



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM HASTANESİ

UTERUS LEİYOMYOMU OLAN HASTALARDA
TİYOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZI VE İSKEMİK MODİFİYE
ALBÜMİN SEVİYELERİNİN ÖLÇÜMÜ

Dr. Bengü Nur BARIŞ AKCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM HASTANESİ

UTERUS LEİYOMYOMU OLAN HASTALARDA
TİYOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZI VE İSKEMİK MODİFİYE
ALBÜMİN SEVİYELERİNİN ÖLÇÜMÜ

Dr. Bengü Nur BARIŞ AKCAN

Tez DanıŐmanı

Doç. Dr. Burak ELMAS

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimimi tamamladığım Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde bizlere yüksek standartlarda bir eğitim ve çalışma ortamı sunan; desteğini, sevgisini ve ilgisini her zaman hissettiğim, her daim günceli takip eden, cerrahi becerileri ve akademik başarıları ile bize yol gösteren, kendisini başarılı ve güçlü bir kadın olarak rol model gördüğüm saygıdeğer başhekimimiz; Prof. Dr. Özlem MORALOĞLU TEKİN'e,

Tez sürecim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, mesleki ve akademik çalışma azmini örnek aldığım, zorlandığım her an bir telefon kadar yakında olan; başından itibaren tezimin her aşamasında gösterdiği sabır, paylaştığı tecrübe, harcadığı emek ve zaman için; değerli abim, tez danışmanım; Doç. Dr. Burak Elmas' a,

Tezime olan destekleri için, biyokimya ana bilim dalının saygıdeğer hocaları Pof. Dr. Özcan Erel ve Doç Dr. Salim Neşelioğlu'na,

Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi'nde başlayan ve Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde devam eden uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, beni daha iyi bir hekim olma yolunda geliştiren sayın hocalarım ve uzmanlarıma,

İlk günden itibaren asistanlık hayatımın daha kolay ve neşeli geçmesini sağlayan, birlikte mücadele ettiğimiz, gece-gündüz birlikte çalıştığımız tüm eşkıdemlerim, Yeşim, Sefa, Okan, Büşra, Melike, Özgecan, Göktuğ ve Tuğba'ya,

Tus sürecinden başlayarak, pandemi ve asistanlık süresince hayatımı güzelleştiren, canım arkadaşlarım Özge ve Dürüye'ye

Tüm asistan arkadaşlarıma, servis –ameliyathane- doğumhane ebe ve hemşirelerine,

Yıllarca benim için emek veren, beni hiç bir zaman yalnız bırakmayan, her zaman arkamda olduğunu bildiğim, güç aldığım canım babam, özverili canım annem ve biricik kardeşlerime,

Ve her zaman sevgisiyle yanımda olan canım eşime,

Sonsuz Teşekkürler.

Dr. Bengü N. BARIŞ AKCAN

Kasım 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. UTERİN MİYOMLAR.....	3
2.1.1. İnsidans.....	3
2.1.2. Etyoloji.....	3
2.1.2.1. Genetik	3
2.1.2.2. Hormonlar.....	4
2.1.2.3. Büyüme faktörleri	4
2.1.2.4. Hipoksi etkisi	5
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.4. Sınıflandırma	8
2.1.5. Semptomlar.....	9
2.1.6. Tanı	11
2.1.6.1. Pelvik muayene	12
2.1.6.2. Görüntüleme	12
2.1.7. Tedavi.....	13
2.1.7.1. Gözlem	13
2.1.7.2. Medikal tedavi	14
2.1.7.3. Girişimsel radyoloji prosedürleri	17
2.1.7.4. Cerrahi tedavi.....	18
2.2. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDİTATİF STRES	20
2.2.1. Serbest Radikaller	20
2.2.1. Antioksidanlar.....	21

2.3. TİYOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZI	22
2.4. İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN.....	23
2.5. MİYOMA UTERİ PATOGENEZİ İLE TİYOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZI VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN İLİŞKİSİ.....	24
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ	26
3.2. ÖRNEK ALMA, SAKLAMA, DEĞERLENDİRME	27
3.3. LABOATUVAR ANALİZİ	28
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ	45
7. KAYNAKLAR.....	46
8. ÖZGEÇMİŞ.....	59
9. EKLER	61
EK 1. ETİK KURUL ONAYI.....	61

KISALTMALAR

Aİ	: Aromataz İnhibitörleri
AUK	: Anormal Uterin Kanama
bFGF	: Bifazik Fibroblast Büyüme Faktörü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FDA	: Food and Drug Administration
GnRH	: Gonadotropin Salgılayan Hormon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
İMA	: İskemik Modifiye Albümin
KOK	: Kombine Hormonal Kontraseptifler
LNG-RİA	: Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Sistem
MMH	: Myometriyal Hiperplazi
MRgHIFU	: Manyetik Rezonans Kılavuzluğunda Odaklanmış Ultrason
NSAİİ	: Steroid Olmayan Antiinflamatuvar Ajanlar
NT	: Nativ Tiyol
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Fakötrü
PRM	: Progesteron Reseptör Modülatörleri
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulini
SİS	: Salin İnfüzyon Sonografi
TDH	: Tiyol-Disülfit Homeostazisi
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü beta
TT	: Total Tiyol
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
UAE	: Uterin Arter Embolizasyonu
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	: Vücut Kitle İndeksinin

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Oksijen Radikalleri ve Tanımlamaları.....	21
Tablo 2.	Eksojen Antioksidanlar (109).....	22
Tablo 3.	Endojen Antioksidanlar (110).....	22
Tablo 4.	Hasta-Kontrol Gruplamasına göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	31
Tablo 5.	Hasta Grubunun Demografik Özellikleri.....	32
Tablo 6.	Hasta-Kontrol Gruplamasına Tiyol-disülfid Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 7.	Hasta-Kontrol Gruplamasına İMA, Albümin, İMA/Albümin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 8.	Hasta Bireylerde Geçirilmiş Uterin Cerrahisi Durumuna Göre İMA, İMA/Albümin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 9.	Hasta Bireylerde Miyom Sayısına Göre İMA, İMA/Albümin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 10.	Hasta Bireylerde Miyom Lokalizasyonuna Göre İMA, İMA/Albümin Değerlerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 11.	Hasta Bireylerde Miyom Büyüklüğü ile İMA, İMA/Albümin Değerleri arasındaki ilişki.....	36
Tablo 12.	Hasta Bireylerde Geçirilmiş Uterin Cerrahisi Durumuna Göre Tiyol-Disülfid Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	37
Tablo 13.	Hasta Bireylerde Miyom Sayısına Göre Tiyol-Disülfid Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	38
Tablo 14.	Hasta Bireylerde Miyom Lokalizasyonuna Göre Tiyol-Disülfid Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	39
Tablo 15.	Hasta Bireylerde Miyom Büyüklüğü ile Tiyol-Disülfid Değerleri arasındaki ilişki.....	40

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Uterusta leiomyomların yerleşim yerleri (45) 8
- Şekil 2.** Leiomyomlar için PALM-COEIN alt sınıflandırma sistemi (45,46)..... 9
- Şekil 3.** Subserozal leiomyomun transvajinal ultrasonografi ile gösterimi12
- Şekil 4.** Miyom Lokalizasyonu Dağılımı.....32



ÖZET

Uterus Leiomyomu Olan Hastalarda Tiyol/disülfid Homeostazı ve İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Ölçümü

Amaç: Çalışmamızda, uterus leiomyom hastalarında tiyol-disülfid homeostazı ve iskemik modifiye albümin serum düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması hedeflenmiş olup, leiomyom etiopatogenezindeki bu oksidatif stres parametrelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu prospektif, vaka-kontrol çalışması Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Jinekoloji Kliniği'ne başvuran leiomyom tanılı olgular üzerinde gerçekleştirildi. Leiomyom tespit edilen 77 olgu (hasta grubu) ve leiomyom tespit edilmeyen 77 sağlıklı birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 154 olgu çalışmaya dâhil edildi. Hastaların demografik özellikleri ve ultrasonografi bulguları kaydedildi. Vaka ve kontrol gruplarından sabah açlık kan örneği alınarak albümin, iskemik modifiye albümin, tiyol - disülfid homeostazı parametreleri; yapılan analizlerde elde edilen değerlerin sonuçları gruplar arasında kıyaslandı.

Bulgular: Gruplar (leiomyom ve kontrol grubu) demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında (yaş, boy, ağırlık, vücut kitle endeksi) gruplar arası anlamlı farklılık yoktu. Gruplar (leiomyom ve kontrol grubu) serum albümin düzeyi, serum iskemik modifiye albümin ve serum dinamik tiyol – disülfid parametrelerinden (total tiyol, native tiyol, disülfid) açısından karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). Disülfid/total tiyol, disülfid/native tiyol, native tiyol/total tiyol oranlarında ise anlamlı farklılık izlenmedi ($p > 0,05$). Leiomyom tanılı hastalar myom sayısı ve büyüklüğü açısından karşılaştırıldığında tiyol/disülfid homeostazı ve iskemik modifiye albümin düzeylerinde anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Sonuç: Uterus leiomyom tanılı hastalar ile kontrol grubu sağlıklı bireyler arasında albümin, iskemik modifiye albümin, albümin/iskemik modifiye albümin oranı, total tiyol, native tiyol, disülfid açısından anlamlı farklılık bulunmaktadır. Uterin leiomyom etiopatogenezinde oksidatif stresin sorumlu faktörler arasında olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Leiomyom, tiyol – disülfid homeostazı, iskemik modifiye albümin, oksidatif stres

ABSTRACT

Measurement of Thiol/disulfide Homeostasis and Ischemic Modified Albumin Levels in Patients with Uterine Leiomyoma

Purpose: In our study, we aimed to compare the serum levels of thiol-disulfide homeostasis and Ischemic Modified Albumin in uterine leiomyoma patients and healthy individuals, and to evaluate the effects of oxidative stress on the etiopathogenesis of leiomyoma.

Materials and Methods: This prospective, case-control study was conducted on cases diagnosed with leiomyoma who applied to the Gynecology Clinic of the Gynecology and Obstetrics Hospital of the University of Health Sciences in Ankara Bilkent City Hospital. A total of 154 cases, including 77 cases with leiomyomas (case group) and 77 healthy individuals without leiomyomas (control group), were selected for the study. Demographic characteristics and ultrasonography findings of the patients were recorded. Fasting blood samples were collected from the case and control groups in the morning. Subsequently, the parameters of albumin, ischemic modified albumin, and thiol-disulfide levels were analyzed, and their obtained values were compared between the groups.

Results: When the demographic characteristics (age, height, weight, body mass index) of the groups (leiomyoma and control groups) were compared, there was no significant difference between the groups. A significant difference was observed between the leiomyoma and control groups regarding serum albumin parameters, serum ischemic modified albumin, and serum dynamic thiol-disulfide parameters (total thiol, native thiol, disulfide) ($p < 0.001$).

There was no significant difference found in the ratios of disulfide/total thiol, disulfide/native thiol, native thiol/total thiol ($p > 0.05$). Upon comparing patients diagnosed with leiomyoma in regards to the number and size of fibroids, no significant difference was shown in the dynamic thiol-disulfide parameters.

Conclusion: There is a notable contrast in the levels of albumin, ischemic modified albumin, albumin/ischemic modified albumin ratio, total thiol, native thiol, and disulfide between individuals with uterine leiomyoma and healthy individuals in the control group. Oxidative stress is believed to play a causative role in the etiopathogenesis of uterine leiomyomas.

Key Words: Leiomyoma, thiol – disulfide homeostasis, ischemic modified albumin, oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Leiyomiyom (miyom, fibroid), tipik olarak miyometriyumdan kaynaklanan benign düz kas neoplazmıdır. Kadınlarda görülme sıklığı genellikle %10-20 olarak bildirilirken, sonografik çalışmalarda %70-80'lere kadar çıkmaktadır (1). Bu neoplazmlar çoğunlukla asemptomatik olarak seyrederken, semptomatik olduklarında kadınların hayat kalitesini düşüren önemli bir halk sağlığı problemi haline gelirler. Leiyomiyom gelişimi ve büyümesi, progesteron, östrojen ve bunlarla ilişkili büyüme faktörleri ve proteinler ile ilişkili izlenmektedir. Leiyomiyom patogenezi ile ilgili son çalışmalarda moleküler biyolojinin beraberinde sitogenetik çalışmalar da dikkat çekmektedir. Çevresel bir ajana maruz kaldıktan sonra doku hasarı, enfeksiyonlar veya hipoksinin leiyomiyom oluşumunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. Ek olarak menstrüasyona bağlı vazokonstriksiyonun da uterus hipoksisi üzerinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, bu teoriyi araştıran son çalışmalar, bu ilişkiyi henüz kanıtlamamıştır (2).

Oksidatif stres, serbest radikallerdeki artış veya antioksidanlardaki azalma nedeniyle hücrelerde oksidan/antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkar. Kadınlarda Polikistik over sendromu(PKOS), over iskemi reperfüzyon hasarı, endometriyozis, tubal hasar, prematür overyan yetmezlik gibi birçok durum oksidatif stres ile yakından ilişkilidir.

Son yıllarda oksidatif stres ve kadın üreme sistemi üzerine yapılan araştırmalar artmaktadır. Oksidan/antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasının, insülin direnci, infertilite, metabolik sendrom gibi hastalıkların etiyopatogenezinde de rol alabileceği düşünülmektedir. (3)

Vücudumuzda oksidatif strese karşı antioksidan savunma mekanizmalarından biri de Tiyol redoks tepkimesidir. Tiyoller yapılarında kendilerine bağlı bir sülfidril grubu içerirler ve oksidatif stres altında bu sülfidril grupları disülfid köprüleri kurar (4). Erel ve Neşelioğlu tarafından tiyol/disülfid homeostazını tanımlayan ve tiyol/disülfid durumunun değerlendirilmesine olanak tanıyan yeni bir test yöntemi geliştirilmiştir (5).

Albümin sağlıklı bireylerde, N terminal ucuna kobalt, nikel gibi ağır metalleri bağlamaktadır. İskemi olması durumunda ise serbest radikallerin etkisiyle N terminal bölgesinde meydana gelen değişim sebebiyle ağır metalleri bağlama kapasitesi azalmaktadır. Bu yapısı bozulan yeni albümin; iskemi modifiye albümin (İMA) olarak isimlendirilir ve bu değişim ölçülebilir. İMA'nın oluşması için reaktif oksijen ürünlerinin(ROS) ortaya çıkması gerekmektedir.

Çalışmamızda, uterus leiomyom hastalarında tiyol-disülfid homeostazı ve İMA serum düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması hedeflenmiş olup, bu parametralerin leiomyom etiopatogenezindeki rolünün değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERİN MİYOMLAR

2.1.1. İnsidans

Leiyomyom, uterusun düz kas tabakasından kaynaklanan, iyi huylu olmasıyla karakterize, sıklıkla doğurganlık çağında ortaya çıkan ve kadınların yaklaşık %5'ini hayatlarının bir döneminde etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur (6). Histerektomiye giden 100 kadından elde edilen uterusların seri ince kesitlerde incelenmesinde, bazıları 2 mm kadar küçük, %77 miyom bulunmuştur (7). Rutin taramaya başvuran üreme çağındaki Afrika kökenli Amerikalı kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada, ilk başvuruda miyom olmamasına rağmen yaklaşık 18 ay sonra miyom tespit oranı %10 bulunmuştur (8).

2.1.2. Etiyoloji

Uterus miyomlarının kesin nedeni bilinmemekle birlikte, miyomların moleküler biyolojisi ve etiyojideki hormonal, genetik ve büyüme faktörleri hakkındaki çalışmalar sürdürülmektedir (9).

2.1.2.1. Genetik

Uterus miyomları monoklonaldır, düz kas lifleri ve vasküler bir psödokapsülle çevrelenmiş fibröz bağ dokusundan oluşur. Miyomların yaklaşık %40 ila %50'si, çoğunlukla 6, 7, 12 ve 14. kromozomların delesyonunu, duplikasyonunu ve translokasyonunu içeren, rastgele olmayan ve tümöre özgü kromozomal yeniden düzenlemeleri gösterir. Bu karmaşık moleküler değişiklikler, enerji metabolizmasını, hücre dışı matrisin yeniden yapılanmasını ve östrojen ve progesteron reseptör durumunu etkiler.

Büyüme faktörleri, sinyal molekülleri görevi gören küçük proteinler, hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlerle etkileşime girer ve bu miyomların gelişimi için önemlidir. Transforming growth factor-beta (*TGF-β*) ailesi, fibroidlerin fibröz bileşenini artıran birçok hücre dışı matris bileşeninin sentezini yukarı doğru düzenler.

Düz kas hücrelerinin çoğalması, anjiyogenezi teşvik eden bifazik fibroblast growth factor(bFGF) tarafından indüklenir. Östrojen ve progesteron, büyüme faktörlerini ve bunların sinyal yollarını düzenleyerek fibroid gelişimini etkiler. Miyomlar östrojen ve/veya progesteron reseptörlerini artırabilen veya azaltabilen çevresel kimyasallardan etkilenebilir (10).

2.1.2.2. Hormonlar

Hem östrojen hem de progesteronun miyom gelişiminde etkin olduğu görülmektedir.

Miyomlar ergenlikten önce nadiren görülür, reproduktif çağda en sık görülür ve menopozdan sonra gerilerler. Obezite ve erken menarş gibi yaşam boyu östrojen maruziyetini artıran faktörler görülme sıklığını artırır. Sigara içmek, egzersiz yapmak ve doğum sayısının artmasıyla ortaya çıkan östrojene maruz kalmanın azalması ise koruyucudur.

Serum östrojen ve progesteron düzeyleri, klinik olarak saptanabilen miyomları olan ve olmayan kadınlarda benzerdir. Leiomyomlardaki yüksek aromataz seviyelerine bağlı olarak, de novo estradiol üretimi normal miyometriyumdan daha yüksektir (11). Progesteron, normal miyometriyuma kıyasla yüksek düzeyde progesteron reseptörü A ve B'ye sahip olan miyomların gelişiminde önemlidir (12,13). En yüksek mitotik sayımlar, progesteron üretiminin zirvesindeki miyomlarda bulunmuştur (14). Gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonistleri miyom boyutunu küçültürken, GnRH ile eş zamanlı verilen progestinler miyom boyutunun küçülmesini önler (15).

2.1.2.3. Büyüme faktörleri

Düz kas hücreleri ve fibroblastlar tarafından lokal olarak üretilen büyüme faktörleri, proteinler veya polipeptitlerin, öncelikle hücre dışı matrisi artırarak fibroid büyümesini uyardığı görülmektedir (16). Bu büyüme faktörlerinin çoğu miyomlarda aşırı eksprese edilir veya düz kas proliferasyonunu artırır (TGF- β , bFGF), DNA sentezini artırır (epidermal büyüme faktörü (EGF), Platelet derived growth factor (PDGF)), hücre dışı matriks sentezini (TGF- β) uyarır, mitogenezi teşvik eder (TGF- β ,

EGF, Insulin Like Growth Factor (IGF), prolaktin) veya anjiyogenezi teşvik eder (bFGF, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)).

2.1.2.4. Hipoksi etkisi

Menstruasyon sırasındaki hipoksi ve iskemi, miyometrial hücre proliferasyonunu ve diferansiasyonunu arttırmakta ve sonucunda miyometrial hiperplazi gelişmekte, devam eden hipoksi etkisi ve diğer faktörlerin (genetik aberasyonlar, gonadal steroidler, anjiogenik büyüme faktörleri) etkisiyle de proliferasyon, anjiogenez, ekstrasellüler matriks depolanması gerçekleşmektedir. Miyometrial kök hücrelerin yalnızca in vitro hipoksik koşullar altında olgun miyometrial hücrelere farklılaştığı gösterilmiştir. Bu da hipoksinin; miyometriyal hücrelerin, miyom hücrelerine dönüşümünde büyümelerinin ve dönüşümün arkasındaki itici güç olabileceğini düşündürmektedir. Menstruasyon, kanamanın durmasına yol açan miyometriyal kasılmalara bağlı periyodik iskemik/hipoksik stres ile ilişkili olduğundan (17), bu hipoksik olaylar, in vivo miyometriyal kök hücre farklılaşması için uyarıcı olabilir. Bu veriler birlikte ele alındığında, spesifik genetik anormalliklerin, miyometrial kök hücrenin kontrolsüz proliferasyona başlamasına ve döngüsel menstrüel hipoksik olaylar tarafından yönlendirilen bir miyometriyal düz kas hücresine farklılaşmasına yol açabileceği ve bunun da öncül myometriyal hiperplazi(MMH) lezyonuyla sonuçlanabileceği hipotezi ileri sürülebilir. Hızla genişleyen MMH hücre kütlesi ile ilişkili kronik hipoksi, başka genetik mutasyonlar ve belki de gonadal steroidlerin etkisi ile birlikte, leiomyom oluşumuyla sonuçlanabilir (18).

2.1.3. Risk Faktörleri

Leiomyomların patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik mutasyonların(19), hormonal bozuklukların (östrojen ve progesteron dengesizliği)(20), neoanjiyogenez(21) ve büyüme faktörlerinin(22) rolü rapor edilmiştir.

Uterus leiomyomları için risk faktörleri arasında yaş, erken menarş, aile öyküsü, ırk, obezite, diyet, egzersiz, menopozal hormon tedavisi, gebelik ve doku hasarı yer alır (23).

Yaş Ve Etnik Köken: Yaş, miyom gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Patolojik olarak teşhis edilen miyomların görülme sıklığı yaşla birlikte artar ve 50 yaşında zirveye ulaşır. Miyomlar puberteden önce oluşmaz, menopozla birlikte sıklığı azalır (24). Genç (19-35 yaş arası) kadınlara ilişkin veriler, hamile kadınların erken gebelik taramasından gelmektedir (25). Hamile kadınlar üzerinde yapılan araştırmalar, siyah kadınlarda miyomların beyaz kadınlara göre daha erken başladığını göstermiştir. 35 yaşına gelindiğinde miyomların görülme sıklığı Afrikalı-Amerikalı kadınlar arasında %60 olarak bulunmuş olup, 50 yaşında >%80'e yükselirken, beyaz ırktaki kadınlarda bu oran 35 yaşında %40 ve 50 yaşında neredeyse %70'tir (26). Miyomlar beyaz, Asya veya İspanyol kadınları ile karşılaştırılan Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda yaklaşık 2 kat daha fazla tespit edilmiştir.

Menstruel Öykü: Erken menarşta (10 yaşından küçük) olduğu gibi endojen hormonlara daha fazla maruz kalma uterusün miyom olasılığını artırırken geç menarş ise azaltmaktadır (27). Ek olarak, doğum öncesi diethylstilbesterol maruziyeti de patogeneizde erken hormonal maruziyetin rolünü destekler biçimde fibroid riskindeki artışla ilişkilidir (28). HMG2 transkripsiyon faktörüne spesifik polimorfizmlerin, beyaz ırk kadınlarda hem uterus leiomyomu hem de kısa yetişkin boyu ile ilişkili olması, erken menarşın patogeneizde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir (29).

Parite: Artan parite, klinik olarak belirgin miyomların görülme sıklığını ve sayısını azaltır (30). Apoptoz ve farklılaşmanın bir sonucu olarak doğum sonrası miyometriyal yeniden şekillenme süreci, miyomlarının gelişiminden sorumlu olabilir (31). Diğer bir teori ise uterusün küçülmesi sırasında miyomları besleyen kan damarlarının gerileyerek miyomları besin kaynağından yoksun kalmasıdır (32).

Aile öyküsü: Miyomu olan kadınların 1.derece akrabaları 2.5 kat daha fazla miyom gelişme riskine sahiptir. Dizigot ikizlerde miyom görülme oranı ikiz olmayan kardeşlere göre fazla bulunmuşken, monozigot ikizlerde dizigotlara göre oran artmıştır (33).

Obezite: Prospektif bir çalışmada, kilodaki her 10 kg`lık artış ve vücut kitle indeksinin(VKİ) artmasıyla leiomyom riskinin %21 arttığı bulunmuştur (34). Benzer sonuçlar vücut yağ yüzdesi %30'un üstünde olan kadınlarda da rapor edilmiştir (35).

Obezite, adrenal androjenlerin östrona dönüşümünü artırır ve seks hormonu bağlayıcı globulini (SHBG) azaltır. Sonuç olarak biyolojik östrojen miktarı artar, bu da miyomların prevalansını ve/veya büyümesini açıklayabilir.

Diyet: Diyet miyom riski üzerinde rol oynayabilir. Bazı diyet bileşenlerinin endojen hormon metabolizmasını, özellikle de östrojen etkilerini değiştirdiği görülmektedir. Farklı ülkelerin beslenme alışkanlıkları, miyomların farklı prevalansını kısmen açıklayabilir. Örneğin, siyahi kadınların beslenmesinde süt kökenli yerine hayvansal kökenli yağ asitlerinin baskın katkısı, bu popülasyonda miyomların en yüksek prevalansına katkıda bulunabilir (36). Yapılan bir vaka kontrol çalışmasında kırmızı etten zengin diyet ile beslenen kişilerde yeşil sebze ağırlıklı beslenen kişilere göre miyom görülme oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (37). D vitamini eksikliğinin, leiomyom görülme sıklığını artırdığını gösteren çalışmaların sıklığı artmaktadır (38). D vitamininin ana kaynağı, güneş ışığının cilde ulaşması ile prohormonların aktive olması nedeniyle ciltte sentezlenmesidir. Koyu tenli kadınların cildinde, bu süreçleri yavaşlattığı ve D vitamini eksikliğine neden olduğu bilinen melanin pigmenti fazla miktarda bulunur. Bu mekanizmanın Afrika kökenli Amerikalı kadınlarda miyom görülme sıklığının artmasına katkıda bulunduğu varsayılmaktadır.

Egzersiz: En yüksek fiziksel aktivite kategorisindeki (haftada yaklaşık 7 saat) kadınların miyomlara yakalanma olasılığı, en düşük kategorideki (haftada 2 saatten az) kadınlara göre önemli ölçüde daha az saptanmıştır (39).

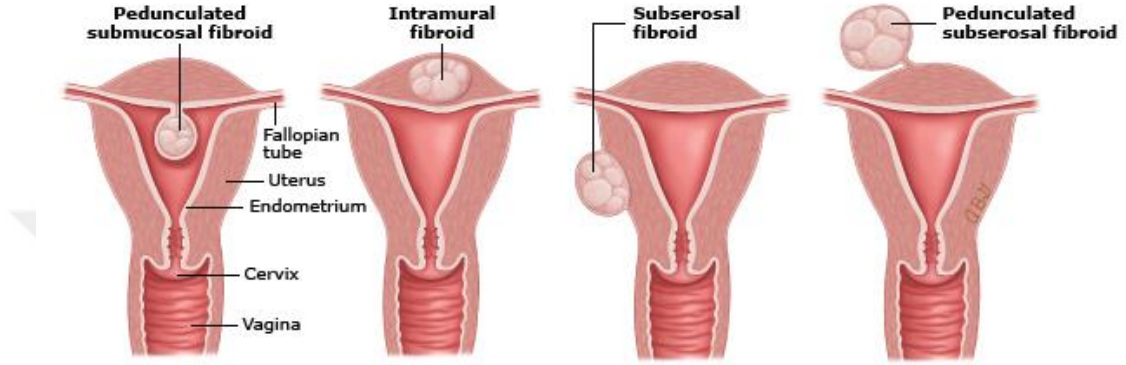
Kombine oral kontraseptifler: Oral kontraseptif kullanımının miyom oluşumu veya büyümesi ile olan ilişkisi net değildir.

Sigara: Sigara içimi ile miyom riski arasındaki ilişkiyi araştıran epidemiyolojik çalışmalar çelişkilidir (40). İlk çalışmalar sigara içmenin koruyucu bir etkisi olduğunu ileri sürmüştür (41). Tersine, sonraki çalışmalar miyom riskinde artış olduğunu gösterirken (42) diğerleri bir ilişki belgelememiştir (43). Sigara içmenin dolaşımdaki östrojen düzeylerine etkisi ile insidansı azalttığı açıklanmaktadır fakat bununla birlikte sigara içmek aynı zamanda uterus üzerinde östrojen ilişkili etki de oluşturabilir ve bu da hücre çoğalmasını teşvik edebilir.

Doku Hasarı: Hücre hasarına veya çevresel faktörlere bağlı oluşan inflamasyon, enfeksiyon veya hipoksinin miyom oluşumunun başlangıcındaki

mekanizma olduğu ileri sürülmektedir (44). Endometriyum ve endotelde tekrarlayan doku hasarı, kas duvarında monoklonal düz kas proliferasyonlarının gelişimini uyarabilir. Stromal onarım (menstruasyon) ile sık görülen mukozal hasar, miyomların yüksek sıklığını uyarın büyüme faktörlerini serbest bırakabilir (44).

2.1.4. Sınıflandırma



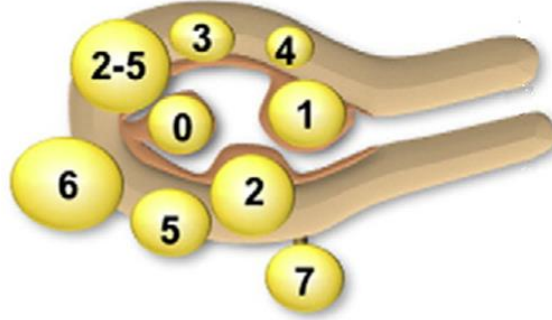
Şekil 1. Uterusta leiomyomların yerleşim yerleri (45)

Miyomlar çok sayıda ve birden fazla yerde ortaya çıkabilir. Bu nedenle rahim içindeki konumlarına göre tanımlanırlar (bkz. şekil 1). Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)'nun leiomyom yerleşimi için tanımladığı sınıflandırma sistemi aşağıdaki gibidir (bkz. şekil 2):

- Submukozal (SM) leiomyomlar (FIGO tip 0, 1, 2) – Bu leiomyomlar, endometriyumun hemen altındaki miyometriyal hücrelerden kaynaklanır. Bu miyomlar uterus boşluğuna doğru çıkıntı yaparlar.
 - Tip 0 – Tamamen endometriyal kavite içinde
 - Tip 1 – Myometriuma yüzde 50'den daha az uzanan
 - Tip 2 – Myometrium içinde yüzde 50 veya daha fazla uzanan
- İntramural (IM) leiomyomlar (FIGO tip 3, 4, 5) – Bu leiomyomlar uterus duvarının içinde bulunur. Çok büyüyebilirler ve endometriyal kaviteyi veya serözal yüzeyi tahrip edebilirler. Bazı leiomyomlar transmuraldir ve serözal yüzeyden mukozal yüzeye kadar uzanabilir.

- Subserozal (SS) leiomyomlar (FIGO tip 6, 7) – Bu leiomyomlar uterusun serozal yüzeyindeki myometriyumdan köken alırlar. Geniş veya saplı bir tabana sahip olabilirler ve ligament içinde olabilirler.
- Servikal leiomyomlar (FIGO tip 8) – Bu leiomyomlar uterus korpusu yerine servikste bulunur.

FIGO Leiomyom sınıflandırma sistemi



SM-SubMüköz	0	Pedinküllü intrakaviter
	1	<50% intramural
	2	≥50% intramural
O-Others(Diğerleri)	3	Endometriyuma kadar uzanıyor; 100% intramural
	4	Intramural
	5	Subserosal ≥50% intramural
	6	Subserosal <50% intramural
	7	Subserosal pedinküllü
Hibrid leiomyomlar (endometriyumdan serozaya)	8	Diğer (belirtin örn servikal, parazitik)
	İlk numara endometriyum ile ilişkisini ikinci seroza ile ilişkisini gösterir	
	2-5	Submüköz ve subseröz, ikisinde %50 den azı endometriyum ve peritona uzanmış

Şekil 2. Leiomyomlar için PALM-COEIN alt sınıflandırma sistemi (45,46)

2.1.5. Semptomlar

Leiomyomlar çoğunlukla asemptomatiktir ancak görülme oranlarının yüksek olması onları önemli bir jinekolojik problem haline getirir. Semptomlardan şikayetçi olan kadınlar anormal uterin kanama, pelvik ağrı ve yer kaplaması nedeniyle baskın semptomları ile karşımıza çıkmaktadırlar. Semptomatik olduklarında şiddeti leiomyomların sayısına, boyutuna ve konumuna bağlıdır.

Anormal Uterin Kanama(AUK) : Ağır ve/veya uzun süreli menstruasyon, leiomyomlarda tipik kanama şeklidir ve en sık görülen fibroid semptomudur (47,48). İntermenstruel veya postmenopozal kanama olduğunda endometriyal patolojiyi dışlamak için veya herhangi bir AUK paterni için, endometriyal hiperplazi veya karsinomdan şüpheleniliyorsa endometriyal örnekleme yapılmalıdır. Hastalarda leiomyom ve endometriyal neoplazmların aynı anda bulunabileceğini unutmamak önemlidir. Anormal uterin kanama demir eksikliği anemisi, sosyal problemler ve iş gücü kaybı gibi sorunlara neden olabilir (49).

Anemi ile en sık ilişkilendirilen miyomlar tip 0 ve tip 1 miyomlardır. Aşırı menstruasyon kanaması nedeniyle ofis histeroskopi değerlendirmesi yapılan 1665 kadından 259'una submüköz miyom tanısı konmuş; 63'ü tip 0, 110'u tip 1 ve 52'si tip 2 olarak bulunmuştur (25'i belgelenmemiştir). 12'nin altındaki hemoglobin konsantrasyonları submüköz miyomlarla önemli ölçüde ilişkilendirilmiş ve en çok tip 0 miyomlarla ilişkisi bulunmuştur (50).

Miyomu olan kadınlar, miyomu olmayan kadınlara kıyasla menstruasyon dönemlerinde daha fazla ped veya tampon kullanmaktadır (51).

Leiomyoma hastalarında menorajinin mekanizmaları bilinmemektedir ancak uterus vasküler sisteminin mikroskobik ve makroskobik anormalliklerini, bozulmuş endometrial hemostazı veya anjiyojenik faktörlerin moleküler düzensizliğini içerebilir (52).

Ağrı: Disparoni ve siklik olmayan pelvik ağrı, miyomları olmayan kadınlara kıyasla çok az sıklıkta ortaya çıkar. Fibroid dejenerasyonu pelvik ağrıya neden olabilir. Miyomlar büyüdükçe, kan akışını aşar ve hücre ölümüyle sonuçlanır (53). Miyom dejenerasyonundan kaynaklanan ağrı genellikle analjezikler ve gözlem ile başarılı bir şekilde tedavi edilir. Saplı subserozal miyomun torsiyonu, cerrahi müdahale gerektiren akut pelvik ağrıya neden olabilir (54). Miyomlu kadınlarda en sık bildirilen ağrı semptomları dismenoredir (%51-63). Pelvik bası (%16-33), bel ağrısı (%58-65), menstruasyon dışı pelvik ağrı (%25) ve disparoni (%17-24) şeklinde görülebilir (55).

Üriner ve Bağırsak Semptomları: Bu belirtiler sıklıkla bası belirtileri olarak karşımıza çıkar. Miyomların konumuna bağlı olarak üreteral bası, tıkanma ve hidronefroz meydana gelebilir. Büyük uterin miyomları ve idrar yolu semptomları olan

kadınların, gonadotropin salgılayan hormon agonistlerinin kullanımıyla rahatlama yaşadıkları rapor edilmiştir (1). Rektuma bası yapan miyomlar kabızlığa neden olabilir (49).

İnfertilite ve Gebelik Kaybı: Miyomlarının infertiliteye neden olma mekanizması net değildir. Submukozal miyomların kaviteyle olan ilişkisi nedeniyle histeroskopik miyomektomi sonrası önemli fertilitate elde edildiği gösterilmiştir (56,57). Miyomlarının, uterusu inflamasyona neden olmaları, tubal ostiumlara bası yaparak sperm ve ovumun geçisine engel olabileceği ve normal uterus kontraksiyonlarını bozmaları nedeniyle infertiliteyi etkilediği gösterilmiştir (58).

Venöz Kompresyon: Miyomlar sebebiyle büyük boyuttaki uterus vena cava'yı sıkıştırarak tromboemboli riskini arttırabilir (59,60).

Leiomyom dejenerasyonu veya torsiyonu: Dejenere olan, sarkan veya dönen bir leiomyomda akut pelvik ağrı görülebilir. Leiomyom dejenerasyonunda doku nekrozu klasik olarak akut ağrı, ateş ve lökositoya neden olur. Miyom dejenerasyonunun tedavisi cerrahi değildir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ve gerektiğinde ek analjezik ve antipiretiklere yanıt verir (1).

Leiomyomun prolapsusu: Nadiren, submukozal miyomlar serviksten sarkarak bir kitle, kanama, ülserasyon veya enfeksiyon şeklinde ortaya çıkar (49).

Endokrin etkiler: Miyomlar çok nadiren ektopik hormonlar salgılayabilir. Eritropoetin'in otonom üretiminden kaynaklanan polisitemi (61), paratiroid hormonuyla ilişkili proteinin otonom üretiminden kaynaklanan hiperkalsemi (62), hiperprolaktinemi (63) görülebilir.

2.1.6. Tanı

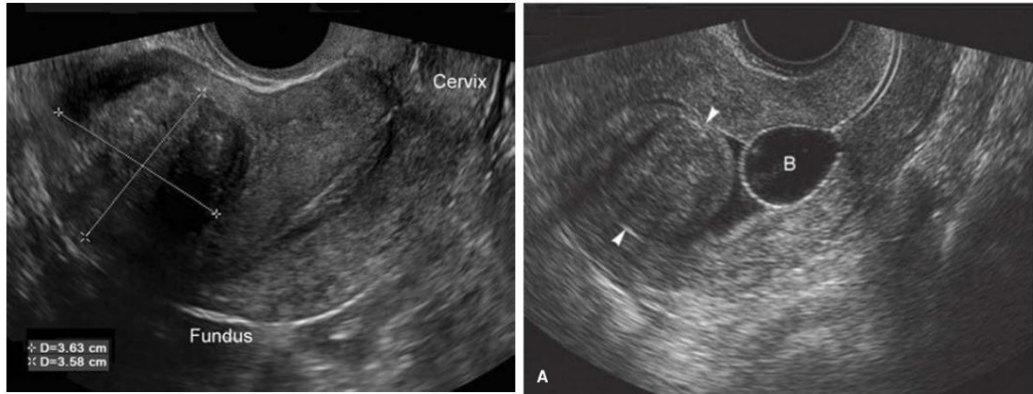
Uterus leiomyomunun klinik tanısı pelvik muayene ve transvajinal ultrasonografiye dayanır. Çoğu hasta asemptomatiktir, hikayedeki karakteristik semptomlar klinik tanıyı destekler. Semptomatik kadınlar için tıbbi tedavinin, invaziv olmayan prosedürlerin veya ameliyatın değerlendirilmesi genellikle miyomların boyutunun, sayısının ve konumunun doğru bir şekilde değerlendirilmesine bağlıdır.

2.1.6.1. Pelvik muayene

Klinik olarak anlamlı subserozal ve intramural miyomlar sıklıkla genişlemiş, düzensiz şekilli, sert ve hassas olmayan uterus bulgularına dayanarak pelvik muayene ile teşhis edilebilir. VKİ 30'un üzerinde olan çoğu kadın için bile bimanuel muayene ile değerlendirilen uterus boyutu, patolojik incelemedeki uterus boyutu ve ağırlığı ile iyi korelasyon gösterir (64). Submüköz miyomların kesin tanısı sıklıkla salin infüzyon sonografi (SIS), histeroskopi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gerektirir (65).

2.1.6.2. Görüntüleme

Transvajinal ultrasonografi(TVUSG), uterin miyomların görüntülenmesinde altın standarttır. Uterin miyomlarının saptanmasında duyarlılığı %90 ile %99 civarındadır. Ultrasonografi, subserozal ve intramural fibromların saptanmasında duyarlılığın artırılmasına yardımcı olan SIS kullanımıyla gelişebilir (66,67). Fibroid görünümü sıkı, iyi sınırlı, hipoekoik bir kitle gibidir. Tvusg'de değişken miktarda gölgelenme eğilimi vardır ve kalsifikasyonlar veya nekroz ekojeniteyi bozabilir (68). Adenomyomlar, hücresel leiomyomların veya çok sayıda küçük leiomyomun görünümünü taklit edebilir. Görüntülerde sarkomu ayırt etmek de zordur.



Şekil 3. Subserozal leiomyomun transvajinal ultrasonografi ile gösterimi. Klasik olarak miyom ölçümü sırasında sonografi kaliperleri dış sınırdan dış sınıra doğru yerleştirilir (1) Şekil 4. Submukoz leiomyom Salin İnfüzyon sonografisi (SIS) (ok başları) ile gösterilmiştir. SIS kateter balonu uterin kavite alt kısmındadır(B)(1)

Histereskopi, uterin kavitenin kamera ile direkt olarak gözlenmesine verilen isimdir. Bu görüntüleme yöntemi uterus boşluğu içindeki miyomların daha iyi görüntülenmesini sağlar. Bu yöntem, işlem sırasında intrauterin büyümüş miyomların doğrudan çıkarılmasına izin verir (69).

MRI incelemesinde pelvisle ilişkili olarak miyomların sayısı, boyutu, vasküler beslenmesi ve sınırlarının daha iyi bir resmini sağlama avantajına sahiptir. Ancak miyomdan şüphelenildiğinde rutin tanıya gerek yoktur. MRI, cerrahide gözden kaçabilecek miyomları belirlemeye yardımcı olabilir. Fertilitasını korumak isteyen kadınlar için, histeroskopik, laparoskopik veya abdominal miyomektomi öncesinde yeri ve endometriuma göre rölatif konumu belirlemede yararlı olabilir (23). Leiomyosarkomu leiomyomdan ayırdığı gösterilmemiştir (67).

2.1.7. Tedavi

Miyomlara yönelik yeni tedavilerin gelişimi yavaştır; bunun nedeni belki de miyomu olan kadınların çoğunun asemptomatik olması, miyomların iyi huylu olması ve mortalitenin çok düşük olmasıdır (70). Hastalara ilk ve bazen tek tedavi seçeneği olarak histerektomi sunulursa, bazı kadınlar semptomlara uyum sağlamayı ve tedavi aramayı bırakmayı tercih eder. Bu da hekimlerin durumun gerçek etkisini hafife almasına yol açabilir, buna rağmen, miyom ilişkili semptomlar nedeniyle histerektomi uygulanan kadınlar, SF-36 yaşam kalite anketinde; kalp hastalığı, hipertansiyon, artrit veya kronik akciğer hastalığı olan kadınlardan daha kötü skora sahiptir (51). Tedavi seçenekleri gözlem, medikal tedavi, histeroskopik miyomektomi, laparoskopik miyomektomi, histerektomi, uterin arter embolizasyonu ve odaklanmış ultrasonografiyi kapsamaktadır.

2.1.7.1. Gözlem

Miyom için tedavi olunmaması, miyomla ilişkili anormal uterin kanaması nedeniyle ciddi anemisi olan veya aşırı büyümüş miyomlu uterusundan kaynaklanan üreter obstrüksiyonu sonrası hidronefrozu olan kadınlar dışında nadiren zararlı sonuçlanır. Gelecekte miyom büyümesini veya yeni semptomların ortaya çıkışını tahmin etmek mümkün değildir (70). Toplam 262 miyomu olan 72 kadının MRI ile takibi yapılan bir çalışmada altı aylık takipte miyomlardaki median büyüme oranı %9

olarak saptanmıştır ve katılımcılar arasında her miyom ve her hasta için geniş varyasyon olduğu da bildirilmiştir (71). Miyom nedeniyle hafif ve orta düzey semptomu olan kadınlar için gözlem, tedavinin ertelenmesine imkan sağlar. Kadınlar menopoza yaklaştıkça, yeni semptomların gelişmesi için sınırlı süre olduğundan ve menopozdan sonra kanamaların duracağı ve miyomların boyutları küçüleceği için, gözlem düşünülebilir (72).

2.1.7.2. Medikal tedavi

Steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar (NSAİİ'ler)

Uterin miyomların sebep olduğu AUK ve dismenore için birinci basamak tıbbi tedavi, sınırlı yan etkileri, düşük maliyetleri ve kolay ulaşılabilirlikleri sebebiyle NSAİİ'lerin kullanımını içerir (73). NSAİİ'ler, siklooksijenaz enzimini inhibe ederek ve proinflamatuvar prostaglandin sentezini azaltarak çalışır. Plaseboya kıyasla menorajiyi ve dismenoreyi iyileştirdikleri gösterilmiştir (74).

Traneksamik asit

Traneksamik asit, menstruasyon sırasında 3 ila 5 gün boyunca günde üç kez 1.3 g dozajda menoraji tedavisinde kullanılabilen sentetik bir antifibrinolitik ilaçtır. Ağır menstruasyon kanaması ve miyomları olan kadınlar üzerinde yapılan iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup çalışmasının birleştirilmiş analizi, ortalama adet kan kaybının, üç tedavi döngüsü boyunca sürdürülen plaseboya kıyasla anlamlı düzeyde ($p < 0,001$) azaldığını bulmuştur (75). Yan etkiler arasında baş ağrısı (%55) ve mide bulantısı (%15) yer almıştır. Bu analizin sonuçları, belirgin derecede büyümüş miyomları olan ve cerrahi tedavi gerektiren kadınlara genellenemeyebilir.

Kombine hormonal kontraseptifler (KOK'lar)

Kombine östrojen-progestin kontraseptifleri (oral kontraseptif haplar, vajinal halka veya transdermal yama), ağır menstrual kanaması ve miyomu olan hastalar, özellikle de doğum kontrolü isteyenler tarafından kullanılan en yaygın medikal tedavidir (76). KOK'ların leiomyom ilişkili AUK'yı, hemoglobin düzeylerini ve kadınlarda yaşam kalitesini plaseboya kıyasla iyileştirdiği, ancak progestin salgılayan

rahim içi araçlardan daha az etkili olduğu bulunmuştur (77). Kombine hormonal kontrasepsiyon önerilmeden önce yaş, venöz tromboembolizm öyküsü, sigara içme ve auralı migren gibi tıbbi uygunluk kriterlerinin yanında baş ağrısı, bulantı ve düzensiz kanama gibi yan etkiler gözden geçirilmelidir (77).

Progesteron Salgılayan Rahimiçi Araç

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem (LNG-RİA), miyomla ilişkili ağır menstruasyon kanaması olan seçilmiş kadınlar için makul bir tedavi olabilir. LNG-RİA kullanan uterin miyomlu premenopozal kadınlarla ilgili 11 çalışmanın sistematik incelemesinden elde edilen kanıtlar, bunların menstrual kan kaybını önemli ölçüde azalttığı ve hemoglobin ve ferritin düzeylerini artırdığı ancak miyom hacmini azaltmadığı sonucuna varmıştır. LNG-RİA atılma oranları, 3cm'den büyük miyomlarda %15,4 iken, miyomun lokasyonundan bağımsız 3 cm'den küçük miyomlarda yalnızca %6,3 olarak bulunmuştur (78).

Progesteron reseptör modülatörleri (PRM)

PRM'ler ulipristal asetat (UPA) ve mifepristonun fibroidle ilişkili kanama için günlük tıbbi tedavi olarak kullanımını destekleyen kanıtlara rağmen (79) bunların ikisi de şu anda Amerika Birleşik Devletleri'nde fibroid tedavisi için onaylanmamıştır. Hem UPA hem de mifepriston, acil kontraseptif olarak tek seferlik kullanım için piyasada kalmaya devam etmektedir.

-UPA: Ciddi karaciğer toksisitesi, karaciğer transplantasyonu ve ölüm vakaları bildirildiğinden tipik olarak miyomların tedavisinde kullanılmaz (80). Randomize çalışmalarda, UPA, plaseboyla karşılaştırıldığında, fibroid semptom şiddetinde ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde iyileşmeyle sonuçlanmıştır ve etkinliği, gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonistlerinininkine benzer görülmüştür. GnRH reseptör ajanlarından farklı olarak gonadotropin alevlenmesi ve hipoöstrojenik yan etkileri önler (79). UPA için orijinal denemeler, çoğu katılımcının zayıf ve nispeten küçük uterusu sahip olduğu Avrupa popülasyonlarında yürütülmüştür (81). Daha sonra Amerika Birleşik Devletleri'ndeki daha çeşitli popülasyonlarda hem 5 mg hem de 10 mg'lık günlük dozların kullanıldığı deneyler yapıldığında, 10 mg'lık doz genellikle daha fazla etkinlik göstermiştir (82).

-Mifepriston: Üç ila altı ay boyunca 5 ila 50 mg dozlarda mifepristonun ağır menstrual kanamayı ve bazı çalışmalarda miyom hacmini azalttığı rapor edilmiştir (83-84). Ancak bazı çalışmalar tedavinin sonunda anormal endometriyal histoloji bildirmiştir (83). Bu dozlar için mifepristonun bileşik bir formülasyonu gerekli olduğundan, ilaç bu endikasyon dışı nadiren kullanılır (79,83).

GnRH agonistleri ve antagonistleri

GnRH-a ile tedavi uterus hacmini, miyom hacmini ve kanamayı azaltır. GnRH-a'nın faydaları, uzun süreli kullanımla ilişkili yan etkiler ve riskler nedeniyle sınırlıdır (23). GnRH agonistleri arasında löprolid asetat en yaygın olarak miyomların ameliyat öncesi tedavisi için 3 ila 6 ay süreyle intramüsküler enjeksiyon olarak kullanılır (85). GnRH agonisti tedavisinin miyom hacmini küçültme ve kanama semptomlarını iyileştirmedeki faydalı etkilerinin yanı sıra, pelvik ağrı, pelvik basınç, karın ağrısı ve dismenore gibi ağrı semptomlarını da iyileştirdiği bildirilmektedir (55). GnRH agonistleri kadınlarda amenoreye neden olur ve tedaviye başladıktan sonraki 3 ay içinde miyom boyutunu %35-%65 azaltır. Bazı durumlarda bu, minimal invaziv bir cerrahi yaklaşıma izin verebilir ve ameliyat öncesi hemoglobun düzeylerini artırabilir (85-86).

GnRH-a ile tedavi edilen kadınların %95'inde yan etkiler ortaya çıkmaktadır (87). Yan etki olarak sıcak basması %78'inde, vajinal kuruluk %32'sinde ve geçici frontal baş ağrısı %55'inde görülmektedir. 6 aylık tedavi sırasında kadınların yalnızca %8'i yan etkiler nedeniyle GnRH-a'yı bırakmıştır. Artralji, miyalji, uykusuzluk, ödem, emosyonel değişkenlik, depresyon ve libido azalması rapor edilmiştir. GnRH-a'nın neden olduğu hipoöstrojenik durum, 6 ay tedavi sonrası önemli kemik kaybına neden olur (88). Yan etkileri azaltmak için tedaviye düşük dozda östrojen ve progestin eklenmesi gibi rejimler geliştirilmiştir. Bu tedavi rejimi daha çok perimenopozal kadınlar tarafından veya ameliyat öncesi kanamayı azaltmak için uygulanabilir görülmektedir (88).

GnRH antagonisti ganireliksin günlük deri altı enjeksiyonu yoluyla endojen GnRH'nin anında baskılanması, 3 hafta içinde fibroid hacminde %29'luk bir azalmayla sonuçlanmıştır (89). Tedaviye hipoöstrojenik semptomlar eşlik eder. Uzun etkili

bileşikler mevcut olduğunda, ameliyattan önce tıbbi tedavi için bir GnRH antagonisti düşünülebilir.

Östradiol ve noretindron asetat ile birlikte alınan bir GnRH antagonisti olan Elagolix, miyomları olan kadınlarda ağır menstrüasyon kanamalarını azaltır ve miyomlarının 24 aylık tedavisi için onaylanmıştır, ancak kısa yarı ömrü nedeniyle günde iki doz gerektirir. Kemik mineral yoğunluğunun kaybı, kan basıncı, kan lipit seviyeleri ve karaciğer enzim seviyeleri üzerinde olumsuz etkileri rapor edilmiştir (90).

Aromataz inhibitörleri (Aİ)

Aromataz enzimi androjenleri östrojenlere dönüştürür ve diğerlerinin yanı sıra over, göğüs, yağ dokusu, kemikte aktiftir. Miyomlarda aromataz, miyom büyümesini teşvik eden ve sürdüren östrojen ortamına katkıda bulunmaktadır. Menopoz öncesi kadınlarda, aromataz inhibitörlerinin ağırlıklı olarak miyomdaki östrojen üretimini baskıladığı, ancak overdeki bu aktiviteyi kısmen baskıladığı görülmektedir. Aromataz inhibitörleri, leiomyom için FDA (Food and Drug Administration) tarafından onaylanmamıştır. Ancak birkaç küçük çalışmada, 3 aylık tedaviler sırasında miyom hacimlerini yaklaşık %50 oranında azalttıkları ve menstrüasyon semptomlarını iyileştirdikleri görülmektedir (91-92). Aİ yan etkileri arasında sıcak basması, bulantı ve kas-iskelet ağrısı yer alır. Üstelik Aİ kullanımı FSH salınımını artırabilir ve bu da hamilelik veya çoklu foliküler kist oluşumu riskine neden olabilir. Kemik ve kardiyovasküler sağlık üzerindeki uzun vadeli etkileri de belirsizdir. Aİ yaygın olarak kullanılmamaktadır ve kullanımı için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır (1).

2.1.7.3. Girişimsel radyoloji prosedürleri

Uterin Arter Embolizasyonu

Gelecekte fertilitasını korumak istemeyen premenopozal hastalar için uterin arter embolizasyonu (UAE), miyomla ilişkili semptomların tedavisi için minimal invazif bir seçenektir. Önemli randomize klinik çalışma verileri, etkinliğini destekleyerek, oral GnRH antagonistlerine erişimi olmayan hastalar için ikinci kademe bir tedavi ve bu ajanların mevcut olduğu durumlarda üçüncü kademe bir tedavi haline

getirmektedir (93). UAE'ye giren kadınlar, 3 ayda yaklaşık %42 miyom boyutunun küçülmesi, daha kısa menstruasyon süresi ve toplu semptomlarda iyileşme bildirmiştir (86). UAE, miyomektomi veya histerektomi ile karşılaştırıldığında, daha hızlı iyileşme ve normal aktivitelere daha hızlı dönüş sağlayan daha kısa bir prosedürdür (86). Bununla beraber, iskemik yaralanmalar ve leiomyom ürünlerinin kan akışında salınmasının neden olduğu embolizasyon sonrası sendromu dahil olmak üzere daha düşük oranda küçük komplikasyonlar görülebilir (94). 5 yılda leiomyom nüksü de UAE'den sonra (%20) miyomektomilerden daha sık görüldüğü ve daha fazla kadına daha fazla müdahale gerektirdiği saptanmıştır (94).

Manyetik Rezonans Kılavuzluğunda Odaklanmış Ultrason (MRgHIFU)

Ultrason enerjisi, proteinin denatüre olması ve hücre ölümünün meydana gelmesi için belirli bir noktada yeterli ısı oluşturmak üzere odaklanabilir. Eşzamanlı MRI, tedavi edilen dokunun sıcaklığını değerlendirerek dokunun hassas bir şekilde hedeflenmesine ve tedavinin izlenmesine olanak tanır (95). Bu işlemin avantajları çok düşük morbidite, çok hızlı iyileşme ve bir günde normal aktiviteye dönüştür. Gelecekte doğurganlık isteyen kadınlara bu prosedür önerilmez (95).

Kısa süreli (<1 yıl) takip edilen 1594 hastayı kapsayan kohort çalışmasında yirmi altı majör komplikasyon (%1,6) rapor edilmiştir. MRgHIFU, miyomla ilişkili semptomlarda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı azalmalarla sonuçlanmıştır. Tıbbi tedavide başarısız olan kadınlar için semptomatik uterus fibroidlerinde histerektomiye alternatifler arayan yazar, MRgHIFU'nun hızlı iyileşmeyle birlikte güvenli ve etkili, invazif olmayan, uterus koruyucu bir tedavi sağladığı sonucuna varmıştır (96). MRgHIFU'nun dezavantajları sınırlı uygunluk, uzun prosedür süresi ve bir MRI cihazının kullanılabilirliğidir.

2.1.7.4. Cerrahi tedavi

Şiddetli anemi veya üreter tıkanıklığı gibi ciddi tıbbi durumların sıklıkla cerrahi olarak ele alınması gerekir. Miyom dejenerasyonundan kaynaklanan ağrı genellikle semptomlar düzelene kadar analjeziklerle başarılı bir şekilde tedavi edilir, ancak şiddetliyse hasta ameliyatı tercih edebilir. Saplı subserozal miyomun torsiyonu, cerrahi müdahale gerektiren akut ağrıya neden olabilir. Ağır menstrual kanama, pelvik

ağrı veya basınç, idrar sıklığı veya idrar kaçıırma ile ilişkili yaşam kalitesini bozan miyomları olan kadınlarda cerrahi müdahale endike olabilir (97).

Miyomektomi

Fertilitesinin korunmasını isteyen veya histerektomiye reddeden kadınlar için değerlendirilen tedavi yöntemidir. Kontrendikasyonlar aktif enfeksiyon, hamilelik ve malignite şüphesidir. Histerektomi ile karşılaştırıldığında, miyomektomi, miyomun tekrarlaması ve semptomların tam olarak düzelmemesi açısından daha yüksek bir risk oluşturur, ancak komşu organlarda daha düşük yaralanma oranlarına sahiptir. Miyomektomi histeroskopi, laparoskopi veya laparotomi yoluyla gerçekleştirilebilir. Genellikle intrakaviter miyomlar ağırlıklı olarak histeroskopik olarak rezeke edilirken, subserozal veya intramural miyomlar cerrahi eksizyon için laparotomi veya laparoskopi gerektirir.

İtrakaviter miyomlar için histeroskopik rezeksiyon, histerektomi veya laparoskopik miyomektomiye göre daha hızlı iyileşme ve daha az cerrahi morbidite sağlar. Histeroskopik miyomektomiler, daha küçük, tip 0 veya tip 1 submukozal leiomyomların çıkarılması için tercih edilen prosedürdür (98).

Mümkün olduğunda intraserozal ve subserozal leiomyomlar için laparoskopik miyomektomi standart prosedür olmalıdır. Bu yaklaşım, açık miyomektomiye göre daha az kan kaybı ve morbidite, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha az postoperatif ağrı ile ilişkilidir (99).

Histerektomi

Histerektomi, semptomatik leiomyomların tek kesin cerrahi tedavisi olmaya devam etmektedir. Bu prosedür fertilitasını tamamlamış ve uterusunu korumak istemeyen kadınlar için uygundur. Histerektomi sonrası çoğu kadın, ameliyattan 3 ay sonra yaşam kalitesinde ve semptomlarda önemli iyileşmeler bildirmektedir (99). Laparotomi ile, vajinal, laparoskopik ve robotik yaklaşımlar uygulanabilir.

Vajinal ve laparoskopik histerektomi mümkün olan her durumda ilk seçenek olarak önerilmektedir çünkü hastanede kalış süresini kısaltır, iyileşmeyi hızlandırır ve hasta memnuniyetini artırır (99).

Minimal invazif miyomektomi ve histerektomi sırasında, iyi bilgilendirilmiş ve onamı alınmış kadınlarda leiomyomların alınması için morselasyon kullanılabilir. Leiomyomlarda sarkomun prevalansı nadir olmasına rağmen (<%0,3), morselasyon ile parça saçılması riski, birçok uluslararası toplum tarafından ele alınan ve 2015'ten bu yana çok fazla tartışmaya konu olan ciddi bir endişe olmaya devam etmektedir (67,100).

2.2. SERBEST RADİKALLER VE OKSİDİTATİF STRES

2.2.1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, son yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren, kısa ömürlü, oldukça reaktif ve kararsız moleküllerdir. Serbest radikaller karşılaştıkları diğer biyolojik moleküllerle kolayca reaksiyona girebilir ve bir dizi zincirleme reaksiyonu tetikleyebilir. Diğer moleküllerden bir elektron alıp/vererek indirgeyici veya yükseltgeyici özellikler sergileyebilirler (101).

Serbest radikaller vücutta meydana gelen temel metabolik süreçlere bağlı olarak birçok endojen veya eksojen kaynak tarafından üretilebilir. Bunlar arasında radyasyon, sigara, hava kirliliği ve kimyasal maddelere maruz kalma, iskemi, nitrojen dioksit, ozon, inflamasyon, mitokondriyal reaksiyon ve fagositer reaksiyonlar sayılabilir (102). Oldukça reaktif olan bu serbest radikaller aşırı üretildiğinde veya vücudun antioksidan savunma sistemi yetersiz kaldığında lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler gibi önemli hücrel moleküllerle reaksiyona girerek kalıcı hasara neden olabilirler (103). Hücrelerdeki serbest radikal türevlerinin en önemli kaynağı, oksijenden üretilen reaktif oksijen türleri (ROS)'tur (104).

Aşağıdaki tabloda hücre düzeyinde oluşan serbest radikaller gösterilmiştir.

Tablo 1. Oksijen Radikalleri ve Tanımlamaları

Radikal	Simge	Tanımlama
Hidrojen	H•	Bilinen en basit radikal
Süperoksit	O•-	Oksijen metabolizmasının ilk ara ürünü
Hidroksil	OH•	En toksik (reaktif) oksijen metaboliti
Nitrojen oksit	NO	L- arjinin amino asitinden in vivo üretilir.

2.2.1. Antioksidanlar

Vücutta sürekli olarak üretilen reaktif oksijen radikallerinin, oksidanlar tarafından yıkımını yavaşlatan veya oksidanların hücrelerde neden olduğu hasarı önleyen maddelere antioksidan denir (105). Antioksidan sistem bu işi farklı mekanizmalarla yapabilir. Hidrojen iyonlarını inhibitör etki ile oksidanlara aktarır ve etkinliğini azaltır. Zincir kırıcı etkisi ile oksidanları bağlar, onarıcı etkisi ile ise hasar görmüş molekülleri (protein, DNA, lipidler) onarmaya çalışır. Vücudumuzda bir oksidatif denge vardır (106).

Antioksidanlar; eksojen kaynaklı ve endojen olmak üzere ikiye ayrılır. Eksojen kaynaklardan elde edilen antioksidanlar; vitaminler, bazı gıdalar ve bazı ilaçlardır. Hücrelerde bulunan endojen antioksidanlar enzimatik ve enzimatik olmayan olarak ikiye ayrılırlar (107). E ve C vitaminleri hücre zarlarını oksidatif strese karşı korurken, Glutatyon hücrelerdeki C vitaminin tepkimelerinin düzenlenmesine yardımcı olan en önemli antioksidanlardan biridir (108).

Tablo 2. Eksojen Antioksidanlar (109)

Askorbik Asit (Vitamin C)
α –Tokoferol (Vitamin E)
β - Karoten (Vitamin A)
Folik Asit (Vitamin B9)
İlaç olarak kullanılan bazı antioksidanlar
<ul style="list-style-type: none">❖ Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH)❖ Non-enzimatik serbest radikal toplayıcıları (Mannitol, albümin)❖ Nötrofil adezyon inhibitörleri❖ Vitamin E Analogu (Trolox- C)❖ Rekombinant SOD❖ Ksantin oksidaz inhibitörleri (Allopürüriol, oksipürüriol)❖ Demir şelatörleri❖ Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçlar❖ Demir redoks döngüsü inhibitörleri (Desferroksamin)❖ Barbitüratlar

Tablo 3. Endojen Antioksidanlar (110)

Enzimatik Antioksidanlar	Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
Aktif merkezlerinde demir, bakır, selenyum, çinko, manganez gibi metalleri içerirler	Albumin, Biluribin, Ürik asit
Süperoksit Dismutaz (SOD)	Haptoglobin, Hemopeksin
Katalaz (CAT)	Serüloplazmin
Glutasyon Peroksidaz (GSH GPx)	Transferrin, Laktoferrin
Glutasyon Redüktaz (GSH R)	α - Lipoik asit
Glutasyon S Transferaz (GSH ST)	Tiyol içerenler: Glutasyon, metiyonin, N-asetil sistein
	Selenyum, Melatonin
	Koenzim Q10

2.3. TİYOL-DİSÜLFİD HOMEOSTAZI

Sülhidril grubunu içeren organik bileşiklere sülfür ve hidrojen atomlarından oluşan tiyol (-SH) adı verilir. Tiyoller –SH gruplarından dolayı oksidasyona karşı yüksek hassasiyete sahiptir. Disülfidler (-S-S-), iki tiyol grubu arasında oluşturulan dinamik, redoksa duyarlı kovalent bağların en önemli sınıfıdır. Dinamik tiyol-disülfid homeostazisi (TDH), proteinlerdeki tiyol oksidasyonunun tersine çevrilmesidir; tiyol ve disülfid seviyelerini temsil eder. Protein fonksiyonunun düzenlenmesi, protein yapısının stabilizasyonu, proteinlerin sistein kalıntılarının geri dönüşümsüz

oksidasyonuna karşı korunması, enzim fonksiyonlarının düzenlenmesi ve transkripsiyon dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal süreçlerle ilişkili önemli bir parametredir (111,112).

Tiyol disülfid dengesinin ölçümü; nativ tiyol, total tiyol ve dinamik disülfid düzeylerinin ölçülmesiyle yapılır. İlk kez 1979 yılında Ellman tarafından geliştirilen yöntem ile çift taraflı dengenin ancak tek tarafı ölçülebilirken, Erel ve Neşelioğlu, yaptıkları çalışmada tiyol / disülfid homeostazını tanımlayan ve tiyol / disülfid durumunun tam olarak iki yönlü de değerlendirilmesini sağlayan oksidatif stres düzeyinin de indirekt olarak ölçülmesine yarayan yeni bir test yöntemi geliştirilmiştir (5).

Giderek artan sayıda kanıt, tiyol-disülfid homeostazisinin, diyabet, hipertansiyon, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, ailesel Akdeniz ateşi, inflamatuvar barsak hastalıkları, meslek hastalıkları, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi çeşitli hastalıklarda rol oynadığını göstermiştir. Bu sonuçlar bazı patojenik mekanizmaları aydınlatılabilir veya tanısal ipucu, prognostik belirteç veya terapötik işareti gösteren bir öngörücü olabilir (113).

Vücutta antioksidan olarak bulunan tiyollerin, oksidatif stress durumunda azalması ve disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol oranının ise artması beklenmektedir.

2.4. İSKEMİK MODİFİYE ALBÜMİN

Albümin, karaciğerden sentezlenen ve insan vücudunda kanda en fazla bulunan proteindir. Vitamin, hormon ve bazı zararlı metabolitlerin taşınmasının yanı sıra onkotik basıncı korumak albüminin ana görevidir. İskemi durumunda N-terminal bölgesi serbest radikallerin etkisi altında biyokimyasal değişikliklere uğrar ve albümin nikel, kobalt gibi bazı ağır metallere bağlanma yeteneği azalır. Yapısı bozulan yeni albümin iskemi modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılır ve bu değişim ölçülebilir (114). İMA'nın oluşması için reaktif oksijen ürünlerinin mevcut olması gerekir. İskemi sırasında hücre ölümünden önce ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. Serbest radikallerin İMA oluşmasında etkisi olduğu düşünülmektedir (115).

Yapılan çalışmalarda, İMA'nın miyokardial iskeminin başlangıç dakikaları içinde yükseldiği ve ayrıca ileri kanser evrelerinde, akut serebrovasküler hastalıklarda, son dönem karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, enfeksiyonlarda, travmalarda, iskemik kas hastalıklarında ve gebelik gibi durumlarında yükseldiği çalışmalarda gösterilmiştir (116-117). FDA tarafından İMA, miyokardiyal iskeminin bir biyobelirteci olarak kabul edilmiştir (118). İMA'nın metal bağlama kapasitesi albümine göre çok düşüktür. Prensipte olarak, serum örneğine kobalt (Co) eklenerek albüminin Co bağlama kapasitesi ölçülür. Serbest Co, dithiothreitol (DTT) adı verilen proteinle boyanarak spektrofotometrik olarak ölçülür. Ortamda kalan serbest Co miktarı İMA değeri olarak hesaplanır (119).

Oksidatif stress, hipoksi durumunda vücutta albümin değerinin azalarak, İMA değerinin yükselmesi beklenmektedir. Yine albümin/İMA oranı azalmaktadır.

2.5. MİYOMA UTERİ PATOGENEZİ İLE TİYOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZI VE İSKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN İLİŞKİSİ

Reaktif oksijen türlerinin (ROS) çeşitli organ yataklarında ve doku mikro ortamlarında sağlık ve hastalık durumlarında önemli rol aldığı tarihsel olarak belirlenmiştir. Esas olarak ROS, serbest radikaller adı verilen çok sayıda prooksidan molekülü temsil eder ve bunların başlıcaları süperoksit anyon radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikalidir (OH) (15). Normalde, prooksidan moleküllerin eylemleri antioksidanlar tarafından sıkı bir şekilde düzenlenir ve doku homeostazisini koruyan karmaşık bir denge sağlanır, ancak ROS'un aşırı miktarda mevcut olması durumunda bu denge bozulabilir ve oksidatif strese neden olabilir. Kadın üreme sisteminde ROS, menstruasyon döngüsünün düzenlenmesinde ve menstruasyon sırasında endometrial dökülmenin kolaylaştırılmasında önemli rollere sahip olabilir, ancak kesin mekanik yönleri araştırılmayı beklemektedir. Kadın üreme sisteminde ROS üretiminden sorumlu olan hücre popülasyonları ve hücresel basamaklar tam olarak bilinmemektedir, ancak birçok çalışma ROS, antioksidanlar ve bunların genlerinin foliküler ve tubal sıvılar, oositler ve embriyolar da dahil olmak üzere çeşitli üreme ortamlarında mevcut olduğunu bulmuştur.

Endometrial seviyede, ROS ve bir antioksidan enzim olan süperoksit dismutaz (SOD), endometrial siklusun farklı fazları sırasında değişen seviyeleri ile endometrial

yıkımın tetiklenmesinde ilgili rollere sahip olabilir. ROS, antioksidanlarla orantısız bir şekilde mevcut olduğunda, infertilite, endometriozis ve bu incelemenin odak noktası olan leiomyomlar gibi ciddi ve zayıflatıcı üreme bozukluklarının gelişiminde rol oynamaktadır. Zararlı özellikleri, en önemlisi peroksitatif DNA hasarı, apoptozun indüksiyonu ve lipid peroksidasyonu olmak üzere farklı mekanizmalar yoluyla ortaya çıkar (123). Uterus özellikle yaşam tarzı değişiklikleri, yiyecek, hastalık, ilaçlar, seyahat, stres, egzersiz, sigara içme, ağır metallerle maruz kalma, radyasyon, hamilelik, menstruasyon ve hormonal dengesizliklerle ilgili çeşitli faktörlere maruz kalır. Bu faktörlerin birçoğu oksidatif strese ve miyometrial hücrelerde; tek ve çift sarmallı kırılmalar, abazik bölgeler, baz hasarları, DNA arası çapraz bağlantılar, hacimli DNA eklentileri veya uyumsuz bazlar dahil olmak üzere çeşitli DNA hasarı biçimlerine yol açabilir. Potansiyel olarak uterusu fibroid gelişimine yatkın hale getirir. Aslında, bu tümörlerin artık pro- ve antioksidan hücresel mekanizmalar arasında doğal bir dengesizliğe sahip olduğu ve yerel oksidatif stres ortamları yarattığı gösterilmiştir (122). Çalışmamızda anormal damar yapısına sahip olan ve hormonlara duyarlı olan uterus miyomlarında oksidatif stresin ve hipoksisinin yeni belirteçleri olan iskemik modifiye albümin ve TDH inceledik, bildiğimiz kadarıyla bu iki belirtecin birlikte miyoma uteride incelendiği ilk çalışmadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. ÇALIŞMANIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmamız prospektif olarak dizayn edilmiştir. Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar (10/05/2023 tarihinde 23-5055 nolu karar) Etik Kurulundan onay alındıktan sonra Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Jinekoloji Kliniği ve Biyokimya Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirildi. Jinekoloji Kliniğimize başvuran 77 myoma uteri tanılı kadın hasta ve benzer demografik özelliklere sahip, kontrol amaçlı jinekoloji polikliniğimize başvuran 77 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. Her iki grupta da yer alan kadınlardan “Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu” onayı alındı. Tasarlanmış olduğumuz hasta takip formuna katılımcıların: yaş, gravida, parite, semptomları, vücut kitle indeksi, geçirilmiş uterin operasyonları kaydedildi. Jinekolojik muayenede adneksiyal patolojisi olmayan, gri skala transvajinal-abdominal transduserli ultrasonografi cihazı ile elipsoid kabul edilerek aynı hekim tarafından transvers, longitudinal ve antero-posterior planda ölçülüp cm cinsinden hesaplandı ve miyom tipi FIGO sınıflandırılmasına göre kaydedildi. Tam kandan bakılacak olan albümin, iskemik modifiye albümin ve tiyol/disülfid homeostazı parametreleri kaydedildi. Her iki grup demografik veriler, ultrasonografi bulguları ve biyokimyasal sonuçlar bakımından karşılaştırıldı.

Dahil Edilme Kriterleri

Miyoma uteri tanısı almış çalışmamıza katılmak için gönüllü olan semptomatik veya asemptomatik;

- 18-50 yaş arasındaki kadın hastalar
- Herhangi bir ilaç kullanmayanlar
- Endometriozis tanısı bulunmayanlar
- Malign tümörü olmayanlar
- Tubaovaryen absesi bulunmayanlar
- Karaciğer veya böbrek hastalığı olmayanlar
- Sistemik enfeksiyonu bulunmayanlar

- Gebe olmayanlar
- Emzirmeyenler
- Kemoterapi ve radyoterapi alma öyküsü olmayanlar
- Herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü olmayanlar
- Sigara, madde ve alkol kullanmayanlar

Dahil Edilmeme Kriterleri

- Çalışmaya dahil olmayı istemeyen
- İlaç kullanma durumu
- Eşlik eden endometrioma, adenomyozis, tuba-ovarian abse gibi diğer jinekolojik patolojilerin varlığı
- Malign tümörü bulunanlar
- Karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar
- Sistemik enfeksiyonu bulunanlar
- Kemoterapi veya radyoterapi öyküsü olanlar
- Hamile veya emziren kadınlar
- Herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar
- Diyabet ve Hipertansiyon hastalığı bulunanlar

3.2. ÖRNEK ALMA, SAKLAMA, DEĞERLENDİRME

Çalışmamıza katılan myoma uteri tanılı hastalardan jinekoloji kliniğine başvuruları sırasında onam alınması sonrası, kontrol grubunun ise polikliniğimize başvuruları sırasında muayeneleri tamamlandıktan sonra onamları alınarak rutin biyokimya tüpüne yaklaşık 5 cc sabah açlık kan örnekleri alındı. Alınan kanlar 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum kısmı ependorf tüpüne koyularak çalışma gününe kadar Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında -80°C'de muhafaza edildi. Sonrasında tiyol-disülfid homeostazı ve iskemi modifiye albumin parametreleri analiz edildi, değerlendirildi. Elde edilen değerler sağlıklı kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldı.

3.3. LABOATUVAR ANALİZİ

Tiyol-disülfid homeostazisinin düzeyi, Erel ve Neşelioğlu tarafından tanımlanan otomatize spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçüldü (5). Bu yöntemle oksidasyonla oluşan disülfid bağları, sodyum borohidrat ile serbest fonksiyonel tiyol gruplarına redüklendi. Fazla sodyum borohidrat formaldehit ile bağlanarak deaktive edildi. Nativ tiyollerin miktarı ve disülfid bağlarının redüklenmesiyle oluşan tiyollerin toplam miktarı, DTNB (5,50-dithiobis-(2 nitrobenzoic acid) kromojeni ile 412 nm'de ölçüldü. Dinamik disülfid miktarı, total tiyol ile nativ tiyol arasındaki farkın yarısı alınarak hesaplandı. Disülfid/nativ tiyol, disülfid/total tiyol, nativ tiyol/total tiyol oranları da hesaplama yöntemiyle elde edildi.

Serum İMA seviyeleri, albümin kobalt bağlama testi ile ölçüldü. Hastanın serumu kobalt klorid ile karıştırılarak 5 dakika inkübe edildi. Bu işlem sırasında kobaltın albümine bağlanması sağlandı. İnkübasyondan sonra ditiyotreitol (DTT) eklenip ve karıştırılarak, DTT'nin albümine bağlı olmayan kobalt ile renkli bir kompleks oluşturması sağlandı. Ortaya çıkan renkli kompleks 500 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Aksakal ve ark.'nın 2022 yılında yaptıkları çalışmaya göre güç analizinde G-power, anlamlılık seviyesi $\alpha=0.05$ olmak üzere örneklem büyüklüğü, çalışma ve kontrol grupları için 77'er hasta olmak üzere toplam 154 hasta olarak bulunmuştur (135). Hasta yaş aralığı ise 18-50 yaş arası olarak belirlenmiştir. Tüm hastalarımız kadınlardan oluşmaktadır.

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin hiçbirinin normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinin gösteriminde Ortalama \pm SS (standart sapma) ve Medyan (Minimum-Maksimum) değerleri verildi.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre doğum şekli ve geçirilmiş uterin cerrahisi varlığı karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare test istatistiği verildi.

Hasta-Kontrol gruplamasına göre native tiyol, total tiyol, disulfid, (disulfid /native tiyol)*100, (disulfid /total tiyol)*100, (native tiyol/total tiyol)*100, İMA, albumin değerlerinin karşılaştırılmasında Mann- Whitney U testi kullanıldı.

Miyom lokalizasyonuna göre native tiyol, total tiyol, disulfid, (disulfid/native tiyol)*100, (disulfid/total tiyol)*100, (native tiyol/total tiyol)*100 değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu.

Miyom büyüklüğü ile native tiyol, total tiyol, disulfid, (disulfid/ native tiyol)*100, (disulfid/ total tiyol)*100, (native tiyol/ total tiyol)*100 değerleri arasında yapılan korelasyon analizinde spearman non-parametrik korelasyon katsayısı verildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması $35,44 \pm 8,35$ yıl, kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması $35,91 \pm 7,16$ yıl olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,825$). Gravida sayısı açısından hasta-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=3,397$, $p=0,001$). Ayrıca parite sayısı açısından hasta-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,412$, $p=0,016$). Hasta grubunda yer alan bireylerin %10,4'ü ($n=8$) NG, %59,7'sinde ($n=46$) doğum şekli ND, %20,8'inde ($n=16$) CS, %9,1'inde ($n=7$) CS+ND, kontrol grubunda yer alan bireylerin %27,3'ü ($n=21$) NG, %37,7'sinde ($n=29$) doğum şekli ND, %28,6'sında ($n=22$) CS, %6,4'ünde ($n=5$) CS+ND olduğu tespit edilmiştir. Hasta-Kontrol gruplamasına göre doğum şekli dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($\chi^2=10.962$, $p=0.012$). Hasta grubundaki bireylerin VKİ ortalaması $26,36 \pm 3,28$ kg/m^2 , kontrol grubunda yer alan bireylerin VKİ $25,45 \pm 3,69$ kg/m^2 olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasında VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. ($p=0,108$). Hasta-Kontrol gruplamasına göre geçirilmiş uterin cerrahisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($\chi^2=0,029$, $p=0,864$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta-Kontrol Grublamasına göre Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

	Tüm Olgular (n=154)	Hasta (n=77)	Kontrol (n=77)	Test istatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	z	p
Yaş	35,68±7,75 35 (21-50)	35,44±8,35 37 (21-50)	35,91±7,16 35 (23-50)	-0,221	0,825
Gravida**	2,0 (0-6)	2,0 (0-6)	2,0 (0-6)	z=3,397	0,001
Parite**	2,0 (0-5)	2,0 (0-5)	2,0 (0-5)	z=2,412	0,016
Doğum Şekli, n (%)					
NG	29 (18,8)	8 (10,4)	21 (27,3)	$\chi^2=10,962$	0,012
ND	75 (48,7)	46 (59,7)	29 (37,7)		
CS	38 (24,7)	16 (20,8)	22 (28,6)		
CS+NDK	12 (7,8)	7 (9,1)	5 (6,4)		
VKİ (kg/m²)	25,910±3,51 25,5 (19-33)	26,36±3,28 27 (19-33)	25,45±3,69 24 (20-30)	-1,176	0,108
Geçirilmiş Uterin Cerrahisi, n (%)					
Yok	103 (66,9)	52 (67,5)	51 (66,2)	$\chi^2=0,029$	0,864
Var	51 (33,1)	25 (32,5)	26 (33,8)		

χ^2 = Ki kare Testi, z:Mann Whitney U Testi, **sadece medyan (min-maks) değerleri verilmiştir.
p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

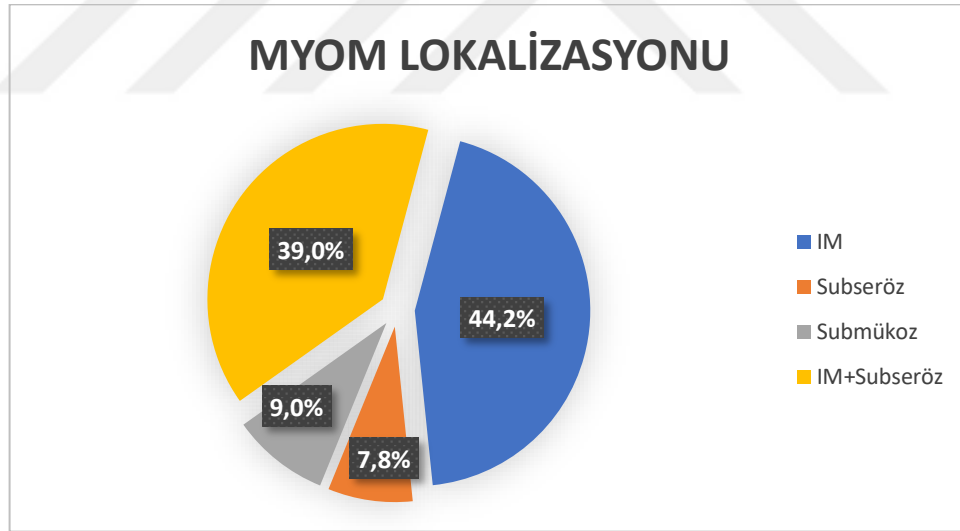
NG: Nulligravid, ND: Normal Doğum CS: Sezaryen VKİ: Vücut Kitle İndeksi

Hasta grubunda yer alan bireylerin %42,8'inde (n=33) AUK, %20,8'inde (n=16) ağrı, %3,9'unda (n=3) bası semptomu var iken, %32,5'inde (n=25) semptom yoktur. Miyom lokalizasyonlarına baktığımızda %44,2'sinde (n=34) IM, %39,0'unda (n=30) IM+Subseröz, %9,0'unda (n=7) submükoz, %7,8'inde (n=6) subseröz olduğu belirlenmiştir. Bireylerin %50,6'ında (n=39) miyom sayısı tek, %49,4'ünde (n=38) multiple olduğu saptanmıştır. Ortalama miyom büyüklüğü 6,14±3,59 cm'dir (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta Grubunun Demografik Özellikleri

HASTA GRUBU (n=77)	
Semptom, n (%)	
Yok	25 (32,5)
AUK	33 (42,8)
Ağrı	16 (20,8)
Bası	3 (3,9)
Miyom Lokalizasyonu, n (%)	
IM	34 (44,2)
Subseröz	6 (7,8)
Submükoz	7 (9,0)
IM+Subseröz	30 (39,0)
Miyom Sayısı, n (%)	
Tek	39 (50,6)
Multiple	38 (49,4)
Miyom Büyüklüğü Ort±SS	
	6,14±3,59

AUK (Anormal uterin kanama), IM (İntramural)



Şekil 4. Miyom Lokalizasyonu Dağılımı

Hasta grubundaki bireylerin native tiyol ortalaması $260,81 \pm 69,08 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda yer alan bireylerin native tiyol ortalaması ise $306,55 \pm 55,02 \mu\text{mol/L}$ olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasında native tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=4,253$, $p<0,001$). Hasta grubundaki bireylerin total tiyol ortalaması $297,06 \pm 77,55 \mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda

yer alan bireylerin total tiyol ortalaması ise $348,19 \pm 61,51$ $\mu\text{mol/L}$ olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasında total tiyol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=4,257$, $p<0,001$). Hasta grubundaki bireylerin disülfid ortalaması $18,12 \pm 4,56$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda yer alan bireylerin disülfid ortalaması ise $20,82 \pm 3,62$ $\mu\text{mol/L}$ olduğu belirlendi. Hasta ve kontrol grupları arasında disülfid değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=3,903$, $p<0,001$).

Hasta ve Kontrol grupları arasında (disülfid/native tiyol)*100, (disülfid/total tiyol)*100, (native tiyol/total tiyol)*100 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta-Kontrol Karşılaştırılması	Gruplamasına	Tiyol-disülfid		Parametrelerinin	
		Hasta (n=77)	Kontrol (n=77)	Test İstatistiği	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	z	p	
Native Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	260,81±69,08	306,55±55,02	z=4,253	<0,001	
	279,1 (115,8-401,0)	311,6 (159,0-400,5)			
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	297,06±77,55	348,19±61,51	z=4,257	<0,001	
	314,0 (131,5-453,9)	354,2 (182,2-455,6)			
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	18,12±4,56	20,82±3,62	z=3,903	<0,001	
	18,6 (7,8-26,4)	21,1 (11,1-28,2)			
(Disülfid/Native tiyol) *100	7,02±0,83	6,82±0,58	z=0,999	0,318	
	6,8 (5,4-10,3)	6,8 (5,7-8,3)			
(Disülfid/Total tiyol) *100	6,14±0,63	5,9±0,45	z=0,974	0,330	
	6,0 (4,9-8,6)	5,9 (5,1-7,1)			
(Native Tiyol/Total tiyol) *100	87,71±1,26	88,00±0,89	z=0,981	0,327	
	87,9 (82,8-90,2)	88,1 (85,8-89,8)			

z:Mann Whitney U Test İstatistiği
 $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta grubundaki bireylerin İMA ortalaması $0,82 \pm 0,34$ (absu), kontrol grubunda yer alan bireylerin İMA ortalaması $0,67 \pm 0,28$ (absu)'dir. Hasta ve kontrol

grupları arasında İMA değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,407$, $p=0,016$). Hasta grubundaki bireylerin albümin ortalaması $43,09\pm 2,43$ (g/dl), kontrol grubunda yer alan bireylerin albümin ortalaması $44,25\pm 2,68$ (g/dl)'dir. Hasta ve kontrol grupları arasında albümin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=3,512$, $p<0,001$). Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında İMA/Albümin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,810$, $p=0,005$). Hasta grubundaki bireylerin İMA/Albümin ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksektir (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta-Kontrol Gruplamasına İMA, Albümin, İMA/Albümin Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta (n=77)		Kontrol (n=77)		Test İstatistiği	
	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	Ort±SS	Medyan (Min-Max)	z	p
İMA (ABSU)	0,82±0,34	0,75 (0,27-1,51)	0,67±0,28	0,63 (0,17-1,42)	$z=2,407$	0,016
Albümin (g/dl)	43,09±2,43	44,0 (36,0-49,0)	44,25±2,68	44,0 (32,0-50,0)	$z=3,512$	<0,001
İMA/Albümin	0,02±0,01	0,02 (0,01-0,04)	0,01±0,01	0,01 (0,00-0,03)	$z=2,810$	0,005

z:Mann Whitney U Test İstatistiği
 $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Geçirilmiş Uterin Cerrahisi durumuna göre İMA, İMA/Albümin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta Bireylerde Geçirilmiş Uterin Cerrahisi Durumuna Göre İMA, İMA/Albümin Değerlerinin Karşılaştırılması

	GEÇİRİLMİŞ UTERİN CERRAHİSİ		Test İstatistiği	
	Yok (n=52)	Var (n=25)	z	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
İMA (ABSU)	0,82±0,33 0,74 (0,33-1,51)	0,83±0,37 0,85 (0,27-1,44)	$z=0,016$	0,987
İMA/Albümin	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,04)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,04)	$z=0,038$	0,970

z:Mann Whitney U Test İstatistiği
 $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Miyom sayısına göre İMA, İMA/albumin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta Bireylerde Miyom Sayısına Göre İMA, İMA/Albumin Değerlerinin Karşılaştırılması

	MİYOM SAYISI		Test İstatistiği	
	Tek (n=39)	Multiple (n=38)	z	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
İMA (ABSU)	0,83±0,36 0,75 (0,27-1,47)	0,81±0,33 0,75 (0,33-1,51)	z=0,143	0,887
İMA/Albumin	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,04)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,04)	z=0,001	0,999

$p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Miyom lokalizasyonuna göre İMA, İMA/albumin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Hasta Bireylerde Miyom Lokalizasyonuna Göre İMA, İMA/Albumin Değerlerinin Karşılaştırılması

	MİYOM LOKALİZASYONU				Test İstatistiği	
	İM (n=34)	Subseröz (n=6)	Submükoz (n=7)	İM+Subseröz (n=30)	χ^2	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
İMA (ABSU)	0,82±0,34 0,71 (0,37-1,51)	0,98±0,41 1,14 (0,27-1,32)	0,78±0,38 0,85 (0,34-1,47)	0,79±0,33 0,75 (0,33-1,44)	$\chi^2=1,569$	0,666
İMA/Albumin	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,04)	0,02±0,01 0,03 (0,01-0,03)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,03)	0,02±0,01 0,02 (0,01-0,04)	$\chi^2=1,245$	0,742

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği

$p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Miyom büyüklüğü ile İMA, İMA/Albumin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta Bireylerde Miyom Büyüklüğü ile İMA, İMA/Albumin Değerleri arasındaki ilişki

	MİYOM BÜYÜKLÜĞÜ	
	r	p
İMA (ABSU)	-0,012	0,916
İMA/Albumin	-0,019	0,869

r: Spearman İlişki Katsayısı
 $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta grubundaki bireylerde geçirilmiş uterin cerrahisi olmayanların (disülfid/native tiyol)*100 ortalaması $6,87\pm 0,71$, geçirilmiş uterin cerrahisi olan bireylerin (disülfid/native tiyol)*100 ortalaması ise $7,32\pm 0,99$ olduğu belirlendi. Geçirilmiş uterin cerrahisi durumuna göre bireylerin (disülfid/native tiyol)*100 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,023$, $p=0,043$). Ayrıca geçirilmiş uterin cerrahisi durumuna göre bireylerin (disülfid/total tiyol)*100 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,023$, $p=0,043$). Geçirilmiş uterin cerrahisi olmayanların (disülfid/total tiyol)*100 ortalaması, olanlara göre daha düşüktür. Geçirilmiş uterin cerrahisi olmayanların (native tiyol/total tiyol)*100 ortalaması $87,93\pm 1,08$, geçirilmiş uterin cerrahisi olan bireylerin (native tiyol/total tiyol)*100 ortalaması ise $87,25\pm 1,48$ 'dir. Geçirilmiş uterin cerrahisi durumuna göre bireylerin (native tiyol/total tiyol)*100 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($z=2,023$, $p=0,043$).

Geçirilmiş uterin cerrahisi durumuna göre native tiyol, total tiyol, disülfid değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12)

Tablo 12. Hasta Bireylerde Geçirilmiş Uterin Cerrahisi Durumuna Göre Tiyol-Disülfid Parametrelerinin Karşılaştırılması

	GEÇİRİLMİŞ UTERİN CERRAHİSİ			Test İstatistiği	
	Yok (n=52)	Var (n=25)	z	p	
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)			
Native Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	264,93±67,04	252,24±73,82	z=0,566	0,572	
	281,1 (115,8-401,0)	251,5 (134,6-390,9)			
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	301,20±75,69	288,43±82,21	z=0,522	0,602	
	317,5 (131,5-453,9)	287,2 (156,9-439,5)			
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	18,13±4,61	18,09±4,54	z=0,044	0,965	
	18,6 (7,8-26,4)	18,6 (10,7-24,7)			
(Disülfid/Native tiyol) *100	6,87±0,71	7,2±0,99	z=2,023	0,043	
	6,7 (5,4-9,1)	7,1 (6,1-10,3)			
(Disülfid/Total tiyol) *100	6,03±0,54	6,37±0,74	z=2,023	0,043	
	5,9 (4,9-7,7)	6,2 (5,4-8,6)			
(Native Tiyol/Total tiyol) *100	87,93±1,08	87,25±1,48	z=2,023	0,043	
	88,2 (84,6-90,2)	87,6 (82,8-89,1)			

z:Mann Whitney U Test İstatistiği
 $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Miyom sayısına göre native tiyol, total tiyol, disülfid, (disülfid /native tiyol)*100, (disülfid/total tiyol)*100, (native tiyol/total tiyol)*100 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Hasta Bireylerde Miyom Sayısına Göre Tiyol-Disülfid Parametrelerinin Karşılaştırılması

	MİYOM SAYISI		Test İstatistiği	
	Tek (n=39)	Multiple (n=38)	z	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
Native Tiyol (µmol/L)	257,59±76,03	264,11±62,00	z=0,265	0,791
	267,2 (130,8-401,0)	281,9 (115,8-366,3)		
Total Tiyol (µmol/L)	293,92±84,99	300,27±70,09	z=0,194	0,847
	305,3 (146,7-453,9)	322,8 (131,5-413,3)		
Disülfid (µmol/L)	18,16±4,81	18,08±4,35	z=0,127	0,899
	18,6 (7,9-26,4)	18,6 (7,8-26,1)		
(Disülfid/Native tiyol) *100	7,16±0,93	6,87±0,69	z=1,202	0,229
	6,9 (5,9-10,3)	6,7 (5,4-8,9)		
(Disülfid/Total tiyol) *100	6,25±0,69	6,04±0,53	z=1,202	0,229
	6,0 (5,3-8,6)	5,9 (4,9-7,5)		
(Native Tiyol/Total tiyol) *100	87,50±1,39	87,92±1,07	z=1,202	0,229
	87,9 (82,8-89,4)	88,1 (84,9-90,2)		

z:Mann Whitney U Test İstatistiği

Miyom lokalizasyonuna göre native tiyol, total tiyol, disülfid, (disülfid/native tiyol)*100, (disülfid/total tiyol)*100, (native tiyol /total tiyol)*100 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta Bireylerde Miyom Lokalizasyonuna Göre Tiyol-Disülfid Parametrelerinin Karşılaştırılması

	MİYOM LOKALİZASYONU				Test İstatistiği	
	IM (n=34)	Subseröz (n=6)	Submükoz (n=7)	IM+Subseröz (n=30)	χ^2	p
	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)	Ort±SS Medyan (Min-Max)		
Native Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	264,11±73,25 280,6 (115,8-401,0)	209,47±61,82 199,1(134,6-310,5)	269,79±90,04 267,2 (130,8-390,9)	262,25±58,87 282,2 (154,1-366,3)	$\chi^2=3,069$	0,381
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	300,53±81,91 317,5 (131,5-453,9)	240,92±70,93 227,5(156,9-354,1)	305,62±101,31 310,1 (146,7-439,5)	302,35±66,51 324,7 (173,7-413,3)		
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	18,21±4,64 18,6 (7,8-26,4)	15,73±4,99 14,2 (11,1-22,0)	17,92±5,86 19,6 (7,9-24,3)	18,55±4,15 18,7 (9,8-26,1)	$\chi^2=1,596$	0,660
(Disülfid/ Native tiyol) *100	6,99±0,92 6,7 (5,4-10,3)	7,52±1,01 7,2 (6,4-9,1)	6,64±0,64 6,5 (6,1-8,0)	7,02±0,71 6,9 (6,0-8,9)		
(Disülfid/ Total tiyol) *100	6,13±0,69 5,9 (4,9-8,6)	6,53±0,76 6,3 (5,7-7,7)	5,86±0,49 5,7 (5,4-6,9)	6,15±0,54 6,1 (5,4-7,5)	$\chi^2=4,724$	0,193
(Native Tiyol/Total tiyol) *100	87,74±1,38 88,1 (82,8-90,2)	86,94±1,51 87,3 (84,6-88,6)	88,28±0,99 88,5 (86,1-89,1)	87,69±1,09 87,8 (84,9-89,2)		

χ^2 =Kruskal Wallis Test İstatistiği. IM: İntramural
p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Miyom büyüklüğü ile native tiyol, total tiyol, disülfid, (disülfid/native tiyol)*100, (disülfid/total tiyol)*100, (native tiyol/total tiyol)*100 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta Bireylerde Miyom Büyüklüğü ile Tiyol-Disülfid Değerleri arasındaki ilişki

	MIYOM BÜYÜKLÜĞÜ	
	r	p
Native Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	0,002	0,987
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	-0,006	0,956
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	0,016	0,887
(Disülfid/Native tiyol) *100	-0,016	0,888
(Disülfid/Total tiyol) *100	-0,016	0,888
(Native Tiyol/Total tiyol) *100	0,016	0,888

r:Spearman İlişki Katsayısı

$p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Uterus miyomları dünya genelinde kadınlarda en sık görülen benign uterin neoplazmlardır. Miyomların etkileri, anormal uterin kanama ve kronik pelvik ağrı gibi kadınların hayat kalitesini etkileyen semptomlardan, bu semptomları azaltmak için yapılan agresif cerrahi müdahalelere kadar uzanır (120). Medikal tedavi, kısa vadede etkili olsa da, genellikle semptomların kalıcı olarak giderilmesini sağlamaz ve çoğu kadın, nihai tedavi olarak miyomektomi veya histerektomi tedavisine ihtiyaç duyar (121). Uterin miyomlarla mücadeledeki zorluklar, kısmen bu karmaşık tümörlerin oluşum mekanizmaları, büyüme ve semptom gelişimi de dahil olmak üzere patofizyolojisinin netleştirilememiş olmasıyla ilgili olabilir (122). Artan araştırmalar, miyomların neoplastik özellikleri olduğunu hatta buna ek olarak, genetik, inflamatuvar, vasküler anormallikler ve remodelling ile ilişkisi olduğunu ortaya çıkarmaktadır. İlgi çekici şekilde, artan sayıda kanıt oksidatif stresin uterus fibroid gelişimine katkısını göstermektedir (123,124).

Çalışmamız, son yıllarda oksidatif stresle ilişkisi çok sayıda yayında kanıtlamış olan TDH ve İMA'nın uterin leiomyomlarla arasındaki ilişkiyi gözler önüne seren bir rapor olmuştur. Native tiyol, total tiyol ve disülfid değerleri hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. İMA ve İMA/albumin değerleri ise hasta grubunda daha yüksek olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil etmiş olduğumuz hastaların yaş ve vki oranlarının hasta ve kontrol grubunda benzer olması, yaşa ve VKİ'ne bağlı faktörlerin etkilerini azalttığından dolayı çalışmanın güçlü yönlerindedir. Çalışmamızda gravida ve parite sayısı açısından hasta-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Kontrol grubunda yer alan bireylerin daha çok nulligravid, hasta grubunda yer alan bireylerin ise normal doğum yapmış olması belki de çocuk sahibi bireylerin polikliniğimize kontrol amaçlı daha az başvurduğunu gösterebilir. Başvuran leiomyom'lu hastaların en sık şikayetinin AUK olduğu ve miyomların en sık İM yerleşimli olduğu gözlenmiştir. Ortalama miyom büyüklüğü $6,14 \pm 3,59$ cm olarak bulunmuştur. Hasta-kontrol gruplamasına göre geçirilmiş uterin cerrahisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Oksidatif stres, prooksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizliktir ve bu dengesizlik, anjiyogenez, hipoksi, diyet faktörleri ve sigara/çevresel maruziyetleri içeren birbirine bağlı basamaklar tarafından kontrol edilir (125). Oksidatif stres, genetik, epigenetik ve fibrogenez üzerindeki etkisiyle uterus miyomu gelişimini yönlendirir. Birkaç çalışma uterus fibroidlerinde oksidatif stresin rolündeki farklı yolları incelemiş olsa da, kanıtların çoğu kolektif bir literatürde sunulmamıştır (122).

Albümin özellikleri, oksidatif stress, reaktif oksijen türlerinin üretimi ve asidoz ile ilişkili iskemik durumlar altında değişir. Bu koşullar altında, özellikle bakır, nikel ve kobalt gibi geçiş metalleri için azalmış metal bağlama kapasitesine sahip olan İMA üretilir (126). İMA ve jinekolojik bozukluklar arasındaki ilişki son 10 yıldır kapsamlı bir şekilde çalışılmaktadır. Dismenore, endometriozis, PKOS, uterin arter embolizasyonu, menopoz ve infertilite gibi jinekolojik patolojilere bağlı olarak kan ve foliküler sıvıda meydana gelen İMA değişikliklerine ilişkin literatür verilerinin ayrıntılı analizi Kıncı ve ark.'nın incelemesinde sunulmaktadır (127). Analize dayanarak yazarlar şu sonuca varmışlardır: (i) serum İMA'sı dismenore şiddetini değerlendirmede yararlı olabilir; (ii) foliküler İMA, oositlerin durumu ve in vitro fertilizasyondaki embriyo kalitesi hakkında bilgi sağlar; (iii) İMA'nın polikistik over sendromundaki tanınal önemi çelişkilidir ve daha fazla araştırma gerektirir. Reddy ve ark.'nın dokuz çalışmanın meta-analizini gerçekleştirerek PKOS hastalarında serum İMA düzeylerinin PKOS olmayan kontrollere kıyasla anlamlı derecede arttığını gösterdi (128). Bu meta-analiz sonucunda İMA'nın PKOS'ta artan oksidatif stresi yansıtan potansiyel olarak güvenilir ve yeni bir belirteç olduğu sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da leiomyom tanılı olan hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda İMA düzeylerinde anlamlı bir artış izlenmektedir.

İMA değerlerinin yanlış yorumlanmasını önlemek için, özellikle hipo- veya hiperalbuminemi olan bireylerde toplam plazma albümin konsantrasyonu da dikkate alınmalıdır. Böyle bir girişimin nedeni tahlil prensibi ile ilgilidir. Bir numunede düşük albümin seviyeleri olduğunda, proteine daha az kobalt bağlanır ve büyük bir miktarın DTT ile reaksiyona girmesine izin verir ve bunun tersi de geçerlidir (129). Bu durumda İMA/albumin oranı hesaplanarak ölçüm hatalarından kaçınılabilir (126). Çalışmamızda hasta grubunda Albümin 43.09 g/dl, kontrol grubunda 44.25 g/dl

bulunmuş olup, hasta grubundaki bireylerin İMA/albumin ortalaması, kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu da aynı zamanda İMA değerlerimizin güvenilirliğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, leiomyom'lu hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında tiyol/disülfid homeostazisinde anlamlı farklılıklar bulduk. Native tiyol (NT) ve total tiyol (TT) değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla düşük bulunması; doğal tiyol ve total tiyol oranının leiomyom ile ilişkili olabileceğini gösterdi. Aynı zamanda leiomyom'lu hastalarda disülfid değerinin de düşük saptanması NT azalmasına bağlı olmuş olabilir, çünkü aslında disülfid de tiyolden meydana gelmektedir. Tiyoller plazma antioksidan kapasitesine katkıda bulunur ve oksidatif ataktan korunmak için gereklidir. Çalışmamızda, leiomyomlu kadınlarda ortalama serum tiyol seviyesi kontrol grubuna göre daha düşüktü. Bu da, oksitlenmiş proteinlerin birikmesi antioksidan kapasitenin azalması ile ilişkilidir ve uterus leiomyomlu kadınlarda oksidatif hasar hipotezini destekler. Daha önce Eroglu ve ark'nın yaptığı çalışmada da, leiomyom'lu hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında NT, TT ve disülfid hasta grubunda düşük olarak anlamlı bulunmuştur (130). Sonuçlar kendi çalışmamız ile örtüşmektedir.

TDH oksidatif stresin suçlandığı birçok farklı hastalıkta da çalışılmış ve oksidatif stresi ortaya koyabilen güçlü bir marker olduğu gösterilmiştir. Örnek olarak Ateş ve ark'nın yaptığı bir çalışmada primer hipertansiyonu olan hastalarda native tiyol, total tiyol ve native tiyol/total tiyol oranı daha düşükken, disülfid seviyesi ve disülfid/native tiyol ve disülfid/total tiyol oranları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca disülfid/NT oranı hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının bağımsız bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir (131). Ek olarak, stabil anjina pectoris ve akut miyokard enfarktüsü hastalarının NT, TT ve disülfid düzeylerinin kontrol hastalarından önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (132).

En sık görülen endokrin hastalık olan polikistik over sendromunun daha yüksek tiyol ve daha düşük disülfid seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yıldırım ve ark'nın yaptığı çalışmada, antioksidanların antral foliküllerin atrezisini engellediğini ve tiyollerin hücre çoğalması, bölünmesi ve apoptozunda önemli bir rol oynadığını öne sürülmüştür (133). Erel ve ark'nın yaptığı derlemede TDH klinik

yönleriyle incelenmiş olup, koroner aterosklerozda, çocukluk çağı obezitesinde, prediyabet, tip1 ve 2 diyabetes mellitus hastalarında, Alzheimer hastalarında, migren hastalarında, şizofreni ve eroin bağımlılarında, çölyak hastalarında akut pankreatitte ve FMF hastalarında nativ tiyol değerleri kontrol gruplarına kıyasla düşük izlenmiştir (113). Bizim bulgularımıza benzer şekilde, ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanserinde yapılan bir çalışmada doğal tiyol, total tiyol ve disülfid düzeylerinin düşük bulunması, bu azalmanın tümör agresyonu ve malign hastalık için prognostik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir (134). Literatürdeki bu çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiş olması çalışmamızı desteklemektedir.

Hastalarımızı miyom sayısına ve lokalizasyonuna göre gruplandırdık; native tiyol, total tiyol, disülfid, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol değerleri ve İMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadık. Ayrıca hasta grubunu geçirilmiş uterin cerrahisi olanlar ve olmayanlar olarak sınıflandırdık; geçirilmiş uterin cerrahisi olanlarda disülfid/native tiyol değerleri, disülfid/total tiyol değerleri arasında anlamlı farklılık tespit ettik. Geçirilmiş uterin cerrahisi olmayanların disülfid/total tiyol ortalaması, olanlara göre daha düşüktür. Literatürde geçirilmiş uterin cerrahi ile bu markerların değerlendirilmesinde benzer çalışma izlenmemiş olup, sonuca varılabilmesi daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca hasta grubunda geçirilmiş uterin cerrahisi olanların homojen bir dağılım göstermemesi nedeniyle de bu sonuç elde edilmiş olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kesitsel tasarımı ve örneklem büyüklüğüdür. Leiomyom patogenezinde anormal tiyol/disülfid durumunun ve İMA değerlerinin olup olmadığı veya bunun tersi olup olmadığı sorusunun cevaplanabilmesi açısından daha çok prospektif, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Tiyoller plazma antioksidan kapasitesine katkıda bulunur ve oksidatif ataktan korunmak için gereklidir. Çalışmamızda, leiomyomlu kadınlarda ortalama serum tiyol seviyesi kontrollere göre daha düşük izlenmiştir. Bu nedenle, oksitlenmiş proteinlerin birikmesi antioksidan kapasitenin azalması ile ilişkilidir ve bu açıdan uterus leiomyomlu kadınlarda oksidatif hasar hipotezini açıklayabilir. Ayrıca oksidatif stres durumunun belirteçlerinden olan THD ve İMA'nın ölçülmesi leiomyomların gelişimde ve büyümesinde izlenecek yol haritası hakkında bilgi verici olabilir.

Birçok hastalığın etiyopatogenezinde de suçlanan oksidatif stresin önüne geçebilecek hayat tarzı değişiklikleri ve antioksidan tedaviler ile oldukça sık görülen bir halk sağlığı sorunu olan uterus leiomyomlarının görülme sıklığının belirli ölçüde azaltılabileceğini düşünmekteyiz. Sonuç olarak, oksidatif stresin serum belirteçlerinin uterus fibroid patobiyolojisi ile ilişkili olduğu gözlemimiz, bu hastalığın izlenmesinde ve ayrıca önlenmesinde yeni ufuklar açabilir. Bu ilişkinin giderek daha fazla farkına vardıkça, mekanistik yönlerini öğrenme merakı bizi daha önce keşfedilmemiş patobiyolojik yollara götürecektir ve gelecekteki tanısal ve terapötik etkileri olacak yeni çerçeveler tanıtacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Barbara L. Hoffman, John O. Schorge, Lisa M. Halvorson, Cherine A. Hamid, Marlene M. Corton, Joseph I. Schaffer. Benign Uterine Pathology. İçinde: Williams Gynecology, Fourth Edition. 2020. s. 204-12.
2. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol.* 2004;159(2):113-123. doi:10.1093/aje/kwh016
3. Turan V, Sezer ED, Zeybek B, Sendag F. Infertility and the presence of insulin resistance are associated with increased oxidative stress in young, non-obese Turkish women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(2):119-123. doi:10.1016/j.jpog.2014.05.003
4. Go YM, Jones DP. Thiol/disulfide redox states in signaling and sensing. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2013;48(2):173-181. doi:10.3109/10409238.2013.764840
5. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-332. doi:10.1016/j.clinbiochem.2014.09.026
6. Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012
7. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94(4):435-438. doi:10.1093/ajcp/94.4.435
8. Baird DD, Patchel SA, Saldana TM, et al. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):402.e1-402.e18. doi:10.1016/j.ajog.2020.02.016
9. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect.* 2003;111(8):1037-1054. doi:10.1289/ehp.5787
10. Berek Novaks Gynecology by Jonathan S Berek, Sixteenth Edition, 2020; 538p.
11. Cook JD, Walker CL. Treatment strategies for uterine leiomyoma: the role of hormonal modulation. *Semin Reprod Med.* 2004;22(2):105-111. doi:10.1055/s-2004-828616

12. Englund K, Blanck A, Gustavsson I, et al. Sex steroid receptors in human myometrium and fibroids: changes during the menstrual cycle and gonadotropin-releasing hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(11):4092-4096. doi:10.1210/jcem.83.11.5287
13. Nisolle M, Gillerot S, Casanas-Roux F, Squifflet J, Berliere M, Donnez J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotrophin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod.* 1999;14(11):2844-2850. doi:10.1093/humrep/14.11.2844
14. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(3):637-641. doi:10.1016/s0002-9378(89)80046-8
15. Ishikawa H, Ishi K, Serna VA, Kakazu R, Bulun SE, Kurita T. Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology.* 2010;151(6):2433-2442. doi:10.1210/en.2009-1225
16. Laganà AS, Vergara D, Favilli A, et al. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):855-867. doi:10.1007/s00404-017-4515-5
17. Fujii S, Konishi I, Horiuchi A, Orii A, Nikaido T. Mesenchymal cell differentiation: speculation about the histogenesis of uterine leiomyomas. In: Brosens IA, Donnez J, Lunenfeld B, editors. *Pathogenesis and Medical Management of Uterine Fibroids.* New York: The Parthenon Publishing Group; 1999. pp. 3–15.
18. Tal R, Segars JH. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):194-216. doi:10.1093/humupd/dmt042
19. Markowski DN, Helmke BM, Belge G, et al. HMGA2 and p14Arf: major roles in cellular senescence of fibroids and therapeutic implications. *Anticancer Res.* 2011;31(3):753-761.
20. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11(11):CD000547. Published 2017 Nov 15. doi:10.1002/14651858.CD000547.pub2
21. Tal R, Segars JH. The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy. *Hum Reprod Update.* 2014;20(2):194-216. doi:10.1093/humupd/dmt042

22. Ren Y, Yin H, Tian R, et al. Different effects of epidermal growth factor on smooth muscle cells derived from human myometrium and from leiomyoma. *Fertil Steril*. 2011;96(4):1015-1020. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.004
23. 10. Berek Novaks Gynecology by Jonathan S Berek, Sixteenth Edition, 2020; 539-585p.
24. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*. 1997;90(6):967-973. doi:10.1016/s0029-7844(97)00534-6
25. Laughlin SK, Baird DD, Savitz DA, Herring AH, Hartmann KE. Prevalence of uterine leiomyomas in the first trimester of pregnancy: an ultrasound-screening study. *Obstet Gynecol*. 2009;113(3):630-635. doi:10.1097/AOG.0b013e318197bbaf
26. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(1):100-107. doi:10.1067/mob.2003.99
27. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 1998;70(3):432-439. doi:10.1016/s0015-0282(98)00208-8
28. Baird DD, Newbold R. Prenatal diethylstilbestrol (DES) exposure is associated with uterine leiomyoma development. *Reprod Toxicol*. 2005;20(1):81-84. doi:10.1016/j.reprotox.2005.01.002
29. Hodge JC, T Cuenco K, Huyck KL, et al. Uterine leiomyomata and decreased height: a common HMGA2 predisposition allele. *Hum Genet*. 2009;125(3):257-263. doi:10.1007/s00439-008-0621-6
30. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Chatenoud L, Ricci E, Guarnerio P. Reproductive factors and risk of uterine fibroids. *Epidemiology*. 1996;7(4):440-442. doi:10.1097/00001648-199607000-00018
31. Cesen-Cummings K, Houston KD, Copland JA, Moorman VJ, Walker CL, Davis BJ. Uterine leiomyomas express myometrial contractile-associated proteins involved in pregnancy-related hormone signaling. *J Soc Gynecol Investig*. 2003;10(1):11-20.
32. Burbank F. Childbirth and myoma treatment by uterine artery occlusion: do they share a common biology?. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11(2):138-152. doi:10.1016/s1074-3804(05)60189-2

33. Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;51(2):127-131. doi:10.1016/0020-7292(95)02533-i
34. James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand disease: key points from the 2008 National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines. *Obstet Gynecol.* 2009;114(3):674-678. doi:10.1097/AOG.0b013e3181b191ea
35. Du Mont J, James PD, Forte T, Cohen MM. Factors associated with child witnessing of intimate partner violence in Canada. *Med Law.* 2010;29(2):275-288.
36. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3-11. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
37. Palimeri S, Palioura E, Diamanti-Kandarakis E. Current perspectives on the health risks associated with the consumption of advanced glycation end products: recommendations for dietary management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015;8:415-426. Published 2015 Sep 1. doi:10.2147/DMSO.S63089
38. Ciebiera M, Włodarczyk M, Słabuszewska-Józwiak A, Nowicka G, Jakiel G. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1787-1792. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.007
39. Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1355-1363. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a66843
40. Chiaffarino F, Ricci E, Cipriani S, Chiantera V, Parazzini F. Cigarette smoking and risk of uterine myoma: systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;197:63-71. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.11.023
41. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Uterine myomas and smoking. Results from an Italian study. *J Reprod Med.* 1996;41(5):316-320.
42. Dragomir AD, Schroeder JC, Connolly A, et al. Potential risk factors associated with subtypes of uterine leiomyomata. *Reprod Sci.* 2010;17(11):1029-1035. doi:10.1177/1933719110376979
43. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health Study. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1746-1754. doi:10.1093/humrep/deh309

44. Cramer SF, Mann L, Calianese E, Daley J, Williamson K. Association of seedling myomas with myometrial hyperplasia. *Hum Pathol.* 2009;40(2):218-225. doi:10.1016/j.humpath.2008.07.004
45. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions [published correction appears in *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Feb;144(2):237]. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143(3):393-408. doi:10.1002/ijgo.12666
46. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group on Menstrual Disorders. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3-13. doi:10.1016/j.ijgo.2010.11.011
47. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG, Broder M; Writing Group for this Menstrual Agreement Process. A process designed to lead to international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding [published correction appears in *Fertil Steril.* 2007 Aug;88(2):538]. *Fertil Steril.* 2007;87(3):466-476. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.01.023
48. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):197-206. doi:10.1097/AOG.0b013e318262e320
49. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16043. Published 2016 Jun 23. doi:10.1038/nrdp.2016.43
50. Puri K, Famuyide AO, Erwin PJ, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK. Submucosal fibroids and the relation to heavy menstrual bleeding and anemia. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(1):38.e1-38.e387. doi:10.1016/j.ajog.2013.09.038
51. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):431-437. doi:10.1016/s0029-7844(02)03121-6
52. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update.* 1996;2(4):295-306. doi:10.1093/humupd/2.4.295
53. Murase E, Siegelman ES, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics.* 1999;19(5):1179-1197. doi:10.1148/radiographics.19.5.g99se131179

54. Gaym A, Tilahun S. Torsion of pedunculated subserous myoma--a rare cause of acute abdomen. *Ethiop Med J.* 2007;45(2):203-207.
55. Osuga Y, Enya K, Kudou K, Hoshiai H. Relugolix, a novel oral gonadotropin-releasing hormone antagonist, in the treatment of pain symptoms associated with uterine fibroids: a randomized, placebo-controlled, phase 3 study in Japanese women. *Fertil Steril.* 2019;112(5):922-929.e2. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.07.013
56. Casini ML, Rossi F, Agostini R, Unfer V. Effects of the position of fibroids on fertility. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(2):106-109. doi:10.1080/09513590600604673
57. Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Schoolcraft WB. Effect of myomectomy on the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril.* 2005;83(5):1473-1479. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.045
58. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive Surgeons. Myomas and reproductive function. *Fertil Steril.* 2008;90(5 Suppl):S125-S130. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.012.
59. Rosenfeld H, Byard RW. Lower extremity deep venous thrombosis with fatal pulmonary thromboembolism caused by benign pelvic space-occupying lesions--an overview. *J Forensic Sci.* 2012;57(3):665-668. doi:10.1111/j.1556-4029.2011.02047.x
60. Shiota M, Kotani Y, Umemoto M, et al. Deep-vein thrombosis is associated with large uterine fibroids. *Tohoku J Exp Med.* 2011;224(2):87-89. doi:10.1620/tjem.224.87
61. Yoshida M, Koshiyama M, Fujii H, Konishi M. Erythrocytosis and a fibroid. *Lancet.* 1999;354(9174):216. doi:10.1016/S0140-6736(99)02273-4
62. Ravakhah K, Gover A, Mukunda BN. Humoral hypercalcemia associated with a uterine fibroid. *Ann Intern Med.* 1999;130(8):702. doi:10.7326/0003-4819-130-8-199904200-00011
63. Cordiano V. Complete remission of hyperprolactinemia and erythrocytosis after hysterectomy for a uterine fibroid in a woman with a previous diagnosis of prolactin-secreting pituitary microadenoma. *Ann Hematol.* 2005;84(3):200-202. doi:10.1007/s00277-004-0973-5.
64. Cantuaria GH, Angioli R, Frost L, Duncan R, Penalver MA. Comparison of bimanual examination with ultrasound examination before hysterectomy for uterine leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 1998;92(1):109-112. doi:10.1016/s0029-7844(98)00131-8
65. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination,

- and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2001;76(2):350-357. doi:10.1016/s0015-0282(01)01900-8
66. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100-107.
 67. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665-686. doi:10.1093/humupd/dmw023
 68. Woźniak A, Woźniak S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(4):113-117. doi:10.5114/pm.2017.72754
 69. Barjon K, Mikhail LN. Uterine Leiomyomata. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 7, 2023.
 70. Parker WH, Einarsson J, Istre O, Dubuisson JB. Risk factors for uterine rupture after laparoscopic myomectomy [published correction appears in *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Nov-Dec;17(6):809]. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(5):551-554. doi:10.1016/j.jmig.2010.04.015
 71. Peddada SD, Laughlin SK, Miner K, et al. Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(50):19887-19892. doi:10.1073/pnas.0808188105
 72. Cramer SF, Marchetti C, Freedman J, Padela A. Relationship of myoma cell size and menopausal status in small uterine leiomyomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(10):1448-1453. doi:10.5858/2000-124-1448-ROMCSA
 73. Sohn GS, Cho S, Kim YM, et al. Current medical treatment of uterine fibroids. *Obstet Gynecol Sci*. 2018;61(2):192-201. doi:10.5468/ogs.2018.61.2.192
 74. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD000400. Published 2013 Jan 31. doi:10.1002/14651858.CD000400.pub3
 75. Sinai Talaulikar V. Medical therapy for fibroids: An overview. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;46:48-56. doi:10.1016/j.bpobgyn.2017.09.007
 76. Yao X, Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Heien HC, Borah BJ. Medical therapies for heavy menstrual bleeding in women with uterine fibroids: a retrospective analysis of a large commercially insured population in the USA. *BJOG*. 2017;124(2):322-330. doi:10.1111/1471-0528.14383

77. Moroni RM, Martins WP, Dias SV, et al. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2015;79(3):145-152. doi:10.1159/000369390
78. Jiang W, Shen Q, Chen M, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system use in premenopausal women with symptomatic uterine leiomyoma: a systematic review. *Steroids.* 2014;86:69-78. doi:10.1016/j.steroids.2014.05.002
79. Murji A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4(4):CD010770. Published 2017 Apr 26. doi:10.1002/14651858.CD010770.pub2
80. Mahase E. Uterine fibroid drug is recalled after case of liver failure requiring transplant prompts EU review. *BMJ.* 2020;368:m1112. Published 2020 Mar 18. doi:10.1136/bmj.m1112
81. Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, et al. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med.* 2012;366(5):409-420. doi:10.1056/NEJMoa1103182
82. Lukes AS, Soper D, Harrington A, et al. Health-Related Quality of Life With Ulipristal Acetate for Treatment of Uterine Leiomyomas: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2019;133(5):869-878. doi:10.1097/AOG.0000000000003211
83. Tristan M, Orozco LJ, Steed A, Ramírez-Morera A, Stone P. Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(8):CD007687. Published 2012 Aug 15. doi:10.1002/14651858.CD007687.pub2
84. Engman M, Granberg S, Williams AR, Meng CX, Lalitkumar PG, Gemzell-Danielsson K. Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod.* 2009;24(8):1870-1879. doi:10.1093/humrep/dep100
85. Lethaby A, Vollenhoven B, Sowter M. Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000547. doi:10.1002/14651858.CD000547
86. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400. doi:10.1097/AOG.0b013e318183fbab
87. Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol.* 1986;68(1):10-12.

88. Leather AT, Studd JW, Watson NR, et al. The prevention of bone loss in young 590 women treated with GnRH analogues with “add-back” estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993;81(1):104–107.
89. Flierman PA, Oberyé JJ, van der Hulst VP, de Blok S. Rapid reduction of leiomyoma volume during treatment with the GnRH antagonist ganirelix. *BJOG*. 2005;112(5):638-642. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00504.x
90. Al-Hendy A, Lukes AS, Poindexter AN 3rd, et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med*. 2021;384(7):630-642. doi:10.1056/NEJMoa2008283
91. Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril*. 2010;93(1):192-198. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.09.064
92. Sayyah-Melli M, Mobasseri M, Gharabaghi PM, Ouladsahebmadarek E, Rahmani V. Comparing the effect of aromatase inhibitor (letrozole) + cabergoline (Dostinex) and letrozole alone on uterine myoma regression, a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:257-264. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.11.001
93. Gupta JK, Sinha A, Lumsden MA, Hickey M. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(12):CD005073. Published 2014 Dec 26. doi:10.1002/14651858.CD005073.pub4
94. de Bruijn AM, Ankum WM, Reekers JA, et al. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(6):745.e1-745.e12. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.051
95. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids [published correction appears in *Fertil Steril*. 2006 Apr;85(4):1072. Gastout, Bobbie [corrected to Gostout, Bobbie]; Gedroye, Wladyslaw M [corrected to Gedroyc, Wladyslaw M]]. *Fertil Steril*. 2006;85(1):22-29. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.04.072
96. Pron G. Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (MRgHIFU) Treatment of Symptomatic Uterine Fibroids: An Evidence-Based Analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2015;15(4):1-86. Published 2015 Mar 1.

97. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N; SPECIAL CONTRIBUTORS. The management of uterine leiomyomas. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015;37(2):157-178. doi:10.1016/S1701-2163(15)30338-8
98. Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD004638. Published 2014 Oct 21. doi:10.1002/14651858.CD004638.pub3
99. Litta P, Conte L, De Marchi F, Saccardi C, Angioni S. Pregnancy outcome after hysteroscopic myomectomy. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(2):149-152. doi:10.3109/09513590.2013.863861
100. Hall T, Lee SI, Boruta DM, Goodman A. Medical Device Safety and Surgical Dissemination of Unrecognized Uterine Malignancy: Morcellation in Minimally Invasive Gynecologic Surgery. *Oncologist.* 2015;20(11):1274-1282. doi:10.1634/theoncologist.2015-0061
101. Dündar Y, Anlaşılması ARHMS, Radikaller FÖA. Antioksidanlar. *İnsizyon Cerrahi Tıp Bilim Dergisi.* 1999;2(2):134-42.
102. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2005;12(10):1161-1208. doi:10.2174/0929867053764635
103. Tola EN, Mungan MT, Uğuz AC, Nazıroğlu M. Intracellular Ca²⁺ and antioxidant values induced positive effect on fertilisation ratio and oocyte quality of granulosa cells in patients undergoing in vitro fertilisation. *Reprod Fertil Dev.* 2013;25(5):746-752. doi:10.1071/RD12144
104. Erdal N, Altunkaynak Y, Altunkaynak E, Öztürk M, Mutluay B, Köksal A, et al. Migrenli hastalarda oksidatif stresin göstergesi olarak lipid peroksidasyonunun incelenmesi. *Düşünen Adam.* 2005;18(3):129-35.
105. 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.
106. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44-84. doi:10.1016/j.biocel.2006.07.001
107. Bao YP, Williamson G, Tew D, et al. Antioxidant effects of propofol in human hepatic microsomes: concentration effects and clinical relevance. *Br J Anaesth.* 1998;81(4):584-589. doi:10.1093/bja/81.4.584

108. Sharma MK, Buettner GR. Interaction of vitamin C and vitamin E during free radical stress in plasma: an ESR study. *Free Radic Biol Med*. 1993;14(6):649-653. doi:10.1016/0891-5849(93)90146-1
109. Karabulut H, Gülay MŞ. Antioksidanlar. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi. 2016;1(1):65-76. DOI:10.24880/maevfd.260790
110. Koçyiğit A, Selek Ş. Eksojen Antioksidanlar İki Yönü Keskin Kılıçlardır. *Bezmialem Science*. 2016;2:70-5. DOI: .10.14235/bs.2016.704
111. Ellgaard L, Sevier CS, Bulleid NJ. How Are Proteins Reduced in the Endoplasmic Reticulum?. *Trends Biochem Sci*. 2018;43(1):32-43. doi:10.1016/j.tibs.2017.10.006
112. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative Stress Indexes for Diagnosis of Health or Disease in Humans. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4128152. Published 2019 Nov 25. doi:10.1155/2019/4128152
113. Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-2):1728-1738. Published 2020 Nov 3. doi:10.3906/sag-2003-64.
114. Lippi G, Montagnana M, Guidi GC. Albumin cobalt binding and ischemia modified albumin generation: an endogenous response to ischemia?. *Int J Cardiol*. 2006;108(3):410-411. doi:10.1016/j.ijcard.2005.03.040
115. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000;19(4):311-315. doi:10.1016/s0736-4679(00)00255-9
116. Gaze DC, Crompton L, Collinson P. Ischemia-modified albumin concentrations should be interpreted with caution in patients with low serum albumin concentrations. *Med Princ Pract*. 2006;15(4):322-324. doi:10.1159/000093000
117. Zuwała-Jagiello J, Warwas M, Pazgan-Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Acta Biochim Pol*. 2012;59(4):661-667.
118. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S; European Society of Cardiology; American College of Cardiology. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem*. 2003;40(Pt 2):156-160. doi:10.1258/000456303763046085

119. Kosem A, Hakligor A, Yucel D. Effects of calcium (II), magnesium (II), copper (II) and iron (II) ions on ischemia modified albumin. *Turkish Journal of Biochemistry-Türk Biyokimya Dergisi*. 2008;33(1):31-4.
120. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment [published correction appears in *Endocr Rev*. 2022 Mar 02;:] [published correction appears in *Endocr Rev*. 2022 Mar 02;:]. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678-719. doi:10.1210/endrev/bnab039
121. Alashqar A, El Ouweini H, Gornet M, Yenokyan G, Borahay MA. Cardiometabolic profile of women with uterine leiomyoma: a cross-sectional study. *Minerva Obstet Gynecol*. 2023;75(1):27-38. doi:10.23736/S2724-606X.22.04952-1
122. AlAshqar A, Lulseged B, Mason-Otey A, et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Uterine Fibroids: Pathophysiology and Clinical Implications. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(4):807. Published 2023 Mar 26. doi:10.3390/antiox12040807
123. Fletcher NM, Abusamaan MS, Memaj I, et al. Oxidative stress: a key regulator of leiomyoma cell survival. *Fertil Steril*. 2017;107(6):1387-1394.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.04.015
124. Santulli P, Borghese B, Lemaréchal H, et al. Increased serum oxidative stress markers in women with uterine leiomyoma. *PLoS One*. 2013;8(8):e72069. Published 2013 Aug 9. doi:10.1371/journal.pone.0072069
125. Miyashita-Ishiwata M, El Sabeh M, Reschke LD, Afrin S, Borahay MA. Hypoxia induces proliferation via NOX4-Mediated oxidative stress and TGF- β 3 signaling in uterine leiomyoma cells. *Free Radic Res*. 2022;56(2):163-172. doi:10.1080/10715762.2022.2061967
126. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. *Dis Markers*. 2021;2021:9945424. Published 2021 Jul 19. doi:10.1155/2021/9945424
127. Kınıcı MF, Kasap B, Sivashioğlu AA. Ischemia-modified albumin in gynecology. *Biomark Med*. 2021;15(6):455-462. doi:10.2217/bmm-2020-0616
128. Seshadri Reddy V, Bukke S, Munikumar M. Elevated levels of the circulatory ischemia-modified albumin in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(10):868-874. doi:10.1080/09513590.2018.1462318
129. Borahay MA, Al-Hendy A, Kilic GS, Boehning D. Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy. *Mol Med*. 2015;21(1):242-256. Published 2015 Apr 13. doi:10.2119/molmed.2014.00053

130. Eroglu S, Haskul İ, Aziz V, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with Uterine Myoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;216:24-26. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.06.045
131. Ates I, Ozkayar N, Inan B, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(2):159-166. doi:10.1016/j.jash.2015.12.008
132. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2016;74(11):1346-1353. doi:10.5603/KP.a2016.0085
133. Yildirim M, Turkyilmaz E, Neselioglu S, Alisik M, Avsar AF. Dynamic Thiol-Disulphide Status in Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with the Pathogenesis of the Disease. *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(1):54-59. doi:10.1159/000445744
134. Dirican N, Dirican A, Sen O, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer?. *Redox Rep.* 2016;21(5):197-203. doi:10.1179/1351000215Y.0000000027
135. Ertürk Aksakal, S. , Diktaş, E. G. , Pay, R. E. , Tapısız, Ö. L. , Timur, B. , Korkmaz, V. , Erel, Ö. & Üstün, Y. (2022). The relationship between Thiol/disulfide homeostasis and endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding/ . *Sağlık Akademisi Kastamonu* , 7 (2) , 340-351 . DOI: 10.25279/sak.1101029

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı / Soyadı : Bengü Nur Barış Akcan
Doğum Yeri ve Tarihi Uyuđu :
Uyuđu : Türkiye Cumhuriyeti
İletişim Adresi :
E-posta Adresi Telefon :
Yabancı Dil : İngilizce

II- Eğitimi

Üniversite : Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dil Okulu : Brighton EC English Language School
Lise : Uşak Fen Lisesi

III. Mesleki deneyimi ve Ünvanları

2017-2018 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi- İntern Doktor
(1 yıl)
2018-2019 Demirci Devlet Hastanesi Acil Servis-Pratisyen Hekim (8 ay)
2019-2021 Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi-Kadın Hastalıkları ve Doğum
Asistan Hekim (1 yıl 10 ay)
2021-2023 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Hastanesi-Kadın Hastalıkları ve
Doğum Asistan Hekim (1 yıl 11 ay)

IV- Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan Bildiriler

1-Bengü Nur Barış Akcan, Uğurcan Zorlu, Burak Elmas, Melike Doğanay
(2023). Endometriyal Hiperplazi Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Frozen ve
Nihai Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması. 20. Ulusal Jinekoloji Ve Obstetrik
Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum)

V- Bilimsel Etkinlikleri

- 1- Yenidođan Resüsitasyon Programı, Manisa İl Sağlık Müdürlüğü- Mart 2019
- 2- Ürojinekoloji Derneđi, Genital Kozmetik ve Rekonstrüktif Cerrahi Kursu, 18 Nisan 2021
- 3- 10. Ulusal Jinekolojik Endoskopi Kongresi, 07-11 Eylül 2022, Radisson Blu Hotel, İstanbul Şişli
- 4- TJOD ((Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneđi) Obstetrik Simülasyon Eğitimi, Bilimsel Görevli, 6 Ocak 2023
- 5- 20. Ulusal Jinekoloji ve Obstetri Kongresi, 17-21 Mayıs 2023, Limak Cyprus Deluxe Otel
- 6- Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Histeroskopik Cerrahi Çalıştayı, 21-22 Ekim 2023

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-4079 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde planlanan; Prof. Dr. Özlem Moraloğlu TEKİN ’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Uterus Leiomyomu Olan Hastalarda Tiyol/Disülfit Hemeostazi ve İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Ölçümü” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

10/05/2023

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Uterus Leiomyomu Olan Hastalarda Tiyo/Disülfit Hemeostazı ve İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Ölçümü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglikgov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Özlem Moraloğlu TEKİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Bengü Nur Barış Akcan'ın tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>			
	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>			
	ULUSAL	<input type="checkbox"/>			
	ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Uterus Leiomyomu Olan Hastalarda Tiyo/Disülfid Hemeostazi ve İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Ölçümü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-23-4079	Tarih: 10/05/2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Sovadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Uterus Leiomyomu Olan Hastalarda Tiyol/Disülfid Hemeostazi ve İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Ölçümü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hayriye Güzde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL.	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktörler Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-23-5055 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği’nde planlanan; Doç. Dr. Burak ELMAS’ın sorumlu araştırmacısı olduğu “Uterus Leiomyomu Olan Hastalarda Tiyol/Disülfit Hemeostazı ve İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Ölçümü” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

27/09/2023

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Üterus Leiomyomu Olan Hastalarda Tiyol/Disülfid Hemeostazi ve İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Ölçümü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglikgov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Burak ELMAS			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Bengü Nur Barış Akcan'ın tezi)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	<input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ	<input type="checkbox"/>	
			ULUSAL	<input type="checkbox"/>	
			ULUSLARARASI	<input type="checkbox"/>	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Uterus Leiomyomu Olan Hastalarda Tiyol/Disülfid Hemeostazı ve İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Ölçümü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>				-Sorumlu araştırmacı değişikliği talebi -Hasta sayısı değişikliği talebi
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:E2-23-5055	Tarih: 27/09/2023				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Uterus Leiomyomu Olan Hastalarda Tiyo/Disülfid Hemeostazi ve İskemik Modifiye Albümin Seviyelerinin Ölçümü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
			E	K	E	H	E		
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		
Mühendis Bilal BECEREN	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: