T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

ENDOMETRİYAL POLİP OLGULARINDA TOTAL OKSİDAN, ANTİOKSİDAN VE TİYOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZININ İNCELENMESİ

Dr. Eyyüp ÖZGEN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA, 2020

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

ENDOMETRİYAL POLİP OLGULARINDA TOTAL OKSİDAN, ANTİOKSİDAN VE TİYOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZININ İNCELENMESİ

Dr. Eyyüp ÖZGEN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Emre Erdem TAŞ

ANKARA, 2020

COVID-19 pandemisi nedeniyle hayatını kaybeden
tüm hekimlere ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince engin deneyim ve bilgisiyle, nitelikli eğitim almamız konusunda her daim çaba gösteren, akademik yaşam dışında da yakın ilgisini ve desteğini esirgemeyen, daha iyi hekimler olmamız için emek ve zaman harcayan borcu ödenemeyecek değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz'a,

Tez çalışmamın planlanmasında, içeriğinin düzenlenmesinde, yürütülmesinde ve tez sonuçlarının yorumlanmasında akademik bilgi ve deneyimleri ile büyük katkıda bulunan, akılcılığı ve bilimselliği ile bana örnek, cerrahi yeteneği ve bilgisi ile yetişmemde büyük emeği olan, bilimsel bilgi birikimini bana karşılıksız aktaran değerli tez danışmanım Doç. Dr. Emre Erdem Taş'a,

Eğitimime akademik bilgi ve deneyimleri ile bolca katkı sağlayan, destek ve önerileri ile hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen, klinik tecrübelerinden ve bilgi birikiminden çok faydalandığım Doç. Dr. Hüseyin Levent Keskin'e

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi birikimi, kibarlığı ve samimiyeti ile bana yol gösterici olan ve kendisinden çok şey öğrendiğim Dr. Öğr. Üyesi Raziye Desdicioğlu'na,

Özverili eğitimciliği, bilgisi, deneyimi, destekleyici tavrı ve içtenliği ile her zaman yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Batuhan Turgay'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi, beceri ve ilgilerini esirgemeyen, her koşulda etik kuralları en önde tutan, mesleki incelikleri kazanmamda çok büyük emekleri geçen tüm saygıdeğer uzman abi ve ablalarıma,

Uzmanlık eğitim sürecinin zorluluklarını paylaştığım, beraber çalışma fırsatı bulduğum, her zaman yanımda olan Dr. Aybüke Tayarer ve Dr. Fatma Betül Erdemli başta olmak üzere tüm yol arkadaşlarıma,

Hayata gözlerimi açmadan benim için fedakârlıklar yapmaya başlayan, her şeyin daha üstündeki ahlak ve terbiye birikimimi sağlamama en büyük katkıları olan,

merhameti, yardımseverliği ve çalışkan olmanın ahlakla ilgili olduğunu öğrendiğim canım anneme ve babama,

Her zaman yanımda olmasını dilediğim, temiz kalbi ve dürüstlüğü ile hayatta bana umut ve güç veren en iyi dostum kardeşim Dr. Cem Özgen'e,

Sonsuz Teşekkürler…

Dr. Eyyüp Özgen
Ankara 2020

İÇİNDEKİLER

ENDOMETRİYAL POLİP OLGULARINDA TOTAL OKSİDAN, ANTİOKSİDAN VE TİYOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZININ İNCELENMESİ

BEYAN ..... **i**

TEŞEKKÜR ..... **ii**

İÇİNDEKİLER ..... **iv**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **vii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **viii**

KISALTMALAR ve SİMGELER ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **4**

2.1. ENDOMETRİYAL POLİPLER 4

2.1.1. Histopatolojisi 4

2.1.2. Patogenez 4

2.1.3. Epidemiyoloji 5

2.1.4. Risk Faktörleri 5

2.1.5. Semptom ve Bulgular 6

2.1.6. Tanı ve Tedavi Yöntemleri 6

2.1.6.1. Endometriyal Örnekleme 7

2.1.6.2. Transvajinal Ultrasonografi (TV-USG) 7

2.1.6.3. Salin İnfüzyon Sonografisi (Sonohisterografi) 7

2.1.6.4. Histeroskopi 8

2.1.7. Prognoz 9

2.1.8. Yönetim 9
2.2. HİSTEROSKOPİ 10
2.2.1. Histeroskopinin Tarihçesi 11
2.2.2. Histeroskopik Aletler 12
2.2.2.1. Rijit (Bükülmeyen) Histeroskoplar 12
2.2.2.2. Fleksibl (Bükülebilir) Histeroskoplar 13
2.2.2.3. Distansiyon Ortamları 13
2.2.2.3.1. Karbondioksit 13
2.2.2.3.2. Sıvı Ortamlar 13
2.2.2.3.2.1. Yüksek Viskoziteli Sıvılar (Dekstran 70) 14
2.2.2.3.2.2. Düşük Viskoziteli Sıvılar 14
2.2.3. Uygulama Tekniği 14
2.2.4. Histeroskopi Endikasyonları 15
2.2.5. Histeroskopi Kontredikasyonları 16
2.2.5.1. Kesin Kontraendikasyonlar 16
2.2.5.2. Rölatif Kontraendikasyonlar 16
2.2.6. Histeroskopi Komplikasyonları 17
2.2.6.1. Cerrahi Komplikasyonlar 17
2.2.6.2. Distansiyon Ortamına Bağlı Komplikasyonlar 17
2.2.6.3. Geç Komplikasyonlar 18
2.3. OKSİDATİF STRES VE SERBEST RADİKALLER 18
2.3.1. Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları 19
2.3.2. Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları 20
2.4. ANTİOKSİDANLAR 20
2.5. TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS) VE TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS) 21
2.6. TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ 22

3. GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI 23

3.2. ÇALIŞMAYA DÂHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 23
3.3. ENDOMETRİYAL KAVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....24
3.4. KAN ÖRNEKLERİ.....25
3.4.1. Serum tam kan Sayımı 25
3.4.2. Serum Total Antioksidan / Oksidan Seviyesi Ölçümü ve Oksidatif Stres İndeks Hesaplaması 25
3.4.2.1. Total Antioksidan Protokolü.....26
3.4.2.2. Total Oksidan Protokolü 26
3.4.2.3. Oksidatif Stres İndeksi.....26
3.4.3. Dinamik Tiyol – Disülfid Parametrelerinin Ölçümü 27
3.4.3.1. Total ve Native Tiyol Ölçümü ve Disülfid Hesaplaması 27
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 27

4. BULGULAR.....28

5. TARTIŞMA 32

6. SONUÇLAR.....36

7. KAYNAKLAR.....37

ÖZGEÇMİŞ 51

ETİK KURUL SAYFASI 52

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. İşlevlerine göre antioksidanlar. 20

Tablo 2. Endojen ve eksojen antioksidanlar. 21

Tablo 3. Tüm olgular ile endometriyal polip ve kontrol gruplarının demografik özellikleri 28

Tablo 4. Tüm olgular ile endometriyal polip ve kontrol gruplarının serum tam kan sayımı verileri 30

Tablo 5. Tüm olgular ile endometriyal polip ve kontrol gruplarının serum total antioksidan ve oksidan seviyeleri ile oksidatif stres indeks verileri 30

Tablo 6. Tüm olgular ile endometriyal polip ve kontrol gruplarının serum dinamik tiyol-DS verileri 31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Salin infüzyon sonografisinde endometriyal polip görünümü. 8

Şekil 2. Histeroskopi aleti 8

Şekil 3. Histeroskop ile endometriyal polip görünümü 10

Şekil 4. Bozzini Endoskopu 11

Şekil 5. Stabil ve serbest radikal moleküller 19

Şekil 6. Tüm olguların endometriyal biyopsi histopatolojik inceleme sonuçları.....29

KISALTMALAR ve SİMGELER

AU : Arbitrary unit

Bcl-2 : B-hücreli lenfoma-2

COX-2 : Siklooksijenaz-2

ÇAD : Çeyreklikler arası dağılım

D&C : Dilatasyon ve fraksiyone küretaj

DNA : Deoksiribonükleik asit

DS : Disülfid

EDTA : Etilendiamintetraasetik asit

HMG*-KoA *redüktaz : 3-hidroksi-3-metil-glutaril-KoA *redüktaz*

NT : Native tiyol

RİA : Rahim içi araç

SH : Sülfidril

SS : Standart sapma

TAS : Total antioksidan status

TOS : Total oksidan status

TT : Total tiyol

TV-USG : Transvajinal ultrasonografi

OSİ : Oksidatif stres indeksi

VKİ : Vücut kitle indeksi

ÖZET

Endometriyal Polip Olgularında Total Oksidan, Antioksidan ve Tiyol-disülfid Homeostazının İncelenmesi

Amaç: Çalışmamızda vücuttaki total oksidan seviye, total antioksidan seviye, oksidatif stres indeksi ve bunlarla ilişkili olduğu gösterilen tiyol-disülfid dengesinin endometriyal poliplerle ilişkisi değerlendirilmeye çalışılmıştır. Aynı zamanda endometriyal polipleri olan hastalarla olmayanların demografik özellikleri ve tam kan sayımı parametreleri karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod: Bu prospektif, vaka-kontrol çalışması Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde anormal uterin kanama nedeniyle ofis histeroskopi yapılan olgular üzerinde gerçekleştirildi. Endometriyal polip tespit edilen 35 olgu (endometriyal polip grubu) ve endometriyal polip tespit edilmeyen 35 olgu (kontrol grubu) olmak üzere toplam 70 olgu çalışmaya dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve ofis histeroskopi bulguları kaydedildi. Hastalardan operasyon öncesinde kan örneği alınarak total oksidan seviye, total antioksidan seviye, tiyol - disülfid düzeyleri ve tam kan sayımı parametreleri değerlendirildi. Sayısal verilerin istatistiksel karşılaştırmasında bağımsız örneklem *t* test ve Mann-Whitney *U* test kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Gruplar (endometriyal polip ve kontrol grupları) demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında (yaş, gravida, parite, boy, ağırlık, vücut kitle endeksi, menapoz durumu), gruplar arası anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Gruplar (endometriyal polip ve kontrol gruplar) serum tam kan sayımı parametreleri, serum oksidatif stres parametreleri (total oksidan seviye, total antioksidan seviye ve oksidatif stres indeksi) ve serum dinamik tiyol – disülfid parametreleri (total tiyol, native tiyol, disülfid, disülfid/total tiyol, disülfid/native tiyol, native tiyol/total tiyol) açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).

Sonuç: Anormal uterin kanama ile başvuran endometriyal polip kontrol olgularında total oksidan seviye, total antioksidan seviye, oksidatif stres indeksi ve tiyol- disülfid parametreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometriyal polip, tiyol – disülfid homeostazı, total antioksidan seviye, total oksidan seviye, oksdatif stres indeksi

ABSTRACT

Investigation of Total Oxidant, Antioxidant and Thiol-disulfide Homeostasis in Endometrial Polyp Cases

Objectives: In our study, we tried to evaluate the relation of endometrial polyps to the body total oxidant level, total antioxidant level, oxidative stress index and thiol-disulfide homeostasis which is shown to be related with oxidant and antioxidant levels. At the same time the demographic properties and blood panels of patients with endometrial polyps and those without were evaluated.

Material And Methods: This prospective case-control study was performed on patients who underwent office hysteroscopy due to abnormal uterine bleeding at Ankara Yıldırım Beyazıt University Ankara City Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic. A total of 70 cases which consist of 35 cases (endometrial polyp group) with endometrial polyp and 35 cases (control group) without endometrial polyp were included in the study. The demographic characteristics and office hysteroscopy findings of the patients were recorded. Patients' total oxidant level, total antioxidant level, thiol - disulfide levels and complete blood count parameters were evaluated via blood samples taken prior to the operation. The statistical comparison was done using independent sample t test and Mann- Whitney U test. In the comparison of categorical data, chi-square test was used. In all tests, $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Results: The comparison of demographic characteristics (age, gravida, parity, height, weight, body mass index, menopausal status) of the two groups (endometrial polyp and control groups) yielded no significant difference ($p > 0,05$). The comparison of serum complete blood count parameters, serum oxidative stress parameters (total oxidant level, total antioxidant level and oxidative stress index) and serum dynamic thiol - disulfide parameters (total thiol, native thiol, disulfide, disulfide / total (thiol, disulfide / native thiol, native thiol / total thiol) also resulted in no significant difference between the groups ($p > 0,05$).

Conclusions: In endometrial polyp cases, there is no significant difference in terms of total oxidant level, total antioxidant level, oxidative stress index and thiol-disulfide parameters compared to the control group.

Keywords: Thiol, total oxidant status, total antioxidant status, endometrial polyp, disulfid

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyal polipler kadın üreme sisteminin sık görülen jineko-patolojilerindendir. Prevelansının yaklaşık % 8 olduğu tahmin edilmektedir (1). En sık da üreme çağında görülürler. Adölesan ve postmenapozal dönemde ise nadirdirler. Endometriyal polipleri olan kadınlardaki en sık bulgu anormal uterin kanamalardır. Diğer taraftan endometriyal polipler anormal uterin kanama haricince farklı problemlere de sebep olabilmektedir. Örneğin Shokeir ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada endometriyal poliplerin infertilite ile ilişkisi ortaya konmuştur (2). Bunun yanında endometriyal poliplerde premalign veya malign dönüşüm riskinin % 4-5 oranında olduğu tahmin edilmektedir (3). Obenson ve ark.'larının bir çalışmasında servikal pap smear testinde atipik glandüler hücre tespit edilen hastalarda en sık altta yatan neden olarak endometriyal polip tespit edilmiştir (4). Endometriyal poliplerin patogenezi ise kesin olarak bilinmemektedir. Ancak patogenez ve etiyolojiye dair çeşitli teoriler öne süren çalışmalar vardır (5). Yapılan çalışmalarda endometriyal poliplerin oluşumunda hormonların, apoptozisin, büyüme faktörlerinin, yaşlanmanın, selektif östrojen reseptör modülatörlerinin, hormon replasmanının ve ki-67'nin rolü ortaya konmuştur (5).

Menstrual siklusun sonunda yüzeyel endometriyum tabakası dökülür. Yeni bir döngü başlangıcında ise yüzeyel dokunun dökülmesini yani apoptozisini engelleyen b-hücreli lenfoma-2 (bcl-2) ekspresyonudur (6, 7). Taylor ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada proliferatif faz endometriyal poliplerinde proliferatif endometriyuma kıyasla Bcl-2 ekspresyonunda belirgin artış gözlenmiştir (6). Bcl-2 bir apoptoz inhibitörü belirtecidir ve dokuda hücre artışına ve dokunun fonksiyonelleşmesine izin verir. Literatürde endometriyal poliplerin özellikle bcl-2'ye bağlı apoptozis eksikliği nedeniyle oluştuğuna dair görüş yaygındır (6, 8-10). Bcl-2'yi düzenleyen sistem ise inflamatuar dokudaki sitokinlerdir (11). Bu bize oksidatif stresin sitokinler aracılığı ile endometriyal polip oluşumunda rol alabileceğini düşündürmüştür. Chan ve ark.'larının 2004 yılında yaptığı bir çalışmada endometriyal poliplerin oluşumundaki mekanizmanın hormonal olrak kontol edilen sitokinler olduğu görülmüştür (12). Bu sitokinlerden bazıları epidermal growth factor/receptor (EGF/EGFr), transforming growth factor alpha (TGF-α) ve platelet derived growth factor (PDGF)'dür (12).

Endometriyal poliplerde apoptozun azaldığını gösteren benzer çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda endometriyal polip oluşumları AB DNA, fragmentation factor 40, 45 (DFF40,45) ve Bcl-2 aşırı sentezi ile ilişkili bulunmuştur (13-17). Sitogenetik çalışmalara göre endometriyal poliplerin oluşumu ile stromal hücrelerdeki kromozomal yeniden düzenlenmelerin ilişkisi ortaya konmuştur (18). Yapılan bir çalışmada endometriyumun proliferatif fazında daha çok eksprese edildiği gözlenen ki-67 proteininin tamoksifen kullanan kadınlardan alınan polip örneklerinde kullanmayanlara oranla daha fazla olduğu eksprese edildiği görülmüştür (6, 19). Bir çalışmada ise p63, aromataz P450 ve steroidojenik faktör-1 (SF-1)'in poliplerin oluşumunda rol oynayabileceği gösterilmiştir (20). Başka bir çalışmada ise stromal p16 immunoreaktivitesinin endometriyal poliplerin karakteristik özelliği olduğu gözlenmiştir (20, 21).

Endometriyal polipler kronik lokalize inflamasyon sonucu da oluşabilir. Erdemoglu ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada; sağlıklı endometriyuma göre endometriyal poliplerdeki prostaglandin üreten mast hücrelerinde siklooksijenaz-2 (COX-2) daha fazla bulunmuştur (22). İnflamasyon yeni kan damarları oluşumuna ve dokunun büyümesine neden olur. Al-Jefout ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada ise anjiyogenezi indükleyen mast hücreleri, endometriyal poliplerde normal endometriyum dokusuna göre 7 kat fazla bulunmuştur (23).

Endometriyal polipler östojen ve progesteron reseptörlerini içermektedir. Sağlıklı endometriyumda olduğu gibi östrojen, endometriyal poliplerde de hücre çoğalmasına neden olur. Tamoksifen kullanan kadınlardaki endometriyal polip görülme sıklığındaki artış bu bilgiyi desteklemektedir (24). Östrojenin miyoloperoksidaz, peroksidaz ve farklı dokulardaki oksidatif reaksiyonlarla ilişkisi bilinmektedir (25, 26). Yapılan bir çalışmada artmış östrojen düzeyinin peroksidaz aktivitesini artırarak prooksidan görevi gören lipit oksidasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (27). Bu bilgiler bize östrojen aktivitesinin vücuttaki oksidan ve antioksidan dengesiyle yakın ilişkide olduğunu düşündürmüştür.

Vücuttaki oksidatif stresin toplam seviyesi total oksidan seviye (TOS), bununla mücadele eden antioksidanların toplamı ise total antioksidan seviye (TAS) olarak isimlendirilir. Erel ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda TAS ve TOS düzeyleri

güvenilir olarak elde edilebilmiştir (28, 29). Oksidasyonun hasarlarını önleyen moleküllerden biri de tiyollerdir. Oksidanlar tarafından tiyoller arasında tersinir disülfid (DS) köprüleri oluşturur. Bu köprüler tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Nagy'nin 2013 yılında yaptığı bir çalışmada dinamik tiyol ve DS arasında ki dengenin vücuttaki oksidasyon ve antioksidasyon arasındaki dengenin bir belirteci olabileceği gösterilmiştir (30).

Yapılan çalışmalar incelendiğinde endometriyal polip oluşumunun apoptozisteki doğal sürecin bozulmasıyla ve inflamasyonla ilişkili olduğu görülmüştür. Bu etki apoptozun, kromozomun veya hücrenin ilgili protein üretim aşamalarında serbest radikallerin olumsuz etkileri sonucu oluşabilir. Endometriyal polip oluşumdaki lokal inflamasyon da prooksidan molekülleri artırabilir. Bu çalışmada sistemik inflamasyonu gösteren TAS, TOS ve OSİ seviyesi ile tiyol-DS homeostazının endometriyal polip hastalarında araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda bu çalışmada endometriyal polip tanısı alan ve almayan gruplar arasında demografik veriler ve tam kan sayımı parametreleri değerlendirilecektir. Bilgilerimize göre çalışmamız endometriyal polip hastalarında TAS, TOS ve OSİ oranlarını araştıran literatürdeki ilk rapor olacaktır ve çalışmamız yeni çalışmalara basamak oluşturacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİYAL POLİPLER

Endometriyal polipler endometriyal bezler ve stromadan oluşan, kalın vasküler ağı bulan, temel olarak aşırı hücre çoğalması ile oluşmuş yüzeyi epitelle kaplı tümöral oluşumlardır. Endometriyuma tutunan bu tümöral oluşumlar saplı veya sapsız olabileceği gibi tek ya da çok sayıda da bulunabilir. Milimetrik olabileceği gibi tüm uterin kaviteyi de doldurabilir.

Endometriyal polipler hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda anormal genital kanamanın yaygın nedenlerindendir (31-33). Menoraji ve menometrorajinin yanında premalign ve malign dejenerasyon riski de vardır. Van LB ve ark.'ları yaptıkları çalışmada semptomatik endometriyal polipli kadınların % 0,06'sında premalign veya malign lezyon bulunduğu izlenmiştir (34). Savelli ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ise endometriyal poliplerin postmenopozal dönemde % 0,8-4,9 malign dejenerasyon riski taşıdığı bulunmuştur (35).

2.1.1. Histopatolojisi

Endometriyal poliplerin yüzeyi epitelle kaplıdır ve nodüler oluşum gösterirler. Benign (polip), pre-malign (polip zemininde gelişmiş hiperplazi) veya malign (polip zemininde gelişmiş karsinom) yapılar içerebilirler. Tek veya çok sayıda olabilecekleri gibi çeşitli büyüklüklerde de olabilirler. Uterin kavitenin her yerinde (ön, arka, yan duvarlar, tubal ostiumlar veya fundus) gelişebilirler. Saplı veya sapsız olabilirler (36).

2.1.2. Patogenez

Endometriyal poliplerin gelişiminde rol oynayan çeşitli moleküler mekanizmalar öne sürülmektedir. Bunlardan bazıları endometriyal aromatazın aşırı ekspresyonu, monoklonal endometriyal hiperplazi ve gen mutasyonlarıdır. Endometriyal polipler hem östrojen hem de progesteron reseptörlerini eksprese eder (37). Normal endometriyal dokuda olduğu gibi progesteron endometriyal poliplere de anti-proliferatif etkide bulunur. Bu etki tamoksifen tedavisi alan polipli kadınlarda

gösterilmiştir (38). Androjenler de tıpkı progesteron gibi etki eder ve hem normal endometriyumda hem de endometriyal polipler de atrofiye neden olurlar (39). Ayrıca endometriyal polipler karakteristik sitogenetik farklılaşmalara da sahiptir. Transkripsiyon faktörlerinden yüksek mobilite grubunun (HMG) yeniden düzenlenmesi de patogenezde rol oynamaktadır (18, 40-45). Bir diğer teoriye ise apoptosis mekanizmasındaki düzensizlik sonucu endometriyal poliplerin oluştuğudur. Taylor ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada proliferatif faz endometriyal poliplerinde proliferatif endometriyuma kıyasla Bcl-2 ekspresyonun daha belirgin arttığı gözlenmiştir (6). Bcl-2 apoptozisi inhibe ederek hücre çoğalmasına sebep olur. Erdemoglu ve ark'larının yaptığı bir çalışmada ise endometriyal polip oluşumu inflamasyonla ilişkili bulunmuştur (22). Tüm bu çalışmalara rağmen endometriyal poliplerin etyopatogenezi hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Sıklığının genel popülasyonda yaklaşık % 8, anormal uterin kanamalı kadınlarda ise % 10 ile % 30 arasında olduğu tahmin edilmektedir (46). Salim ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada endometriyal polip prevalansının reprodüktif çağda artan yaşla birlikte düzenli olarak arttığı izlenmiştir. Ancak yazarlar postmenopozal dönemde premenopozal döneme göre daha az endometriyal polip görüldüğünü de belirtmiştir (yüzde 12'ye karşı yüzde 6) (47). Endometriyal polipler adölesanlarda ise nadiren görülmektedir (48).

2.1.4. Risk Faktörleri

Tamoksifen kullanımı, artan yaş ve obezite endometriyal polip için iyi bilinen risk faktörleridir (24, 49). Tamoksifen kullanan postmenopozal kadınların % 2 – 36'sında endometriyal polip geliştiği görülmüştür (50, 51). Bu kadınlarda poliplerin 2 cm'den büyük ve çok sayıda olduğu da bildirilmiştir (9, 40, 50, 52). Ayrıca Chan ve ark.'larının bir çalışmasında tamoksifen kullanan kadınlarda levanorgestrelli rahim içi araç (RİA) kullanımı ile polip oluşumunun azaldığı gösterilmiştir (38, 53, 54). Maia ve ark.'larının yaptığı başka bir çalışmada postmenapozal hormon tedavisinin endometriyal poliplerle ilişkili olduğu görülmüştür (42, 55). Yaş artışı bilinen başka bir risk faktörüdür. Salim ve ark.'larının yaptığı çalışmada yaş artışının endometriyal

polip riskini artırdığını bulunmuştur (47). Onalan ve ark.'larının yaptığı çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m^2 olan kadınlardaki polip oranı diğer kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur (yüzde 52'ye karşı yüzde 15) (56). Ayrıca Bueloni-Dias ve ark.'larının yaptığı çalışmada metabolik sendromlu olan olgularda polip sıklığının daha çok olduğu gözlenmiştir (57).

2.1.5. Semptom ve Bulgular

En sık görülen semptom vajinal kanamadır. Reslová ve ark.'larının 245 olgu ile yaptığı çalışmada endometriyal polibi olan hastaların en az %70'inde menoraji veya metroraji tespit etmiştir (49). Vajinal kanama miktarı genellikle azdır. Kanama sık görülse de başka nedenlerle ultrasonografi yapılan birçok hastada da endometriyal polip tespit edilebilir (58). Bu bize asemptomatik poliplerinde olabileceğini göstermektedir. Endometriyal polipler spekulum muayenesi ile tespit edilemez ancak nadiren dış servikal ostan prolabe olabilir. Diğer taraftan endometriyal poliplerle infertilite de dolaylı olarak ilişkilendirilmiştir. Shokeir ve ark.'ları yaptıkları bir çalışmada infertil hastalarda endometriyal polip eksizyonu sonrasında daha fazla gebelik oranları ve daha az erken gebelik kaybı tespit etmişlerdir (2, 59). Bunun nedeni olarak normal dokuya göre endometriyal polipte daha çok metalloproteinaz ve sitokin sentezi gösterilmiştir (60). Yanaihara ve ark.'ları yaptıkları çalışmada tubal ostiumlara yakın bulunan endometriyal poliplerin sperm göçünü engelleyerek infertiliteye neden olduklarını belirtmişlerdir (2, 61).

2.1.6. Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Serviksten prolabe polip olmadığı sürece endometriyal polip ile ilişkili fiziksel muayene bulgusu yoktur. Dış servikal ostaki bir polipoid lezyon en yaygın olarak bir servikal poliptir ancak prolabe olmuş bir endometriyal polip veya leiomyom da olabilir. Polipler myomlara göre daha kırılgan ve yumuşaktır.

Endometriyal polip düşünülen kadınlar genellikle pelvik görüntüleme veya histeroskopi ile değerlendirilir. Pelvik görüntüleme yöntemlerinden yaygın kullanılanı transvajinal ultrasonografidir (TV-USG), ancak yalancı pozitifliği yüksektir. Tanı ve tedavide altın standart yöntem ise histeroskopidir. Histolojik değerlendirmede polip tanısı desteklenebilir ve malignite dışlanabilir.

2.1.6.1. Endometriyal Örnekleme

"Dilatasyon ve fraksiyone küretaj (D&C)" ve "pipelle" endometriyum örneklemesi amacıyla kullanılan klasik yöntemlerdir. Ancak Stovall ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada anormal uterin kanaması olan endometriyal polip olgularında her iki yöntemin endometriyal polip tanısında başarısızlık oranlarının % 40 – 90 arasında olduğu bulunmuştur (62, 63). Diğer taraftan endometriyal karsinomunun lokalize fokal görüldüğü (endometriyal polip vb.) durumlarda malignite tanısı da atlanabilir (64). Bu yüzden endometriyal polip ön tanısı alan hastalarda tek başına bu yöntemlerin uygulanması doğru bir yaklaşım olarak görünmemektedir.

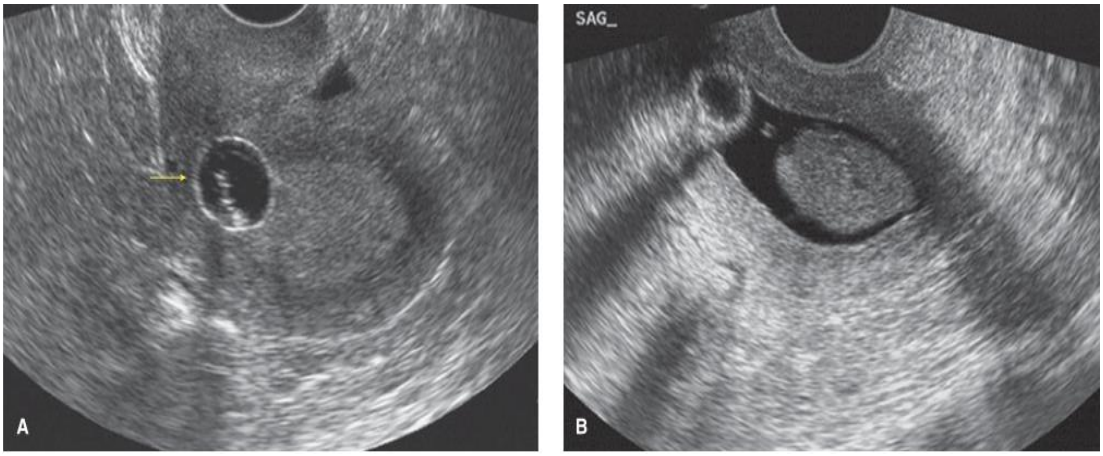
2.1.6.2. Transvajinal Ultrasonografi (TV-USG)

TV-USG'de endometriyal polipler, endometriyumda fokal bir kalınlaşma şeklinde veya kavite içinde kitleler olarak görülürler. Genişlemiş endometriyal bezler sonucu hipoekoik boşluklar izlenebilir. Doppler ile endometriyal polibin besleyici vasküler yatağı tespit edilebilir. En iyi sonuç için değerlendirme menstural siklusun ilk 10 gününde yapılmalıdır. TV-USG non-invaziv bir yöntem olmasının yanında gereksiz invaziv işlemlerin de önüne geçebilir (65, 66). Diğer taraftan asemptomatik kadınlarda rutin bir tarama yöntemi kullanıldığında yüksek yalancı pozitiflik oranlarına sahip olduğu için gereksiz invaziv işlemlere yol açabilir (67). Fedele ve ark.'larının çalışmasında TV-USG'de submüköz myomlar ile endometriyal poliplerin ayırt edilmesinin zorluğuna değinilmiştir (68).

2.1.6.3. Salin İnfüzyon Sonografisi (Sonohisterografi)

Sonohisterografi yöntemi, endometriyal kavitenin sıvı ile doldurularak ultrasonografi eşliğinde değerlendirildiği bir yöntemdir (69). Sonohisterografide polipler ekojenik, düzgün sınırlı, geniş tabanlı veya saplı olarak görülebilirler (Şekil 1). Endometriyal poliplerin büyüklüğü hakkında da fikir verirler ve poliplerin tanınmasında yüksek doğruluğa sahiptirler. Bonilla-Musoles ve ark.'ları ile Goldstein ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda sonohisterografinin intrauterin patolojilerde % 96 duyarlılığa ve %97 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (70, 71).

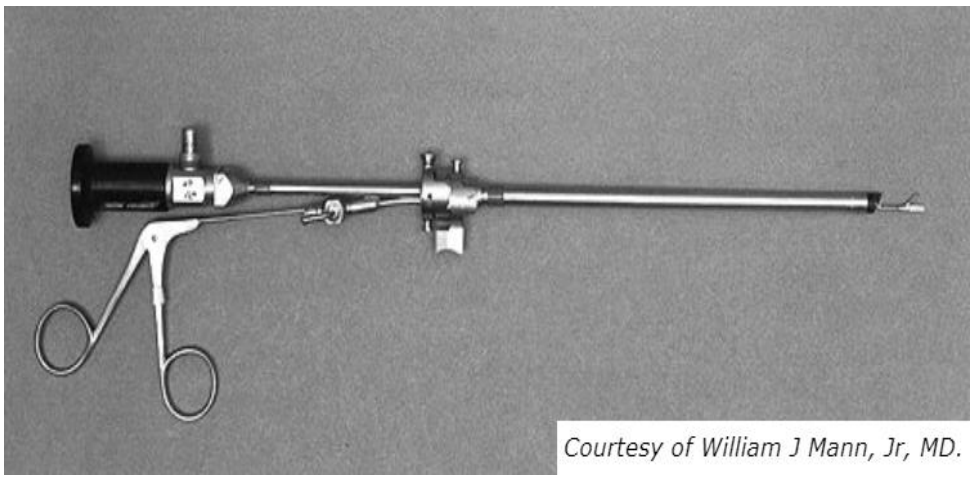
Şekil 1. Salin infüzyon sonografisinde endometriyal polip görünümü.



2.1.6.4. Histeroskopi

Histeroskopi, servikal kanaldan uterin kaviteye girilerek, tanı ve tedavi amacıyla kullanılan endoskopik bir yöntemdir (Şekil 2). Uterin kavitenin doğrudan gözlenmesini sağlar ve biyopsiye imkân verir. İnvaziv bir işlemdir ancak komplikasyon oranları deneyimli kişilerce yapıldığı takdirde düşüktür. Endometriyal poliplerin hem tanısında hem de tedavisinde histeroskopi altın standart yöntemdir. Yapılan çalışmalarda histeroskopinin endometriyal patolojilerde %90- 97 duyarlılığa %62 – 93 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (72). Tanı gücünün yanında aynı seansta tedavi imkânı sunması nedeniyle değerli bir yöntemdir.

Şekil 2. Histeroskopi aleti



2.1.7. Prognoz

Endometriyal polipler kendiliğinden gerileyebileceği gibi malign dejenerasyon da gösterebilirler. DeWaay ve ark.'larının endometriyal poliplerin seyri üzerine yaptığı bir çalışmada; asemptomatik olan altmış dört kadın (ortalama 44 yaş) 2,5 yıl arayla iki kez salin infüzyon sonografisi ile değerlendirilmiştir (73). İlk muayenede yedi kadında polip saptanmış ve bu kadınların dördünde ikinci taramada poliplerin kendiliğinden gerilediği görülmüştür. Polip izlenmeyen yedi kadında ise 2,5 yıllık aralıkta yeni polipler gelişmiştir. Ayrıca bu çalışmada 1 cm'den büyük poliplerin gerileme olasılığının düşük olduğu gözlenmiştir. Wong ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada 112 kadın ortalama 22,5 ay süre ile takip edilmiş, poliplerin sadece % 6,3'ünün kendiliğinden gerilediği saptanmıştır (74).

Baiocchi ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada endometriyal poliplerin yaklaşık % 95'inin benign yapıda olduğu saptanmıştır. Bazı çalışmalarda pre-malign veya malign histolojinin 1,5 cm'den daha büyük endometriyal poliplerle ilişkili olduğunu bildirilmiştir (75, 76). Ancak artan polip boyutunun malignite ile ilişkili olup olmadığı henüz kesin kesinlik kazanmamıştır (3). Ayrıca Cohen ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada tamoksifen kullanımının endometriyal poliplerin malign transformasyonunu % 11'e kadar artırdığını göstermiştir (50, 51).

2.1.8. Yönetim

Semptomatik endometriyal poliplerin eksize edilip patolojik olarak incelemesi gerekmektedir. Endometriyal poliplerin neden olduğu semptomları düzeltmenin yanı sıra polipten köken alan premalign ve malign lezyonların dışlanması gerekmektedir (75).

Asemptomatik poliplerin tedavisine kılavuzluk eden randomize çalışmalar yoktur. Ancak postmenopozal kadınlarda, çoklu poliplerde ve prolabe poliplerde malignite riskinden dolayı tüm endometriyal poliplerin çıkarılması tavsiye edilmektedir (76).

2.2. HİSTEROSKOPİ

Histeroskopi, servikal kanal yolu ile uterin kaviteye ulaşılan, gözlem veya işlem yapılmasını sağlayan endoskopik bir girişimdir. Kavitenin sıvı veya gazlar ile distansiyonu sağlanarak gözlem kolaylaştırılır. Endometriyumdaki yapısal patolojilerin (myom, polip vb.) tespitine takiben aynı seansta tedavisini mümkün kılmaktadır. Endometriyal patolojilerin tanınması ve tedavi edilmesinde altın standart yöntemdir. Histeroskopi major cerrahiye göre post-operatif yatış süresi kısalığı, görece ucuz olması ve komplikasyonlarının az görülmesi nedeniyle daha değerlidir. Stovall ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada histeroskopinin komplikasyon oranı yaklaşık % 1 olarak bulunmuştur (77). Uygun hasta seçimi ve deneyimli operatör ile yöntemin başarısı yüksektir.

Endometriyal polipler histeroskopide yumuşak, düzgün yüzeyli görünür. Çoğu zaman uterin kaviteye doğru uzanım gösterirler. Tek olabilecekleri gibi çok sayıda izlenebilirler. Histereskopi tanı yanı sıra eksizyon gibi terapötik işlemlere de imkân sağlar (Şekil 3).

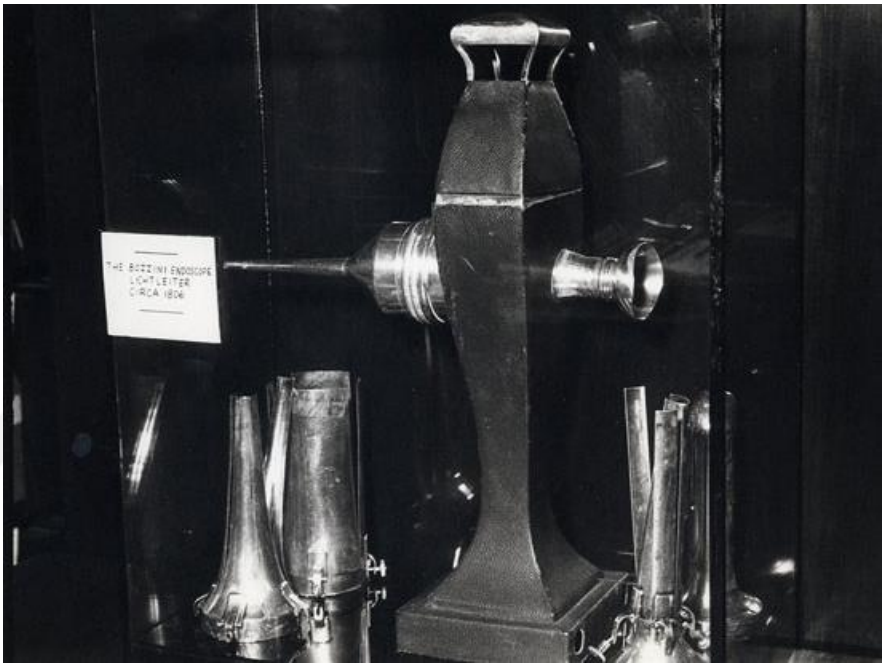
Şekil 3. Histeroskop ile endometriyal polip görünümü



2.2.1. Histeroskopinin Tarihçesi

Endoskopinin kelime anlamı içeriyi görüntülemektir. Endoskopik girişim ilk defa 1804 yılında Philipp Bozzini tarafından tanımlanmış ve rektum, üretra ve vajina gibi organların kavitesini değerlendirilmiştir (Şekil 4). Philipp Bozzini'nin mum ve aynalar kullanılarak yaptığı bu endoskop günümüzde üroloji ve jinekolojide kullanılan birçok endoskobun da atasıdır. Daha sonra 1853 yılında Jean Desormeaux endoskop ile mesaneyi başarılı bir şekilde değerlendirmeyi başarmıştır.

Şekil 4. Bozzini Endoskopu



Histeroskopinin kelime anlamı ise uterin kaviteyi görüntülemektir. Histeroskopinin tarihçesi 150 yıl önceye dayanmaktadır. 1869'da Panteolani tarafından 60 yaşındaki kanamalı bir hastaya histeroskopi yapılmış ve işlem sonucunda endometriyal polip görülmüştür. Panteolani endometriyal polibi de çıkarmayı başarmıştır. Bu literatürdeki ilk başarılı histeroskopidir. 1907'de Charles David modifiye ettiği bir sistoskop ile uterin kaviteyi incelemiştir. 1914'te Heineberg görüntüyü bozan kan ve dokuları uzaklaştıran sıvı püskürtme mekanizması bulmuştur. I. C. Rubin ise 1925'te histeroskopinin uç kısmını ovalleştirerek sağlam dokuya vereceği zararın engellenmesini sağlamış, girişimin menstrual siklusun proliferatif fazında yapılması gerektiğini savunmuş ve distansiyon oluşturmak için karbondioksitin iyi bir seçim olduğunu göstermiştir. 1927 yılında Mikolicz-Radecki

ilk kez gözlem sonrası doku örneği almayı başarmıştır. 1934 yılında Cari Schroeder histeroskopi ile ilk fotoğrafı almıştır. 1952'de Vulmiere, Fourestier ve Gladu soğuk ışık fiberoptik sistemini geliştirmiştir. Bu buluş histeroskopinin gelişiminde de çok önemli bir basamak olmuştur (78). Palmer 1957 yılında görece daha ince histeroskoplar kullanmayı denemiştir. Marleschki 1966 yılında histeroskopinin doğrudan endometriyal dokuya teması ile kullanılan bir sistem geliştirmiştir. Bu distansiyonun gerekliliğini azaltmasına rağmen dar bir görüntü alanı almaya sebep olmuştur. 1967 yılında Fritz Menken pediatrik sistoskopi ile endometriyal kaviteyi incelemiştir. Kaviteyi sıvı ile şişirip ve servikal sızmayı elastik konik bir cisimle engellemiştir. 1970 yılında Lindemann uterin kaviteyi şişirmede karbondioksit kullanılan olguları ve etkilerini inceleyip derlemiştir. 1973 yılında ilk histeroskopik intrauterin adezyon tedavisi yapılmıştır. 1979'de ise Jacques Hamou, Hamon Mikrohisteroskobunu geliştirmiştir. Panoramik görüntü elde edebilen ve kontakt incelmeye olanak tanıyan bu sistem distansiyon için karbondioksit kullanmaktadır. 1980'de döngüsel mekanizmalar bulunmuş ve distansiyon amacı ile karbondioksit yerine sıvılar kullanılmaya başlanmıştır. 1981 yılında Goldrath, 1988 yılında ise Löffler yaptıkları çalışmalar ile histeroskopik lazer sistemlerini geliştirmiştir. 1986 yılında ise ilk fleksible histeroskoplar denenmeye başlanmıştır.

2.2.2. Histeroskopik Aletler

Histeroskopinin temel parçaları histeroskop, ışık kaynağı, uterin distansiyon sistemi ve monitördür. Uterin kavite basıncını gösteren aletlerde kullanılabilir.

2.2.2.1. Rijit (Bükülmeyen) Histeroskoplar

Yüksek çözünürlüklü, geniş açıya sahip histeroskoplardır. Teleskop 4 - 6 mm'lik metal kılıf ile çevrilidir ve genellikle servikal dilatasyon gereklidir. İnce histeroskoplarda karbondioksit kaçağı olabilir. Bu yüzden uterus distansiyonunda sıvı kullanılmalıdır. Uterin basıncı sabit tutan devridaim aletlerde sistemlere eklenebilir. Bu histeroskoplar ile makas ve forseps gibi aletler kullanılabilir. Düşük ışık yoğunluğu ve az görüş açısı nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Açılı lens kullanılan aletlerde lateral görüntü ve oryantasyon daha iyidir.

2.2.2.2. Fleksibl (Bükülebilir) Histeroskoplar

Fleksibl histeroskoplar genelde 3,3 mm çapındadır ve 120 - 160 derece kıvrılabilir. Rijit histeroskopilerden daha ince olduklarından servikal dilatasyon gerekmez ve bu sayede hastanın daha az ağrısı olur. Genellikle anestezi gerekmez. Rijit histeroskopilere göre gözlem kabiliyeti daha kolaydır ancak maliyetleri daha yüksektir.

2.2.2.3. Distansiyon Ortamları

Uterusun duvarları doğal konumda birbirine yapışık durur. Kavite içinde histeroskobun görüntü alabilmesi için boş bir alan gerekir. Bu alan uterusun içini doldurarak uterin yüzleri birbirinden ayıran distansiyon ortamları sayesinde olur. Sıvı ve gaz distansiyon ortamları vardır. Bunların da kendine has avantaj ve dezavantajları vardır. Distansiyon esnasında yeterli basıncın 45 - 80 mmHg olduğu tahmin edilmektedir. 100 mmHg'den yüksek basınçlar distansiyon ortamı ile dolaşım sistemi arasında geçişe neden olabileceğinden önerilmemektedir.

2.2.2.3.1. Karbondioksit

Karbondioksit distansiyon ortamı olarak sık kullanılır ve kaliteli bir görüntü sağlar. Gaz kaçağı olacağından kaviteye sürekli bir gaz akışı sağlanmalıdır. Dezavantajı ise gözlem ve işlem sırasında kan ve doku artıklarının görüşü engelleyebilmesidir. Enerji kaynakları ile kullanımında ise kabarcık ve duman görüntüyü bozabilir. Yüksek basınçlarda kullanımı ile asidoz gelişebilir. En önemli komplikasyonlarından biri venöz gaz embolisidir.

2.2.2.3.2. Sıvı Ortamlar

Histeroskopide işlem sırasında kavitede gezinen kan ve doku artıkları ortaya çıkar ve bunlar görüntü kalitesini bozabilir. Sıvı ortamlarda bu kan ve doku artıkları kolaylıkla uzaklaştırılabilir. Bunun yanında aşırı kullanılmasıyla dolaşıma fazla miktarda sıvı geçişi olur ve komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Viskozitelerine göre sıvı

ortamlar ikiye ayrılır. Günümüzde düşük viskoziteli sıvılar daha çok tercih edilmektedir.

2.2.2.3.2.1. Yüksek Viskoziteli Sıvılar (Dekstran 70)

Dekstran-70, % 32 dekstran ve % 5 dekstroz sıvı karışımıdır. İletken olmadığından elektrocerrahi işlemlerinde kullanılabilir. Dolaşımdan emildikçe intravasküler hacmi çok hızlı artırır ve akciğer ödemi oluşabilir. Bu yüzden yaşlılarda ve böbrek hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır.

2.2.2.3.2.2. Düşük Viskoziteli Sıvılar

Elektrolit içeren düşük viskoziteli sıvılar serum fizyolojik ve ringer laktattır. Kolay bulunurlar ve sık kullanılırlar. İletken olmalarından dolayı monopolar elektrocerrrahide kullanılamazlar ancak bipolar koter ile kullanılabilirler. Fazla miktarda dolaşıma katılması akciğer ödemine yol açabileceğinden kullanımı 2 litre sıvı açığı ile sınırlandırılmalıdır.

Elektrolit içermeyen düşük viskoziteli sıvılar ise % 1,5 glisin, % 3 sorbitol ve % 5 mannitol'dür. İletken olmadıklarından dolayı elektrocerrahiye izin verir. Monopolar koterler kullanılabilir. Bu sıvıların fazla kullanılması ve dolaşıma geçmesiyle hiponatremi ve hipoosmolarite görülebilir. Serebral ödem yolu ile ölüme yol açabilecek ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Sıvı volüm açıklarında serum elektrot düzeyleri takip edilmelidir. Gerekli durumlarda furosemid uygulanabilir. Aşırı tedavi ek serebral bozukluklara neden olabileceğinden normal serum elektrolit seviyelerine 24 saatte ulaşmak hedeflenmelidir. Ayrıca glisin metabolize edilerek amonyak oluşturur. Aşırı glisin kullanımı ile hiperamonyemiye bağlı serebral işlev bozuklukları ve körlük ortaya çıkabilir. Bu sıvılar kullanımdan sonra aletlerden hemen arındırılmalıdır.

2.2.3. Uygulama Tekniği

Uygun hasta seçimi histeroskopi başarısı için çok önemlidir. Hastalara yapılacak işlemle ilgili bilgi verilir. Hastanın soruları cevaplanır. Hasta dorsal litotomi pozisyonunda yatırılır. Kullanılacak alet hazırlığı yapılır. İşlem öncesi paraservikal

blok veya intraservikal enjeksiyon uygulanabilir. Kısa ve tanısal amaçlı işlemlerde serum fizyolojik kullanılır. Çapı 4-5 milimetre olan histeroskoplarda servikal dilatasyon gerekmez ancak hastanın durumuna göre servikal dilatasyon yapılabilir. Ekrandan kamera görüntüsü izlenerek histeroskop servikal kanalda ilerletilir. Önce endoservikal kanal değerlendirilir. İstmus geçildikten sonra uterin kavite değerlendirilir ve sırayla fundus, tubal ostiumlar ve daha sonra tüm kavite incelenir. Değerlendirme sonucuna göre işlem operatife çevrilir veya sonlandırılır.

Ofis histeroskopide serviksin tek diş ile tutulması ve servikal dilatasyon gerekli değildir. Vajinoskopik girişim yapılır. Vajene sokulan histeroskoptan çıkan sıvı vajeni şişirerek serviksi görünür hale getirir. Vercellini ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ofis histeroskopisinde vajen ve serviks antisepsisinin gerekli olmadığı sonucuna ulaşmışlardır (72). Ayrıca ofis histeroskopide genellikle anestezi ihtiyacı yoktur. Tolere edemeyen, çok genç veya ağrı eşiği düşüklerde anestezi kullanılabilir.

2.2.4. Histeroskopi Endikasyonları

Anormal uterin kanaması olan hastalarda histeroskopi kullanılabilir. Böylece aynı seansta tedavi imkânı da sağlanmış olur. Anormal uterin kanama yapan nedenlerden endometriyal polipler ve submüköz myomların eksizyonları histeroskopi ile yapılabilir. Hormon tedavisine cevap vermeyen anormal uterin kanamalarda ise endometriyal ablasyon uygulanabilir. Doğum veya abort sonrası olan kanamalarda gözlem amacıyla kullanılabilir (79).

Histeroskopi infertil hastaların değerlendirilmesinde histerosalpingografinin yetersiz kaldığı veya ek gözlem gerektiren durumlarda sık olarak kullanılır. İnfertiliteye sebep olabilecek intrauterin adezyonlar, mülleryan füzyon defektleri, tubalardaki tıkanıklıklar histeroskopi ile tespit ve tedavi edilebilir. Aynı zamanda tekrarlayan gebelik kaybı durumlarında uterin kavitenin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Uterin septumların tanısı koyulup tedavisi yapılabilir. Günümüzde tekrarlayan in vitro fertilizasyon kayıplarında histeroskopinin kullanımı oldukça artmıştır.

Histeroskopi ile tubal sterilizasyon yapılabilir. Tubanın interstisyel kısmının elektrocerrahi veya lazer yöntemleri ile destruksiyonuyla tubal ligasyon sağlanır.

Diğer yöntemler ise tubalara sklerozan madde, sıvı silikon enjeksiyonu ve mekanik implant yerleştirme uygulamalarıdır (80) .

Uterin kavite içindeki yabancı cisimlerin tespitinde histeroskopi kullanılabilir. Disloke rahim içi araçlar ve yabancı cisimler çıkarılabilir.

2.2.5. Histeroskopi Kontredikasyonları

2.2.5.1. Kesin Kontraendikasyonlar

Gebelikte özel durumlar dışında histeroskopi uygulanması kontrendikedir. Bu yüzden işlem yapılacak tüm hastalarda serum β-hCG testi yapılmalıdır. Pelvik enfeksiyon durumlarında mevcut enfeksiyon odaklarının histeroskopi esnasında tubalar yoluyla peritona yayılması sonucunda peritonit gelişebilir. Bu yüzden akut servikal ve uterin enfeksiyon durumlarında histeroskopi kontrendikedir. Pelvik enfeksiyon açısından riskli hastalarda kültür testleri yapılmalı, sonucunda akut enfeksiyon saptanan hastalar tedavi sonrası tekrar değerlendirilmelidir. Bilinen serviks kanseri olgularında, kanserli hücreler tubalar yoluyla batına yayılabileceğinden dolayı histeroskopi yapılmamalıdır. Histeroskopi yapılması planlanan hastalar serviks kanseri açısından taranmalıdır. Bunlara ek olarak büyük, geniş tabanlı myomların ve büyük uterin septumların histeroskopi ile eksizyonu kanama kontrolü yeterince sağlanamayacağından kontrendikedir (79).

2.2.5.2. Rölatif Kontraendikasyonlar

Histeroskopi esnasında az miktarda kanama ve doku artıkları su püskürtme mekanizmaları ile uzaklaştırılır ve yeterli görüş sağlanır. Şiddetli uterin kanamalı olgularda bu sistemler yeterli görüşü sağlayamaz ve histeroskopi etkili bir şekilde yapılamaz. Doğum veya düşük sonrası erken dönemlerde uterus yumuşak olduğundan dolayı histeroskopi esnasında uterin rüptür riski yüksektir. Histeroskopi yapılması için alet serviksten uterusa ilerletilir ancak servikal stenoz ve servikal konizasyon öyküsü olan durumlarda histeroskopi yapılamayabilir. Ayrıca evre 4 intrauterin adezyonlarda histeroskopi yapılması rölatif kontrendikedir (79).

2.2.6. Histeroskopi Komplikasyonları

Literatürde histeroskopinin komplikasyon oraları % 0,3–3 olarak bildirilmiştir (81). Ofis histeroskopilerde çok düşük komplikasyon oranları görülürken karmaşık operatif işlemlerde daha yüksektir. Meydana gelen komplikasyonlar hasta pozisyonuna, anesteziye, kanamaya, distansiyon materyaline, histeroskop ile yaralanmaya ve enfeksiyona bağlı olabilir.

2.2.6.1. Cerrahi Komplikasyonlar

En sık görülen cerrahi komplikasyon uterin perforasyondur. Buna kanama da eşlik edebilir. Uterin basıncın ani düşmesi ve histeroskopiye karşı dokunun gösterdiği direncin azalması ile anlaşılabilir. Yaralanma şekli, oluş büyüklüğü ve lokalizasyonuna göre farklı yaklaşımlar mevcuttur. Fundal perforasyonlar myometriyumun kontraksiyonu burada olduğu için genellikle müdahale gerektirmez. Lateral perforasyonlarda pelvik damar yaralanma riski mevcuttur. Ön duvadaki perforasyonlarda mesane, arka duvardaki perforasyonlarda rektum yaralanabilir. Gözlem için laparoskopi ve sistoskopi kullanılabilir. Kanama kontrolü için intrakaviter balon uygulanabilir. Kanamanın devamı halinde arter embolizasyonu, ligasyonu veya histerektomi düşünülebilir. Genellikle servikal dilatasyon esnasında görülen servikal perforasyonlar aşırı kanamaya ve distansiyon sıvılarının aşırı emilimine sebep olabilir.

2.2.6.2. Distansiyon Ortamına Bağlı Komplikasyonlar

Uygun distansiyon ortamları, uygun basınçlarda kullanılarak birçok komplikasyonun önüne geçilebilir ancak işlem süresinin uzadığı fazla sıvı veya gaz kullanıldığı durumlarda komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır.

Karbondioksit kullanımında intravazasyon net olarak hesaplanamaz ve dokulara aşırı karbondoksit geçebilir. Bunun sonucunda arteryel karbondioksit basıncı artar ve metabolik asidoz olur. En ciddi komplikasyon ise venöz gaz embolisidir.

Yüksek viskoziteli sıvıların kullanımında anafilaktik reaksiyon ortaya çıkabilir. Aynı zamanda bu sıvıların intavasküler dolaşıma geçmesi ile hipervolemi oluşur. Bunun sonucunda pulmoner ödem oluşabilir. Bu komplikasyonların

tedavisinde steroidler ve oksijen kullanılabilir. Aynı zamanda dolaşıma fazla miktarda geçen dekstran-70 koagülasyon bozukluklarına yol açabilir.

Düşük viskoziteli sıvılardan izotonik serum fizyolojik ve ringer laktat solüsyonları dolaşıma geçtiğinde görece daha düşük komplikasyon riski taşırlar. İki buçuk litrelik sıvı açığında işlem sonlandırılmalıdır.

Glisin, sorbitol ve mannitolün intavasküler geçişi ile volüm yüklenmesi ve hiponatremi olur. Hiponatremi tedavi edilmezse beyin ödemi ve ciddi komplikasyonla geliştirebilir. Glisin metabolize olarak amonyak oluşturur. Biriken amonyak toksisiteye yol açarsa körlük ve serebral bozukluklara yol açabilir. Sorbitol ise hiperglisemi yapabileceğinden diyabet hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Bu sıvılar kullanılırken 1,5 litre sıvı açığında işlem sonlandırılmalıdır.

2.2.6.3. Geç Komplikasyonlar

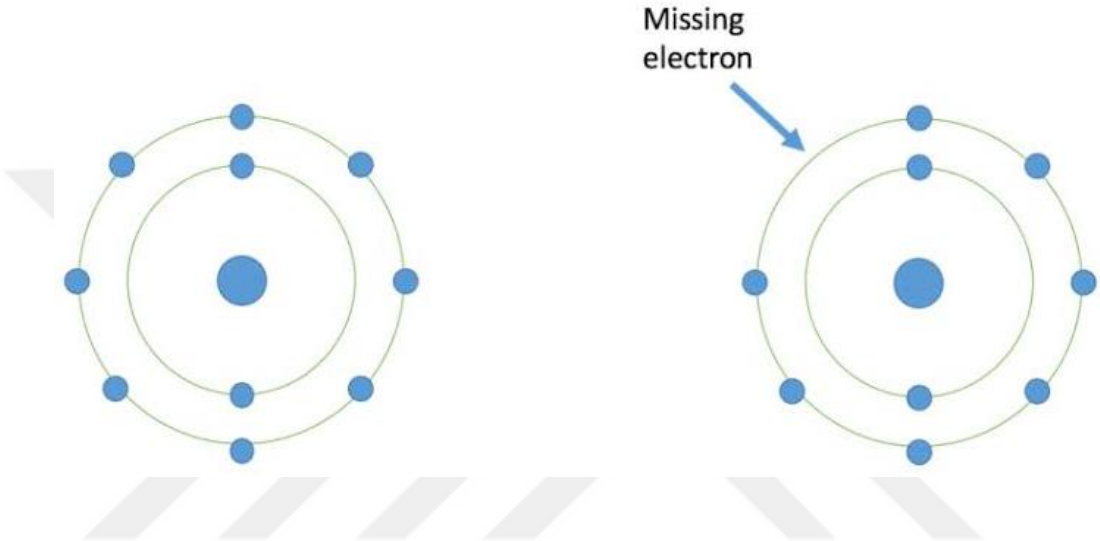
Histeroskopi yapılan hastalarda geç dönemde % 0,01 – 1,42 oranında enfeksiyon geliştiği gözlenmiştir (82). Bu oran operatif histeroskopide artmaktadır. Mikroorganizmaların vajenden üst pelvik organlara taşınması ile enfeksiyonun olabileceği düşünülmektedir. Gerekli durumlarda profilaktik antibiyotik verilmesi post-operatif enfeksiyon riskini azaltabilir. Ancak kalp kapak hastalığı bulunan olgularda profilaktik antibiyotik verilmesine gerek yoktur (83). Geç görülen bir diğer komplikasyon ise adezyondur. Geniş yüzeyli eksizyonlar sonrasında oluşabilir. Bunu engellemek için lokal östrojen ve progesteron kullanılabilir.

2.3. OKSİDATİF STRES VE SERBEST RADİKALLER

Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulunduran atom veya moleküllerdir. Eşlenmemiş elektronlar bu atom ve moleküllere reaktivite kazandırır. Bu yapılar eşlenmemiş elektronlarını kaybedene kadar reaktif olarak kalacaktır. Serbest radikaller vücutta birçok biyokimyasal reaksiyon sonucunda oluşabilir. Buna ek olarak yine birçok çevresel faktör sonucunda da oluşabilirler. Serbest radikaller organizmadaki nükleik asitlere ve proteinlere zarar verebilirler. Serbest radikallerle uyarılan hücreler reaktif oksijen türevlerine karşı birçok savunma mekanizması geliştirir. Bu savunmanın yeterli olmadığı duruma oksidatif stres denir (Şekil 5) (84-86). Literatürde

oksidatif stresin ilişkili olduğu birçok hastalık tanımlanmasına rağmen hücresel mekanizmaları halen net olarak aydınlatılamamıştır. Serbest radikaller kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, solunum ve boşaltım hastalıkları, kanser, diyabet, yaşlanma, spermde fonksiyon bozukluğu ve infertilite oluşumunda rol oynamaktadır (87). Serbest radikaller oluşum nedenlerine göre 2 farklı grupta incelenebilir.

Şekil 5. Stabil ve serbest radikal moleküller



2.3.1. Endojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Beslenme bozuklukları, kanser, kronik inflamasyon, stres, yaşlılık endojen oluşan serbest radikallerin başlıca etkenleridir (88). Radikallerin oluşması hücresel düzeydedir. Vücutta fizyolojik solunum olayında; elektron transport sisteminden kaçan elektronların, moleküler oksijen ile birleşmesi ile mitokondride serbest oksijen radikallerinden biri olan süperoksit anyonu üretilir (89). Nükleer membranda ise prostaglandin sentezi sırasında hidroksil radikalleri üretilir. İnflamasyonda lökositlerden hücre savunması amacıyla serbest radikaller salınır. Bu hücre için yararlı bir mekanizmadır ancak bazı durumlarda serbest radikaller, zararlı moleküllere karşı olan etkisini normal hücre ve dokularda da gösterebilir. Bu radikaller hücrede DNA hasarına yol açabilir (90, 91). Detoksikasyon reaksiyonları sırasında da süperoksit anyonları oluşturulur.

2.3.2. Ekzojen Serbest Radikal Oluşum Kaynakları

Sigara kullanımı, hava kirliliği maruziyeti, aşırı alkol tüketimi, doymamış yağ asitlerince zengin beslenme, obezite, bazı ilaçların kullanımı (kanser ilaçları, glutatyon tüketen ilaçlar vb.), çözücüler, petrokimya ürünleri, güneş ışınları, iyonizan radyasyona maruz kalma başta gelen ekzojen serbest radikal kaynaklarıdır (88, 92-94).

2.4. ANTİOKSİDANLAR

Organizmada sürekli üretilen reaktif oksijen radikallerinin, oksidan yıkımına karşı yavaşlatıcı veya oksidanların hücrede yaptıkları hasarları önleyici maddelere antioksidanlar denir (95). Antioksidanlar hücrede reaktif oksijen türlerinin oluşumunu engelleyerek, oluşan reaktif oksijenleri temizleyerek veya reaktif oksijen türevlerinin hücreye verdikleri zararı onararak çalışırlar. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu önleyenler ve zincir kıran ajanlar olmak üzere iki gruba ayrılabilir (Tablo 1) (96, 97). Antioksidanlar oluşum yollarına göre de endojen ve eksojen olarak ikiye ayrılmaktadır (Tablo 2) (87, 98).

Tablo 1. İşlevlerine göre antioksidanlar.

I. Serbest radikallerin oluşumunu önleyen antioksidanlar	**II. Serbest radikallere karşı zincir kıran antioksidanlar**
1. Metal bağlayıcılar (transferrin, albumin, seruloplazmin)	**1. Yağda eriyenler**
2. Superoksit dismutaz (SOD)	– Alfa tokoferol
3. Katalaz	– Ubikinon
4. Glutatyon peroksidaz (GSHPx)	**2. Suda eriyenler**
	– Glutatyon
	– Askorbat
	– Sistcin
	– Ürat

Tablo 2. Endojen ve eksojen antioksidanlar.

Endojen antioksidanlar	Eksojen antioksidanlar
– Süperoksit dismutaz	– Allopürinol
– Glutatyon	– Folik asit
– Peroksidaz	– C vitamini
– Katalaz	– E vitamini
– Glutatyon redüktaz	– Asetil sistein
– Mitokondriyal oksidaz	– Mannitol
– Bilurubin	– Adenozin
– Albümin	– Kalsiyum kanal blokerleri
– Ürik asit	– Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar
– Alfa-tokoferol	– Demir şelatörleri
– Askorbik asit	
– Seruloplazmin	
– Transferrin	
– Ferritin	
– Glutatyon	

2.5. TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS) VE TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS)

Serbest radikaller ve onlarla mücadele eden antioksidan sistem karmaşık bir yapıya sahiptir. Antioksidanlar genellikle birbirlerinin etkilerini artırıcı şekilde zincirleme reaksiyonlarla çalışırlar. Serbest radikallerde aynı şekilde zincirleme reaksiyonlara girer. Oksidan ve antioksidan moleküllerin serum değerleri tek tek değerlendirilebilir fakat bu yöntemler uzun zaman ve yüksek maliyet gerektirir. Aynı zamanda kullanılan tekniklerde karmaşık yapılara sahiptir. Bu yüzden yapılan araştırmalarda moleküllerin tek tek değerlendirilmesi yerine total oksidan ve total antioksidan seviyelerini değerlendirmek daha doğru sonuçlar verecektir (99-101).

2.6. TİYOL-DİSÜLFİD DENGESİ

Tiyoller hidrojen, sülfür ve karbondan oluşan moleküllerdir. Sulfhidril içerirler ve civaya bağlandıkları için merkaptanlar ismini de alırlar (102). Plazmadaki tiyollerin çoğunluğunu albümin ve protein tiyolleri oluştururken bir kısmını ise düşük molekül ağırlıklı sistein, sisteinil glisin, glutatyon, homosistein ve γ-glutamil sistein oluşturmaktadır (103). Tiyoller reaktif oksijen türleri ile okside olarak DS bağlarını oluşturabilir. Bu bağlar geçici kovalent DS bağları olmasının yanı sıra yok olarak tiyol gruplarına tekrar ayrışmayı sağlayabilir. Bu sayede dinamik bir denge ile tiyol-DS homeostazı sürdürülür (104). Tiyol bunlardan dolayı oksidatif stres durumu hakkında bilgi verebilir. Dinamik tiyol-DS homeostazı; detoksifikasyon, apoptoz, antioksidan savunma, enzim aktivitesinin düzenlenmesi ve hücresel sinyal iletim mekanizmalarında kritik bir rol oynar (105, 106).

2014 yılında Erel ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada plazmadaki doğal tiyol (indirgenmiş), toplam tiyol (indirgenmiş ve oksitlenmiş) ve dinamik disülfid düzeyleri tam otomatik cihazlar ile ortaya konmuştur. Bu değerlerin birbirlerine oranı ile tiyol/DS dengesinin yönü belirlenebilir (107). Bu yöntemin ortaya çıkmasıyla çeşitli patolojilerin tiyollerle bağlantılarını değerlendirmek için birçok çalışma yapılmıştır. Literatürde malignite, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromları, parkinson, alzheimer, multiple skleroz, migren, amyotrofik lateral skleroz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli durumlarda anormal bir tiyol/DS dengesi tespit edilmiştir (108, 109).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu prospektif vaka-kontrol tez çalışmasında endometriyal polip etyopatogenezinde serum total oksidan/antioksidan düzeyleri ile serum tiyol/DS homeostazının etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu'ndan 11/12/2019 tarih ve 122 sayılı karar no. ile onaylandıktan sonra, 01.12.2019 – 01.03.2019 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi jinekoloji polikliniklerine anormal uterin kanama şikâyeti ile başvuran kadınlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma öncesi örneklem büyüklüğünün belirlenmesinde G*Power Ver.3.0 Software® (Almanya) güç analizi programı kullanılmış; 30 endometriyal polip hastası ile 30 kontrol hastasının verilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır (tip 1 hata (α) = 0,05; etki büyüklüğü = 0,8; iki yönlü Student *t* test; güç = % 86). Ancak, çalışma döneminde 35 endometriyal polip hastası ile 35 kontrol hastası olmak üzere toplam 70 hasta sayısına ulaşılmış ve çalışmanın gücü %90,1'e yükselmiştir.

3.2. ÇALIŞMAYA DÂHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

a. Dâhil Etme Kriterleri;

Çalışmaya 01.12.2019 – 01.03.2019 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi jinekoloji polikliniklerine anormal uterin kanama şikâyeti ile başvuran ve ofis histereskopi tetkiki istenen gönüllü hastalar dâhil edilmiştir. Çalışma öncesi tüm gönüllülerden çalışmaya katılmak için yazılı "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" onayı alınmıştır. Ardından olguların demografi verileri (yaş, gravidite, parite, boy (cm), ağırlık (kg), vücut kitle indeksi (kg/m^2), son adet tarihi ve menapoz durumu), özgeçmiş (medikal hastalık, geçirilmiş abdominopelvik cerrahi öyküsü, kullanılan ilaç ve kontraseptif yöntem, sigara - alkol vb. alışkanlıklar) ve soy geçmiş özellikleri, işlem öncesi serum tam kan sayımı ve β-hCG değerleri, histeroskopi bulguları (endometriyal polip olup

olmadığı), son 3 yıl içinde alınan konvansiyonel PAP smear test sonuçları ile endometriyal örnekleme patoloji sonuçları kaydedilmiştir.

b. Dışlama Kriterleri;

Çalışma dışlama kriterlerine sahip olgular çalışma dışı bırakılmış olup dışlama kriterleri şöyledir;

- Gebe veya laktasyonda olmak,
- Ek medikal hastalığa sahip olmak (örn: diyabet, hipertansiyon, hipo-hipertiroidi, kanser, hepatit veya mevcut akut infeksiyon…),
- Halen medikal tedavi alıyor olmak,
- Geçmişte kemoterapi veya radyoterapi almış olmak,
- Hormonal kontraseptif veya RİA kullanıyor olmak,
- Sigara-alkol vb. alışkanlıkları olmak,
- Servikal PAP test veya endometriyal örnekleme sonucu premalign / malign lezyona sahip olmak,
- Ofis hesteroskopide endometriyal kavitenin yeterince değerlendirilememesi (endometriyal kaviteyi bozan konjenital veya edinilmiş anormalliği olan olgular dâhil),
- Ofis histeroskopi esnasında endometriyal biyopsi yapılmayan/yapılamayan olgular.

3.3. ENDOMETRİYAL KAVİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya dâhil edilen tüm olguların endometriyal kaviteleri 4 mm Bettocchi Ofis Histeroskopi (Karl Storz®, Tuttlingen, Almanya) kullanılarak değerlendirildi. İşlem için 2 mm Hopkins II® 30^0 açılı rod teleskop ve sürekli akım dış kılıf kullanıldı. İşlem öncesinde ve işlem sırasında herhangi bir anestezik veya analjezik kullanılmadı. Hasta dorsolitotomi poziyonundayken steril spekulum yardımı ile serviks ve vajen % 10 povidon iyod solüsyonu ile temizlendikten sonra servikal dilatasyon yapılmadan histeroskop ile uterin kaviteye girildi. Endometriyal kavite distansiyonu 80 – 100 mmHg basınçlı steril % 0,9 NaCl (serum fizyolojik) ile sağlandıktan sonra endoservikal kanal, tüm kavite ve her iki tubal ostiumun izlenebildiği olgularda işlem

yeterli sayıldı. Endometriyal polip tespit edilen olgularda 5F semirijid biyopsi forsepsi ve makas (Karl Storz®, Tuttlingen, Almanya) ile polip eksizyonu yapılırken, şüpheli görünen alanlardan da endometriyal biyopsiler alındı. Şüpheli alan görülmeyen olgularda ise rastlantısal endometriyal örnekleme yapıldı. Alınan materyaller % 10 formaldehit içinde muhafaza edilerek patoloji laboratuvarına gönderildi. Endometriyal polip ve diğer endometriyal örneklemelerde kesin tanı histopatolojik bulgulara dayanılarak konuldu.

3.4. KAN ÖRNEKLERİ

Olgulardan ofis histeroskopi öncesi kan örnekleri tam kan sayımı için EDTA'lı tüplere, serum total antioksidan / oksidan ve dinamik tiyol / DS parametreleri için ise katkısız tüplere alındı. Numuneler bir saat içinde T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Serum tam kan sayımı ofis histeroskopi işlemi öncesi hemen çalışırken diğer kan örnekleri 3200 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Ayrılan serum örnekleri ise çalışma bitiminde total oksidan / antioksidan düzeyleri ile serum tiyol / DS düzeyleri çalışılmak üzere – 80^0'de depolanarak muhafaza edildi.

3.4.1. Serum tam kan Sayımı

Ofis histereskopi işlemi öncesi EDTA'lı tüplere alınan serum örnekleri 1 saat içinde Symex XE-2100 otomatik tam kan sayımı analizöründe (Sysmex Europe®, Almanya) çalışıldı. Tüm olguların beyaz küre (x $10^3/\mu L$), hemoglobin (g/dL), trombosit (x $10^3/\mu L$) ve plateletcrit (%) değerleri kaydedildi.

3.4.2. Serum Total Antioksidan / Oksidan Seviyesi Ölçümü ve Oksidatif Stres İndeks Hesaplaması

Çalışma bitimde her iki gruptan (Endometriyal polip ve kontrol grupları) elde edilen serum örneklerinde serum total oksidan ve antioksidan seviyeleri Rel ASSAY Diagnostics Kit® (Türkiye) kullanılarak hesaplandı. Total oksidan ve antioksidan seviyeleri ile ilgili protokoller şöyledir;

3.4.2.1. Total Antioksidan Protokolü

Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritildi ve bu kit içindeki kimyasallarla [Buffer (Ragent 1), Prochromogen (Reagent 2), Standard (Reagent 3)] kit protokolüne göre muamele edildi. Ardından 660 nm dalga boyunda Eliza reader (BioTek®) yardımıyla ölçümler yapıldı. Üretici firmanın belirlemiş olduğu formülasyona göre hesaplama yapıldı ve serum total antioksidan seviyesi bulundu. Hesaplama şu şekildedir: A2-A1=standart ve örnek(serum) ΔAbs Sonuç= (ΔAbs H2O)- (ΔAbs Örnek) / (ΔAbs H2O)- (ΔAbs standart). Sonuçlar mmol/L olarak ifade edildi.

3.4.2.2. Total Oksidan Protokolü

Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritildi ve bu kit içindeki kimyasallarla [Buffer (Ragent 1), Prochromogen (Reagent 2), Standard (Reagent 3)] kit protokolüne göre muamele edildi. Ardından 660 nm dalga boyunda Eliza reader (BioTek®) yardımıyla ölçümler yapıldı. Üretici firmanın belirlemiş olduğu formülasyona göre hesaplama yapıldı ve serum total oksidan seviyesi bulundu. Hesaplama şu şekildedir: A2-A1=standart ve örnek(serum) ΔAbs Sonuç= (ΔAbs Örnek) / (ΔAbs Standart) * Standart Konsantrasyonu. Sonuçlar μmol/L olarak ifade edildi.

3.4.2.3. Oksidatif Stres İndeksi

Tüm olguların oksidatif stres indeks değerleri total oksidan seviyelerinin total antioksidan seviyelerine oranlanarak elde edilen sonucun yüz ile çarpımı sonucunda hesaplandı. Bu hesaplama işlemi yapılırken total antioksidan değerinin birimi olan mmol/L değeri total oksidan değerinin birimi olan μmol/L birimine çevrildi. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki formüle göre hesaplandı ve arbitrary unit (AU) olarak ifade edildi.

OSİ (AU) = Total oksidan düzeyi / Total antioksidan düzeyi X 100

3.4.3. Dinamik Tiyol – Disülfid Parametrelerinin Ölçümü

3.4.3.1. Total ve Native Tiyol Ölçümü ve Disülfid Hesaplaması

Çalışmaya başlamadan önce serum örnekleri oda sıcaklığında eritildi. Total tiyol (TT) ve Native tiyol (NT) düzeyleri Erel ve ark. tarafından yeni geliştirilen otomatik kolorimetrik ölçüm yöntemiyle çalışıldı. Bu yönteme göre öncelikle serumdaki dinamik DS bağları (S–S–), NaBH4 (sodyum borohidrit) kullanılarak fonksiyonel tiyol gruplarına (-SH) indirgendi. Daha sonra kullanılmayan NaBH4, formaldehit ile ortamdan uzaklaştırıldı. Böylece, 5,5′-ditiobis-2 nitrobenzoik asid (DTNB) ve disülfür köprülerinin ekstra azalması önlenmiş oldu. Serum TT miktarı modifiye Ellman reaktifi kullanılarak ölçüldü. TT'den, NT çıkarılıp, elde edilen farkın ikiye bölünmesi ile DS düzeyi elde edildi [DS=(TT-NT) /2]. Daha sonra DS/TT, DS/NT ve NT/TT yüzde oranları hesaplandı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme SPSS versiyon 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov – Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama ± standart sapma (en düşük – en yüksek); normal dağılıma uymayan verilerin tanımlayıcı istatistikleri ise ortanca (çeyreklikler arası dağılım - ÇAD) (en düşük – en yüksek) şeklinde sunuldu. Verilerin parametrik veya non-parametrik dağılım göstermelerine göre grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklem *t* test veya Mann-Whitney *U* test kullanıldı. Katagorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare Testi kullanıldı. Tüm testlerde $p \leq 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 35 endometriyal polip hastası ile 35 kontrol hastası olmak üzere toplam 70 olgu dâhil edildi. Tüm olguların yaş ortalaması 45,3 ± 7,9 (27 – 65) yıldı. Gravida ve parite ortanca değerleri ise sırasıyla 3 (2) (0 – 6) ve 2 (1) (0-6) idi. Tüm olguların boy ve vücut ağırlık ortanca değerleri sırasıyla 158 (17) (152 – 169) cm ve 74,5 (25) (54 – 99) kg iken; VKİ'nin ortalaması 29,0 ± 4,8 (20,3 – 40,1) kg/m^2'ydi. On beş olgu (%21,4) menapoz veya post-menapozal dönemdeyken, kalan olgular (n = 55, %78,6) üreme çağındaydı. Gruplar (endometriyal polip ve kontrol grupları) demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında ise (yaş, gravida, parite, boy, ağırlık, vücut kitle endeksi (VKI), menapoz durumu), gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p> 0,05). Tüm olgular ile gruplara ait demografik veriler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Tüm olgular ile endometriyal polip ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

Demografik özellikler	**Tüm Olgular (n = 70)**	**Endometriyal polip grubu (n = 35)**	**Kontrol grubu (n = 35)**	***p****
Yaş, ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	45,3 ± 7,9 (27 – 65)	46,0 ± 8,4 (31 – 65)	44,5 ± 7,5 (27 – 63)	0,40
Gravida, ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	3 (2) (0 – 6)	3 (2) (0 – 5)	3 (1) (0 – 6)	0,38
Parite, ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	2 (1) (0 – 6)	2 (1) (0 – 5)	3 (1) (0 – 6)	0,09
Boy (cm), (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	158 (17) (152 – 169)	159 (7) (154 – 169)	157 (7) (152 – 169)	0,10
Ağırlık (kg), ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	74,5 (25) (54 – 99)	74 (25) (55 – 90)	75 (25) (54 – 99)	0,98
VKİ (kg/m^2), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	29,0 ± 4,8 (20,3 – 40,1)	28,7 ± 5,0 (21,8 – 37,1)	29,4 ± 7,7 (20,3 – 40,1)	0,54
Menapoz / postmenapoz; n (%) Evet Hayır	 15 (21,4) 55 (78,6)	 10 (28,6) 25 (71,4)	 5 (14,3) 30 (85,7)	0,14

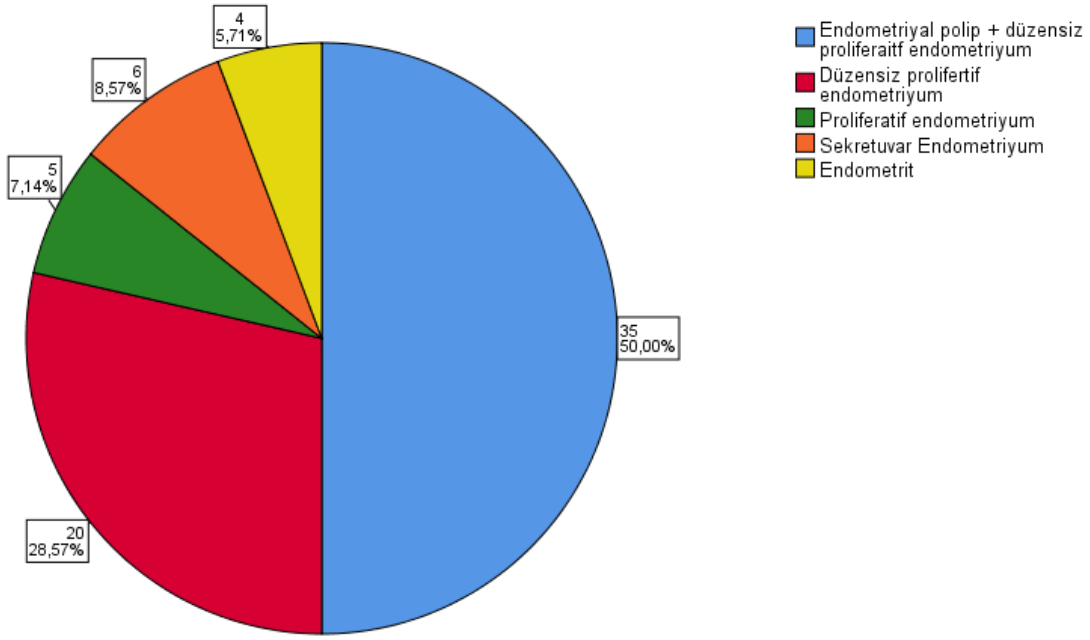
Kısaltmalar: ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım; SS: Standart sapma; VKİ: Vücut kitle indeksi.

*Endometriyal polip ve kontrol gruplarına ait veriler bağımsız örneklem *t* test, Mann-Whitney *U* test ve Ki-Kare Testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Olgular geçirilmiş abdominopelvik cerrahi açısından incelendiğinde 70 olgunun sadece 5 tanesinde (%7,1) geçirilmiş sezaryen doğum öyküsü mevcuttu. Bu olguların 1 tanesi endometriyal polip grubundayken 4 tanesi kontrol grubundaydı. Geçirilmiş abdominopelvik cerrahi açısından gruplar arası anlamlı farklılık yoktu (p = 0,35).

Olguların endometriyal biyopsilerinin histopatolojik sonuçları incelendiğinde ise endometriyal polip izlenen olguların hepsinde düzensiz proliferatif endometriyum mevcutken; kontrol grubunda sırayla en sık düzensiz proliferatif endometriyum (n = 20/35; % 57,1), sekretuvar endometriyum (n = 6/35; % 17,1), proliferatif endometriyum (n = 5; % 14,3) ve endometrit (n = 4; % 11,4) mevcuttu. Endometriyal biyopsilerin histopatolojik inceleme sonuçları Şekil 6'da sunulmuştur.

Şekil 6. Tüm olguların endometriyal biyopsi histopatolojik inceleme sonuçları



Tüm olguların ofis histereskopi öncesi serum tam kan sayımı özellikleri incelendiğinde; beyaz küre, hemoglobin, trombosit ve plateletcrit düzeylerinin sırasıyla 7,0 ± 2,2 (2,3 – 13,1) x 10^3/µL, 12,2 ± 1,4 (8,9 – 15,8) g/dL, 293,9 ± 76,8 (178,0 – 480,0) x 10^3/µL ve %0,22 (0,07) (0,15 – 0,36) olduğu görüldü. Gruplar (endometriyal polip ve kontrol gruplar) serum tam kan sayımı parametreleri açısından karşılaştırıldığın ise gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi (p > 0,05). Tüm olgular ile gruplara ait serum tam sayımı verileri Tablo 4'te sunulmuştur.

Tablo 4. Tüm olgular ile endometriyal polip ve kontrol gruplarının serum tam kan sayımı verileri

Serum tam kan sayımı parametreleri	**Tüm Olgular (n = 70)**	**Endometriyal polip grubu (n = 35)**	**Kontrol grubu (n = 35)**	***p****
Beyaz küre sayısı (x 10^3/µL), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	7,0 ± 2,2 (2,3 – 13,1)	7,1 ± 1,9 (3,6 – 11,7)	7,0 ± 2,5 (2,3 – 13,1)	0,96
Hemoglobin (g/dL), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	12,2 ± 1,4 (8,9 – 15,8)	12,4 ± 1,2 (9,1 – 14,8)	11,9 ± 1,5 (8,9 – 15,8)	0,95
Trombosit sayısı (x 10^3/µL), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	293,9 ± 76,8 (178,0 – 480,0)	293,4 ± 74,0 (195,0 – 480,0)	294,4 ± 80,7 (178,0 – 463,0)	0,22
Plateletcrit (%), ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	0,22 (0,07) (0,15 – 0,36)	0,22 (0,07) (0,15 - ,036)	0,22 (0,09) (0,15 – 0,35)	0,82

Kısaltmalar: ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım; SS: Standart sapma.

* Endometriyal polip ve kontrol gruplarına ait veriler bağımsız örneklem *t* test, Mann-Whitney *U* testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Tüm olguların ofis histereskopi öncesi tas değerleri incelendiğinde; serum TAS, TOS ve OSİ değerlerinin sırasıyla 1,1 ± 0,1 (0,9 – 1,4) mmol/L, 8,3 (3,5) (5,0 – 31,7) µmol/L ve 1,3 ± 0,4 (0,4 – 2,5) AU olduğu tespit edildi. Gruplar (endometriyal polip ve kontrol gruplar) serum oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırıldığın ise gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). Tüm olgular ile gruplara ait TAS, TOS ve OSİ verileri Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. Tüm olgular ile endometriyal polip ve kontrol gruplarının serum total antioksidan ve oksidan seviyeleri ile oksidatif stres indeks verileri

Serum total antioksidan ve oksidan düzeyleri ile oksidatif stres indeksi	**Tüm Olgular (n = 70)**	**Endometriyal polip grubu (n = 35)**	**Kontrol grubu (n = 35)**	***p****
Serum total antioksidan düzeyi (mmol/L), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	1,1 ± 0,1 (0,9 – 1,4)	1,1 ± 0,1 (0,9 – 1,3)	1,1 ± 0,1 (0,9 – 1,4)	0,24
Serum total oksidan düzeyi (µmol/L), ortanca (ÇAD) (en düşük – en yüksek)	8,3 (3,5) (5,0 – 31,7)	8,3 (3,5) (5,0 – 26,3)	8,2 (3,6) (5,2 – 31,7)	0,9
Oksidatif stres indeksi (AU), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	1,3 ± 0,4 (0,4 – 2,5)	1,3 ± 0,4 (0,4 – 2,5)	1,4 ± 0,4 (0,5 – 3,3)	0,81

Kısaltmalar: AU: Arbitrary unit,; ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım; SS: Standart sapma.

* Endometriyal polip ve kontrol gruplarına ait veriler bağımsız örneklem *t* test, Mann-Whitney *U* testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Tüm olguların ofis histereskopi öncesi serum dinamik tiyol – DS parametreleri incelendiğinde; TT, NT, DS, DS/TT, DS/NT, ve NT/TT düzeylerinin sırasıyla 445,1 ± 43,2 (320,1 – 544,7) µmol/L, 416,4 ± 42,5 (293,2 – 521,7) µmol/L, 14,3 ± 5,6 (3,8 – 28,8) µmol/L, % 3,2 ± 1,2 (0,8 – 7,1), % 3,5 ± 1,4 (0,8 – 8,3) ve % 93,5 ± 2,4 (85,8 – 98,4) olduğu tespit edildi. Gruplar (endometriyal polip ve kontrol gruplar) serum dinamik tiyol – DS parametreleri açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$). Tüm olgular ile gruplara ait serum dinamik tiyol – DS verileri Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Tüm olgular ile endometriyal polip ve kontrol gruplarının serum dinamik tiyol-DS verileri

Serum dinamik tiyol – DS parametreleri	**Tüm Olgular (n = 70)**	**Endometriyal polip grubu (n = 35)**	**Kontrol grubu (n = 35)**	***p****
Serum TT düzeyi (µmol/L), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	445,1 ± 43,2 (320,1 – 544,7)	449,9 ± 43,2 (352,6 – 544,7)	440,2 ± 43,3 (320,1 – 527,2)	0,35
Serum NT düzeyi (µmol/L), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	416,4 ± 42,5 (293,2 – 521,7)	419,8 ± 42,1 (322,0 – 521,7)	413,0 ± 43,3 (293,2 – 491,6)	0,51
Serum DS düzeyi (µmol/L), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	14,3 ± 5,6 (3,8 – 28,8)	15,1 ± 5,7 (6,0 – 28,8)	13,6 ± 5,3 (3,8 – 25,6)	0,27
Serum DS/TT düzeyi (%), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	3,2 ± 1,2 (0,8 – 7,1)	3,3 ± 1,3 (1,5 – 7,1)	3,1 ± 1,2 (0,8 – 5,4)	0,40
Serum DS/NT düzeyi (%), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	3,5 ± 1,4 (0,8 – 8,3)	3,6 ± 1,5 (1,6 – 8,3)	3,3 ± 1,4 (0,8 – 6,1)	0,40
Serum NT/TT düzeyi (%), ortalama ± SS (en düşük – en yüksek)	93,5 ± 2,4 (85,8 – 98,4)	93,3 ± 2,5 (85,8 – 97,0)	93,8 ± 2,4 (89,2 – 98,4)	0,41

Kısaltmalar: DS: Disülfid; NT: Native tiyol; SS: Standart sapma; TT: Total tiyol.

* Endometriyal polip ve kontrol gruplarına ait veriler bağımsız örneklem *t* test, Mann-Whitney *U* testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır.

5. TARTIŞMA

Endometriyal polipler kadınlarda yaklaşık % 8 oranında görülen, sıklıkta menoraji veya metrorajiye sebep olan, uterus içindeki tümöral oluşumlardır (1). Endometriyal poliplerin etiyolojisinin tam olarak bilinmemesine rağmen inflamasyonla ilişkili olabileceğini gösteren birçok çalışma vardır (5, 110-112). Bu çalışmada temel amaç sistemik inflamasyonu gösteren TAS, TOS ve OSİ seviyesi ile tiyol-DS homeostazının endometriyal polip hastalarında araştırılmasıdır. Bunun yanında gruplar (endometriyal polip ve kontrol grupları) tam kan parametreleri ve demografik özellikler açısından da karşılaştırılmıştır. Tüm olguların endometriyal biyopsilerinin patolojik incelemesi de gruplanmıştır.

Nappi ve ark.'larının yaptıkları çalışmada menopoz durumundan bağımsız olarak yaşlanma ile endometriyal polip oluşumunun artığını gözlenmiştir (5, 112). Bizim çalışmamızda da endometriyal polip tanısı alan hastaların yaş ortalama değerleri endometriyal polipleri olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla 46,0 ± 8,4 yıla karşı 44,5 ± 7,5 yıl) . Ancak bu fark farklılık bulunmamıştır (p = 0,40). Bunun nedeni çalışmamıza sadece anormal uterin kanama şikâyeti ile başvuran olguları (endometriyal polip ve kontrol grupları) almamız olabilir. Çalışmamızda gruplar arasında menopozal durum açısından da anlamlı farklılık izlenmemiştir (p=0,14). Yaş yanı sıra menapoz durumu açısından da gruplar arası farklılık olmaması hasta seçim kriterlerimiz nedeni ile ilişkili olabilir. Çalışmamıza benzer şekilde Demirtaş ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada da endometriyal polip olan ve olmayan hasta grupları; yaş değerleri ve menopoz durumu açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmemiştir (113). Alınan bu sonuçlar kendi çalışmamız ile de örtüşmektedir.

Çalışmamızda gruplar VKİ'leri açısından karşılaştırılmış ancak anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (sırasıyla 28,7 ± 5,0 kg/m^2'ye karşı 29,4 ± 7,7 kg/m^2; p = 0,54). Mcgurgan ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada ise endometriyal poliplerin obezite ile yakın ilişkisi ortaya konmuştur (9). Bu çalışma ile bizim çalışmamızdaki farklılığın nedeni grupların homojen olmamasından veya ırksal farklılıklardan kaynaklanmış olabilir. Nappi ve ark.'larının çalışmasında çok değişkenli analizler kullanılmış ancak

VKİ, obezite ve menopoz durumuyla endometriyal polipler arasında ilişki gösterilememiştir (112). Benzer şekilde Çınar ve ark.'larının çalışmasında endometriyal polip ve kontrol grupları arasında VKİ açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır (114).

Olguların endometriyal biyopsilerinin histopatolojik sonuçları gruplar (endometriyal polipli ve kontrol grup) içinde incelenmiştir. Endometriyal polipli olgularının tümünde düzensiz proliferatif endometriyumun mevcut olduğu görülmüştür. Kontrol grubunda ise en sık görülen patolojik inceleme sonucu yine düzensiz proliferatif endometriyumdur (n = 20/35; %57,1). Aker ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada anormal uterin kanama nedeniyle endometriyal biyopsi alınan olguların sonuçları değerlendirilmiş ve en sık gözlenen patolojik sonucun endometriyal polip ve proliferatif endometriyum olduğu görülmüştür (115). Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçları ile benzerdir.

Çalışmamızda tüm olguların tam kan sayımı parametrelerinden beyaz küre, hemoglobin, trombosit ve plateletcrit düzeylerini değerlendirilmiş, gruplar bu değerler açısından karşılaştırılmıştır. Tüm olguların hemoglobin ortalama değeri anemi sınırına yakın izlenmiştir (12,2 ± 1,4 gr/dl). Ancak gruplar arasında hemoglobin değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Arıcı ve ark.'larının bir çalışmasında endometriyal polipli hastalarda kontrol gruba göre daha düşük hemoglobin seviyeleri tespit edilmiştir (116). Endometriyal poliplerin menoraji ve metrorajiye neden olmasına rağmen kendi çalışmamızda gruplar arasında fark bulunamamış olması çalışmaya aldığımız tüm olguların anormal uterin kanamalı hastalar olması nedeniyle olabilir. Seven ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada da endometriyal polipli olgular ile kontrol grupları ile tam kan sayımı parametreleri karşılaştırılmış ancak anlamlı farklılık saptanmamıştır (117). Karateke ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarında maligniteye doğru ilerleyen endometriyal düzensizliklerin artışı ile plateletcrit seviyesinde anlamlı bir azalma tespit etmişlerdir (118). Kendi çalışmamızda gruplar arasında plateletcrit düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bunda endometriyal poliplerin vücutta yeterli inflamasyonu oluşturmaması veya endometriyal hiperplazinin erken aşamalarında görülmesi rol oynuyor olabilir.

İnflamatuar belirteçlerin artması ile endometriyal polipler oluşabilir. Literatürde bu görüşte birçok çalışma vardır. Endometrit, RİA kullanımı, tüp

ligasyonu, endometriozis gibi durumlarla birlikte görülen endometriyal polip olgularında inflamasyonun endometriyal poliplere yol açtığı görüşü desteklenmektedir (110, 111, 119-122). Bilindiği üzere inflamasyon mekanizması ile oksidatif stres yolakları yakın ilişkidedir. Çınar ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada oksidatif streste rol oynayan bazı belirteçlerin endometriyal poliplerle ilişkisi incelenmiştir (114). Transvajinal ultrasonografi ile endometriyal polipten şüphelenilen hastalardan kan numuneleri alınmış ve katalaz, ksantin oksidaz ve malondialdehit düzeyleri değerlendirilmiştir. Sonuçlar karşılaştırıldığında endometriyal polipli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek katalaz, ksantin oksidaz ve malondialdehit düzeyleri bulunmuştur (114). Böylece oksidatif stresle endometriyal poliplerin ilişkisi gösterilmiştir. Biz kendi çalışmamızda kontrol grubu ve endometriyal polipli grup arasında TAS, TOS ve OSİ düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık bulamadık (p>0.05). Bu farklılıkta çalışmaya aldığımız hastaların tümünde anormal uterin kanama mevcut olması ve bununda oksidatif strese neden olması rol oynamış olabilir. Aynı nedenden dolayı çalışmamızda tüm olgulardaki yaş ortalaması Çınar ve ark.'larının çalışmasındakine göre daha yüksektir. Artan yaş ortalamasının kontrol grubunda da oksidatif strese neden olmasından dolayı gruplarımız arasında TAS, TOS ve OSİ seviyeleri açısından anlamlı fark görülmemiş olabilir. Nayki ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise anormal uterin kanama nedeniyle endometriyal biyopsi alınan tüm olguların süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon redüktaz, TAS ve TOS düzeyleri değerlendirilmiştir (124). Histopatolojilere göre gruplara ayrılan hastalarda TAS ve TOS düzeyleri açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (123). Bu sonuçlar tüm olguların anormal uterin kanamasının mevcut olduğu kendi çalışmamızın sonuçları ile de örtüşmektedir. Aynı zamanda kendi çalışmamız endometriyal polipler ile OSİ ilişkisini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Tiyol-disülfid dengesinin vücudun oksidatif strese karşı ana koruyucu mekanizmalarından biri olduğu bilinmektedir. Bu dengenin vücutta enzimatik reaksiyonlar, apoptozis, detoksifikasyon ve antioksidan korunmada önemli roller oynadığı gösterilmiştir (105, 106). Bu dengede disülfid miktarının artması oksidasyon reaksiyonlarına sebep olur ve sistemlerde yapısal patolojilere yol açabilir. Literatürde kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar vb. birçok hastalıkta bozulmuş dinamik tiyol-DS dengesi olduğu gösterilmiştir (124, 125). Yıldırım ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada tiyol seviyesinin polikistik over sendromu ve obezitede arttığı ortaya

koyulmuştur ve bunun artan oksidasyona bağlı oluştuğu düşünülmüştür (126). Literatürde oksidatif stresin preeklampside de belirgin rol oynadığı gösterilmiştir. Yuvacı ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada preeklampsili hastalarla kontrol sağlıklı gruplar arasında tiyol-DS dengeleri karşılaştırılmış, sonuçlarda anlamlı farklılık bulunmuştur (127). Eroğlu ve ark.'ları tarafından yapılan başka bir çalışmada uterin myomu olan ve olmayan iki farklı grubun tiyol-DS oranları karşılaştırılmıştır. Uterin myom olan grupta tiyol seviyelerinin düşük olmasına rağmen doğal tiyol-DS dengesinin değişmediği gözlenmiştir (128).

Çalışmamızda endometriyal polipli hastalarda tiyol-DS dengesini incelenmiştir. Endometriyal polipleri olan hasta grubu ile endometriyal polipleri olmayan hasta grubu arasında tiyol-DS dengesi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Şimşek ve ark.'larının nazal polipler üzerinde yaptığı çalışmada tiyol-DS dengesinin nazal polibi olan hastalarda kontrol grubuna göre disülfid lehine kaydığı gözlenmiştir (129). Bu sonuçlardaki farklılığın sebebi endometriyal poliplerin yaptığı inflamasyonun ve oksidatif stresin lokalize kalması olabilir. Başka bir neden olarak da Şimşek ve ark.'larının çalışmasındaki kontrol grubunun tamamen sağlıklı hastalardan oluşması gösterilebilir. Ancak bizim kontrol grubu hastalarımızda anormal uterin kanama mevcuttu. Ozaksit ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada endometriyal polibi olan ve endometriyal polibi olmayan hastaların tiyol-DS dengesi incelenmiş ve gruplar karşılaştırılmıştır. Gruplar arasında tiyol-DS dengesi açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (130). Alınan bu sonuçlar bizim çalışmamızı da desteklemektedir.

6. SONUÇLAR

Oksidatif stres durumunun değerlendirildiği pek çok hastalıkta, sağlıklı kontrollere göre hastalarda oksidatif stresin arttığı tespit edilmiştir (87, 108, 109, 124, 125, 128). Ancak bu çalışmalar oksidatif stresteki artışın hastalığın bir nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğunu açıklayamamıştır. Bu çalışmamızda ise diğer çalışmaların aksine sağlıklı kontroller yerine anormal uterin kanama şikâyeti ile başvuran, demografik ve klinik özellikleri endometriyal polip olguları ile benzer olgular kontrol grubu olarak seçilmiştir. Endometriyal polip ve kontrol grupları arasında ise tam kan sayımı parametreleri, TAS, TOS, OSİ ve tiyol-DS dengesi açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sonuçlarımız diğer hastalıkların aksine sistemik oksidatif stresin endometriyal polip hastalarında değişmediğini ortaya koymuştur.

Oksidatif stres sistemik olduğu kadar hücresel düzeyde de kontrol edilmektedir. Çalışmamızda her ne kadar sistemik oksidatif stres ile endometriyal polip arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiş olsa da endometriyal polip olgularında hücresel düzeyde oksidatif stres durumunun belirlenmesi gerekmektedir. Çalışmamızın bu konuda öncü olmasını, benzer araştırmalara yol göstermesini temenni ediyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Dreisler E, Stampe Sorensen S, Ibsen P, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2009;33(1):102-8.
2. Shokeir TA, Shalan HM, El-Shafei MM. Significance of endometrial polyps detected hysteroscopically in eumenorrheic infertile women. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2004;30(2):84-9.
3. Baiocchi G, Manci N, Pazzaglia M, Giannone L, Burnelli L, Giannone E, et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;201(5):462. e1-. e4.
4. Obenson K, Abreo F, Grafton WD. Cytohistologic correlation between AGUS and biopsy-detected lesions in postmenopausal women. Obstetrical & Gynecological Survey. 2000;55(6):359-60.
5. Indraccolo U, Di Iorio R, Matteo M, Corona G, Greco P, Indraccolo S. The pathogenesis of endometrial polyps: a systematic semi-quantitative review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(1):5-22.
6. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2003;110(9):794-8.
7. Vinatier D, Dufour P, Subtil D. Apoptosis: a programmed cell death involved in ovarian and uterine physiology. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1996;67(2):85-102.
8. Maia Jr H, Maltez A, Studart E, Athayde C, Coutinho EM. Ki-67, Bcl-2 and p53 expression in endometrial polyps and in the normal endometrium during the menstrual cycle. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2004;111(11):1242-7.

9. Mcgurgan P, Taylor L, Duffy S, O'Donovan P. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps?: An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. Maturitas. 2006;54(3):252-9.

10. Mcgurgan P, Taylor L, Duffy S, O'Donovan P. Are endometrial polyps from pre-menopausal women similar to post-menopausal women? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from pre-and post-menopausal women. Maturitas. 2006;54(3):277-84.

11. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. Science. 1998;281(5381):1322-6.

12. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. Biology of reproduction. 2004;70(6):1738-50.

13. Altaner S, Gucer F, Tokatli F, Guresci S, Ozdemir C, Puyan FO, et al. Expression of Bcl-2 and Ki-67 in tamoxifen-associated endometrial polyps: comparison with postmenopausal polyps. Oncology Research and Treatment. 2006;29(8-9):376-80.

14. Antunes Jr A, Andrade L, Pinto GA, Leão R, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva L. Is the immunohistochemical expression of proliferation (Ki-67) and apoptosis (Bcl-2) markers and cyclooxigenase-2 (COX-2) related to carcinogenesis in postmenopausal endometrial polyps? Analytical and quantitative cytopathology and histopathology. 2012;34(5):264.

15. Banas T, Pitynski K, Mikos M, Cielecka-Kuszyk J. Endometrial polyps and benign endometrial hyperplasia have increased prevalence of DNA fragmentation factors 40 and 45 (DFF40 and DFF45) together with the antiapoptotic B-cell lymphoma (Bcl-2) protein compared with normal human endometria. International Journal of Gynecological Pathology. 2018;37(5):431-40.

16. Mclennan C, Rydle A. Extent of endometrial shedding during normal menstruation. Obstetrics & Gynecology. 1965;26(5):605-21.

17. Mourits M, Hollema H, De Vries E, Ten Hoor K, Willemse P, Van Der Zee A. Apoptosis and apoptosis-associated parameters in relation to tamoxifen exposure in postmenopausal endometrium. Human pathology. 2002;33(3):341-6.

18. Dal Cin P, Vanni R, Marras S, Moerman P, Kools P, Andria M, et al. Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps. Cancer research. 1995;55(7):1565-8.

19. Miranda SP, Traiman P, Cândido EB, Lages EL, Freitas GF, Lamaita RM, et al. Expression of p53, Ki-67, and CD31 proteins in endometrial polyps of postmenopausal women treated with tamoxifen. International Journal of Gynecologic Cancer. 2010;20(9):1525-30.

20. Stewart CJ, Bharat C, Crook M. p16 immunoreactivity in endometrial stromal cells: stromal p16 expression characterises but is not specific for endometrial polyps. Pathology. 2015;47(2):112-7.

21. Su T, Sui L. Expression and significance of p63, aromatase P450 and steroidogenic factor-1 in endometrial polyp. Zhonghua fu chan ke za zhi. 2014;49(8):604-8.

22. Erdemoglu E, Güney M, Karahan N, Mungan T. Expression of cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in premenopausal and postmenopausal endometrial polyps. Maturitas. 2008;59(3):268-74.

23. Al-Jefout M, Black K, Schulke L, Berbic M, Luscombe G, Tokushige N, et al. Novel finding of high density of activated mast cells in endometrial polyps. Fertility and sterility. 2009;92(3):1104-6.

24. Dibi RP, Zettler CG, Pessini SA, Ayub AV, de Almeida SB, da Silveira GP. Tamoxifen use and endometrial lesions: hysteroscopic, histological, and immunohistochemical findings in postmenopausal women with breast cancer. Menopause. 2009;16(2):293-300.

25. Chiang K, Parthasarathy S, Santanam N. Estrogen, neutrophils and oxidation. Life sciences. 2004;75(20):2425-38.

26. Parthasarathy S, Santanam N, Ramachandran S, Meilhac O. Potential role of oxidized lipids and lipoproteins in antioxidant defense. Free radical research. 2000;33(3):197-215.

27. Santanam N, Shern-Brewer R, McClatchey R, Castellano PZ, Murphy AA, Voelkel S, et al. Estradiol as an antioxidant: incompatible with its physiological concentrations and function. Journal of lipid research. 1998;39(11):2111-8.

28. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. Clinical biochemistry. 2004;37(2):112-9.

29. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clinical biochemistry. 2005;38(12):1103-11.

30. Nagy P. Kinetics and mechanisms of thiol–disulfide exchange covering direct substitution and thiol oxidation-mediated pathways. Antioxidants & redox signaling. 2013;18(13):1623-41.

31. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology. 2010;116(5):1197-205.

32. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2010;89(8):992-1002.

33. Mutter G, Nucci M, Robboy S. Endometritis, metaplasias, polyps, and miscellaneous changes. Robboy's Pathology of the Female Genital Tract Elseiver. 2009:343-66.

34. Van LB. Clinicopathologic findings in endometrial polyps. Obstetrics and gynecology. 1988;71(5):771-3.

35. Savelli L, De Iaco P, Santini D, Rosati F, Ghi T, Pignotti E, et al. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps. American journal of obstetrics and gynecology. 2003;188(4):927-31.

36. Kim K-R, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A diagnostically useful histopathologic feature of endometrial polyp: the long axis of endometrial glands arranged parallel to surface epithelium. The American journal of surgical pathology. 2004;28(8):1057-62.

37. Gul A, Ugur M, Iskender C, Zulfikaroglu E, Ozaksit G. Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and its relationship to clinical parameters. Arch Gynecol Obstet. 2010;281(3):479-83.

38. Chan S, Tam W, Yeo W, Yu M, Ng D, Wong A, et al. A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2007;114(12):1510-5.

39. de Barros Filho AM, Barbosa IC, Maia Jr H, Genes CC, Coutinho EM. Effects of subdermal implants of estradiol and testosterone on the endometrium of postmenopausal women. Gynecological Endocrinology. 2007;23(9):511-7.

40. Dal Cin P, Timmerman D, Van den Berghe I, Wanschura S, Kazmierczak B, Vergote I, et al. Genomic changes in endometrial polyps associated with tamoxifen show no evidence for its action as an external carcinogen. Cancer research. 1998;58(11):2278-81.

41. Jovanovic AS, Boynton KA, Mutter GL. Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability. Cancer research. 1996;56(8):1917-21.

42. Maia J, H, Maltez A, Studard E, Athayde C, Coutinho E. Effect of previous hormone replacement therapy on endometrial polyps during menopause. Gynecological endocrinology. 2004;18(6):299-304.

43. Nogueira AA, de Almeida ECSA, Neto OBP, Ramalho LNZ, e Silva JCR, dos Reis FJC. Immunohistochemical expression of p63 in endometrial polyps: evidence that a basal cell immunophenotype is maintained. Menopause. 2006;13(5):826-30.

44. Pal L, Niklaus AL, Kim M, Pollack S, Santoro N. Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri. Human reproduction. 2008;23(1):80-4.

45. Tallini G, Vanni R, Manfioletti G, Kazmierczak B, Faa G, Pauwels P, et al. HMGI-C and HMGI (Y) immunoreactivity correlates with cytogenetic abnormalities in lipomas, pulmonary chondroid hamartomas, endometrial polyps, and uterine leiomyomas and is compatible with rearrangement of the HMGI-C and HMGI (Y) genes. Laboratory investigation. 2000;80(3):359-69.

46. Goldstein SR, Zeltser I, Horan CK, Snyder JR, Schwartz LB. Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. American journal of obstetrics and gynecology. 1997;177(1):102-8.

47. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. Journal of minimally invasive gynecology. 2011;18(5):569-81.

48. Davis VJ, Dizon CD, Minuk CF. Rare cause of vaginal bleeding in early puberty. Journal of pediatric and adolescent gynecology. 2005;18(2):113-5.

49. Reslová T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vávrová I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. Arch Gynecol Obstet. 1999;262(3-4):133-9.

50. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. Gynecologic oncology. 2004;94(2):256-66.

51. Runowicz CD, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Ford LG, et al. Gynecologic conditions in participants in the NSABP breast cancer prevention study of tamoxifen and raloxifene (STAR). American journal of obstetrics and gynecology. 2011;205(6):535. e1-. e5.

52. Althuis MD, Sexton M, Langenberg P, Bush TL, Tkaczuk K, Magaziner J, et al. Surveillance for uterine abnormalities in tamoxifen-treated breast carcinoma survivors: A community-based study. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2000;89(4):800-10.

53. Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009(4).

54. Gardner FJ, Konje JC, Bell SC, Abrams KR, Brown LJ, Taylor DJ, et al. Prevention of tamoxifen induced endometrial polyps using a levonorgestrel releasing intrauterine system: Long-term follow-up of a randomised control trial. Gynecologic oncology. 2009;114(3):452-6.

55. Oguz S, Sargin A, Kelekci S, Aytan H, Tapisiz O, Mollamahmutoglu L. The role of hormone replacement therapy in endometrial polyp formation. Maturitas. 2005;50(3):231-6.

56. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. Fertility and sterility. 2009;91(4):1056-60.

57. Bueloni-Dias FN, Spadoto-Dias D, Delmanto LR, Nahas-Neto J, Nahas EA. Metabolic syndrome as a predictor of endometrial polyps in postmenopausal women. Menopause. 2016;23(7):759-64.

58. Goldstein SR, Monteagudo A, Popiolek D, Mayberry P, Timor-Tritsch I. Evaluation of endometrial polyps. American journal of obstetrics and gynecology. 2002;186(4):669-74.

59. Preutthipan S, Herabutya Y. Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women. Fertility and sterility. 2005;83(3):705-9.

60. Inagaki N, Ung L, Otani T, Wilkinson D, Lopata A. Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2003;111(2):197-203.

61. Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, Iwasaki S, Kawamura T. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients. Fertility and sterility. 2008;90(1):180-2.

62. Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. Obstetrics and gynecology. 1989;73(3 Pt 1):405-9.

63. Valle R. Hysteroscopic evaluation of patients with abnormal uterine bleeding. Surgery, gynecology & obstetrics. 1981;153(4):521-6.

64. Goldstein S, Nachtigall M, Snyder J, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. American journal of obstetrics and gynecology. 1990;163(1):119-23.

65. Granberg S, Wikland M, Karlsson B, Norström A, Friberg L-G. Endometrial thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometrial abnormality. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 1991;164(1):47-52.

66. Osmers R, Volksen M, Schauer A. Vaginosonography for early detection of endometrial carcinoma? The Lancet. 1990;335(8705):1569-71.

67. Sakamoto C. Sonographic criteria of phasic changes in human endometrial tissue. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1985;23(1):7-12.

68. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Brioschi D, Zanotti F, Vercellini P. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. Obstetrics and gynecology. 1991;77(5):745-8.

69. Fleischer AC, Vasquez JM, Cullinan JA, Eisenberg E. Sonohysterography combined with sonosalpingography: correlation with endoscopic findings in infertility patients. Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 1997;16(6):381-4; quiz 5-6.

70. Bonilla-Musoles F, Simon C, Serra V, Sampaio M, Pellicer A. An assessment of hysterosalpingosonography (HSSG) as a diagnostic tool for uterine cavity defects and tubal patency. Journal of clinical ultrasound. 1992;20(3):175-81.

71. Goldstein SR. Use of ultrasonohysterography for triage of perimenopausal patients with unexplained uterine bleeding. American journal of obstetrics and gynecology. 1994;170(2):565-70.

72. Vercellini P, Cortesi I, Oldani S, Moschetta M, De Giorgi O, Crosignani PG. The role of transvaginal ultrasonography and outpatient diagnostic hysteroscopy in the evaluation of patients with menorrhagia. Human reproduction (Oxford, England). 1997;12(8):1768-71.

73. DeWaay DJ, Syrop CH, Nygaard IE, Davis WA, Van Voorhis BJ. Natural history of uterine polyps and leiomyomata. Obstetrics & Gynecology. 2002;100(1):3-7.

74. Wong M, Crnobrnja B, Liberale V, Dharmarajah K, Widschwendter M, Jurkovic D. The natural history of endometrial polyps. Human Reproduction. 2017;32(2):340-5.

75. Ben-Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, Levy R, Caspi B, Huszar M, et al. The malignant potential of endometrial polyps. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2004;115(2):206-10.

76. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, Savelli L, Omodei U, Moscarini M, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal

women? A multicenter study. American journal of obstetrics and gynecology. 2009;200(3):235. e1-. e6.

77. Stovall TG, Photopulos GJ, Poston WM, Ling FW, Sandles LG. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. Obstetrics and gynecology. 1991;77(6):954-6.

78. Fourestier M, Gladu A, Vulmiere J. Improvements in medical endoscopy with special reference to bronchoscopy. La Presse medicale. 1952;60(61):1292.

79. Güner H. Cerrahi histeroskopi: Jinekolojik ve Obstetrikal Cerrahi 2005.

80. Rimkus V, Semm K. Hysteroscopic sterilization--a routine method? International journal of fertility. 1977;22(2):121-4.

81. Kremer C, Barik S, Duffy S. Flexible outpatient hysteroscopy without anaesthesia: a safe, successful and well tolerated procedure. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1998;105(6):672-6.

82. Agostini A, Cravello L, Shojai R, Ronda I, Roger V, Blanc B. Postoperative infection and surgical hysteroscopy. Fertility and sterility. 2002;77(4):766-8.

83. Castillo E, Magee LA, von Dadelszen P, Money D, Blondel-Hill E, van Schalkwyk J. Our patients do not need endocarditis prophylaxis for genitourinary tract procedures: insights from the 2007 American Heart Association Guidelines. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2008;30(9):796-9.

84. Halliwell B, Gutteridge JM. Free radicals in biology and medicine: Oxford University Press, USA; 2015.

85. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. Molecular and cellular biochemistry. 2004;266(1-2):37-56.

86. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The international journal of biochemistry & cell biology. 2007;39(1):44-84.

87. Cherubini A, Vigna GB, Zuliani G, Ruggiero C, Senin U, Fellin R. Role of antioxidants in atherosclerosis: epidemiological and clinical update. Current pharmaceutical design. 2005;11(16):2017-32.

88. Kilinc K, Kilinc A. Oksijenin Toksisitesinin Aracı Molekülleri Olarak Oksijen Radikalleri. Hacettepe Tıp Dergisi. 2002;33:100-18.

89. Basaga HS. Biochemical aspects of free radicals. Biochemistry and cell biology = Biochimie et biologie cellulaire. 1990;68(7-8):989-98.

90. Cheeseman K, Slater T. An introduction to free radical biochemistry. British medical bulletin. 1993;49(3):481-93.

91. Fortone J, Word P. Role of Oxygen-derived free radicals and metabolites in leucoyte dependent inflammatory reaction. Am J Pathol. 1982;107(3):397-413.

92. Abdollahi M, Ranjbar A, Shadnia S, Nikfar S, Rezaiee A. Pesticides and oxidative stress: a review. Medical Science Monitor. 2004;10(6):RA141-RA7.

93. Kalyanaraman B, Perez-Reyes E, Mason RP. Spin-trapping and direct electron spin resonance investigations of the redox metabolism of quinone anticancer drugs. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 1980;630(1):119-30.

94. Slater TF. Free-radical mechanisms in tissue injury. Biochem J. 1984;222(1):1-15.

95. Ciraci M, Atikeler G, Kocabiyik M, Kavutcu M, Ozogul C, Canbolat O. Investigation of free radical metabolism in septic rat's liver tissues treated with lipopolysaccharide; effect of vitamin D: P29-018. The Febs Journal. 2015;282.

96. De Bono D. Free radicals and antioxidants in vascular biology: the roles of reaction kinetics, environment and substrate turnover. QJM: An International Journal of Medicine. 1994;87(8):445-53.

97. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? Lancet (British edition). 1994;344(8924):721-4.

98. Maddipati KR, Marnett LJ. Characterization of the major hydroperoxide-reducing activity of human plasma. Purification and properties of a selenium-

dependent glutathione peroxidase. Journal of Biological Chemistry. 1987;262(36):17398-403.

99. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyses using G* Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. Behavior research methods. 2009;41(4):1149-60.

100. Repine JE, Bast A, Lankhorst I, Group OSS. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 1997;156(2):341-57.

101. Stocker R, Peterhan E. Synergistic interaction between vitamin E and the bile pigments bilirubin and biliverdin. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism. 1989;1002(2):238-44.

102. Sen CK. Cellular thiols and redox-regulated signal transduction. Current topics in cellular regulation. 36: Elsevier; 2001. p. 1-30.

103. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. Free Radical Biology and Medicine. 2013;65:244-53.

104. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. Journal of Biological Chemistry. 2013;288(37):26489-96.

105. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. Biochemical pharmacology. 2006;71(5):551-64.

106. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. Free Radical Biology and Medicine. 2010;48(6):749-62.

107. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clinical biochemistry. 2014;47(18):326-32.

108. Eren Y, Dirik E, Neşelioğlu S, Erel Ö. Oxidative stress and decreased thiol level in patients with migraine: cross-sectional study. Acta Neurologica Belgica. 2015;115(4):643-9.

109. Kızıltunç E, Gök M, Kundi H, Çetin M, Topçuoğlu C, Gülkan B, et al. Plasma thiols and thiol-disulfide homeostasis in patients with isolated coronary artery ectasia. Atherosclerosis. 2016;253:209-13.

110. Bennett MW, Dick Jr EJ, Schlabritz-Loutsevitch NE, Lopez-Alvarenga JC, Williams PC, Mark Sharp R, et al. Endometrial and cervical polyps in 22 baboons (Papio sp.), 5 cynomolgus macaques (Macaca fascicularis) and one marmoset (Callithrix jacchus). Journal of medical primatology. 2009;38(4):257-62.

111. Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, Zappimbulso V, Tartagni M, Saliani N. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. Human reproduction. 2005;20(5):1386-9.

112. Nappi L, Indraccolo U, Sardo ADS, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, et al. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps? Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2009;16(2):157-62.

113. Demirtaş Ö, Yeniel Ö, Ergenoğlu M, Demirtaş G, Aşkar N. Klinik olarak endometrial polip tanısı alan olguların retrospektif analizi. Ege Tıp Dergisi. 2012;51(4):239-44.

114. Çınar M, Eryılmaz ÖG, Özel Ş, Fındık RB, Kansu H, Özakşit G. The role of oxidative stress markers in development of endometrial polyp. Journal of Experimental Therapeutic and Oncology. 2016;11(4):269-73.

115. Aker SŞ, Yüce T, Acar D, Atabekoğlu CS. Anormal Uterin Kanaması olan Kadınlarda Endometrial Örnekleme Sonuçları: 765 Vakanın Retrospektif Analizi. Cukurova Medical Journal. 2015;40(2):306-10.

116. Arici B, Cengiz H, Yaşar L, Özdemir İA, Keven Mc. Endometriyal poliplerde sayı, çap ve lokalizasyonun; laboratuvar, klinik ve histopatolojik bulgularla ilişkisi. Gaziantep Medical Journal. 2012;18(2):90-4.

117. Seven A, Kucur Sk, Koçak C, Gözükara İ, Yüksel B, Polat M, et al.Evaluation of the Relationship Between Endometrial Polyp and Complete Blood Count Parameters. Bozok Tıp Dergisi.6(2):22-6.

118. Karateke A, Kaplanoglu M, Baloglu A. Relations of platelet indices with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(12):4905-8.

119. Gupta AS, Saha M, Pramanik A. Post-tubal ligation hysterectomy. Journal of the Indian Medical Association. 1981;76(11):208.

120. Indraccolo U, Barbieri F. Relationship between adenomyosis and uterine polyps. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2011;157(2):185-9.

121. Kishore N, Khambatta R, Mullick S. Menstrual disorders after sterilization with special reference to ovarian activity. J Obstet Gynaecol India. 1972;22:180.

122. Özalp S, Kabukcuoglu S, Tanir H. Should endometrial hyperplasia be regarded as a reason for abnormal uterine bleeding in users of the intrauterine contraceptive device? The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2003;8(1):17-20.

123. Nayki C, Nayki U, Gunay M, Kulhan M, Çankaya M, Kafa AHT, et al. Oxidative and antioxidative status in the endometrium of patients with benign gynecological disorders. Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction. 2017;46(3):243-7.

124. Matteucci E, Giampietro O. Thiol signalling network with an eye to diabetes. Molecules. 2010;15(12):8890-903.

125. Yadav SK, Adhikary B, Chand S, Maity B, Bandyopadhyay SK, Chattopadhyay S. Molecular mechanism of indomethacin-induced gastropathy. Free radical biology and medicine. 2012;52(7):1175-87.

126. Yildirim M, Turkyilmaz E, Neselioglu S, Alisik M, Avsar AFY. Dynamic Thiol-Disulphide Status in Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with the Pathogenesis of the Disease. Gynecologic and obstetric investigation. 2017;82(1):54-9.

127. Yuvaci HU, Akdemir N, Bostanci MS, Yazar H, Cevrioglu S, Özden S, et al. Thiol disulphides may be a marker to determine the degree of preeclampsia? Journal of The Turkish German Gynecological Association. 2016;17:S51.

128. Eroglu S, Haskul İ, Aziz V, Yurtcu E, Karatas F, Neşelioğlu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with Uterine Myoma. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2017;216:24-6.

129. Şimşek E, Erel O, Bicer CK, Çarlıoğlu A. A novel method for determining the relation between nasal polyposis and oxidative stress: the thiol/disulphide homeostasis. Acta oto-laryngologica. 2016;136(11):1180-3.

130. Ozaksit G, Tokmak A, Kosem A, Kuru-Pekcan M, Erel O. Could there be any role of thiol disulphide homeostasis and ischemia modified albumin in the pathogenesis of endometrial polyps? Journal of Experimental Therapeutics & Oncology. 2019;13(2).