and total thiol levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Jpn J Infect Dis*. 2014;**67**: 22-26.

KAWAGUCHI K, FUJII S, KONISHI I, IWAI T, NANBU Y, NONOGAKI H, ISHIKAWA Y, MORI T (1991). Immunohistochemical analysis of oestrogen receptors, progesterone receptors and Ki-67 in leiomyoma and myometrium during the menstrual cycle and pregnancy. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, **419**: 309-315.

KIM JJ, ELIZABETH CS (2017). The Role of Progesterone Signaling in the Pathogenesis of Uterine Leiomyoma. *Molecular and Cellular Endocrinology*, **2012**: 223–231.

KISH SJ, BERGERON C, RAJPUT A, DOZIC S, MASTROGIACOMO F, CHANG LJ, WILSON JM, DISTEFANO LM, NOBREGA JN (1992). Brain cytochrome oxidase in Alzheimer's disease. *J Neurochem*, **59**: 776-779.

KOCER D, BAYRAM F, DIRI H (2014). The effects of metformin on endothelial dysfunction, lipid metabolism and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, **30**: 367-371.

KONG Y, TRABUCCO SE, ZHANG H (2014). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and the mitochondria theory of aging. *Interdiscip Top Gerontol*, **39**: 86-107.

KONTİC-VUCİNİC O, TERZİC M, RADUNOVİC N (2008). The role of antioxidant vitamins in hypertensive disorders of pregnancy. *J Perinat Med*, **36**:282-290.

LANGSTON JW, BALLARD P, TETRUD JW, IRWIN I (1983). Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science*, **219**: 979-980.

LAPPE JM, TRAVERS-GUSTAFSON D, DAVIES KM, RECKER RR, HEANEY RP (2007). Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, **85**: 1586-1591.

LAUGHLIN SK, HARTMANN KE, BAIRD DD (2011). Postpartum factors and natural fibroid regression. *Am J Obstet Gynecol*, **204**: 1-6.

LAURENT A, NICCO C, CHEREAU C, GOULVESTRE C, ALEXANDRE J, ALVES A, LEVY E, GOLDWASSER F, PANIS Y, SOUBRANE O, WEILL B, BATTEUX F (2005). Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res*, **65**: 948-956.

LEE JW, DAVIS JM (2011). Future applications of antioxidants in premature infants. *Curr Opin Pediatr*, **23**: 161-166.

LEVGUR M, LEVIE MD (1995). The myomatous erythrocytosis syndrome. *Obstet Gynecol*, **86**: 1026-1030.

LINNANE AW, MARZUKI S, OZAWA T, TANAKA M (1989). Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet*, **1**: 642-645.

LIPPMAN SA, WARNER M, SAMUELS S, OLIVE D, VERCELLINI P, ESKENAZI B (2003). Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril*, **80**: 1488-1494.

MAKINEN N, MEHINE M, TOLVANEN J, KAASINEN E, LI Y, LEHTONEN HJ, GENTILE M, YAN J, ENGE M, TAIPALE M, AAVIKKO M, KATAINEN R, VIROLAINEN E, BOHLING T, KOSKI TA, LAUNONEN V, SJOBERG J, TAIPALE J, VAHTERISTO P, AALTONEN LA (2011). Med12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science*, **334**: 252-255.

MANNING BD, CANTLEY LC (2007). AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell*, **129**: 1261-1274.

MANSON JM, SAMMEL MD, FREEMAN EW, GRISSO JA (2001). Racial differences in sex hormone levels in women approaching the transition to menopause. *Fertil Steril*, **75**: 297-304.

MARKOWSKA A, MARDAS M, GAJDZIK E, ZAGRODZKI P, MARKOWSKA J (2015). Oxidative stress markers in uterine fibroids tissue in pre- and postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol*, **42**: 725-729.

MARSH EE, BULUN SE (2006). Steroid hormones and leiomyomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*, **33**: 59-67.

MARSH EE, EKPO GE, CARDOZO ER, BROCKS M, DUNE T, COHEN LS (2013). Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study. *Fertil Steril*, **99**: 1951-1957.

MARSHALL LM, SPIEGELMAN D, BARBIERI RL, GOLDMAN MB, MANSON JE, COLDITZ GA, WILLETT WC, HUNTER DJ (1997). Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*, **90**: 967-973.

MARTÍN-FERNÁNDEZ B, GREDILLA R (2016). Mitochondria and oxidative stress in heart aging. *Age (Dordr)*, **38**: 225-238.

MASSAGUE J (1990). The transforming growth factor-beta family. *Annu Rev Cell Biol*, **6**: 597-641.

MIURA S, KHAN KN, KITAJIMA M, HIRAKI K, MORIYAMA S, MASUZAKI H, SAMEJIMA T, FUJISHITA A, ISHIMARU T (2006). Differential infiltration of macrophages and prostaglandin production by different uterine leiomyomas. *Hum Reprod*, **21**: 2545-2554.

MORAVEK MB, YIN P, ONO M, COON V, DYSON MT, NAVARRO A, BULUN SE (2015). Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Human Reproduction Update*, **21**: 1–12.

MUT-SALUD N, ÁLVAREZ PJ, GARRIDO JM, CARRASCO E, ARÁNEGA A, RODRÍGUEZ-SERRANO F (2016). Antioxidant intake and antitumor therapy: toward nutritional recommendations for optimal results. *Oxid Med Cell Longev*, **2016**: 1-19.

NGO C, CHEREAU C, NICCO C, WEILL B, CHAPRON C, BATTEUX F (2009). Reactive oxygen species controls endometriosis progression. *Am J Pathol*, **175**: 225-234.

NISHINO M, TOGASHI K, NAKAI A, HAYAKAWA K, KANAO S, IWASAKU K, FUJII S (2005). Uterine contractions evaluated on cine MR imaging in patients with uterine leiomyomas. *Eur J Radiol*, **53**: 142-146.

ONO M, YIN P, NAVARRO A, MORAVEK MB, COON JST, DRUSCHITZ SA, SERNA VA, QIANG W, D.C. BROOKS DC, MALPANI SS, MA J, ERCAN CM, MITTAL N, MONSIVAIS D, DYSON MT, YEMELYANOV A, MARUYAMA T, CHAKRAVARTI D, KIM JJ, KURITA T, GOTTARDI CJ, BULUN SE (2013). Paracrine activation of WNT/beta-catenin pathway in uterine leiomyoma stem cells promotes tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **110**: 17053-17058.

OTA H, IGARASHI S, KATO N, TANAKA T (2000). Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*, **74**: 313-318.

OTA H, IGARASHI S, SATO N, TANAKA H, TANAKA T (2002). Involvement of catalase in the endometrium of patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril*, **78**: 804-809.

OZLER S, EREL O, OZTAS E, ERSOY AO, ERGİN M, SUCAK A, NESELİOGLU S, UYGUR D, DANİSMAN N (2015). Serum Thiol/Disulphide Homeostasis in Preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*,**34**: 474-485.

PARK SH, RAMACHANDRAN S, KWON SH, CHA SD, SEO EW, BAE I, CHO C, SONG DK (2008). Upregulation of ATP-sensitive potassium channels for estrogen-mediated cell proliferation in human uterine leiomyoma cells. *Gynecol Endocrinol*, **24**: 250-256.

PEJIC S, TODOROVIC A, STOJILJKOVIC V, CVETKOVIC D, LUCIC N, RADOJICIC RM, SAICIC ZS, PAJOVIC SB (2008). Superoxide dismutase and lipid hydroperoxides in blood and endometrial tissue of patients with benign, hyperplastic and malignant endometrium. *An Acad Bras Cienc*, **80**: 515-522.

PEREZ VI, VAN REMMEN H, BOKOV A, EPSTEIN CJ, VIJG J, RICHARDSON A (2009). The overexpression of major antioxidant enzymes does not extend the lifespan of mice. *Aging Cell*, **8**: 73-75.

PRITTS EA, PARKER WH, OLIVE DL (2009). Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril*, **91**: 1215-1223.

RASKO JEJ, G.N (1994). G.M.-C.S.F.I.T.A., ed. THE CYTOKINE HANDBOOK, 2nd Ed. New York: Academic Press; 342–369.

REIN MS, FRIEDMAN AJ, BARBIERI RL, PAVELKA K, FLETCHER JA, MORTON CC (1991). Cytogenetic abnormalities in uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*, **77**: 923-926.

ROSS RK, PIKE MC, VESSEY MP, BULL D, YEATES D, CASAGRANDE JT (1986). Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)*, **293**: 359-362.

SABUNCU T, VURAL H, HARMA M, HARMA M (2001). Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem*, **34**: 407-413.

SANTULLI, P., B. BORGHESE, H. LEMARÉCHAL, M. LECONTE, A.E. MILLISCHER, F. BATTEUX, C. CHAPRON AND D. BORDERIE (2013). Increased Serum Oxidative Stress Markers in Women with Uterine Leiomyoma. *PLoS One*, **8**: e72069.

SHACTER E, BEECHAM EJ, COVEY JM, KOHN KW, POTTER M (1988). Activated neutrophils induce prolonged DNA damage in neighboring cells. *Carcinogenesis*, **9**: 2297-2304.

SHIOTA M, KOTANI Y, UMEMOTO M, TOBIUME T, TSURITANI M, SHIMAOKA M, HOSHIAI H (2001). Deep-vein thrombosis is associated with large uterine fibroids. *Tohoku J Exp Med*, **224**: 87-89.

SHUSHAN A, ROJANSKY N, LAUFER N, KLEIN BY, SHLOMAI Z, LEVITZKI R, HARTZSTARK Z, BEN-BASSAT H (2004). The AG1478 tyrosine kinase inhibitor is an effective suppressor of leiomyoma cell growth. *Hum Reprod*, **19**: 1957-1967.

SIES H, STAHL W, SUNDQUIST AR (1992). Antioxidant functions of vitamins. Vitamins E and C, beta-carotene, and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci*, **669**: 7-20.

STEWART EA, MORTON CC (2006). The genetics of uterine leiomyomata: what clinicians need to know. *Obstet Gynecol*, **107**: 917-921.

STEWART EA, NOWAK RA (1996). Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update*, **2**: 295-306.

STEWART EA, NOWAK RA (1998), New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol*, **92**: 624-627.

STEWART EA, FRIEDMAN AJ, PECK K, NOWAK RA (1994). Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, **79**: 900-906.

STOUT MJ, ODIBO AO, GRASECK AS, MACONES GA, CRANE JP, CAHILL AG (2010). Leiomyomas at routine second-trimester ultrasound examination and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol*, **116**: 1056-1063.

STRAWN EY JR, BURRY KA, BETHEA CL (1995). Insulin-like growth factor I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol*, **172**: 1837–1844.

TAL R, SEGARS JH (2014). The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update*, **20**: 194-216.

TORRES-DE LA ROCHE LA, BECKER S, CEZAR C, HERMANN A, LARBIG A, LEICHER L, DI SPIEZIO SARDO A, TANOS V, WALLWIENER M, VERHOEVEN H, DE WILDE RL (2017). Pathobiology of myomatosis uteri: the underlying knowledge to support our clinical practice. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, **296**: 701-707.

ULUBAS ISİK D, AKDAŞ REİS Y, BAS AY, UNAL S, OZCAN B, MOLLAMAHMUTOĞLU L, NESELİOGLU S, EREL Ö, DEMİREL N (2018). The effect of the modes of delivery on the maternal and neonatal dynamic thiol-disulfide homeostasis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. **19**: 1-5.

VALI L, HAHN O, KUPCSULIK P, DRAHOS A, SARVARY E, SZENTMIHALYI K, PALLAI Z, KURUCZ T, SIPOS P, BLAZOVICS A (2008). Oxidative stress with altered element content and decreased ATP level of erythrocytes in hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **20**: 393-398.

VARGHESE BV, KOOHESTANI F, MCWILLIAMS M, COLVIN A, GUNEWARDENA S, KINSEY WH, NOWAK RA, NOTHNICK WB, CHENNATHUKUZHI WM (2013). Loss of the repressor REST in uterine fibroids promotes aberrant G protein-coupled receptor 10 expression and activates mammalian target of rapamycin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **110**: 2187-2192.

VENARDOS KM, PERKINS A, HEADRICK J, KAYE DM (2007). Myocardial ischemia-reperfusion injury, antioxidant enzyme systems, and selenium. *Curr Med Chem*, **14**: 1539-1549.

VIGNINI A, SABBATINELLI J, CLEMENTE N, DELLI CARPINI G, TASSETTI M, ZAGAGLIA G, CIAVATTINI A (2017). Preperitoneal Fat Thicknesses, Lipid Profile, and Oxidative Status in Women With Uterine Fibroids. *Reprod Sci*, **24**: 1419-1425.

VIRTAMO J, TAYLOR PR, KONTTO J, MANNISTO S, UTRIAINEN M, WEINSTEIN SJ, HUTTUNEN J, ALBANES D (2014). Effects of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on cancer incidence and mortality: 18-year postintervention follow-up of the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study. *Int J Cancer*, **135**: 178-185.

VURAL M, CAMUZCUOGLU H, TOY H, CAMUZCUOGLU A, AKSOY N (2012). Oxidative stress and prolidase activity in women with uterine fibroids. *J Obstet Gynaecol*, **32**: 68-72.

WISE LA, LAUGHLIN-TOMMASO SK (2016). Epidemiology of Uterine Fibroids: From Menarche to Menopause. *Clin Obstet Gynecol*, **59**: 2-24.

WISE LA, RADIN RG, PALMER JR, KUMANYIKA SK, BOGGS DA, ROSENBERG L (2011). Intake of fruit, vegetables, and carotenoids in relation to risk of uterine leiomyomata. *Am J Clin Nutr*, **94**: 1620-1631.

YIN P, LIN Z, CHENG YH, MARSH EE, UTSUNOMIYA H, ISHIKAWA H, XUE Q, REIERSTAD S, INNES J, THUNG S, KIM JJ, XU E, BULUN SE (2007). Progesterone receptor regulates Bcl-2 gene expression through direct binding to its promoter region in uterine leiomyoma cells. *J Clin Endocrinol Metab*, **92**: 4459-4466.

YUCEL A, SANHAL CY, DAGLAR K, KARA O, UYGUR D, EREL O (2016). Thiol/disulphide homeostasis in pregnant women with Familial Mediterranean fever. *Redox Rep*, **21**: 287-291.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Raporu

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Miyom Uterili Hastalarda Bazı Oksidan ve Antioksidan Maddelerin Düzeyi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	T.C SAĞLIK BAKANLIĞI TKHK ANKARA 3. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	T.C Sağlık Bakanlığı TKHK Ankara 3. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği Sağlık Bilimleri ÜniversitesiDr. Abdurrahman YURTASLAN Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mehmet Akif Ersoy Mahallesi 13. Cadde No:56 Yenimahalle-06200/ANKARA
	TELEFON	0 312 336 96 81
	FAKS	0 312 336 96 81
	E-POSTA	ilhan.Uyaner@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uz. Dr. Kadir ÇETİNKAYA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji EAH.			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alınlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süheyla ÜNVER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Miyom Uterili Hastalarda Bazı Oksidan ve Antioksidan Maddelerin Düzeyi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: 2016-10/ 220**	**Tarih: 19.10.2016**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. Süheyla ÜNVER**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Olcay KANDEMİR	Patoloji	Ankara Onkoloji EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. F. Nur BARAN AKSAKAL	Halk Sağlığı	Gazi Ün. Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Op. Dr. Erdem AKTAŞ	Ortopedi ve Trav.	Ankara Onkoloji EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Ömür Berna ÖKSÜZOĞLU	İç Hastalıkları	Ankara Onkoloji EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süheyla ÜNVER	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Neriman SARI	Çocuk Hematolojisi-Onkolojisi	Ankara Onkoloji EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Tayfun GÖKTAŞ	Fizyoloji	Gazi Ün. Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Mecit Orhan ULUDAĞ	Farmakoloji	Gazi Ün. Ecz. Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Menşure KAYA	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Op. Dr. Hakan BULAK	Genel Cerrahi	Ankara Onkoloji EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Fazilet DUYGU	Enfeksiyon	Ankara Onkoloji EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Çiğdem Filiz EKER	Hukuk	Ankara İl Sağlık Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Ecz. Fatma MERİÇ	Eczacılık	Ankara Onkoloji EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Seyit ULUPINAR	Sağlık Mensubu Olmayan Üye	Ankara Onkoloji EAH	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süheyla ÜNVER
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı	Kadir
Soyadı	Çetinkaya
Doğum yeri ve tarihi	Safranbolu 1970
Uyruğu	T.C.
Medeni durumu	Evli
Askerlik durumu	Yaptı
İletişim adresi	Yaşamkent mah 3251 cad 2/28 Çankaya Ankara
Telefonu	0505 388 44 13

II- Eğitimi

TED Karabük Koleji Özel Lisesi
Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Uzmanı
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

III- Ünvanları

Kadın Hastalıkları ve Doğum Doçenti

IV- Mesleki Deneyimi

Hekimlik deneyimi 25 yıl

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği, Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği, Türk Cerrahi Derneği

VI- Bilimsel Yayınları İlgi Alanları

Uluslararası Dergilerde Yayınlanan Makaleler:

1- Zuleyha Erisgin, Melahat Atasever, **Kadir Cetinkaya**, Saadet Özen Akarca Dizakar, Suna Omeroglu, Huseyin Sahin. Protective effects of Nigella sativa oil against carboplatin-induced liver damage in rats. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019;110:742-747. doi:10.1016/j.biopha.2018.12.037

2- Atalay F, **Cetinkaya K**. Epitelial borderline ovarian tumors: review of clinicopathological characteristics, management options and diagnostic role of intraoperative consultation. Eur J Gynaecol Oncol. 2018;39(6):988-991. doi: 10.12892/EJGO4591.2018

3- **Cetinkaya K**, Yuce E. Lynch syndrome in patients treated for endometrial cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2017;38(4):607-613. doi: 10.12892/ejgo3654.2017.

4- **Cetinkaya K**, Atalay F, Bacinoglu A, Dervisoglu H. To what extent is risk grouping method successful in deciding surgical staging in endometrial cancer? Tumori. 2016;102(4):422-5.

5- **Cetinkaya K**, Atalay F. Peritoneal cytology in endometrial cancer. Tumori. 2015;101(6):697-700.

6- **Cetinkaya K**, Benzer E, Dervisoglu H. Primary mucosal malignant melanoma of the cervix: Case report and review of the literature. Tumori. 2015;101(5):e147-50.

7- Hizli F, **Cetinkaya K**, Bilir G, Basar H. Giant urethral caruncle presenting as genital prolapse. Urol J. 2014;11(4):1841-3.

8- **Cetinkaya K,** Atalay F, Bacinoglu A. Risk factors of lymph node metastases with endometrial carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(15):6353-6.

9- Atalay F, **Cetinkaya K**, Bacınoglu A. Is the 2009 FIGO staging system really valuable for Stage I endometrial cancer? Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(6):556-8.

10- Kumtepe Y, **Cetinkaya K**, Karasu Y. Pregnancy and delivery after anterior vaginal mesh replacement: a case presentation. Int Urogynecol J. 2013 Feb;24(2):345-7.

11- **Cetinkaya K**, Ingec M, Cetinkaya S, Kaplan I. Iodine deficiency in pregnancy and in women of reproductive age in Erzurum Turkey. Turk J Med Sci 2012; 42(1): 1-6.
12- Kumtepe Y, **Cetinkaya K**. Management and Patient Selection for BRCA Genetic Testing to Identify Women at Increased Risk for Breast and Ovarian Cancers: A Review. Research Journal of Medical Sciences 2012; 6(2): 83-86.
13- **Cetinkaya K,** Kadanalı S. The effect of administering vaginal estrogen to clomiphene citrate stimulated cycles on endometrial thickness and pregnancy rates in unexplained infertility. J Turkish German Gynecol Assoc. 2012;13:157-61.
14- Kumtepe Y, Dundar O, **Cetinkaya K,** Ingec M. Preeclampsia and eclampsia incidence in the eastern anatolia region of Turkey: the effects of high altitude. J Turkish German Gynecol Assoc. 2011;12(1):26-30.
15- **Cetinkaya K**, Kumtepe Y, Ingec M. Minimally invasive approach to cases of lost intra-uterine device: a 7-year experience. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;159(1):119-21.
16- **Cetinkaya K**, Al RA, Gursan N. Angiomyofibroblastoma of the vulva during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(8):1162-5.
17- Kumtepe Y, Beyazyurek C, Cinar C, Ozbey I, Ozkan S, **Cetinkaya K**, Karlikaya G, Karagozoglu H, Kahraman S. A genetic survey on severe male factor infertility in Turkish population. Reprod Biomed Online. 2009;18(4):465-74.
18- **Cetinkaya K**, Kumtepe Y. Perforated transverse vaginal septum: a rare case of müllerian duct anomaly presenting only primary infertility. Fertil Steril 2008;90(5):2005.e11-3. Epub 2008 Jun 12.June 11.
19- **Cetinkaya K**, Dinc S, Gulcelik MA, Renda N, Ustun H, Caydere M, Alagol H. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor improves impaired anastomotic wound healing in rats treated with intraperitoneal mitomycin-C. Surg Today. 2005;35(4):290-4.
20- Gulcelik MA, Dinc S, Gulcelik NE**, Cetinkaya K**, Caydere M, Ustun H, Alagol H. Optimal operation time in adriamycin treated rats. Surg Today. 2004;34(12):1031-4.

Ulusal Dergilerde Yayınlanan Makaleler:

1- **Cetinkaya K**, Yuce E. Triple synchronous primary ovarian, endometrial and breast cancer: a case report. 2018; accepted.
2- Funda Atalay, Gülay Bilir Dilek, **Kadir Çetinkaya**. Struma ovarii: a report of two cases. Acta Oncol Tur. 2017; 50(3):259-61.
3- **Kadir Çetinkaya,** Fisun Ardıç, Funda Atalay. Tümör boyutunun endometrium kanserinde lenf nodu metastazına etkisi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2017;14(1):5-8.
4- Funda Atalay, **Kadir Çetinkaya.** Endometrium kanserli hastalarda miyometrial invazyon: ameliyat öncesi magnetik rezonans görüntüleme invazyonu tahmin edebilir mi? Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2016;13(2):55-57.
5- **Kadir Çetinkaya,** Fisun Ardıç, Funda Atalay, Ahmet Bacınoğlu, Haluk Dervişoğlu. Endometrium kanserinde risk triajı için frozen kesit ile parafin takip sonuçları ne kadar uyumludur? Acta Oncol Tur. 2016; 49(2): 80-85.
6- **Kadir Çetinkaya**, Funda Atalay, Ahmet Bacınoğlu. Over karsinosarkomu: klinik yaklaşım ve 2008'den itibaren tek merkeze ait veriler. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, 2015;2:52-56.
7- Funda Atalay, **Kadir Çetinkaya**. Uterin papiller seröz kanserde prognostik faktörler. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2015;25(3):168-72.
8- **Kadir Çetinkaya**, Ahmet Bacınoğlu, Haluk Dervişoğlu. Genç bir hastada over kanseri için doğurganlık koruyucu yaklaşım: uzun dönemli takipte karşı overde kitle, yönetimi ve literatürün gözden geçirilmesi. Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2015;12(3): 130-132.
9- **Kadir Çetinkaya**, Ahmet Bacınoğlu, Mehmet Altınok. Bir primer vajen kanseri olgusunda radikal cerrahi ve vajen rekonstrüksiyonu. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi. 2011; 8(3):214-218.
10- Ragıp Atakan Al, Sare Altaş, **Kadir Çetinkaya**, İlhan Delibaş, Ayhan Taştekin, Sedat Kadanalı. Bir disefalus parapagus birleşik ikiz olgusu ve literatürün gözden geçirilmesi. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi. 2010; 7(1): 86-7.
11- **Kadir Çetinkaya**, Ragıp Atakan Al, Ömer Erkan Yapça, Hızır Ulvi, Lütfü Özel, Ibrahim Karaca, Sedat Kadanalı. Gebelikte Guillain Barre Sendromu: Bir vaka takdimi. Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi. 2010; 7(1): 46- 50.
12- **Kadir Çetinkaya**, Metin İngeç. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2006-2008 Yılları Kesi yeri ayrılması olan olguların değerlendirilmesi ve literatür araştırması. Kadın Doğum Dergisi. 2010; 7(3): 1689-93.
13- Yakup Kumtepe, **Kadir Çetinkaya.** Derin Pelvik Endometriozis. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik. 2010; 3(3): 39-46.
14- Y. Kumtepe, B. Börekci, P. Polat, **K. Çetinkaya**, S. Kadanalı. The rarest form of ectopic pregnancy: intramural ectopic pregnancy and medical treatment. J Turkish-German Gynecol Assoc. 2007; 8(4):416-419.

15- **K. Çetinkaya**, S. Dinç, B. Kuru, M. Çamlıbel, E. Erdem, M. A. Gülçelik, T. Sugüneş, H. Alagöl. İntraperitoneal mitomycin-C'nin ratlarda kolon anastomozu iyileşmesine etkisi. Acta Oncol Tur. 2002;35:5-9.
16- **K. Çetinkaya**, B. Kuru, H. Alagöl. Yumuşak doku sarkomlarında doğal süreç ve yaklaşım. Acta Oncol Tur. 2002;35:42-50.
17- S. Dinç, B. Kuru, T. Sugüneş, M.A. Gülçelik, B. Korukluoğlu, **K. Çetinkaya** H. Alagöl. Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör doksorubisin ile oluşan doku nekrozunu iyileştirmektedir. Acta Oncol Tur. 2002;35:1-4.

Uluslararası kongre sözlü bildirileri:

1- **Kadir Çetinkaya,** Funda Atalay, Ahmet Bacınoğlu, Haluk Dervişoğlu. "Surgical staging in endometrial cancer". Oral Presentation Number: OP-67. XV. Turkish Gynecologic Oncology Congress, Antalya, Nov 30 – Dec 04, 2016.
2- **Cetinkaya K**, Ardıc F, Atalay F. **"**The impact of tumor size on predicting lymph node metastasis in endometrial carcinoma." Oral Presentation Number: OP-130. XI. Turkish German Gynecology Congress, Antalya, May 11-15, 2016.
3- **Cetinkaya K**, Dinc S, Alagol H, Camlıbel M, Kuru B, Erdem E, Demir S, Cetinkaya S, Renda N. "Local GM-CSF promotes intraperitoneal mitomycin suppressed healing of experimental colonic anastomoses." Eurosurgery 2000, p:153.

Uluslararası kongre poster bildirileri:

1- Melahat Atasever, Zuleyha Erişgin, Cigdem Sönmez, Cigdem Özer, Bora Coşkun, Murat Arıkan, Batuhan Bakirarar, **Kadir Çetinkaya**. "Sıçanlarda karboplatin ile indüklenen gonadotoksisite modelinde nigella sativanın over rezervi üzerine etkileri". 1st International XVIth National Gynecologic Oncology Congress, Oral Presentation Number: OP-49, Susesi Luxury Hotel, Antalya, 21-25 Nov 2018.
2- Funda Atalay, **Kadir Çetinkaya**. "Borderline ovarian tumors: experience from a tertiary center". 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology. Titanic Deluxe Hotel, Antalya / Turkey. May 17-21, 2017.
3- Funda Atalay, Gülay Bilir Dilek, **Kadir Çetinkaya**. "Struma ovarii: a report of two cases". 25th European Congress of Obstetrics and Gynaecology. Titanic Deluxe Hotel, Antalya / Turkey. May 17-21, 2017.
4- Atalay F, **Cetinkaya K.** "Myometrial invasion in endometrial cancer patients: Can magnetic resonans imaging predict the myometrial invasion before surgery?". Oral Presentation Number: OP-115. XI. Turkish German Gynecology Congress, Antalya, May 11-15, 2016.
5- **Cetinkaya K**, Atalay F, Bacinoglu A, Dervişoğlu H. "How risk stratification affects the accuracy rate of predicting lymph node metastases in endometrial carcinoma?: 16 years experience of Ankara Oncology Education and Research Hospital" Poster presentation at the 15th Biennial meeting of the international gynecologic cancer society– IGCS MEL 2014, in Melbourne, Australia, November 8-11, 2014.
6- Demirel B, Ucmak G, **Cetinkaya K,** Akkas B, Fidan A. The impact of lymphoscintigraphy and FDG PET/CT in the assessment of lymph node metastases in patients with endometrial cancer. J Nucl Med. 2014; 55 (Supplement 1):1574.
7- **Cetinkaya K**, Atalay F, Bacinoglu A. Predictors of lymph node metastases in endometrial cancer**.** International Journal of Gynecological Cancer • October 2013, Vol. 23, Issue 8, Supplement 1 Abstracts from 18th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), 19-22 October 2013, Liverpool, UK.
8- B. B. Demirel, B. E. Akkas, G. U. Vural, **K. Cetinkaya**. The impact of lymphatic mapping correlated with PET/CT in the preoperative evaluation of lymphatic involvement in patients with endometrial carcinoma. 27th Annual EANM Congress in Gothenburg, Sweden in October 2014.
9- **Cetinkaya K**, Atalay F. The impact of positive peritoneal cytology in predicting survival in endometrial carcinoma**.** International Journal of Gynecological Cancer • October 2013, Vol. 23, Issue 8, Supplement 1 Abstracts from 18th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), 19-22 October 2013, Liverpool, UK.

Ulusal kongre sözlü bildirileri:

1- **Kadir Çetinkaya,** Fisun Ardıç, Funda Atalay, Ahmet Bacınoğlu, Haluk Dervişoğlu. "Endometrium kanserinde risk triajı için frozen kesit ile parafin takip sonuçları ne kadar uyumludur?" Sözlü Bildiri. Palandöken Kadın-Doğum Kongresi, Erzurum, 03.03.2016
2- **Kadir Çetinkaya**, İ B. Delibaş, Y. Kumtepe. "Evre III prolapsus olgusuna laparoskopik histerektomi ve sakrokolpopeksi." 3. Jinekolojik Endoskopi Kongresi, Çeşme 2009.

3- **Kadir Çetinkaya**, L. Usta, İB. Delibaş, Yakup Kumtepe. "Bir komplike over kisti olgusuna hidrodiseksiyon ile laparoskopik yaklaşım." 3. Jinekolojik Endoskopi Kongresi, Çeşme 2009.

Ulusal kongre poster bildirileri:

1- **Kadir Çetinkaya**, Hüseyin Çakmak, Ahmet Bacınoğlu. Leiyomiyosarkom: takipte aralıklı multipl metastaz ve metastazektomiler. 12. Zekai Tahir Burak Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 12-14 Kasım 2015, JW Marriott Hotel, Ankara.
2- **Kadir Çetinkaya**, Melahat Atasever, Dursun Haluk Dervişoğlu. Multipl senkron malign neoplazi. 12. Zekai Tahir Burak Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 12-14 Kasım 2015, JW Marriott Hotel, Ankara.
3- **Kadir Çetinkaya**, Suat Canbay, Ahmet Bacınoğlu. Denge bozukluğu ile prezente olan jinekoloji hastası. 12. Zekai Tahir Burak Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 12-14 Kasım 2015, JW Marriott Hotel, Ankara.
4- **Kadir Çetinkaya**, Haluk Dervişoğlu. Ankara Onkoloji Hastanesi genital kondilom sıklığı ve tedavi yöntemleri. 12. Zekai Tahir Burak Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 12-14 Kasım 2015, JW Marriott Hotel, Ankara.
5- **Kadir Çetinkaya**, Melahat Atasever. Serviks yerleşimli primer lenfoma. 12. Zekai Tahir Burak Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 12-14 Kasım 2015, JW Marriott Hotel, Ankara.
6- **Kadir Çetinkaya**, Emine Benzer, Haluk Dervişoğlu. Serviks yerleşimli primer mukozal malign melanom. 13. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya, 11-15 Mayıs 2015.
7- **Kadir Çetinkaya**, Funda Atalay, Ahmet Bacınoğlu. Over karsinosarkomu: Nadir tümörlerde Ankara Onkoloji Hastanesi deneyimi. 13. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya, 11-15 Mayıs 2015.
8- **Kadir Çetinkaya**, Ahmet Bacınoğlu, Haluk Dervişoğlu. Erken evre over kanserli bir hastada doğurganlık koruyucu yaklaşım ve uzun süreli takip. 14. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi Antalya 19-23 Kasım 2014.
9- Funda Atalay, **Kadir Çetinkaya**. Uterin papiller seröz kanserde prognostik faktörler: Ankara Onkoloji Hastanesi deneyimi. 14. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi Antalya 19-23 Kasım 2014.
10- Fatih Hızlı, **Kadir Çetinkaya**, Gülay Bilir, Halil Başar. Giant urethral caruncule presenting as genital prolapse. Büyük Üroloji Buluşması-I Antalya 2013.
11- Funda Atalay, **Kadir Çetinkaya**, Ahmet Bacınoğlu. Evre I Endometrium kanserli hastaların evrelemesinde 2009 FIGO evreleme sistemi gerçekten değerli midir?. 13. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi, Antalya 2012.
12- **Kadir Çetinkaya**, Ahmet Bacınoğlu, Fazlı Cengiz Bayram, Haluk Dervişoğlu. Geniş Radikal Vulvektomi Sonrası Rektus Abdominis Flebi ile Vulva Rekonstrüksiyonu. 9. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya 2011.
13- **Kadir Çetinkaya**, Ahmet Bacınoğlu, Mehmet Altınok. Bir primer vajen kanseri olgusunda radikal cerrahi ve vajen rekonstrüksiyonu. 8. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya 2010.
14- **Kadir Çetinkaya**, Sedat Kadanalı. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda, tedaviye lokal östrojen eklenmesinin; endometrial kalınlık ve gebelik elde edilmesi üzerine etkilerinin araştırılması. 8. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya 2010.
15- **Kadir Çetinkaya**, Ragıp Atakan Al, Nesrin Gürsan. Gebe Bir Hastada Vulva Anjiomiyofibroblastomu. 9. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya 2011.
16- İB. Delibaş, **K. Çetinkaya**, Y. Kumtepe. Akut batında obstetrik ve jinekolojik acil. 3. Jinekolojik Endoskopi Kongresi, Çeşme 2009.
17- **K. Çetinkaya**, Ş. Yeşilbaş, Y. Kumtepe. Laparoskopik Klas IIB Uterin Horn Eksizyonu. 3. Jinekolojik Endoskopi Kongresi, Çeşme 2009.
18- **K. Çetinkaya**, M. İngeç. Kesi Yeri Ayrılan Olgularımızın Değerlendirilmesi. 7**.** Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Kıbrıs 2009.
19- M. İngeç, **K. Çetinkaya**, A. Pulur. Eklampsiye Dönüşüm Açısından, Preeklamptik Hastalardaki Verilerin Prognostik Risk Faktörü Olarak İncelenmesi. 7. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Kıbrıs 2009.
20- **K. Çetinkaya**, R. A. Al, Ö. E. Yapça, H. Ulvi, L. Özel, İ. Karaca, S. Kadanalı. Guillain Barre Olgusunda Gebelik ve Doğum. 7. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Kıbrıs 2009.
21- **K. Çetinkaya**, Y. Kumtepe, Ö. Kaynar**.** Preeklampsinin Şiddeti ile BOS Protein Düzeyi Arasındaki İlişki. 7. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Kıbrıs 2009.
22- **K. Çetinkaya**, Y. Kumtepe. Kayıp Rahim İçi Araçlarda Son Üç Yıldaki Olgularımız, 6. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya 2008.
23- **K. Çetinkaya**, Y. Kumtepe. Perfore Transvers Vajinal Septum, 6. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya 2008.
24- **K. Çetinkaya**, Ş. Yeşilbaş, Y. Kumtepe. POP da Meş Kullanımı, 6. Ulusal Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, Antalya 2008.
25- **K. Çetinkaya**, O. Elitok, B. Kuru, S. Dinç, M. A. Gülçelik, E. Erdem, M. Çamlıbel, H. Alagöl. Diferansiye Tiroid Kanserinde Lenf Nodu Metastazının Prognostik Önemi, Ulusal Cerrahi Kongresi 2004.

26- Bekir Kuru, M.A. Gülçelik, **Kadir Çetinkaya**, Erdinç Yenidoğan, Haluk Alagöl. Aksiller Lenf Nodu Pozitif Meme Kanserinde Yeni Evreleme Sistemine Göre Sağkalım ve Lokal Nükse Etki Eden Prognostik Faktörler, Ulusal Cerrahi Kongresi 2004.
27- M.A. Gülçelik, S. Dinç, B. Kuru, N.E. Gülçelik, E. Durmuş, **K. Çetinkaya**, H. Alagöl. Diferansiye tiroid karsinomlarında hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler, Ulusal Cerrahi Kongresi 2004.
28- E. Erdem, S. Dinç, **K. Çetinkaya**, H. Alagöl. "İntraperitoneal kemoterapinin barsak anastomozlarının patlama basıncına etkisi (Deneysel çalışma)", XVI. Bölgesel Cerrahi Kongresi, Özet kitabı, 1, Kuşadası, 1999.
29- H. Alagöl, S. Dinç, M. Çamlıbel, E. Erdem, **K. Çetinkaya**. "Yüksek doz GM-CSF uygulamasının, ratlarda kolon anastomozunda patlama basınçlarına etkisi", Ulusal Cerrahi Kongresi 98, Özet kitabı, 111, İzmir, 1998.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Ödüller:

1- **Poster Bildiri Birincilik Ödülü**, "Evre I Endometrium kanserli hastaların evrelemesinde 2009 FIGO evreleme sistemi gerçekten değerli midir?" Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği, 13. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi, 7-11 Kasım 2012, Gloria Convention Center, Antalya.

Konuşmacı ve Eğitimci olarak katıldığı toplantılar:

1- "Normal ve Anormal Transformasyon zonu" Leep ve Konizasyon Uygulamalı Pratik Kursu, Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 31.01.2018
2- "Over Rezerv Testleri" 5. Asistan Kursu, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TJOD Ankara Şubesi, Ankara, 27.01.2018
3- "Genital Siğiller ve HPV" Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan Eğitimi, Ankara, 27.10.2017
4- "Siğillere Yaklaşım ve HPV" Ankara Vadisi Jinekolojik Onkoloji SERVİKS Sempozyumu, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, 26.03.2016
5- "Vulva ve vajen neoplazileri" 1. Asistan Kursu, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TJOD Ankara Şubesi, 12.03.2016
6- "Genital Kondilom ve HPV", Kadınlar Günü Etkinliği, Başkent Üniversitesi, Ankara, 08.03.2016
7- "Travma ve Resüsitasyon Kursu", Gebelikte Travma, Erzurum, Kasım 2009
8- "Annemle Biz Kanseri Yeneriz" projesinde konuşmacı, Erzurum, Kasım 2008
9- "Yumuşak Doku Sarkomlarında Evrelere Göre Sağkalım" Ankara Cerrahi Derneği, 1996-1997 Eğitim Dönemi, Ankara.

Kitap Bölümü:

1. "Sıvı Elektrolit Fizyopatolojisi" FİZYOPATOLOJİ, Atatürk Üniversitesi, ATA-AÖF

Anlatılan Dersler:

1- "Vulva ve vajen neoplazileri" 1. Asistan Kursu, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TJOD Ankara Şubesi, 12.03.2016
2- "Jinekolojik operasyonlarda tromboemboli profilaksisi" Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan Eğitim Programı, Ankara, 24.11.2016
3- "HPV ve Genital siğiller" Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Asistan Eğitim Programı, Ankara, 27.10.2017
4- "Normal ve anormal transformasyon zonu" Ankara Zekai Tahir Burak Eğitim ve Araştırma Hastanesi, LEEP ve Servikal patolojiler Kursu, Ankara, 31.01.2018
5- "Over Rezerv Testleri" 5. Asistan Kursu, Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, TJOD Ankara Şubesi, 27.01.2018
6- "Anemiler" Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dönem 3 dersi, Ankara, 20.04.2018
7- "Koagülasyon ve Hemostaz" Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dönem 3 dersi, Ankara, 04.05.2018

VIII- Diğer Bilgiler

Yurt dışı eğitimler:

1- Observership, Herz-Kreislauf-Klinik Bevensen, Zentrum für Herz-und Gefäßerkrankungen, Bad Bevensen, Almanya, Nisan 2004
2- Observership, Universitatklinik für Frauenheilkunde, klinische Abteilung für Allgemeine **Gynakologie und Gynakologische Onkologie**. Medizinische Universitat Wien, Viyana, Avusturya, Mart 2009