



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
Başhekim: Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN

ENDOMETRİAL POLİP BULUNAN OLGULARDA
AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN TESPİTİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Betül KALKAN YILMAZ

ANKARA

2017



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
Başhekim: Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN

ENDOMETRİAL POLİP BULUNAN OLGULARDA
AĞIR METAL DÜZEYLERİNİN TESPİTİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Betül KALKAN YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özlem EVLİYAOĞLU

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde bizlere iyi bir çalışma ortamı sağlayan değerli başhekimimiz Prof. Dr. Yaprak Üstün'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığımız, ilgi ve desteklerinden dolayı değerli danışman hocam Prof. Dr. Özlem Evliyaoğlu'na,

Eğitim sürem boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerinden faydalandığım tüm klinik şefleri, eğitim görevlileri ve uzman doktor abi ve ablalarım,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm değerli asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane personeline,

Sevgi, saygı, ilgi ve özverileri ile her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip, haklarını ödeyemeyeğim canım aileme,

Sevgili eşime ve tez yazım süresince heyecanla aramıza katılmasını beklediğimiz canım kızıma

Sonsuz teőekkürlerimi sunarım

Betül KALKAN YILMAZ

İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | iv |
| TABLOLAR DİZİNİ | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | vi |
| RESİMLER DİZİNİ..... | vi |
| ÖZET..... | vii |
| ABSTRACT..... | viii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. ENDOMETRİAL POLİP | 3 |
| 2.1.1. Tanım | 3 |
| 2.1.2. Histopatoloji..... | 3 |
| 2.1.3 Patogenez | 4 |
| 2.1.4 Epidemiyoloji..... | 4 |
| 2.1.5 Risk faktörleri..... | 4 |
| 2.1.6 Klinik | 4 |
| 2.1.7 Tanısal Yöntemler..... | 5 |
| 2.1.8 Klinik Tanı | 6 |
| 2.1.9 Ayırıcı Tanı | 6 |
| 2.1.10 Klinik Yönetim | 7 |
| 2.1.11 Tedavi..... | 7 |
| 2.2 AĞIR METALLER..... | 8 |
| 2.2.1 Kurşun (Pb) | 9 |
| 2.2.2 Bakır (Cu) | 9 |
| 2.2.3 Çinko (Zn)..... | 10 |
| 2.2.4 Alüminyum (Al)..... | 11 |
| 2.2.5 Nikel (Ni) | 12 |
| 3. MATERYAL VE METOD | 13 |
| 3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER..... | 14 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 4. BULGULAR..... | 15 |
| 4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR | 15 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ | 25 |
| KAYNAKLAR | 29 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------|--------------------------------|
| BMI | : Beden kitle indeksi |
| PKOS | : Polikistik over sendromu |
| TVUSG | : Transvajinal sonografi |
| SİS | : Salin infüzyon sonografi |
| OFİS | : Ofis histeroskopi |
| D&C | : Dilatasyon ve küretaj |
| Pb | : Kurşun |
| Cu | : Bakır |
| Zn | : Çinko |
| Al | : Alüminyum |
| Ni | : Nikel |
| ÇAG | : Çeyreklikler Arası Genişlik |
| RİA | : Rahim içi araç |
| TAH | : Total abdominal histerektomi |

TABLolar DİZİNİ

| | | |
|-------------------|--|----|
| Tablo 4.1. | Hastaların eğitim düzeyleri | 16 |
| Tablo 4.2. | Kontrol ve Deney Grubunda Doğum Sayısı Oranları..... | 17 |
| Tablo 4.3. | USG’de Kontrol ve Çalışma gruplarında Polip görünümü..... | 18 |
| Tablo 4.4. | USG’de Kontrol ve Çalışma gruplarında Polip görünümü..... | 18 |
| Tablo 4.5. | Araştırma gruplarında seçilmiş ağır metal değerleri..... | 21 |
| Tablo 4.6. | Kontrol ve Deney Grubunda Ağır Metal Seviyesi Oranları | 24 |



ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 4.1.** Kontrol ve Çalışma gruplarında sigara kullanım oranları 16
- Şekil 4.2.** Gruplara göre ağır metal ortalamaları..... 23

RESİMLER DİZİNİ

- Resim 2.1.** Histolojik kesitte belirgin fibröz stroma ve dilate endometrial glandlar içeren endometrial polip görüntüsü 3
- Resim 2.2.** Endometrial polipin ofis histeroskopik görüntüsü..... 5
- Resim 2.3.** Endometrial polipin transvajinal usg görüntüsü 6
- Resim 2.4.** Endometrial polipin salin infüzyon sonografi görüntüsü 6

ÖZET

Jinekolojik hastalarda anormal uterin kanamaya en sık neden olan patolojilerden biri endometrial poliplerdir ve tespit edilme sıklığı giderek artmaktadır. Günümüzde sanayileşme, nüfusun şehirlerde yoğunlaşması ve hava kirliliğinin neden olduğu ağır metal maruziyeti çok çeşitli sağlık problemlerine neden olmaktadır. Yapılan birçok çalışmada ağır metallerin insan vücudunda östrojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda endometrial polip bulunan olgularda serumda ağır metallerin düzeyini değerlendirdik. Çalışmamıza Nisan 2017-Haziran 2017 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Kliniğine başvuran ve histopatolojik olarak endometrial polip tanısı alan 40 hasta ve endometrial patolojisi olmayan 40 hasta olmak üzere, toplam 80 hasta dahil edildi. Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamaları, beden kitle indeksleri, eğitim düzeyleri, sigara kullanımları, içme suyu tercihleri, kronik hastalıkları, ilaç kullanım öyküleri ve pariteleri benzerdi.

Çalışmanın ana amacı olan ağır metaller incelendiğinde, araştırma kapsamındaki Bakır, Çinko, Alüminyum, Kurşun ve Nikel metallerinin hiçbirinin normal dağılıma uymadığı görüldü. Serum bakır ortancası kontrol ve çalışma gruplarında istatistiksel olarak farksızdı ($Z=0.120$; $p=0.904$). Serum kurşun ortancası araştırma gruplarında istatistiksel olarak önemli bir farklılık oluşturmamaktaydı ($Z=1.484$; $p=0.138$). Serum çinko seviyesi ortancası kontrol grubunda çalışma grubundan anlamlı miktarda daha yüksekti ($Z=4.756$; $p<0.001$). Serum alüminyum ortancası kontrol grubunda çalışma grubundan istatistiksel olarak da önemli miktarda fazlaydı ($Z=2.363$; $p=0.018$). Serum nikel ortancası kontrol grubunda çalışma grubundan istatistiksel olarak da önemli miktarda daha yüksekti ($Z=3.320$; $p=0.001$). Sonuç olarak çalışmamızın verileri endometrial polip ile ağır metal arasında bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Endometrial polip, Ağır metal (Cu,Zn,Al,Pb,Ni)

ABSTRACT

Endometrial polyps are one of the common reason of abnormal uterin bleeding in Gynecological Patients and the frequency of diagnosis is increasing day by day. Increasing heavy metal exposure due to industrilisation, urbanisation and increased air polution causes several variaty of health problems. Several studies shows that heavy metal exposure causes eustrogenic effects in human body. In our study we appraised patient's heavy metal concentration in blood serum who has endometrial polyp. Fourty patient with endometrial polyps diagnosed hystopathologically and fourty patient without endotemetrial polyp included to the study who admitted to Dr. Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital gynecology clinic between April 2017 and June 2017. The avarage age, body mass index, education level, smoking behavior, drinking water choices, cronical diseases, ria usage history, fertility rates were close to each other for control and patients groups.

When the main purpose of this study is heavy metals were analysed we realized that none of cupper, zinc, aluminium, lead and nickel metals complied normal distribution. In control and study groups cupper serum median were not statistically different ($Z=0.12$; $p=0.904$). Also lead serum median had not statistically remarkable difference in study and control groups ($Z=1.484$; $p=0.138$). When it comes to serum zinc level, the ratio for working group was remarkably higher than. ($Z=4.756$; $p<0.001$). For serum aluminium level the ratio for the working group is also statistically higher ($Z=2.363$; $p=0.018$). For serum nickel level control group statistical ratio is dramatically higher then working group ($Z=3.320$; $p=0.001$).

As a result of our study suggests that there is not a relationship between endometrial polyps and heavy metals. We hope that further studies can find which causes endometrial polyps and the cure.

Keywords: endometrial polyps, heavy metal (Cu,Zn,Al,Pb,Ni)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial polip premenopozal ve postmenopozal dönemde anormal uterin kanamaya sebep olan patolojilerden biridir (1-3). Büyük çoğunluğu benign olmakla birlikte bazı olgularda malign oluşum gözlenebilir (2). Endometrial biyopsi ve histerektomi spesmen sonuçlarına göre endometrial polip sıklığı %10-24'dür (4,5). Endometrial polipler östrojen ve progesteron reseptörleri içerirler. Yapılan çalışmalar bu durumun patogeneizde önemli rol oynadığını göstermektedir (6,7). Endometrial proliferasyon ve farklılaşmada östrojen ve progesteronun etkinliği bilinmektedir. Endometrial poliplerin büyüme ve gelişiminde östrojenin, endometrium etkisine benzer şekilde etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (6). Birçok risk faktörü endojen ve eksojen östrojeni veya aktivitesini artırarak endometrial polip oluşumuna yol açmaktadır.

“Ağır metal” terimi son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Genellikle kontaminasyon ve potansiyel toksisite ya da eko-toksisite ile ilişkilendirilen metaller ya da yarı-metaller (metalloidler) olarak tanımlanırlar. Günümüzde ise ağır metalin yoğunluğuna, atomik ağırlığına, kimyasal özelliklerine ya da toksisitesine bağlı olarak birçok tanımlama yapılmıştır. Gerçekte ağır metal yoğunluğu 5g/cm^3 'den daha büyük olan metaller olarak ifade edilir. Tıpta ise ağır metal tanımı, elementlerin atomik ağırlıklarına bakılmaksızın tüm toksik özelliği taşıyan metaller olarak tanımlanır. Altmıştan fazla element ağır metallerle örnek olarak verilebilse de en sık rastlanan ve en çok tanınanları Civa (Hg), Mangan (Mn), Demir (Fe), Kobalt (Co), Nikel (Ni), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As), Krom (Sn), Kurşun (Pb), Gümüş (Ag) ve Selenyum (Se)'dur (8-11).

Ağır metaller aslında yer kabuğunda doğal olarak bulunan bileşiklerdir. Ancak bunları insan sağlığı için tehlikeli kılan, gıdalar veya solunum yoluyla vücuda kolaylıkla alınabilme ve vücutta birikebilme özellikleridir. Kısa sürede yüksek seviyelerde maruziyet akut toksik tablolara neden olabilirken; uzun süreli düşük seviyelerde maruziyet ise birikebilme özellikleri nedeniyle çeşitli organlarda fonksiyon bozukluklarıyla sonuçlanabilir (12-14). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ağır metallerin metalloöstrojen etkilerinin olabileceği de gösterilmiştir (15). Bu bilgiler ışığında endometriyumda kadmiyum, kurşun, civa ve arsenik gibi ağır

metallerin bulunabileceğini ve bunların endometrial polip gelişiminde rol alabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda endometrial polip tespit edilen ve endometrial polipi olmayan bireylerden oluşan gruplar arasında kandaki ağır metal düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

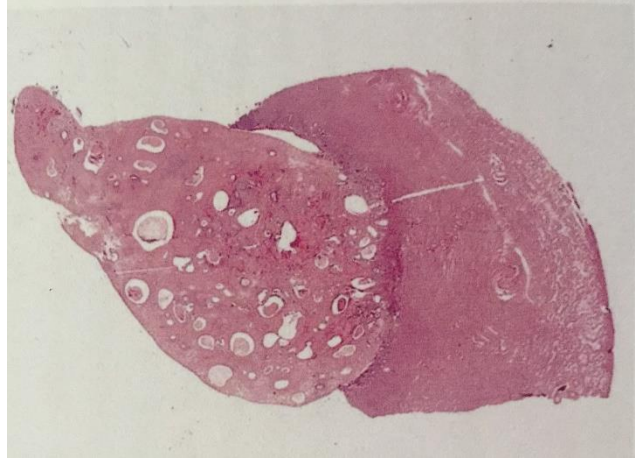
2.1. ENDOMETRİAL POLİP

2.1.1. Tanım

Premenopozal ve postmenopozal dönemde anormal uterin kanamaya en sık sebep olan patolojilerden biri endometrial poliplerdir (1-3). Polipler, hiperplastik endometrial gland ve aşırı büyümüş stromanın endometrial yüzeyden çıkıntı yapması ile oluşurlar. Büyük çoğunluğu benign olmakla birlikte bazı olgularda malign oluşum gözlenebilir (2).

2.1.2. Histopatoloji

Endometrial polipler, hiperplastik endometrial gland ve stromanın bir ana vasküler dal etrafında lokalize olarak büyümesi sonucu meydana gelirler ve endometrial yüzeyden sapsız (sesil) veya saplı (pedinküllü) olarak çıkıntı oluştururlar (3). Nadiren düz kas içerirler. Tek veya çok sayıda olabildikleri gibi, birkaç milimetreden santimetrelerce boyuta kadar ulaşabilirler (16).



(Rubin E, Farber JL. Pathology , 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins , 1999'dan alınmıştır.)

Resim 2.1. Histolojik kesitte belirgin fibröz stroma ve dilate endometrial glandlar içeren endometrial polip görüntüsü

2.1.3 Patogenez

Endometrial polip oluşumunda birkaç moleküler mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlardan bazıları monoklonal endometrial hiperplazi (17), endometrial aromatazın aşırı ekspresyonu (18-20) ve gen mutasyonlarıdır (20). Endometrial proliferasyon ve farklılaşmada östrojen ve progesteronun etkinliği bilinmektedir. Poliplerde normal endometrial dokuda olduğu gibi progesteron reseptörleri antiproliferatif fonksiyon gösteriyor olabilir. Benzer şekilde endometrial polip büyüme ve gelişiminde östrojenin parsiyel etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (6).

2.1.4 Epidemiyoloji

Endometrial polipler adölesanlarda nadir bulunur (21). Görülme sıklığı yaş ile artan lezyonlardır. Bazı poliplerin asemptomatik olması ve elde edilmiş yeterli veri olmaması nedeniyle sıklığını belirlemek zordur. Klinik tanılara dayanarak elde edilen verilere göre polip sıklığı yaş ile artmaktadır. Ancak premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara göre daha yaygın izlenmektedir. Yapılan bir çalışmada premenopozal kadınlarda postmenopozal kadınlara göre endometrial polip görülme sıklığı %12'ye karşılık %6 bulunmuştur (22). Endometrial biyopsi ve histerektomi spesmen sonuçlarına göre endometrial polip sıklığı %10-24'tür (4,5).

2.1.5 Risk faktörleri

Birçok risk faktörü endojen ve eksojen östrojen aktivitesini artırarak endometrial polip oluşumuna yol açabilmektedir.

Obezite, postmenopozal hormon terapisi, yüksek doz östrojen alan veya düşük antiöstrojenik aktiviteli progesteron kullanan hastalar, polikistik over sendromu gibi östrojenik aktivitenin yüksek olduğu hastalarda endometrial polip sıklığı artmaktadır (6,8,9).

2.1.6 Klinik

Endometrial polipler tipik olarak anormal uterin kanama şikayeti sonrası tanı alır. Endometrial örnekleme, pelvik görüntüleme veya histeroskopi gibi yöntemler ile tesadüfen saptanabilir (23).

2.1.7 Tanısal Yöntemler

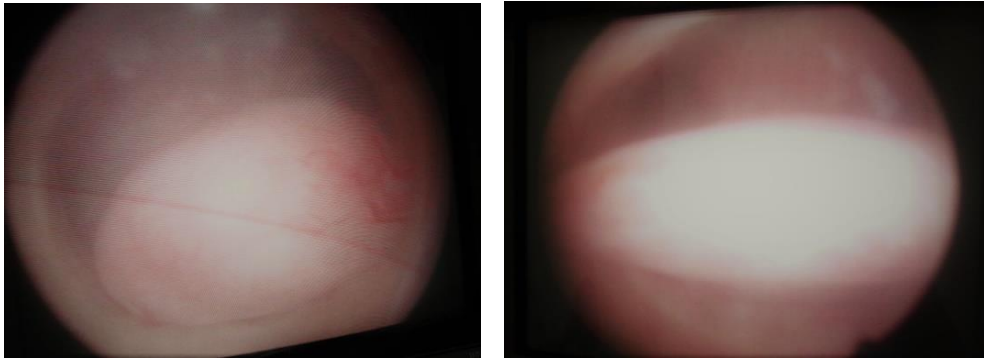
2.1.7.1 Dilatasyon ve Fraksiyone Küretaj (D&C) ve Endometrial

Örnekleme:

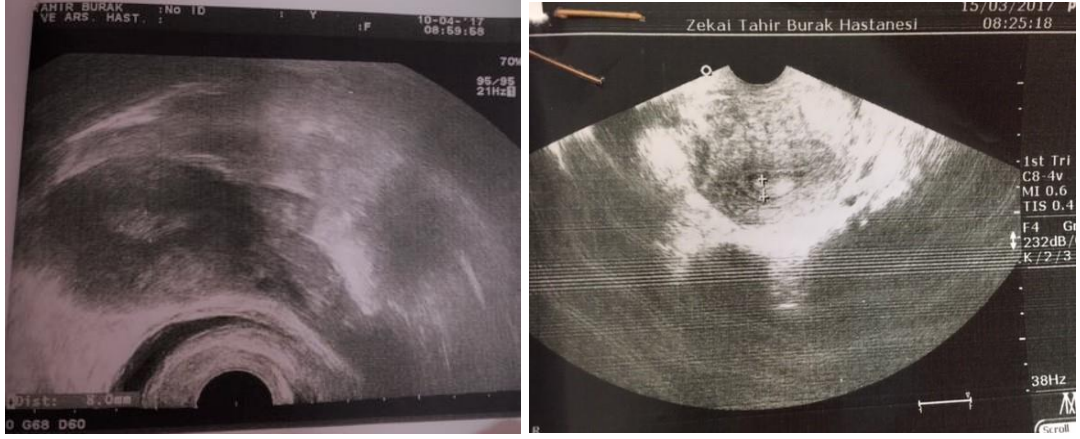
Anormal uterin kanaması olan kadınlara geleneksel olarak uygulanan bir yöntem olan dilatasyon ve fraksiyone küretaj, endometriyumdan örnekleme yapmanın bir yöntemidir. Genellikle hastanın hastaneye yatışını gerektiren ve genel anestezi ile yapılan bir yöntemdir. Ancak geleneksel olarak uygulanan bu yöntemin, yapılan çalışmalar sonucunda premenopozal ve postmenopozal kadınlardaki anormal uterin kanamada, poliplerin % 40-90'ı, hiperplazilerin ise % 43-66'sını kaçırdığı ortaya konulmuştur (24,25). Bu yüzden bu patolojileri tanıma konusunda dilatasyon ve fraksiyone küretaj yönteminin postmenopozal kanaması olan kadınların araştırılmasında en iyi metod olmadığı söylenebilir.

2.1.7.2 Görüntüleme Yöntemleri:

Endometrial poliplerin tanısında transvajinalsonografi, salin infüzyon sonografisi ve histerosalpingografi kullanılabilirken altın tanı yöntemi histeroskopidir (1). Beşbinden fazla kadın hastanın değerlendirildiği bir derlemede polip tanısı koymada her üç yöntemde benzer sonuçlar izlenmiştir. Sensitivite transvajinal ultrasonografide %91, salin infüzyon sonografisinde %95, histeroskopide %90 olarak bulunmuş olup, spesifite transvajinal sonografide %90, salin infüzyon sonografisinde %92, histeroskopide %93 bulunmuştur (22).



Resim 2.2. Endometrial polipin ofis histeroskopik görüntüsü



Resim 2.3. Endometrial polipin transvajinal usg görüntüsü



Resim 2.4. Endometrial polipin salin infüzyon sonografi görüntüsü

2.1.8 Klinik Tanı

Endometrial polip tanısı, polipin eksizeyonundan sonra yapılan histopatolojik tanı ile konulur. Spesmen genellikle polipektomi esnasında alınır ancak bir grup hastada, anormal uterin kanamanın değerlendirilmesi için yapılan endometrial örnekleme esnasında da alınabilir.

2.1.9 Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda öncelikli olarak intrakaviter myom olmak üzere diğer intrakaviter lezyonlar düşünülür. Ultrasonografide izlenen endometrial lezyon, endometrial hiperplazi, endometrial kanser veya endometrial polip olabilir.

2.1.10 Klinik Yönetim

Endometrial poliplerin kendiliğinden gerileyip gerilemediği veya hangi oranda büyümeye devam ettiği konusunda yapılmış yeterli klinik çalışma olmamakla birlikte bazı klinisyenler küçük endometrial poliplerin eksize edilmeden takip edilebileceği görüşünü savunmaktadır (1).

Endometrial poliplerin yaklaşık %95'i benignedir (26). Onyediyi çalışmayı içeren bir derlemede poliplerin malign veya hiperplastik olma insidansının postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre belirgin olarak daha sık olduğu (%5,4 vs %1,7) bulunmuştur. Ayrıca kanamalı hastalarda asemptomatik hastalara göre malignite riski daha yüksek bulunmuştur (%4,2 vs %2,2) (2).

Yapılan çalışmalarda polip büyüklüğü ve malignensi arasındaki ilişki incelenmiş, malign ve premalign patoloji izlenen poliplerin 1,5 cm ve üzerinde olduğu izlenmiştir (26). Poliplerde malignite izlenmesi tamoksifen kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre %11 daha sıktır (27). Tamoksifen kullanımında polip boyutu ile malign patoloji görülmesi arasında ilişki olduğuna dair kanıt gösterilememiştir. Bununla birlikte tamoksifen kullanımı, tek başına endometrial kanser gelişimi için bir risk faktörüdür (28).

Retrospektif bir çalışmada diğer nedenler dışlandıktan sonra endometrial polipler infertilitenin nedeni olarak bulunmuştur. İnfertil grupta 1 cm ve altında polipi olanlar, 1cm ve üzeri birden çok polipi olanlar ile karşılaştırılmıştır. Polipektominin ardından %91,6 kadında menstrasyon normal paterne dönmüş, spontan gebelik oranları %61.4'e, term doğum oranı %54.2'ye yükselmiştir. Polip boyutları 1 cm üstünde ve altında olan hastalarda fertilitate sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Sonuç olarak polip büyüklüğüne bakılmaksızın, histeroskopik polipektominin başka bir infertilite nedeni olmayan kadınlarda fertilitateyi iyileştirdiği ve gebelik oranlarını arttırdığı sonucuna varılmıştır (29).

2.1.11 Tedavi

Polipler semptomatikse çıkarılması önerilmektedir. Polipektomi ile hasta semptomatik olarak tedavi edilmiş olup, aynı zamanda malignensi riski de ekarte edilmiş olur. Asemptomatik poliplerde ise, malignite düşünülüyorsa maligniteyi

ekarte etmek için veya infertilite tedavisi için polipektomi yapılmalıdır (22). Değerlendirmede önerilen menopozal duruma bakılmaksızın tüm semptomatik poliplerin çıkarılmasıdır. Premenopozal dönemde hasta endometrium kanseri için risk faktörlerini taşıyorsa semptomatik veya asemptomatik poliplerin çıkarılması önerilmektedir. Postmenopozal kadınlarda malignensi riski daha yüksek olduğu için tüm poliplerin çıkarılması önerilmektedir (23). Tamoksifen kullanan ve tekrarlayan endometrial polibi olan kadınlarda levonorgestrelli rahim içi araç kullanımını destekleyen görüşler mevcuttur (30).

Endometrial poliplerde en yaygın kullanılan tedavi yöntemi histeroskopik gözlem ile yapılan polipektomidir. Bu yöntemle, küretaj ile atlanabilecek küçük polipler ve diğer endometrial patolojiler direk olarak izlenebilir (31-33). Polipektomi için mikromakaslar, morselatör, grasping forceps, rezektoskop veya bipolar elektrocerrahi prob kullanılabilir (31,34,35). Eğer gerekli görülürse polipektomi sonrası kontrol histeroskopi yapılabilir (36).

Histeroskopik polipektominin komplikasyonları histeroskopi komplikasyonları ile aynıdır ve işlem uygulanırken genel histeroskopi prensiplerine uyulması gerekmektedir.

2.2 AĞIR METALLER

“Ağır metal” terimi son yıllarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Genellikle kontaminasyon ve potansiyel toksisite ya da eko-toksisite ile ilişkilendirilen metaller ya da yarı-metaller (metalloidler) olarak tanımlanırlar. Günümüzde ise ağır metalin yoğunluğuna, atomik ağırlığına, kimyasal özelliklerine ya da toksisitesine bağlı olarak birçok tanımlama yapılmıştır. Gerçekte ağır metal, yoğunluğu 5g/cm^3 'den daha büyük olan metaller olarak ifade edilir. Tıpta ise ağır metal tanımı, elementlerin atomik ağırlıklarına bakılmaksızın tüm toksik özelliği taşıyan metaller olarak tanımlanır. Altmıştan fazla element ağır metallere örnek olarak verilebilse de en sık rastlanan ve en çok tanınanları Civa (Hg), Mangan (Mn), Demir (Fe), Kobalt (Co), Nikel (Ni), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Kadmiyum (Cd), Arsenik (As), Krom (Sn), Kurşun (Pb), Gümüş (Ag) ve Selenyum (Se)'dur (8-11).

Havaya atılan ağır metaller, sonuçta karaya ve buradan da bitkiler ve besin zinciri yoluyla da hayvanlara ve insanlara ulaşır. Aynı zamanda insan ve hayvanlar

tarafından havadan aerosol olarak veya toz halinde solunurlar. Ağır metaller endüstriyel atık suların içme sularına karışması yoluyla veya ağır metallerle kirlenmiş partiküllerin tozlaşması yoluyla da insanlar ve hayvanlar üzerinde etkin olurlar. Ayrıca sanayileşmeye paralel olarak kırdan kente doğru göçlerin yaşanması toksik metallerin insan maruziyeti boyutlarının da giderek artmasına neden olmaktadır. İz elementler gibi bazı ağır metaller (örneğin bakır, selenyum, çinko) insan vücudunun metabolizmasını sürdürmek için elzemdir. Ancak yüksek konsantrasyonlarda toksik olabilirler. Bunun yanı sıra metabolizma için gerekli olmayan kurşun, kadmiyum, civa ve arsenik gibi metaller düşük konsantrasyonlarda bile hücresel düzeyde toksik etkiler gösterebilirler (37).

2.2.1 Kurşun (Pb)

Kurşun hava, su ve toprak yoluyla, solunumla veya besinlere karışarak biyolojik sistemlere giren son derece toksik özelliklere sahip bir metaldir. Her yıl çıkarılan ve rafine edilen tonlarca metalden en önemlisi kurşundur. Özellikle araçlarda ve evlerde yakılan petrol ürünlerinden ve kontamine kömür kullanılan enerji santrallerinden çevreye yayılan kurşun partiküllerinin inhalasyon yoluyla alınması önemli bir çevresel maruziyet biçimidir. Kurşun yer altı sularının kontaminasyonu, özellikle eski yapılarda mutfak ve banyolarda kullanılan armatürler, kurşun ile cilalanmış seramik, kurşun içeren cam sürahiler ve kurşun içeren metal alaşımlardan yapılmış saklama kaplardan yiyecek ve içeceklerle geçebilir ve böylece sindirim yoluyla vücuda geçebilir (38). Kurşun maruziyeti insanda birçok istenmeyen etkiye neden olabilir; örneğin, hemoglobinin biyosentezinde aksama ve anemi, hipertansiyon, böbrek hastalıkları, nörolojik hasar, çocuklarda öğrenme kabiliyetinde azalma, saldırganlık ve hiperaktivite gibi davranış bozukluklarına neden olabildiği gösterilmiştir (39). Bunların yanı sıra kurşun gibi mesleki veya çevresel maruziyeti olabilen ağır metallerin insan üreme sistemi üzerine olumsuz etkilerinin olduğu bilinmektedir (13).

2.2.2 Bakır (Cu)

Bakır elektrik ve boya sanayinde, tesisat borularının üretiminde kullanılmaktadır. Bakır tuzları veteriner hekimlikte antihelmintik olarak, tarımda

fungisit olarak geniş kullanım alanına sahiptir. Bakır, solunan havayla, içilen suyla, yenilen yiyeceklerle ya da bakır içeren bileşiklerin deriye teması yoluyla organizmaya alınabilir (40).

Bakır vücut işlevleri açısından önemli olmakla beraber özellikle saç, deri esnek kısımları, kemik ve bazı iç organların temel bileşenidir. Erişkin insanlarda ortalama 50-120 mg bulunan bakır, aminoasitler, yağ asitleri ve vitaminlerin normal koşullarda metabolizmadaki tepkimelerin vazgeçilmez ögesidir. Metalloenzimlerin yapısında bulunan bakır, insan metabolizmasında biyokatalizör olarak pek çok işleve sahiptir. Sitokrom c oksidaz, dopamin β -hidroksilaz, ürat oksidaz, süperoksitdismütaz, tirozinaz, amin oksidaz ve askorbik asit oksidaz bilinen bakır metalloenzimlerinin başlıcalarıdır. Demirin vücutta düzenli bir şekilde kullanılması için de gereklidir. Bakır olmazsa demir hemoglobine bağlanamaz. Bakır insan vücudunda tüm organ ve dokularda bulunmaktadır. Konsantrasyonları birkaç ppm'den 100 ppm'e kadar değişen miktarlarda bulunabilir. Karaciğerde yüksek derişimlerde ve beyin, kalp, mide, bağırsağın çeşitli kısımlarında yüksek miktarda bulunur. Toksik bir madde olmasının yanı sıra esansiyel bir besin maddesi olan bakır ince bağırsaklardan emilir, emilen bakır serum albüminine ve aminoasitlere gevşek bir şekilde bağlanarak tüm vücuda dağılır. Bakır-albümin bakır-histidin kompleksleri halinde karaciğere gelen bakır, parankim hücrelerinde seruloplazmin sentezinde kullanılır. Memeli plazmasındaki bakırın yaklaşık %90'ı bakır metalloproteini ve seruloplazmin formundadır (40,41).

Bakırın insan sağlığı üzerindeki etkilerinden dolayı tespiti oldukça önemlidir. Bu nedenle bakırın kantitatif tayini için yüksek duyarlıklı analitik tekniklere ihtiyaç vardır. Bunlar; Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi (AAS), İndüktif Eşleşmiş Plazma Atomik Emisyon Salınımı (ICP-AES), İndüktif Eşleşmiş Plazma Kütle Spektrofotometresi (ICP-MS) ve voltametrik metotlar kullanılmakta ise de en çok AAS ile yapılmış makaleler yayınlanmıştır (42).

2.2.3 Çinko (Zn)

Çinko, insan vücudunda normal hücre metabolizması için esansiyel bir elementtir. Vücuttaki önemli biyokimasal proseslerde rol oynar. Santral sinir sistemindeki önemli modülatörlerden biridir (43). Çinko yetmezliği nadir görülen bir

durumdur. Fizyolojik miktarlardaki çinko kadmiyum, civa ve kurşun gibi diğer ağır metal iyonlarının zehirleyici etkilerini azaltmaktadır (37).

Çinko, immun sistem için esansiyel iz elementtir. Fakat aynı zamanda diğer organ sistemleri için de çok önemlidir. Memelilerde çinko eksikliği deri ve immun sistemde hayli etkilidir. Çinko eksikliği sendromu jeofaji-anemi, hipogonadizm-hepatosplenomegali, deri farklılaşmaları, büyüme ve mental gerilik olarak kendini gösterir. Diğer organ sistemleri için de çok önemlidir. Son yıllarda çinkonun çeşitli hücre sistemlerinde etkisi araştırılmıştır. Ekzojen olarak ilave edilen çinko in vivo ve in vitro kültür sisteminde çeşitli etkilere yol açmıştır (44) .

Uygun konsantrasyonların üstündeki değerlerde, çinkoya maruz kalma sonucu tat ve koku alma duyularında azalma, iştahsızlık, ciltte yaralara neden olabilmektedir. Yüksek konsantrasyonlarla karşılaşıldığında pankreasa zarar vermektedir, damar sertliğine ve solunum rahatsızlıklarına neden olmaktadır.

2.2.4 Alüminyum (Al)

Alüminyum; inşaat, ulaştırma, elektrik ve elektronik, makine ve ekipman sektörlerinde; metal sanayiinde, kimya ve gıda sanayiinde; dayanıklı tüketim aletlerinde; muhtelif ev eşyaları ve mutfak eşyalarında; mobilya, dekorasyon ürünleri, takım ve el aletleri, levha yapımında kullanılmaktadır (45).

Alüminyumun vücuda girişi oral, parenteral (solunum, deri v.b.) yollarla olur. Bu durumda; mutfak kaplarından, içme suyundan, deodorantlardan, gıda katkı maddelerinden, aşı adjuvanlarından; oral antiasitler, bazı analjezikler, antidiyareikler, hemoroid preparatları ve bazı antiülser ilaçlar, efervesan tabletler gibi ilaçlardan; parenteral ve diyaliz solüsyonlarının hazırlanması için kullanılan su, hammadde ve ambalaj materyallerinden; alüminyum işleyen tesislerden alüminyum tozu solunarak alınabilir (46,47). Alüminyum, temas ettiği besinlere de geçebilir. Bu özellik besinin nötr, alkali veya asit oluşuna göre değişir. Alüminyumu yüksek miktarda içeren besinler; işlenmiş peynirler, tahıl ürünleri ve tahıllardan yapılan tatlılardır. Bitkisel besinlerden çay da, yüksek asitli topraklarda yetişmekte ve alüminyum içermektedir (48).

Günümüzde insan sağlığı ile ilişkisi gittikçe önem kazanan alüminyum genellikle zararsız bir bileşen olarak bilinmektedir; fakat yine de yüksek

derişimlerine ya da düşük dozlarına uzun süreli maruz kalındığında sağlık sorunlarına neden olabilmektedir. Bu yüzden vücuda fazla alüminyum alınması sakıncalıdır. Yaşamanın her safhasında ve birçok alanda karşılaşılabileceğimiz alüminyumun insan vücuduna etkisi; gastrointestinal, hematolojik, iskelet sistemine ve sinir sistemine etkiler şeklinde sıralanabilir (46-48).

2.2.5 Nikel (Ni)

Dünya Sağlık Örgütüne göre çeşitli hayvan ve bitki türlerinin yaşam süreçlerinde önemli bir eser element olan nikelin eksikliği ile oluşacak belirtileri hakkında kesin bilgi bulunmamaktadır. Absorbe olan nikelin atılması en fazla idrarla olur. Bunun yanı sıra salya ve ter ile de atılım meydana gelmektedir. Emilmeyen nikel, gastrointestinal sistemden gaita ile atılır. Nikelin biyolojik yarılanma ömrü 17-53 saattir (49). Havadaki nikel bileşiklerinin solunması sonucunda, solunum savunma sistemi ile ilgili olarak trakea tahrişi, immünolojik değişim, alveoler makrofaj hücre sayısında artış, silia aktivitesi ve immünite baskısında azalma gibi anormal fonksiyonlar meydana gelir (50). Deri absorpsiyonu sonucunda allerjik deri hastalıkları ortaya çıkar. Havada bulunan nikkelle uzun süreli karşılaşmanın insan sağlığına etkileri hakkında güvenilir kanıtlar saptanamamışsa da; nikel işinde çalışanlarda astım, burun ve gırtlak kanserlerine neden olduğu kanıtlanmıştır (51).

Nikel demir üretiminde, diğer metallerin alaşımlarında, metallerin elektrolizle kaplanmasında katalizör olarak, paranın basılması sırasında, bazı bataryalarda, elektronik aksam pillerinde, propilen ve renkli camların boyanmasında kullanılır (52).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, prospektif vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışmamıza Nisan 2017-Haziran 2017 tarihleri arasında Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji Kliniğine başvuran ve histopatolojik olarak endometrial polip tanısı alan 40 hasta ve endometrial patolojisi olmayan 40 hasta olmak üzere, toplam 80 hasta dahil edildi.

Standart bir form hazırlanarak her hasta ve kontrol grubunun bilgi ve bulguları kaydedildi. Hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı ve içeriği anlatılarak sözlü ve yazılı onamları alındı.

Hasta grubu çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 20-65 yaş arasında olması
- En az 1 gebeliği olması
- Histeroskopi veya salin infüzyon sonografisi ile uterin kavitede endometrial polip olduğunun belirlenmesi
- Cerrahi sonrasında endometrial polip tanısının konulması

Kontrol grubu çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 20-65 yaş arası
- En az 1 gebeliği olması
- Görüntüleme yöntemleri ile endometrial polip bulgusunun olmaması
- Endometrial örnekleme sonuçlarında endometrial polip bulgusunun olmaması

Çalışmaya alınan hastaların tümünde hastaların yaşı, parite sayısı, beden kitle indeksleri, eğitim düzeyleri, sigara kullanımları, içme suyu, kullanılan ilaç ve vitaminler, kronik hastalıkları sorgulandı. Tüm hastalara transajinal sonografi uygulandı. Polip şüphesi olan hastalara salin infüzyon sonografi veya ofis histeroskopi uygulandı.

Hasta grubunu oluşturmak için 01 Nisan ve 04 Mayıs tarihleri arasında endometrial polip tanısı ile opere olmak üzere jinekoloji servisine yatan hastalardan örnek toplandı. Toplamda 40'ı hasta ve 40'ı kontrol grubu olmak üzere 80 hastaya ulaşıldığında örnek toplamaya son verildi.

Hasta ve kontrol grubundan ağır metal çalışılması için alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. 0-4°C de saklanarak özel bir laboratuarda çalışılmak üzere 24 saat içerisinde teslim edildi. Örnekler, Agilent 7700 model cihaz ile Inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) yöntemi ile çalışıldı.

Elde edilen değer ortalamaları, hasta ve kontrol gruplarında hesaplanarak karşılaştırıldı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Araştırmanın yürütüldüğü Kontrol ve Çalışma gruplarındaki hastaların sürekli değişkenlerinin (Yaş, BKİ, doğum sayısı, Bakır, Çinko, Alüminyum, Kurşun ve Nikel değerleri gibi) normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. İncelenen değişkenlerden yaş ve BKİ'nin normal dağılıma uyduğu, diğerlerinin ise normal dağılmadığı (çarpık olduğu) görüldü.

Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama±standart sapma ile gösterilirken, normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca (ÇAG: Çeyreklikler Arası Genişlik – IQR: InterQuartile Range) gösterimi kullanıldı. Yaş ve BKİ'nin Çalışma ve Kontrol grupları arasındaki farklılığı Student's t testi ile normal dağılmayan değişkenler arasındaki farklılıklar ise Mann-Whitney testi ile araştırıldı. Serum Bakır düzeyini RİA kullanımına göre karşılaştırmak için Mann-Whitney testi kullanıldı.

Kategorik değişkenlerin (eğitim düzeyi, sigara kullanımı, içme suyu kaynakları, ilaç ve vitamin kullanımı, kronik hastalık varlığı, RİA kullanımı, ağır metal seviyesi gibi) gösteriminde sayı ve yüzde (n, %) kullanıldı. Araştırma gruplarına göre kategorik değişkenlerdeki farklılıklar çapraz tablo oluşturularak ki-kare testi ile araştırıldı.

İstatistiksel analiz ve hesaplamalar için MS-Excel 2010 ve IBM SPSS Statistics22.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programları kullanıldı. İstatistiksel kararlarda $p < 0.05$ anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK BULGULAR

Araştırma kontrol grubunda 40 (%50.0) ve çalışma grubunda 40 (%50.0) olmak üzere toplam 80 hasta ile yürütülmüştür. Hastaların yaşları 25 ile 64 arasında değişirken yaş ortalaması 45.2 ± 8.1 yıldır. Kontrol grubunun yaş ortalaması 44.9 ± 7.8 yıl iken çalışma grubunun yaş ortalaması 45.4 ± 8.5 yıldır. Çalışma ve kontrol grubu yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzerdir ($t=0.247$; $p=0.806$).

Hastaların beden kitle indeksleri (BMI) 18.90 kg/m^2 ile 40.30 kg/m^2 arasında değişirken BMI ortalaması $29.60 \pm 4.59 \text{ kg/m}^2$ 'dir. Kontrol grubunun BMI ortalaması $29.47 \pm 4.20 \text{ kg/m}^2$ iken çalışma grubunun BMI ortalaması $29.73 \pm 4.99 \text{ kg/m}^2$ olarak hesaplanmıştır. Kontrol ve Çalışma grupları BMI ortalamaları istatistiksel olarak farksızdır ($t=0.255$; $p=0.799$).

Araştırmanın yürütüldüğü kontrol ve çalışma grubu yaş ve BMI açısından benzer hastalardan oluştuğu istatistiksel olarak ispatlanmıştır. Bu sayede Kontrol ve Çalışma grupları arasında daha sonra ortaya çıkması muhtemel farklılıkların yaş, BMI gibi kişisel özelliklerden kaynaklanmadığı ortaya konulmuştur.

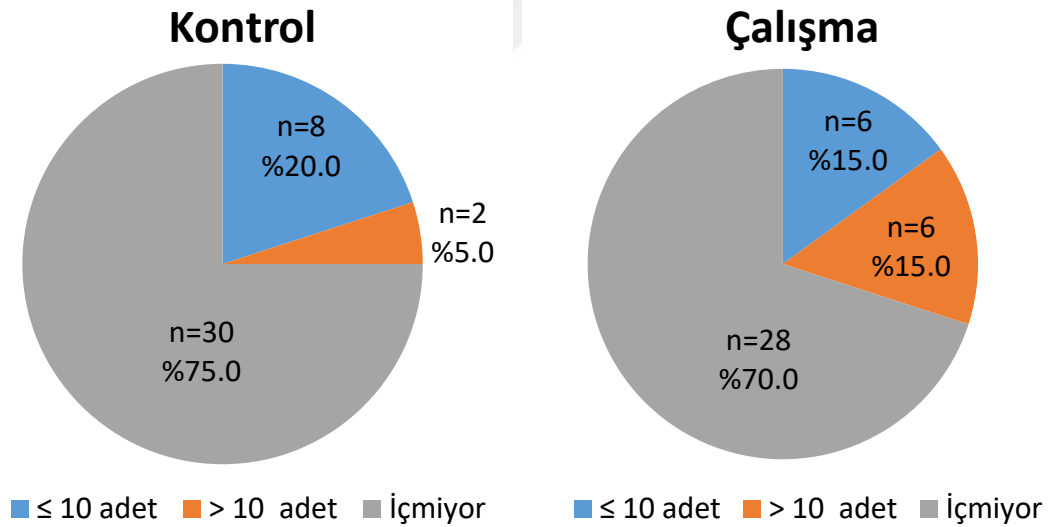
Katılımcıların eğitim düzeyleri incelendiğinde; herhangi bir eğitimi olmayan hasta sayımız 4 (%5,0) iken üniversite düzeyinde eğitim almış hasta sayımız da 4 (%5,0) olarak belirlenmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarında eğitim düzeyi dağılımı Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Kontrol ve çalışma gruplarındaki eğitim düzeyleri istatistiksel olarak farksızdır ($\chi^2=2.382$; $p=0.666$). Başka bir ifade ile hem kontrol grubunda hem de çalışma grubunda yer alan hastalarımız hemen hemen aynı düzeyde eğitime sahiptir.

Tablo 4.1. Hastaların eğitim düzeyleri

| Eğitim Düzeyi | Kontrol | | Çalışma | |
|---------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | N | % | N | % |
| Eğitimi yok | 2 | 5.0 | 2 | 5.0 |
| İlkokul | 20 | 50.0 | 26 | 57.5 |
| Ortaokul | 9 | 22.5 | 4 | 10.0 |
| Lise | 7 | 17.5 | 9 | 22.5 |
| Üniversite | 2 | 5.0 | 2 | 5.0 |
| TOPLAM | 40 | 100.0 | 40 | 100.0 |

Hastalarımızın 58'i (%72,5) sigara kullanmazken, ortalama olarak günde 10 adet veya daha az sigara içen hasta sayımız 14 (%17,5) ve günde 10 adetten fazla sigara içen hasta sayımız ise 8 (%10,0) olarak belirlenmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarında sigara içme oranları istatistiksel olarak benzerdir ($\chi^2=2.355$; $p=0.308$). Kontrol ve çalışma gruplarında sigara kullanım oranları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Kontrol ve Çalışma gruplarında sigara kullanım oranları

Hastaların kullandıkları içme suyu kaynakları incelendiğinde; 32 (%40.0) hastamızın ambalajlı (damacana, şişe vb) içme suyu, 48 (%60.0) hastamızın ise içme suyu olarak musluk suyu kullandığı belirlendi. Kontrol grubundaki hastalarımızda ambalajlı içme suyu kullanım oranı %42.5 (n=17) iken çalışma grubunda bu oran

%37.5 (n=15) olarak hesaplanmıştır. Hasta grupları arasında içme suyu kaynakları istatistiksel olarak da farksızdır ($\chi^2=0.208$; $p=0.648$).

Çalışma grubunda 17 (%42.5) hastamızda ek olarak kronik hastalık varlığı bildirilmişken, kontrol grubunda ek hastalık görülme oranı %40.0 (n=16) olarak belirlenmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarında ek hastalık görülme oranları istatistiksel olarak da benzerdir ($\chi^2=0.052$; $p=0.820$).

RİA kullanım oranları incelendiğinde; Kontrol grubunda RİA kullanan hasta sayımız 21 (%52.5) iken çalışma grubundaki hastalarımızdan 20'sinde (%50.0) RİA kullanımı bildirilmiştir. Kontrol ve çalışma gruplarında RİA kullanım oranları farksızdır ($\chi^2=0.050$; $p=0.823$).

Kontrol grubundaki hastalarımız en az 1, en çok 7 kez doğurmuştur. Çalışma grubunda ise en az 1, en çok 6 kez doğuran hastalarımız vardır. Kontrol grubunda doğum ortancası 2.0 (ÇAG=1.0) doğum iken çalışma grubunda doğum ortancası 2.0 (ÇAG=1.0) doğum olarak belirlendi. Kontrol ve çalışma grubunda doğum ortancaları farksızdır ($Z=0.102$; $p=0.919$). Araştırma gruplarına göre doğum sayıları oranları Tablo 4.2'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Kontrol ve Deney Grubunda Doğum Sayısı Oranları

| Doğum Sayısı | Kontrol | | Çalışma | |
|-----------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|
| | n | % | n | % |
| 1 Doğum | 5 | 12.5 | 5 | 12.5 |
| 2 Doğum | 18 | 45.0 | 19 | 47.5 |
| 3 Doğum | 10 | 25.0 | 7 | 17.5 |
| 4 Doğum | 3 | 7.5 | 7 | 17.5 |
| 5 ve Daha Fazla Doğum | 4 | 10.0 | 2 | 5.0 |
| TOPLAM | 40 | 100.0 | 40 | 100.0 |

Kontrol grubunda endometrium kalınlığı 3.0 – 21.0 mm ve kalınlık ortancası ise 4.5 (ÇAG=3.0) mm dir. Çalışma grubunda endometrium kalınlığı ise 4.0-20.0 mm aralığında iken ortancası 12.0 (ÇAG=4.0) mm olarak ölçülmüştür. Çalışma grubunda endometrium kalınlık ortancası kontrol grubundan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir ($Z=5.176$; $p<0.001$).

Overde kist oluşumu incelenirken ≥ 20 mm çapındaki kistler değerlendirmeye alınmıştır. Kontrol grubundaki hastanın 5'inde (%12.5) over kisti görülmüştür. Kontrol grubundaki over kistlerinin boyutu 23.0-40.0 mm aralığındadır. Çalışma grubunda ise 4 (%10.0) over kisti belirlenmiş olup, çapları 24.0-28.0 mm arasında değişmektedir. Yeteri kadar örnek olmadığı için istatistiksel olarak karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Çalışma ve Kontrol gruplarında kist görülme oranının ve kist çaplarının benzer oldukları kararına varıldı.

Tablo 4.3. USG'de Kontrol ve Çalışma gruplarında Polip görünümü

| | Kontrol | Çalışma | Toplam |
|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Polip Görünümü | n (%) | n (%) | n (%) |
| Pozitif | 1 (2.5) | 24 (60.0) | 25 (31.3) |
| Negatif | 39 (97.5) | 16 (40.0) | 55 (88.7) |
| Toplam | 40 (100.0) | 40 (100.0) | 80 (100.0) |

USG'de polip görünümü olan kontrol grubundaki 1 hastaya tıbbi gereklilik nedeni ile total abdominal histerektomi (TAH) yapıldığından ileri tetkikler uygulanamamıştır. Ancak TAH'tan alınan spesmenin patolojik incelemesinde polip bulgusuna rastlanmamıştır. Kontrol grubunda 18 (%45), çalışma grubundaki tüm (%100.0) hastalara polip incelemesi için Ofis histeroskopi veya SİS yapılmıştır. Hastaların polip inceleme yöntemlerine dağılımları Tablo 4.3'de gösterilmiştir. Tablo 4.4'deki değerlere göre çalışma grubunda SİS uygulanma oranı daha yüksek gözükse de, çalışma ve kontrol gruplarında Ofis histeroskopi veya SİS uygulama oranları istatistiksel olarak benzerdir ($\chi^2=30.778$; $p<0.001$).

Tablo 4.4. USG'de Kontrol ve Çalışma gruplarında Polip görünümü

| | Kontrol | Çalışma | Toplam |
|------------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| Polip inceleme yöntemi | n (%)* | n (%)* | n (%)* |
| OFİS | 9 (22.5) | 14 (35.0) | 23 (39.7) |
| SİS | 9 (22.5) | 26 (65.0) | 35 (60.3) |
| Toplam | 18 (50.0) | 40 (100.0) | 58 (100.0) |

* Yüzdeler, gruptaki tüm hastalar üzerinden hesaplanmıştır.

Polip görüntüleme yöntemi olarak kullanılan ofis histeroskopi ve SİS sonucunda kontrol grubundaki hiçbir hastada polip tespit edilmemiştir. Çalışma grubundaki hastaların 35'inde (%87.5) tek polip gözlenirken, 5 (%12.5)'inde ise 2 polip bulunmuştur. Ofis histeroskopi yöntemi ile polip incelenen çalışma grubundaki 14 hastanın 11'inde (%78.6) tek polip, 3'ünde (%21.4) ise iki polip görülmüştür. SİS yöntemi ile polip incelenen çalışma grubundaki 26 hastada ise polip görülen hasta sayıları sırasıyla 24 (%92.3) ve 2 (%7.7) olarak belirlenmiştir. Ofis histeroskopi ve SİS yöntemlerinde polip görülme oranları benzerdir ($p=0.322$).

Kullanılan ofis histeroskopi veya SİS yöntemleri ile çalışma grubundaki hastaların tamamında polip olduğu tespit edilmiştir. Çalışma grubundaki hastalarda görülen poliplerin çapları 5.0 ile 40.0 mm arasında değişirken polip çapı ortancası 10.0 (ÇAG=5.0) mm olarak hesaplanmıştır. Polip çapı 40 mm olan sadece bir hasta vardır. 40 mm'den sonra gelen en büyük polip çapı 25 mm olarak belirlenmiştir.

Patolojiye gönderilen numunelerin incelenmesi sonucunda çalışma grubunda 37 (%82.5) polip ve 3 (%7.5) polip fragmanı varlığı tespit edilmiştir. Kontrol grubundan alınan numunelerde polip bulgusuna rastlanmamıştır. Kontrol grubunda patolojide en çok görülen bulgu proliferatif endometrium ($n=27$, %64.3)'dur.

Çalışmanın ana amacı olan ağır metaller incelendiğinde, araştırma kapsamındaki Bakır, Çinko, Alüminyum, Kurşun ve Nikel metallerinin hiçbirinin normal dağılıma uymadığı görüldü. Ağır metallerin araştırma gruplarındaki değerleri ve gruplar arasında ki karşılaştırma sonuçları Tablo 4.1.5'de verilmiştir.

Serum Bakır düzeyi ortancası kontrol grubundaki hastalarda 119.00 (ÇAG=38.75) $\mu\text{g/dL}$ iken çalışma grubundaki hastalarda 114.00 (ÇAG=29.00) $\mu\text{g/dL}$ olarak ölçülmüştür. Serum bakır ortancası kontrol ve çalışma gruplarında istatistiksel olarak farksızdır ($Z=0.120$; $p=0.904$) (Tablo 4.1.5) (Şekil 4.2.a).

Serum bakır düzeyinin RİA kullanım durumuna göre değişimi incelendiğinde; serum bakır ortancası RİA kullanan hastalarda 118.0 (ÇAG=40.0) $\mu\text{g/dL}$ ve RİA kullanmayan hastalarda 114.0 (ÇAG=27.0) $\mu\text{g/dL}$ olarak belirlendi. RİA kullanan ve kullanmayan hastalarda serum bakır düzeyi ortancasının farksız olduğu görüldü ($Z=1.333$; $p=0.182$). Serum bakır düzeyinin RİA kullanım durumuna göre değişimi incelendiğinde; serum bakır ortancası RİA kullanan hastalarda 118.0 (ÇAG=40.0) $\mu\text{g/dL}$ ve RİA kullanmayan hastalarda 114.0 (ÇAG=27.0) $\mu\text{g/dL}$ olarak

belirlendi. RİA kullanan ve kullanmayan hastalarda serum bakır düzeyi ortancasının farksız olduğu görüldü ($Z=1.333$; $p=0.182$). Gruplar ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubundaki hastalarda RİA kullanıp kullanmamak serum bakır düzeyi üzerinde anlamlı bir etki oluşturmazken ($Z=0.203$; $p=0.851$), çalışma grubunda RİA kullanan hastaların serum bakır düzeyi ortancası 121.0 (ÇAG=44.3) $\mu\text{g/dL}$ ile RİA kullanmayan hastaların serum bakır düzeyi ortancası olan 111.0 (ÇAG=24.5) $\mu\text{g/dL}$ seviyesinden sınırdan anlamlı miktarda daha yüksekti ($Z=1.948$; $p=0.051$).

Serumda ölçülen Çinko seviyesi ortancası kontrol grubunda 0.84 (ÇAG=0.18) $\mu\text{g/dL}$ ve çalışma grubunda ise 0.75 (ÇAG=0.09) $\mu\text{g/dL}$ ölçülmüştür. Serum çinko seviyesi ortancası kontrol grubunda çalışma grubundan anlamlı miktarda daha yüksektir ($Z=4.756$; $p<0.001$). Kontrol grubunun çinko düzeyi çalışma grubundan yaklaşık 0.09 $\mu\text{g/dL}$ (yaklaşık %12) daha yüksektir (Tablo 4.5) (Şekil 4.2.b).

Alüminyum için de serumdan ölçümler alınmıştır. Alüminyum ortancası kontrol grubunda 9.47 (ÇAG=2.91) $\mu\text{g/dL}$ iken çalışma grubunda 8.30 (ÇAG=5.15) $\mu\text{g/dL}$ şeklinde ölçülmüştür. Serum alüminyum ortancası kontrol grubunda çalışma grubundan istatistiksel olarak da önemli miktarda fazladır ($Z=2.363$; $p=0.018$). Kontrol grubunda alüminyum miktarı 1.17 $\mu\text{g/dL}$ daha yüksektir (Tablo 4.5) (Şekil 4.2.c).

Tablo 4.5. Araştırma gruplarında seçilmiş ağır metal değerleri

| Ağır Metal | Referans Aralığı | Kontrol | | | | Çalışma | | | | Test Sonucu | |
|------------------|------------------|---------|--------|----------------|-------|---------|----------------|-------|----------------|-------------|--|
| | | En az | En çok | Ortanca (ÇAG) | En az | En çok | Ortanca (ÇAG) | Z | p | | |
| Bakır (µg/dL) | 70-140 µg/dL | 73.00 | 152.00 | 119.00 (38.75) | 76.40 | 202.00 | 114.00 (29.00) | 0.120 | 0.904 | | |
| Çinko (µg/mL) | 0.5-1.2µg/mL | 0.70 | 1.14 | 0.84 (0.18) | 0.66 | 0.93 | 0.75 (0.09) | 4.756 | < 0.001 | | |
| Alüminyum (µg/L) | 0.0-6.0µg/L | 2.40 | 22.30 | 9.47 (2.91) | 1.90 | 15.90 | 8.30 (5.15) | 2.363 | 0.018 | | |
| Kurşun (µg/dL) | <20 µg/dL | 0.80 | 3.40 | 1.95 (1.30) | 0.80 | 18.20 | 1.40 (1.45) | 1.484 | 0.138 | | |
| Nikel (µg/mL) | 0 | 0.31 | 4.45 | 1.86 (2.67) | 0.39 | 3.91 | 1.22 (1.17) | 3.320 | 0.001 | | |

Serum kurşun düzeyi ortancası kontrol grubu hastalarında 1.95 (ÇAG=1.30) µg/dL iken çalışma grubu hastalarında 1.40 (ÇAG=1.45) µg/dL şeklinde ölçülmüştür. Serum kurşun ortancası araştırma gruplarında istatistiksel olarak önemli bir farklılık oluşturmamaktadır ($Z=1.484$; $p=0.138$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.2.d).

Serumda ölçülen nikel değeri ortancası kontrol grubu için 1.86 (ÇAG=2.67) µg/mL ve çalışma grubu için 1.40 (ÇAG=1.45) µg/mL olarak bulunmuştur. Serum nikel ortancası kontrol grubunda çalışma grubundan istatistiksel olarak da önemli miktarda daha yüksektir ($Z=3.320$; $p=0.001$). Kontrol grubunun nikel düzeyi çalışma grubundan yaklaşık 0.64 µg/mL (yaklaşık %50) daha fazlaydı (Tablo 4.5) (Şekil 4.2.e).

Hastalardan elde edilen serumda gerçekleştirilen ağır metal ölçümleri referans değerleri dikkate alınarak ağır metal seviyesi;

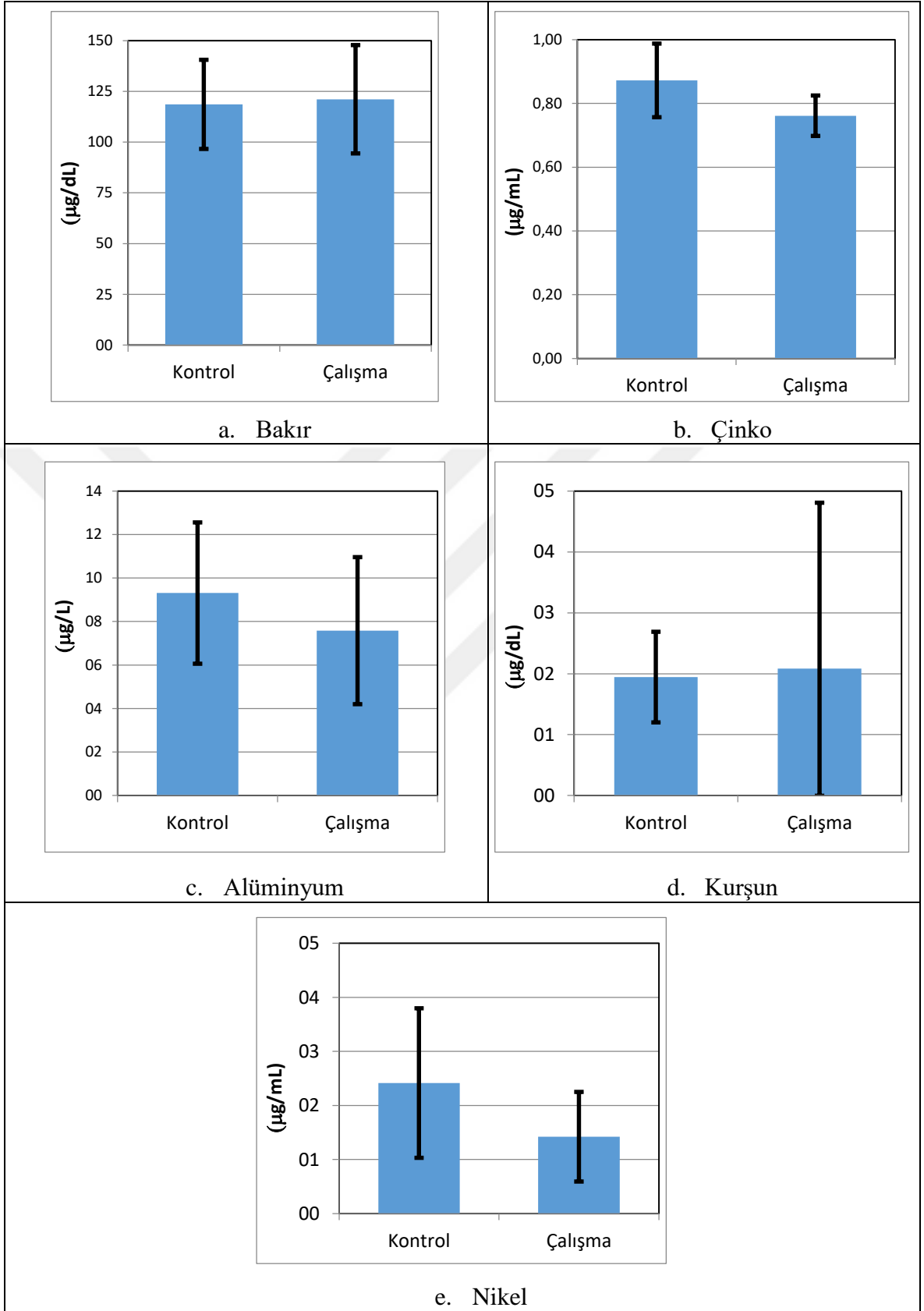
Ölçülen değer < referans aralığı ise “Düşük”,

Ölçülen değer referans aralığında ise “Normal” ve

Ölçülen değer > referans aralığı ise “Yüksek”

olarak kodlandı. Kontrol ve çalışma gruplarında seçilen ağır metal seviyeleri Tablo 4.1.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6’daki bilgilere göre Kontrol ve Çalışma gruplarında Bakır, Çinko, Alüminyum ve Kurşun seviyeleri benzer orandadır ($p>0.05$). Serumda ölçülen Nikel seviyesi, Kontrol grubunda Çalışma grubunda göre anlamlı oranda daha yüksektir ($\chi^2=12.624$; $p<0.001$) (Tablo 4.6).



* Görsellik açısından ortalama \pm standart sapma değerleri kullanılmıştır.

Şekil 4.2. Gruplara göre ağır metal ortalamaları (standart sapmalar ile birlikte)*

Tablo 4.6. Kontrol ve Deney Grubunda Ağır Metal Seviyesi Oranları

| Ağır Metal Seviyesi | Kontrol | | Çalışma | | Toplam | | Test İstatistiği | |
|---------------------|-----------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|------------------|--------|
| | n | % | n | % | n | % | χ^2 | p |
| Bakır | | | | | | | | |
| Düşük | - | - | - | - | - | - | | |
| Normal | 39 | 97.5 | 35 | 87.5 | 74 | 92.5 | 3.127 | 0.077 |
| Yüksek | 1 | 2.5 | 5 | 12.5 | 6 | 7.5 | | |
| Toplam | 40 | 100.0 | 40 | 100.0 | 80 | 100.0 | | |
| Çinko | | | | | | | | |
| Düşük | 0 | 0.0 | 2 | 5.0 | 2 | 2.5 | | |
| Normal | 40 | 100.0 | 38 | 95.0 | 78 | 97.5 | 2.824 | 0.093 |
| Yüksek | - | - | - | - | - | - | | |
| Toplam | 40 | 100.0 | 40 | 100.0 | 80 | 100.0 | | |
| Alüminyum | | | | | | | | |
| Düşük | - | - | - | - | - | - | | |
| Normal | 39 | 97.5 | 40 | 100.0 | 79 | 98.8 | 1.399 | 0.237 |
| Yüksek | 1 | 2.5 | 0 | 0.0 | 1 | 1.2 | | |
| Toplam | 40 | 100.0 | 40 | 100.0 | 80 | 100.0 | | |
| Kurşun | | | | | | | | |
| Düşük | - | - | - | - | - | - | | |
| Normal | 40 | 100.0 | 39 | 97.5 | 79 | 98.8 | 1.399 | 0.237 |
| Yüksek | 0 | 0.0 | 1 | 2.5 | 1 | 1.2 | | |
| Toplam | 40 | 100.0 | 40 | 100.0 | 80 | 100.0 | | |
| Nikel | | | | | | | | |
| Düşük | - | - | - | - | - | - | | |
| Normal | 25 | 62.5 | 38 | 95.0 | 63 | 78.8 | 12.624 | <0.001 |
| Yüksek | 15 | 37.5 | 2 | 5.0 | 17 | 21.2 | | |
| Toplam | 40 | 100.0 | 40 | 100.0 | 80 | 100.0 | | |

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Endometriyal polipler, postmenopozal kanama ve menometrorajinin en sık nedenleri olup, asemptomatik de kalabilirler. Genel popülasyonda endometriyal polip sıklığı % 24'tür (52). Birçok risk faktörü endojen ve eksojen östrojen aktivitesini artırarak endometrial polip oluşumuna yol açmaktadır.

Obezite, postmenopozal hormon terapisi, yüksek doz östrojen alan veya düşük antiöstrojenik aktiviteli progesteron kullanan hastalar, polikistik over sendromu gibi östrojenik aktivitenin yüksek olduğu hastalarda endometrial polip sıklığının arttığı çalışmalarda gösterilmiştir (6,53).

Yürüttüğümüz çalışmada, kontrol ve çalışma grubu yaş ve BMI açısından benzer hastalardan oluştuğu istatistiksel olarak ispatlanmıştır. Bu sayede Kontrol ve Çalışma grupları arasında daha sonra ortaya çıkması muhtemel farklılıkların yaş, BMI gibi kişisel özelliklerden kaynaklanmadığı ortaya konulmuştur.

TVUSG, postmenopozal kanaması olan ve menstrüel düzensizlikleri olan kadınlarda, vakaların büyük çoğunda uterin patolojiyi tanımayı sağlamaktadır. Bundan dolayı ilk basamak araştırma için kullanılmaktadır (54). SİS kullanılması TVUSG'nin tanıdaki doğruluğunu arttırmaktadır. Bu yöntem kolay, ucuz ve noninvaziv bir metottur (55,56).

Endometrial poliplerin tanısında transvajinalsonografi, salin infüzyon sonografisi ve histerosalpingografi kullanılabilirken altın tanı yöntemi histeroskopidir (2). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da Kontrol grubunda endometrium kalınlık ortancası ise 4.5 (ÇAG=3.0) mm dir. Çalışma grubunda endometrium kalınlık 12.0 (ÇAG=4.0) mm olarak ölçülmüştür. Çalışma grubunda endometrium kalınlık ortancası kontrol grubundan istatistiksel olarak da anlamlı miktarda daha yüksektir ($p<0.001$).Sonuç olarak endometrial polip şüphesi için transvajinal sonografi birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceği söylenebilir. Kupfer ve arkadaşları da transvajinal ultrasonografinin histeroskopik ve histolojik tanıyla korelasyon gösteren endometriyal polipler için uygun bir tanı aracı olduğunu belirtmişlerdir (57).

Ayrıca çalışmamızda USG ile hastalarda yapılan incelemede; kontrol grubunda 1 (%2.5), çalışma grubunda ise 24 (%60.0) polip görünümü olduğu

belirlendi Kontrol grubunda polip görünümü olmaması gerekirken USG’de polip görünümü alınmasının USG’nin sensitivite ve spesivitesi ile ilgili olduğu düşünülebilir.

Salim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir derlemede polip tanısı koymada her üç modalitede benzer sonuçlar izlenmesine rağmen, sensitivite transvajinal ultrasonografide %91, salin infüzyon sonografisinde %95, histeroskopide %90 olarak bulunmuş olup, spesifite transvajinal sonografide %90, salin infüzyon sonografisinde %92, histeroskopide %93 bulunmuştur (22).

Ağır metaller aslında yer kabuğunda doğal olarak bulunan bileşiklerdir. Ancak bunları insan sağlığı için tehlikeli kılan, gıdalar veya solunum yoluyla vücuda kolaylıkla alınabilme ve vücutta birikebilme özellikleridir. Kısa sürede yüksek seviyelerde maruziyet akut toksik tablolara neden olabilirken; uzun süreli düşük seviyelerde maruziyet ise birikebilme özellikleri nedeniyle çeşitli organlarda fonksiyon bozukluklarıyla sonuçlanabilir (12-15). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Cd, Pb, Ni ve Cr'nin (iki değerli formda) gibi ağır metallerin östrojen reseptörlerine bağlanma ve östrojen agonist tepkileri oluşturabilme yeteneğine sahip yeni ortaya çıkan bir metalloöstrojenler grubu olabileceği gösterilmiştir (15).

Silva ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada endometriozis olgularında kadmiyum başta olmak üzere kurşun, krom ve nikel değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bunların östrojenik aktiviteye sahip olabileceği düşünülmüştür (62). Bizim çalışmamızda ise serum kurşun ortancası araştırma gruplarında istatistiksel olarak önemli bir farklılık oluşturmamaktadır ($p=0.138$).

Havaya atılan ağır metaller, sonuçta karaya ve buradan da bitkiler ve besin zinciri yoluyla da hayvanlara ve insanlara ulaşır. Aynı zamanda insan ve hayvanlar tarafından havadan aerosol olarak veya toz halinde solunurlar (58). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun içme suyu sorgulandığında her iki grubun, içme suyu kaynaklarının benzer olduğu, gruplar arasındaki ağır metal konsantrasyonları arasındaki farkın içme suyundan kaynaklanmayabileceği gösterilmiştir.

Ria kullanan kadınlarda kandaki bakır düzeyini araştıran İmanı ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, üç aylık ria kullanımını sonrasında serum bakır düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (61). Bizim

yürüttüğümüz çalışmada da hasta ve kontrol grubundaki ria kullanım oranları benzer olmakla birlikte ($\chi^2=0.050$; $p=0.823$) ; serum bakır ortancasının ria kullanan hastalarda ve ria kullanmayan hastalarda farksız olduğu görüldü. Ancak gruplar ayrı ayrı incelendiğinde, kontrol grubundaki hastalarda ria kullanıp kullanmamak serum aebakır düzeyi üzerinde anlamlı bir etki oluşturmazken ($Z=0.203$; $p=0.851$), çalışma grubunda RİA kullanan hastaların serum bakır düzeyi ortancası ile RİA kullanmayan hastaların serum bakır düzeyi ortancası seviyesinden sınırda anlamlı miktarda daha yüksekti ($Z=1.948$; $p=0.051$).

Rzyski ve arkadaşlarının sigara kullanımının endometrial dokuda ağır metal birikimi ile ilgili yaptığı bir araştırmada, sigaranın neden olduğu ağır metal maruziyetinin endometrial polipli olgularda histolojik olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur (59). Bizim çalışmamızda kontrol ve çalışma gruplarında sigara içme oranları istatistiksel olarak benzer bulundu.

Yine Rzyski ve arkadaşlarının 2014 yılında sigara kullanımının endometrial dokuda ağır metal birikimi ile ilgili yaptığı çalışmada endometrial poliplerde ortalama metal konsantrasyonu şu sırayla görülmüştür; $Cr>Pb>Zn>Ni>Cd$. İncelenen metaller arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyonlar Zn ve Ni arasında bulunmuştur (59). Çalışmada endometrial patolojisi bulunan olgularda endometrial dokuda Zn düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da Rzyski ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde serumda çalışılan örneklerde, kontrol grubunda serum çinko düzeyi ortancası kontrol grubunda çalışma grubundan anlamlı miktarda ($p<0.001$) daha yüksek ve serum Nikel seviyesi ortancası kontrol grubunda çalışma grubundan istatistiksel olarak da önemli miktarda daha yüksek ($Z=3.320$; $p=0.001$) bulundu. Serum Kurşun ortancası için ise araştırma gruplarında istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmedi.

Endometrial polip büyüme ve gelişiminde östrojenin, endometrium etkisine benzer şekilde etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (6). Birçok risk faktörü endojen ve eksojen östrojen aktivitesini veya miktarını artırarak endometrial polip oluşumuna yol açmaktadır. Östrojenin meme kanseri gelişimi üzerindeki etkisi ispatlanmıştır. İnvaziv duktal karsinomasında östrojen reseptörü pozitif olan hastalarda Zn dağılımını inceleyen Farquharson ve arkadaşları tarafından yürütülen çalışmada, Zn düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek seviyede bulunduğu görülmüştür (60). Zn

nin östrojen ile ilişkisi olduğu varsayıldığında, polip gelişimde de etkili olabileceği düşünülebilir. Bizim yürüttüğümüz çalışmada serum çinko seviyesi Farquharson ve arkadaşlarının çalışmasındakinin aksine çalışma grubunda anlamlı miktarda daha düşük bulunmuştur.

Rzyski nin 2016'da yaptığı endometrial dokuda metal konsantrasyonları çalışmasında ise Endometrial poliplerin genel metal konsantrasyonları Cu> Mn> Al> Pb> Cr> Ni>Zn> Cd ve endoservikal poliplerde Cu> Mn> Al> Zn> Cr> Pb> Cd> Ni şeklinde bulundu. Tüm grup incelendiğinde Al'da 3,0 kat artış ve Pb'de 5.4 kat artış izlendi, Cu ve Zn'de önemli bir fark izlenmedi (59).

Bizim çalışmamızda ise Serum bakır ortancası kontrol ve çalışma gruplarında istatistiksel olarak farksız, alüminyum ortancası kontrol grubunda çalışma grubundan istatistiksel olarak da önemli miktarda fazla bulundu.

Sonuç olarak; jinekolojik hastalarda anormal uterin kanamaya en sık neden olan patolojilerden biri endometrial poliplerdir ve tespit edilme sıklığı giderek artmaktadır. Günümüzde sanayileşme, nüfusun şehirlerde yoğunlaşması ve hava kirliliğinin neden olduğu ağır metal maruziyeti çok çeşitli sağlık problemlerine neden olmaktadır. Ağır metal maruziyetinin endometrial polip gelişiminde rol oynayabileceği düşünülse de bizim yaptığımız çalışmada ağır metal düzeyi ile polip gelişimi arasında bir ilişki bulunmadı. Ağır metallerin östrojenik etkileri olması nedeniyle daha geniş hasta grupları ve farklı ağır metaller çalışılarak daha kapsamlı çalışmaların yürütülmesi gerekmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda sadece serum metal düzeyleri çalışılmıştır. Ağır metallerin dokularda birikme özelliği dikkate alınarak serum metal düzeyleri ile eş zamanlı olarak dokularda da ağır metal düzeylerinin çalışılması da daha anlamlı sonuçlar çıkmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Lieng, M., O. Istre, and E. Qvigstad, *Treatment of endometrial polyps: a systematic review*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2010. **89**:992-1002.
2. Lee, S.C., et al., *The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis*. Obstetrics & Gynecology, 2010. **116**:1197-1205.
3. MUTTER, *Endometritis, metaplasias, polyps and miscellaneous changes*. In :Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tracts, 2nd .,Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, et al. Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. P.343.
4. Van Bogaert, L.-J., *Clinicopathologic findings in endometrial polyps*. Obstetrics & Gynecology, 1988. **71**:771-773.
5. Epstein, E., et al., *Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2001. **80**:1131-1136.
6. de Almeida, E.C.S.A., et al., *Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women*. Maturitas, 2004. **49**:229-233.
7. Liu, Z., S. Kuokkanen, and L. Pal, *Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps*. Reproductive sciences, 2010. **17**:377-383.
8. Aslam, B., I. Javed, and F.H. Khan, *Uptake of Heavy Metal Residues from Sewerage Sludge in the Milk of Goat and Cattle during Summer Season*. Pakistan veterinary journal, 2011. **31**.
9. Duffus, J.H., " *Heavy metals" a meaningless term?(IUPAC Technical Report)*. Pure and Applied Chemistry, 2002. **74**:793-807.
10. Ağcasulu, Ö., *Sakarya Nehri Çeltikçe Çayı'nda yaşayan Capoeta tinca (Heckel, 1843)'nin dokularında ağır metal birikiminin incelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Bilimleri ABD, Ankara, 2007*.
11. Kahvecioğlu, Ö., et al., *Metallerin Çevresel Etkileri-I, Metalurji, 136. Sayı*. 2009.
12. Gerhard, I., et al., *Heavy metals and fertility*. Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A, 1998. **54**:593-611.
13. Lähde, J., *Occupation-and exposure-related studies on human sperm*. Journal of Occupational and Environmental Medicine, 1995. **37**:922-930.
14. Koizumi, T. and M.P. Waalkers, *Effects of zinc on the distribution and toxicity of cadmium in isolated interstitial cells of the rat testis*. Toxicology, 1989. **56**:137-146.
15. Silva, N., et al., *Metalloestrogen cadmium stimulates proliferation of stromal cells derived from the eutopic endometrium of women with endometriosis*. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013. **52**:540-545.
16. Gregoriou, O., et al., *Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps*. Climacteric, 2009. **12**:454-458.
17. Jovanovic, A.S., K.A. Boynton, and G.L. Mutter, *Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability*. Cancer Research, 1996. **56**:1917-1921.
18. Maia Jr, H.o.R., Hugo, et al., *Aromatase and cyclooxygenase-2 expression in endometrial polyps during the menstrual cycle*. Gynecological Endocrinology, 2006. **22**:219-224.
19. Pal, L., et al., *Heterogeneity in endometrial expression of aromatase in polyp-bearing uteri*. Human Reproduction, 2007. **23**:80-84.

20. Dal Cin, P., et al., *Four cytogenetic subgroups can be identified in endometrial polyps*. Cancer Research, 1995. **55**:1565-1568.
21. Davis, V.J., C.D. Dizon, and C.F. Minuk, *Rare cause of vaginal bleeding in early puberty*. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2005. **18**:113-115.
22. Salim, S., et al., *Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature*. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2011. **18**:569-581.
23. Stewarth E., Barbieri R., *Endometrial polyps: UpToDate*
24. Stovall, T.G., S.K. Solomon, and F.W. Ling, *Endometrial sampling prior to hysterectomy*. Obstetrics & Gynecology, 1989. **73**:405-409.
25. Valle, R., *Hysteroscopic evaluation of patients with abnormal uterine bleeding*. Surgery, Gynecology & Obstetrics, 1981. **153**:521-526.
26. Baiocchi, G., et al., *Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2009. **201**:462.
27. Cohen, I., *Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment*. Gynecologic Oncology, 2004. **94**:256-266.
28. Runowicz, C.D., 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**:535.
29. Stamatellos, I., et al., *Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps*. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2008. **277**:395-399.
30. Chan, S., et al., *A randomised controlled trial of prophylactic levonorgestrel intrauterine system in tamoxifen-treated women*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2007. **114**:1510-1515.
31. Preutthipan, S. and Y. Herabutya, *Hysteroscopic polypectomy in 240 premenopausal and postmenopausal women*. Fertility and Sterility, 2005. **83**:705-709.
32. Brooks, P.G. and S.P. Serden, *Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettage for abnormal uterine bleeding*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1988. **158**:1354-1357.
33. Gimpelson RJ., Rappold HO. *A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage: A review of 276 cases*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1988. **158**:489.
34. Muzii, L., et al., *Resectoscopic versus bipolar electrode excision of endometrial polyps: a randomized study*. Fertility and Sterility, 2007. **87**:909-917.
35. Emanuel, M.H. and K. Wamsteker, *The Intra Uterine Morcellator: a new hysteroscopic operating technique to remove intrauterine polyps and myomas*. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2005. **12**:62-66.
36. Gebauer, G., et al., *Role of hysteroscopy in detection and extraction of endometrial polyps: results of a prospective study*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2001. **184**:59-63.
37. Kartal, G., et al., *Metallerin çevresel etkileri-II*. Metalurji Dergisi, 2004. **137**.
38. Telisman, S., et al., *Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men*. Environmental Health Perspectives, 2000. **108**:45.
39. <http://www.lenntech.com/periodic-chart.htm>
40. Shorrocks VM. *Copper and Human Health*. USA, Copper Development Association Press, 1984

41. Ranjan, R., et al., *Erythrocyte lipid peroxides and blood zinc and copper concentrations in acute undifferentiated diarrhoea in calves*. Veterinary Research Communications, 2006. **30**:249-254.
42. KARA, H., et al., *Kadmiyum Klorürün Sıçan Böbrek Dokusunda Oluşturduğu Yapısal Değişiklikler ve Bu Değişiklikler Üzerine Metallothioneinin Etkileri: Işık Mikroskopik Çalışma*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2004. **24**:592-597.
43. Nowak, G., *Does interaction between zinc and glutamate system play a significant role in the mechanism of antidepressant action?* Acta Poloniae Pharmaceutica, 2001. **58**:73-75.
44. Sandstead, H.H., *Zinc: growth, development, and function*. The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine, 2000. **13**:41-49.
45. Alan, S., *Alüminyum Raporu*. Orta Anadolu İhracatçı Birlikleri Genel Sekreterliği, Mayıs, 2008.
46. Onur, E., *Alüminyum Toksikitesinin Kalite Kontrol Açısından Değerlendirilmesi*. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 1997;74-9
47. Yokel, R.A., C.L. Hicks, and R.L. Florence, *Aluminum bioavailability from basic sodium aluminum phosphate, an approved food additive emulsifying agent, incorporated in cheese*. Food and Chemical Toxicology, 2008. **46**:2261-2266.
48. Yurdakok K, İnce T. *Aşı Adjuvanları*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2008; 27 (4) :305-9
49. Doğan M. *Sağlıklı Yaşamın Kimyası*. Popüler Bilim Dergisi 2002. s:32-34
50. Fort, D.J., et al., *Phase III interlaboratory study of FETAX, Part 2: interlaboratory validation of an exogenous metabolic activation system for frog embryo teratogenesis assay-Xenopus (FETAX)*. Drug and Chemical Toxicology, 1998. **21**:1-14.
51. Home Personalisation Discussions Search Site Map, *Exposure standart cadmium and compounds*. Contact HISTORY home>OHS information> Databases>Exposure Standart 2002;1
52. Damjanov I, Linder J, editors. Adderson's pathology. 10th ed. St Louis,MO: Mosby Year Book; 1996.p:2266-2309
53. MacDonald, P., et al., *Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1978. **130**:448-455.
54. Cacciatore, B., et al., *Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal bleeding*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 1994. **73**:413-416.
55. Alatas, C., et al., *Evaluation of intrauterine abnormalities in infertile patients by sonohysterography*. Human Reproduction (Oxford, England), 1997. **12**:487-490.
56. Schwärzler, P., et al., *An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology*. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 1998. **11**:337-342.
57. Kupfer, M.C., et al., *Transvaginal sonographic evaluation of endometrial polyps*. Journal of Ultrasound in Medicine, 1994. **13**:535-539.
58. Kahvecioğlu, Ö., et al., *Metallerin Çevresel Etkileri-1. İTÜ Metalürji ve Malzeme Mühendisliği Bölümü*. 2010.
59. Rzymiski, P., et al., *Metal accumulation in the human uterus varies by pathology and smoking status*. Fertility and Sterility, 2016. **105**:511-518.
60. Farquharson, M., et al., *Zinc presence in invasive ductal carcinoma of the breast and its correlation with oestrogen receptor status*. Physics in Medicine and Biology, 2009. **54**:4213.

61. Imani, S., et al., Changes in copper and zinc serum levels in women wearing a copper TCu-380A intrauterine device. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2014. 19:45-50.
62. Silva, N., et al., Elevated levels of whole blood nickel in a group of Sri Lankan women with endometriosis: a case control study. *BMC Research Notes*, 2013. 6:13

