



T.C

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**BENİGN OVER TÜMÖRLERİNDE TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE, TOTAL OKSİDAN SEVİYE VE OKSİDATİF
STRES İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Çetin Çelik

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. İrfan KUTLAR

Haziran-2009

T.C
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BENİGN OVER TÜMÖRLERİNDE TOTAL ANTİOKSİDAN
KAPASİTE, TOTAL OKSİDAN SEVİYE VE OKSİDATİF
STRES İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Çetin Çelik
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. İrfan KUTLAR

ÖNSÖZ

Bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Prof.Dr.Özcan Balat ve Prof.Dr.İrfan Kutlar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bana destek ve yol gösterici olan Yard.Doç.Dr.Ebru Öztürk Yard.Doç.Dr.Ebru Dikensoy, Yard.Doç.Dr.Bahar Cebesoy ve Yard.Doç.Dr.Gürol Uğur'a, tezimin uygulama aşamalarında bana yardımcı olan tüm çalışma arkadaşlarıma ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim Anneme ve Babama teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr.Çetin Çelik

Gaziantep, 2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ...	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET... ..	III
ABSTRACT.....	IV
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
Endometriozis	2
İnsidans	2
Epidemiyoloji	2
Patogenez	3
Teoriler.....	3
Ovarian Endometriozis Patogenezi	6
Tanı	7
Semptom ve Bulgular	7
Endometriozis ve İnfertilite.....	8
Laboratuar Bulguları	9
Serum Belirteçleri	9
Görüntüleme Yöntemleri	9
Cerrahi Tanı	10
Tedavi	10
Medikal Tedavi	10
Cerrahi Tedavi	11
Ovarian Endometriomalarda Cerrahi Tedavi	11
Laparoskopik Kistektomi ve Laparoskopik Ablasyon	11
Matür kistik Teratom (Dermoid Kist)	12
Benign Epitelial Over Tümörleri	13
Total Oksidan Seviye-Total Antioksidan Kapasite-Oksidatif Stres İndeksi.....	13
Serbest Radikaller.....	14
Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	17
Antioksidan Savunma Sistemleri.....	19
Enzimatik Antioksidanlar.....	20
Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
Total Antioksidan Kapasite-Total Oksidan Seviye Çalışma Prosedürü.....	22
İstatistiksel Analizler.....	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	35
7. KAYNAKLAR	37

ÖZET

BENİGN OVER TÜMÖRLERİNDE TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE TOTAL OKSİDAN SEVİYE VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Çetin ÇELİK

Uzmanlık Tezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Tez Yöneticisi: Prof. Dr. İrfan KUTLAR

Haziran 2009, 47 sayfa

Her kadının hayatının bir döneminde overlerinde tümör rastlanabilir. Over tümörleri reproduktif çağıdaki kadınlarda sık rastlanır ve bu kistlerin çoğu endometrioma ve dermoid tümörlerdir. Bazıları herhangi bir bulgu vermezken bazı tümörler pelvik ağrı, dismenore, infertilite, ele kitle gelmesi şeklinde bulgu verebilir. Bir kısmı da başka nedenlerle yapılan ultrasonografi ya da görüntüleme tetkiklerinde ortaya çıkabilir. Etiyolojide bir takım faktörler suçlanmakla birlikte, henüz kesin olarak ortaya konmuş nedenler bulunmamaktadır.

Benign over tümörü nedeniyle opere edilen 30 hasta ile over tümörü olmayan başka nedenlerle opere edilen 30 hasta çalışmaya alındı. Bu iki grup arasında total oksidan seviye (TOS), total antioksidan kapasite (TAK), OSİ (oksidatif stres indeksi) değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubunu oluşturan endometrioma (n=16) ve dermoid (n=14) tümörler kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Çalışmamızda over tümörü olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında total antioksidan seviyesi bakımından fark saptanmadı (p=0.191).

Benign over tümörü olan hastalarla, ovaryan tümörü olmayan hastaların total oksidan seviye değerlerinde sınırdaki bir fark saptandı (p=0.058).

Benign over tümürlü hasta grubunda, OSİ bakımından, kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.041).

Endometrioma ve kontrol grubu karşılaştırıldığında TAS 'de fark saptanmazken TOS ve OSİ değerleri yüksek saptandı. Dermoid kist ile kontrol grubu arasında TAS, TOS ve OSİ değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar over tümörünün meydana getirdiği bir sonuç olabileceği gibi over tümörünün oluşumundaki nedenlerden biri olması muhtemeldir.

Anahtar kelimeler: Endometrioma, Dermoid kist, Total antioksidan seviye, Total oksidan seviye, Oksidatif stres indeksi.

ABSTRACT**ASSESSING THE ASSOCIATION BETWEEN TOTAL ANTIOXIDAN CAPACITY, TOTAL OXIDAN LEVELS AND OXIDATIVE STRESS INDEX IN BENIGN OVARIAN TUMORS****Dr. Çetin ÇELİK****Residency Thesis, Department of Obstetrics and Gynecology****Supervisor: Prof. Dr. İrfan KUTLAR****June 2009, 47 pages**

Every women could experience masses in ovarian tissues along their lifes. Benign ovarian cysts are one of the frequently seen pathologies in reproductive period of women. Endometriomas and mature cystic teratomas (dermoid cysts) are the most seen ovarian cysts. Some of the cysts are asymptomatic and pelvic pain, dysmenoria, infertility, palpable mass could be the symptoms and findings. Cysts could be diagnosed incidentally by ultrasonographia done for another indications. Some factors have been found to be responsible ethiologically but none of them are truely the distinct reasons.

30 women whom operated for the diagnosis of ovarian tumors and 30 women who had not got any ovarian masses but had done diagnostic laparoscopy added to this study. Between those two groups, total antioxidan capacity, total oxidan level and oxidative stres index values has compared. Furthermore, both endometriomas (n=16) and dermoid cysts (n=14) were compared with control group.

In this study, in total antioxidan capacities, no statistically difference has been found against control group (p=0.191).

Limited difference in total oxidan levels has been found between two groups (p=0.058). Control group total oxidan levels were lower than the other group.

Between those two groups, significant difference in oxidative stres index values has observed. The control group oxidative stres index values were lower than the patient group (p=0.041).

Comparision of endometrioma with control group, no statistically difference was found in total antioxidan capacity however, an increase in total oxidan level and oxidative stres index levels has observed. Comparision of dermoid cysts with control group, no statistically difference was found in total antioxidan capacity, total oxidan level and oxidative stres index levels.

The results which haven found in our study could be result of the tumor. But these results also could be the possible reason of tumors.

Keywords: Endometrioma, Dermoid cyst, Total oxidant level, Total antioxidant capacity, Oxidative stress index

GİRİŞ VE AMAÇ

Benign over kistleri, reproduktif dönemdeki kadınlarda sıklıkla karşılaşılan jinekolojik patolojilerden biridir. Ovaryan kitlelerin yaklaşık %85'i benigndir ve üçte ikisi 20-44 yaş arası kadınlarda görülür. Endometrioma, matür kistik teratom (dermoid) ve seröz kistadenomlar en sık görülen over kistleridir. Kesin tedavi cerrahidir. Ancak özellikle endometriomalarda hangi cerrahi tekniğin seçilmesi gerektiği konusu tartışmalıdır.

Endometriozisin infertilite ile birliktelik göstermesi, bu hastaların çoğunlukla reproduktif yaş grubunda olması ovaryan kistektomiye şüphe ile bakılmasına neden olmuştur. Rahimin içini döşeyen endometrium adı verilen zar tabakasının yumurtalıklarda bulunması ve her adet döneminde kanayarak kistleşmesi sonucu oluşur. Kist içi çikolata kıvamında koyu kahverengi bir sıvı ile doludur ve bu nedenle çikolata kisti de denir. Genelde etrafa yapışıklıklar gösterir. Hastalar doktora kısırlık, ağrılı adet görme, ilişki esnasında ağrı ve fazla miktarda adet görme şikayeti ile başvururlar. Endometriomalarda altın standart tedavi açık ameliyat veya laparoskopi ile kistin çıkartılmasıdır.

Dermoid kist genelde belirti vermez ve başka bir nedenle yapılan muayene, ultrasonografi, radyolojik inceleme ya da ameliyatlarda sırasında tesadüfen fark edilir. Olguların yaklaşık %65'inde herhangi bir yakınma yoktur. Dermoid kistin tedavisi cerrahidir.

Çalışmamızda TAS, TOS ve OSİ' nin benign over tümörlerinde prediktif bir belirteç olarak kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık. Hasta grubu olarak kliniğimizde opere edilen benign over kisti olan hastalarla, başka nedenlerle opere olan ovaryan kisti olmayan hastalardan periferik venöz kan alındı. Bu iki grup arasında total

antioksidan kapasite, total oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksi değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

ENDOMETRİOZİS

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın uterus dışında bulunması olarak tanımlanan, kronik nonmenstrüel ağrı ve subfertiliteye yol açabilen en sık görülen jinekolojik hastalıklardan biridir. Tipik implantasyon yerleri pelvik organlar ve peritondur. Ayrıca barsak, mesane, üreteri de içine alan yaygın adezyonlara yol açabileceği gibi akciğer, insizyon yeri gibi pek çok ekstrapelvik alanlarda da izlenebilir (1).

İnsidans

Endometriozisin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Çünkü kesin tanı ancak cerrahi ile koyulabilmektedir. Reprodüktif ağdaki kadınlarda prevalansın %3-10 arasında olduğu düşünölmektedir. Pelvik ağrılı kadınlarda %5-20, infertil kadınlarda ise %20-40 arasında değişmektedir (2-4). Endometriozis, infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan popülasyonda %2,1- 78 arasında, pelvik ağrı nedeniyle yapılan laparoskopide ise %4,5-82 arasında değiştiği bildirilmektedir (4). Tuba ligasyonu yapılan asemptomatik kadınlarda endometriozis prevalansı %3 ile 43 arasında bildirilmiştir (5).

Epidemiyoloji

Endometriozis primer olarak reprodüktif çağdaki kadınlarda olmakla birlikte adolesanlarda ve postmenapozal kadınlarda da görölebilir (6,7). Missmer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada endometriozis insidansı en çok 25-29 yaş arasındaki kadınlarda görölrken, en düşük 44 yaş üzeri kadınlarda saptanmıştır (8).

Adolesan dönemde saptanan endometriozis vakalarının birçoğu müllerien anomali, servikal veya vaginal stenozla ilişkilidir (9). Endometriozis nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilen hastaların %5'inden azı postmenapozal dönemdedir ve bu kadınların çoğu östrojen replasman tedavisi almıştır (10).

Endometriozisin sıklıkla reproduktif çağıdaki kadınlarda görülmesi patogenezinde östrojenik ortamın rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Hormonal faktörlere ek olarak menstrüel siklus özellikleri, reproduktif öykü, vücut özellikleri, yaşam stili ve çevresel faktörler endometriozis için risk faktörleridir. Erken menarş, kısa menstrüel siklus, menses süresinin uzun olması, menses miktarının fazla olması, nulliparite endometriozis için artmış riskle ilişkilidir. Parite ile olan ilişki endometriozisi olan kadınlardaki infertilite prevalansı ile ilgili olabilmesine rağmen, multipar kadınlarda endometriozis gelişme riskinin daha düşük olduğu öne sürülmektedir. Her gebeliğin menstrüel kanamaya maruziyeti azaltması ve doğum sırasında serviksin dilate olması ile postpartum menstrüel akışın artması olası mekanizmalar olarak düşünülmektedir (4).

Hayvan çalışmalarında poliklarine bifenillere veya dioksinlere maruziyetin immün sistem yoluyla endometriozise yol açabileceği savunulmuş ancak insanlarda kanıtlanmamıştır (11).

PATOGENEZ

Endometriozis oldukça sık görülen bir hastalık olmasına rağmen etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Beş teori ileri sürülmesine rağmen hiçbiri tüm endometriozis vakalarını tek başına açıklamaya yetmez.

Teoriler

1. Transplantasyon teorisi
2. Çölemik metaplazi teorisi
3. İndüksiyon teorisi
4. Embriyonik kalıntı teorisi
5. Lenfatik ve vasküler invazyon teorisi

1-Transplantasyon Teorisi

İlk kez Sampson tarafından 1927’de menstrüasyon gören bir hastaya uygulanan cerrahi sırasında fallop tüplerinin fimbrial uçlarından kanın kaçışının fark edilmesiyle ortaya konmuştur. Bu teori menstrüasyon sırasında endometrial dokunun fallop tüplerinden kaçarak peritoneal yüzeylere veya pelvik organlara implante olmasına dayanır (12). Birçok kanıt Sampson’un canlı endometrial dokunun retrograd

menstrüasyon ve implantasyonu teorisinin endometriozisin patogenezinde primer mekanizma olabileceğini desteklemektedir. Fallop tüpleri açık olan kadınların %76-90'ında laparoskopi ile retrograd menstrüasyon olduğu gösterilmiştir (13). Van der Linden ve arkadaşları, tüm hastalarda menstrüal sikluslarının erken foliküler fazında periton sıvısında endometrial hücelere rastlamışlardır (14). Kruitwagen ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %59-79 olarak bildirilmiştir (15). Periton sıvısından elde edilen endometrial hücrelerin viabilite, implantasyon ve büyüme yeteneğine sahip oldukları saptanmıştır (15,16). Endometrial hücrelerin periton üzerine tutunmalarını sağlayan adheziv hücre yüzey moleküllerini (integrinler) eksprese ettikleri tespit edilmiştir (17). Ayrıca lokal neovaskularizasyon için gerekli anjiogenetik faktörleri de üretirler (18). Serviksin intraabdominal menstrüasyonuna izin verecek şekilde cerrahi transpozisyonu sonrası rheses maymunlarının %50'sinde endometriozis gözlenmiştir (19). Daha sık ve uzun süreli mensesli kadınlarda, retrograd menstrüasyon dolayısıyla endometriozis gelişme riski daha yüksek görülmektedir (20). Müllerian anomalileri ve menstrüel kanın akışını engelleyen obstrüksiyonu olan hastalarda endometriozis insidansı daha yüksektir (21). Endometriotik lezyonlar pelviste sıklıkla over, cul-de sac, uterosakral ligamentler, posterior uterus, posterior broad ligamentlerde gözlenir. Bu da retrograd menstrüasyon teorisini desteklemektedir (22).

2-Çölemik Metaplazisi Teorisi

Çölemik metaplazi teorisine göre endometriozis çölemik epitelin endometrial dokuya transformasyonu sonucu gelişmektedir. Erkeklerde, prepubertal ve adolesan kızlarda, primer amenoreik kadınlarda ve plevra kavite gibi alışılmadık bölgelerde görülen endometriozis vakaları çölemik metaplazi teorisini destekleyen kanıtlar olarak değerlendirilmektedir. Pelvik periton, müllerian kanal, overin germinal epiteli, plevranın çölemik epitelten kaynaklandığı gösterilmiştir. Plevral endometriozisin endometrial hücrelerin transdiafragmatik geçişi ile gelişebileceği de düşünülmektedir. Ayrıca endometriozisi olan erkeklerin östrojen tedavisi alıyor olmaları nedeniyle hastalığın müller kanal artığı olan prostatik utriküldeki endometrial hücre atıklarının

hiperplazisi sonucu gelişebileceği fikri ileri sürülmüştür (23). Bu nedenle bu teoriyi destekleyen kanıtlar yeterli görünmemektedir (24,25).

3-İndüksiyon Teorisi

Çölemik metaplazi teorisinin bir uzantısıdır. Bu teoriye göre endojen biyokimyasal veya immunolojik faktörler, indiferansiye peritoneal hücrelerin endometrial dokuya diferansiyasyonunu indüklemektedir. Bu teoriyi destekleyen, tavşanlarla yapılmış çalışmalar vardır. Ayrıca Matsuura ve arkadaşları over yüzey epitelini in vitro olarak endometrial stromal hücreler ve 17 β estradiol ile kültüre ederek in vitro çölemik metaplazi gelişimini göstermişlerdir. Kullanılan estradiol konsantrasyonunun periton sıvısındaki yaklaşık on katı olduğu belirtilmiştir. Bu yüksek konsantrasyon over yakınında bulunabileceğinden ovaryan endometriozisi açıklayabileceği ileri sürülmüştür (26).

4-Embriyonik Kalıntı Teorisi

Ondokuzuncu yüzyılın sonlarında Van Recklinghausen ve Russel tarafından ortaya atılan teoriye göre, müllerian orjinli hücre kalıntıları spesifik bir uyarı ile aktive olarak endometrial dokuya dönüşebilmektedir. Premenarşal kızlardaki endometriozisin (27) ve östrojen alan erkeklerde görülen ender vakaların bu teori ile açıklanabileceği düşünülmüştür (28).

5-Lenfatik ve Vasküler Metastaz Teorileri

Endometrial hücrelerin hematojen ve lenfatik disseminasyonu sonucunda endometriozis gelişebileceği ileri sürülmüştür. Endometrial hücrelerin lenfatik sistem yoluyla plevra, umblikus, retroperiton, alt ekstremiteler, vajen ve serviks metastazı bu yapılar arasındaki lenfatik bağlantı nedeniyle anatomik olarak mümkündür.

Kemik, kas, beyin, akciğer parankimi ve ekstremiteler gibi nadir endometriozis vakalarının lenfatik ve vasküler metastaz ile açıklanabileceği düşünülmektedir (24). Cerrahi skaralarda görülen endometriozisin ise, sezaryen veya diğer pelvik cerrahiler sırasında endometrial dokunun direkt transplantasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir.

Endometriozis patogenezinde en yaygın kabul gören teori retrograd menstrüasyon teorisidir. Ancak hemen tüm kadınlarda retrograd menstrüasyon görülmesine rağmen niçin bazı kadınlarda endometriozis gelişiyor sorusu başka predispozan faktörlerin araştırılmasına neden olmuştur. Endometriozis, etkilenmiş kadınların birinci derece akrabaları arasında genel popülasyona oranla 6-7 kat daha sık izlenir (29). Belirgin Mendelyen kalıtım paterni belirlenemediğinden multifaktöriyel kalıtım kabul edilmiştir.

Endometrial hücrelerin mezotele tutunmasında, integrinler, intraselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü 1, TNF- α (Tümör nekrozu faktörü alfa) ve periton hücrelerinden eksprese edilen hyaluranik asitin endometrial hücrelerde eksprese edilen CD4 reseptörüne bağlanmasının rol oynadığı düşünülmektedir. Matris metalloproteinazların ve doku matris metalloproteinaz inhibitörlerinin aberran ekspresyonu, peritoneal yüzeye invazyonu ve reflü olan endometriuma invaze olabilmeye potansiyelini sağlar. Endometriozisli kadınlarda artan makrofajlardan salınan sitokinler, büyüme faktörleri, peritoneal yüzeye tutunmayı kolaylaştırarak, proliferasyon ve angiogenezi stimule ederek ektopik endometriumun implantasyon ve gelişimine katkıda bulunurlar. Makrofajlardan köken alan Transforme Edici Büyüme Faktörü- β , Vasküler Endotelial Büyüme Faktörleri (VEGF) ve İnterlökin-1 (IL-1) ve İnterlökin 8 (IL-8) gibi sitokinlerin peritona yapışık olan endometrial hücrelerin neovaskülarizasyonunu başlatarak, endometriozis gelişimine katkıda buldukları düşünülmektedir (30).

Natural killer hücrelerin sitotoksik aktivitelerinin azalması, T-hücre immünitesindeki fonksiyonel bozulma, aberran aromataz ekspresyonu ile lokal östrojen düzeylerinin yükselmesi, lokal östrojenin indüklediği PGE2 (prostoglandin E 2) üretimi sonrasında stimule olan anormal aromataz aktivitesi, 2, 3, 7, 8 tetraklorodibenzodioksin (TCBD) gibi çevresel toksinler patogeneizde rol oynadığı düşünülen diğer mekanizmalardır (24).

Ovaryan Endometriozis Patogenezi

Endometriotik ovaryan kist ilk kez 1899'da adenokarsinom nedeniyle opere edilen premenopozal bir kadının diğ er overinde uterin gland ve interglandüler bağ dokusunun görülmesi ile Russel tarafından tanımlanmıştır (31).

Endometrioma patogenezinde üç teori ileri sürülmüştür:

1-Over yüzeyinde yer alan ve peritona adezyon gösteren yüzeyel endometrial implantların kanaması ile over korteksinin inversiyonu ve progresif invaginasyonu (Hughesdon'ın hipotezi,1957).

2-İnvagine olan epitelial inklüzyonların çölemik metaplazisi (32).

3-Fonksiyonel over kistlerinin over yüzeyindeki endometriotik implantlarla sekonder olarak tutulumu.

Hughesdon endometriotik overlerin kesitlerinin incelenmesi ile vakaların %90'ında endometriotik kist duvarında primordial follikullerin ve over korteksinin varlığını göstermiştir (31). Brosen ve arkadaşları endometriotik kistlerin iç yüzeylerinin laparoskopi ile inspeksiyon ve insitu biopsisi ile aktif endometriotik implantların kist inversiyonunun olduğu bölgelerde lokalize olduğunu göstermişler (33). Brosen'in ovarioskopi ve biopsi sonuçları Hughesdon'ın teorisiyle uyuşmaktadır. Brosen; endometriomayı, ovaryan yüzeye tutunan serbest superficial implantların kanaması sonucu ovaryan korteksin progresif invaginasyonu ve psödokist formasyonu oluşumu olarak tanımlamaktadır (33).

Nisolle ve Donnez endometriozis patogenezinin endometriotik odakların yeri ve tipine göre değiştiğini belirtmişlerdir. Peritoneal endometriozisin implantasyon yolu ile endometriomaların ovaryan korteksten invagine olan mezotelial inklüzyonların çölemik metaplazisi ile geliştiğini ileri sürmüşlerdir. Rektovaginal endometriozisin ise implantasyon yolu ile oluşmadığını, rektovaginal septumdaki müllerian kalıntıların metaplazisi sonucu geliştiğini öne sürmüşlerdir (32). Bazı büyük endometriomaların foliküler ve luteal over kistlerinin histolojik özelliklerinin gösterdiğinin tespit edilmesi fonksiyonel over kistlerinin endometrioma patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (34).

TANI

Endometriozisin kesin tanısı histopatolojik değerlendirme ile koyulur. Tanı için endometrial epitel, endometrial glandlar, endometrial stroma ve hemosiderin yüklü makrofajlardan en az iki tanesinin varlığı gereklidir (35).

Semptom ve Bulgular

İnfertilite, nonmenstrüel pelvik ağrı, dismenore, disparoni şikayeti ile başvuran her kadında endometriozisten şüphelenilmektedir. Pelvik ağrı nedeniyle laparoskopi yapılan kadınların %45-82'sinde ve infertilite nedeniyle L/S yapılanların %2.1-78'inde endometriozis saptandığı bildirilmiştir (4). Daha önceki yıllarda dismenore ve disparoni tariflemeyen kadınlarda sekonder dismenore ve disparoni varlığı klinik olarak endometriozis şüphesini artırır. Endometriozise eşlik eden dismenore sıklıkla menstrüel kanamanın başlangıcından önce gerçekleşir, genellikle menses boyunca ve bazen sonrasında da devam edebilir. Ağrı derin pelvis yerleşimli, diffüz, bel ve bacaklara yayılır tarzdadır. Disparoni sıklıkla rektovaginal septum ve uterus sakral ligamanları içine alan hastalıkla ilişkilidir. Çoğu çalışmada endometriozis şiddeti ile pelvik ağrının derecesi arasında bir korelasyon saptanmamıştır (36,37).

Endometriozisin rektum, üreter, mesane gibi komşu organları tutmasına bağlı semptomlar da görülebilir. Hastaların %15'inde barsak tutulumu, %4'ünde ise mesane ve üreter tutulumu görülmektedir. Plevral ve pulmoner tutulum, bilateral pnomotoraks ve bronşial obstrüksiyon olguları da tanımlanmıştır. Bunlar dışında umblikus, rektus abdominis kası, omentum, karaciğer, safra kesesi, sezaryen skarları, epizyotomi skarı, laparoskopik trokar giriş yerleri, siyatik sinir, santral sinir sistemi nadir tutulduğu bildirilen bölgelerdir (38).

Endometriozis ve İnfertilite

Halen endometriozis tanısı olan kadınlarda infertilitenin nedenine yönelik bilgiler netleşmemiştir. İleri evre endometriozisli kadınlarda bozulmuş pelvik anatomisinin, adezyonların; distal tubal obstrüksiyon, fimbrial aglütinasyon, proksimal tubal oklüzyon yaparak fertilitiyi düşürmesi beklenebilir. Masif dens adezyonlar oosit salınımını, tubal

fonksiyonları engelleyebilir. IVF sonrası elde edilen sonuçlara göre hastalığın oosit kalitesi embriyogenez ve endometrial reseptivite gibi çeşitli basamaklarda fertilitiyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir.

Minimal ve hafif endometriozisli kadınlarda IVF ile elde edilen aylık fekundabilite oranları normal pelvise sahip kadınlardan belirgin olarak az bulunmuştur (39,40). Bernhart ve arkadaşlarının yayınladığı meta analizde IVF başarı oranları endometriozisli kadınlarda, tubal faktörü olan kadınlardan daha düşük bulunmuştur ve prognoz stage III-IV hastalarda stage I-II'ye göre daha kötüdür. Endometriozisli kadınlar tubal faktör infertilitesi olan kadınlarla karşılaştırıldığında pik östrojen konsantrasyonu, elde edilen oosit sayısı, implantasyon ve fertilizasyon oranları endometriozisli hastalarda düşük bulunmuştur (41).

Pellicer ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada endometriozisli kadınlardan toplanan oositlerin, endometriozisi olmayan kadınlardan elde edilenlere göre daha az sayıda blastomere sahip oldukları gözlenmiş, bu embriyolarda arrest ve anormal morfolojik gelişime daha sıklıkla rastlanmıştır (42).

Bu sonuçlar endometriozis ve fertilité ilişkisinin sadece anatomik anormalliklere bağlanamayacağını göstermektedir. Ayrıca hücre adezyon moleküllerden integrinlerin endometriumdaki siklik ekspresyonunun bozulması, uterin reseptivitenin azalması ve infertilite ilişkili olabilir (43). Endometriozis olgularında ovulatuvar disfonksiyon, azalmış folikülgenézis, luteal faz defekti de infertilite nedeni olarak suçlanmıştır (44).

Laboratuar Bulguları

Serum Belirteçleri

CA 125 çölemik epitel kaynaklı hücrelerde bulunan bir hücre yüzey antijenidir. Endometrium, endoserviks, fallop tüpleri, periton, plevra, perikard gibi embriyonik çölemik epitelten köken alan tüm dokularda eksprese edilmektedir. Pek çok ileri evre endometriozis vakalarında yüksek serum CA 125 değerlerine rastlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, endometriozisli hastalarda CA 125 düzeylerinin yüksek seyrettiği ve CA 125 düzeyi ile hastalığın şiddeti arasında pozitif korelasyon bulunduğu görülmüştür (45). Bununla birlikte yüksek CA 125 düzeyleri endometriozis için spesifik değildir.

Sensitivitesi %27-94, spesifitesi %83-93 arasında değiştiği için tarama testi olarak kullanılması uygun değildir (46). Tedavi sonrası hastalığın takibinde ve rekürrenslerin belirlenmesinde önemlidir.

CA 19-9 düzeylerinin endometriozisli hastalarda yüksekliğine dair bazı çalışmalar bulunmaktadır (47). Plasental protein 14 (glikodelin), IL-6, leptin, karbonik anhidraz antikorları, antiendometrial antikorlar, endometriozis tanısında çalışılan diğer belirteçlerdir.

Görüntüleme Yöntemleri

Endometrioma tanısında görüntüleme yöntemleri arasında ilk başvuru olan ultrasonografidir. Transvaginal, transrektal veya transabdominal yolla uygulanmakta olup sensitivitesi %97, spesifitesi %96'dır (48,49). Ovaryan endometriomaların %95'i ultrasonografi ile diffüz düşük internal eko içeren homojen hipoekoik lezyonlar olarak görülmektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) endometrioma tanısını doğrulamada yararlı iken peritoneal lezyonları tanımlamada veya hastalığın yaygınlığını belirlemede faydalı görülmemektedir.

Cerrahi Tanı

Laparoskopi ile çıkartılan lezyonun histolojik incelemesi, endometriozis tanısı için "altın standart" olarak kabul edilen bir yöntemdir. Tanısal laparoskopi sırasında endometriozis açısından pelvik ve abdominal kavite sistematik şekilde değerlendirilmelidir. Bu inceleme; mesanenin, barsakların, uterusun, tüplerin, overlerin, cul-de-sac'ın ve broad ligamentin tam inspeksiyonu ve künt bir proba palpasyonunu gerektirir.

Karakteristik bulgular, peritonun serozal yüzeyinde rastlanan tipik barut yanığı lezyonlarını içerir. Bunlar siyah, koyu kahverengi, mavimsi nodüller ve değişen derecelerde fibrozisle çevrili eski kan içeren küçük kistlerdir. Endometriozis, ayrıca kırmızı implantlar (peteşial, veziküler, polipoid, hemorajik, alev gibi), seröz veya berrak

veziküller, beyaz plaklar ya da skarlaşma, sarı-kahverengi peritoneal dislokasyon ve subovaryan adezyonlar şeklinde görülebilir (50,51).

TEDAVİ

Medikal Tedavi

Endometriozisin medikal tedavisi, ektopik endometrium ile normal otopik endometriumun tedaviye benzer şekilde cevap vereceği şeklindeki görüşe dayanmıştır. Günümüzde progestinler, danazol, oral kontraseptifler, GnRHagonisti, GnRHagonisti ve östrojen/progestin kombinasyonu, gestrion, aromataz inhibitörleri ve GnRH antagonistleri tedavide kullanılan ilaçlardır.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı, normal anatomik ilişkileri sağlamak ve görülebilen tüm endometriotik odakları yok etmektir. Tedavide üç ana kriter önemlidir; ağrıyı azaltmak, gebelik olasılığını artırmak, rekürrensi olabildiğince geciktirmek. Cerrahi tedavi laparotomi veya laparoskopi ile yapılmaktadır. Sekiz çalışmanın meta analizinde iki teknik arasında fark gözlenmemiştir (52). Bu çalışmalarda laparotomilerin çoğu ileri evre hastalık için yapılmıştır. Laparoskopi, daha kısa hastanede kalış süresi, daha hızlı iyileşme, azalmış maliyet, daha düşük adezyon formasyonu insidansı sağlaması nedeniyle laparotomiye tercih edilmektedir (53). Peritoneal implantlar unipolar veya bipolar aletlerle veya lazer ile keskin diseksiyonla yok edilebilir. Ancak hastalığın derinliği ve ablasyonun derinliği tam olarak tespit edilemediği için eksizyonun ablasyona göre daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Minimal ve hafif endometriozisle ilişkili infertilitenin tedavisinde cerrahinin yeri tartışmalıdır. Marcoux ve arkadaşlarının (54) çok merkezli prospektif randomize Kanada çalışmasında, açıklanamayan infertilitesi olup minimal veya hafif endometriozis saptanan hastalarda, laparoskopik rezeksiyon veya ablasyonun fekunditeyi artırdığı sonucuna varılmıştır. Tersine benzer şekilde tasarlanan İtalyan çalışması bu hipotezi desteklememiştir (55). İki çalışmadan çıkan veriler birleştirildiğinde minimal ve hafif endometriozisin cerrahi tedavisinin fertilitiyi iyileştirebileceği sonucuna varılmıştır (56). İleri evre endometrioziste normal pelvik anatomiyi sağlamak için cerrahi

uygulanmalıdır. İleri evre endometriozisli hastalarda konservatif laparoskopik cerrahinin değerlendirildiği 15 çalışmayı kapsayan 206 hastadan oluşan araştırmada gebelik oranları %47.6, aylık fekundite oranları ise %2.1-3.3 olarak bildirilmiştir (57).

Ovaryan Endometriomalarda Cerrahi Tedavi

Ovaryan endometriomaların tedavisinde medikal tedavinin yeri yoktur. Cerrahi tedavi standart olarak kabul edilmektedir. Kistektomi, drenaj, drenaj ve lazer veya bipolar ile koagülasyon, ooferektomi tedavi seçenekleridir.

Laparoskopi ve laparotomi arasında gebelik oranları, aylık fekundite, kist rekürrensi açısından farklılık bulunmamıştır (58,59). Laparoskopi ile hastanede kalış süresi, iyileşme süresi ve maliyet daha az olduğu için ilk seçenek olarak kullanılmaktadır.

Laparoskopik Kistektomi ve Laparoskopik Ablasyon

Endometriomaların cerrahi tedavisinde hangi tekniğin seçilmesi gerektiği halen tartışma konusudur. Kist duvar eksizyonu sonrası foliküler rezervin, ovaryan volümün dolayısıyla fertilitenin azalabileceğini, kist eksizyonunun over treatment olduğunu bildiren bazı araştırmacılar, fenestrasyon/ablasyon yöntemi ile ovaryan rezervi etkilemeden endometriomaların etkin bir şekilde tedavi edilebileceğini bildirmektedir.

Sonuç olarak; laparoskopik kistektomi ve ablasyon tedavi seçenekleridir. Ancak hangi tedavi seçeneğinin seçilmesi gerektiği tartışma konusudur.

MATÜR KİSTİK TERATOM (DERMOİD KİST)

Dermoid kist olarak da adlandırılan matür kistik teratoma, sıklıkla reproduktif çağda tespit edilir. Bu gruptaki over tümörlerinin %5-25'ini oluşturur (60,61). Ortalama görülme yaşı 30'dur. Overin germ hücreli tümörleridir. Tipik olarak matür kistik teratom, embriyonal her üç germ tabakasını da içerir (endoderm, mezoderm, ektoderm). Yaşlılarda ektodermal orjinli deri, saç, sebace materyal gibi dokular belirgindir. Bazen kemik, kıkırdak dokusu, diş formasyonları da gözlenebilir. Olgunlaşmış gastrointestinal epitel, respiratuar dokular, tiroid dokusu bulunan teratomlar vardır. Malign transformasyon %1 oranında görülür. 40 yaş altında malignite oldukça enderdir, 40 yaş

üzerinde malignite araştırılmalıdır. Malign tranformasyon en sık skuamöz hücreli karsinom olarak görülür (60-62).

Günümüzde teratomlar kolaylıkla erken evrede saptanabilmektedir. Özellikle transvaginal sonografi en önemli tanısal araçtır. BT ve MRI'da önemli katkılar sağlamaktadır. Transvaginal sonografi, ovaryan neoplazmaların tespitinde yüksek bir sensitiviteye sahiptir. Dermoid kistin ultrasonografi görüntüsü içerdiği yağ partiküllerine bağlı olarak patognomiktir. Non-homojen kitle ile birlikte hipoekoik ve hiperekoik alanlar veya homojen hiperekoik düzgün kapsüllü kitle şeklinde karşımıza çıkar (62). Dermoid kistlerde torsiyon en sık rastlanan komplikasyon olup %15 oranında görülür. Gebelik ve puerperiumda sıktır. Dermoid kist içeriğindeki yüksek yağ oranı abdominal ve pelvik kavitede yüzmesini sağlar. %10 oranında bilateral görülür. Ancak karşı taraf overin değerlendirilmesinin oluşabilecek adezyonlar nedeniyle fertilitiyi etkileyebileceği öne sürülmüştür. Rüptür ve enfeksiyon daha ender görülen komplikasyonlardır. Spontan veya cerrahi esnasında rüptür sonrası kimyasal peritonit gelişebilir. Dermoid kistler; büyümeleri, rüptür, torsiyon, enfeksiyon, malignite veya malign dejenerasyon gibi komplikasyonları nedeniyle cerrahi olarak çıkarılmalıdır. Standart tedavisi laparotomi veya laparoskopik yöntemlerle ovaryan dermoid kistektomi veya premenapozal, postmenapozal kadınlarda ooferektomi ve salpenjektomidir (63). Genç hastalarda çok küçük miktarda over dokusu kalacak olsa bile ovaryan kistektomi uygulanmalıdır. Laparoskopik kistektomi çoğunlukla mümkün olabilir ancak laparoskopik cerrahi ile ilgili birkaç önemli nokta bulunmaktadır. Bunlar; dermoid kist içeriğinin rüptürü ve malign teratom ihtimalidir. Malign teratom ihtimali; malign element içeren dermoid kistlerde tümöral hücrelerin abdominal kaviteye yayılması ve tümöral disseminasyondur.

Dermoid kist içeriğinin abdominal kaviteye yayılması kısa ve uzun dönem problemlere yol açar. Kist içeriğindeki yüksek inflamatuvar materyal, postoperatif kimyasal peritonit ve sonucunda febril morbiditeye, ileus veya reoperasyona yol açabilir. Uzun dönem komplikasyonları ise teorik olarak granüloma, yaygın adezyon ve fistül formasyonudur (61-63).

BENİGN EPİTELİAL OVER TÜMÖRLERİ

Tüm over tümörlerinin yaklaşık %25'ini oluştururlar. Epitelial tümör riski yaşla artar. Genellikle kistik yapıdadırlar. Bu nedenle kistadenom olarak adlandırılmaktadır. Benign epitelial over tümörlerinin çoğunluğu seröz veya müsinöz'dür. Seröz tümörler genellikle benigndir. %5-10 borderline, %20-25 malign olurlar. Seröz kistadenomlar sıklıkla multilokülerdir, bazen papiller komponent içerebilirler. Kalsifiye psammoma cisimcikleri görülebilir. Seröz kist adenomlar genellikle asemptomatiktir. Müsinöz over tümörleri çok büyük çaplara kadar büyüyebilirler. Benign müsinöz kistler lobüle, düzgün yüzeyli ve multilokülerdir. %10 sıklıkta bilateral olabilirler. Müsinöz tümörlerin %5-10'u maligndir.

Total Oksidan Seviye-Total Antioksidan Kapasite-Oksidatif Stres İndeksi

Reaktif oksijen türleri, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir, organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış, ve antioksidanlarda azalma önlenemez. Oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir (64,65).

Oksidan moleküller endojen olarak organizmada üretildiği gibi, dış çevreden de alınabilir. Elektron transport zinciri (ETS) ve ksantin oksidaz, glikolat ve monoamin oksidaz gibi oksidatif enzimler, majör endojen reaktif oksijen kaynaklarıdır (66,67). Erişkinde istirahatte O₂ tüketimi, 3.5 mL O₂/kg/dk.'dır. Bunun %1'i süperoksid radikal anyon üretirse, (O₂⁻) bu 0.147 mol/gün'e denk gelir. Egzersiz sırasında O₂ alımının artmasıyla 10 katına kadar artabilir. Enflamasyonda, NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz aktiviteleri oksidan yükü artırır (68,69). Bundan başka ultraviyole ışınlar ve sigara eksojen oksidanların önemli bir kaynağıdır (70).

TOS, total peroksid (TP), serum oksidan aktivitesi (SOA), reaktif oksijen metabolitleri (ROM) eş anlamda kullanılan tanımlamalardır.

Plazma total peroksid konsantrasyonu ile serum total protein, albumin, ürik asid, bilirubin ve vitamin C vücuttaki antioksidanlardır (71).

Total peroksidin, total antioksidan potansiyele yüzde olarak oranı oksidatif stres indeksini verir (72).

Serbest Radikaller

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir. Molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir ($R\cdot$, $R\dot{\cdot}$)(94-99). Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen (O_2) olarak bulunan kararsız bir elementtir.

Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir (Tablo 1).

Tablo 1: Oksijen Türevi Bileşikler

Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil ($HO\cdot$)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Alkoksil ($RO\cdot$)	Singlet Oksijen ($O_2\ \square\ \square$)
Peroksil ($ROO\cdot$)	Ozon (O_3)
Superoksit ($O_2\cdot^-$)	Hipoklorid ($HOCl$)
Nitrik oksit ($NO\cdot$)	Lipid hidroperoksit ($LOOH$)
Azot dioksit ($NO_2\cdot^-$)	Peroksinitrit ($ONOO\cdot^-$)

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle

verebilir (redüksiyon), ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir (73).

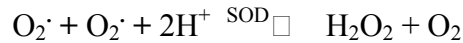
Süperoksit Radikalleri (O₂⁻)

Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir (74). Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O₂ ve H₂O₂ demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO⁻ radikallerini oluşturmaktadırlar.



Üretilen bu OH⁻ Radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir (75).

Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile H₂O₂ ve oksijen üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontan olarak meydana gelmekte ve reaksiyon SOD enzimi ile katalizlenmektedir.



Hidroksil Radikalleri (HO⁻)

Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H⁻) ve diğeri ise hidroksil radikali (OH⁻).



Yine OH aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH⁻ radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücre koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir (74,76).

DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanı sıra OH⁻ radikalleri tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedirler.



Sülfür radikalleri, O₂ ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluştururlar. RSO₂ ve RSO gibi bunların birçoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar.

OH⁻'in sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH⁻ membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder (Araşidonik asit gibi). Böylece OH⁻ radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (77,78).

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar,

mitokondrial ETS, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (79,80).

Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal ETS serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır (81). Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur (82).

Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (83).

Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri (Şekil 1)

Lipidlere Etki

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir. Bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır (84,85).

Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir. Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını artırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar bütünlüğünün bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (metionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (86-88).

Proteinlere Etki

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır: 1) Amino asitlerin modifikasyonu, 2) Proteinlerin fragmentasyonu, 3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır (89). Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girip enzim, nörotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler (90). Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albümin gibi fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin O_2 veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (91,92).

Karbonhidratlara etki:

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit (H_2O_2), peroksit ve okzoaldehit meydana gelir. Bunlar diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar (90).

Enflamatuar eklem hastalıklarında synovial sıvıya geçen polimorfonükleer lökositlerden (PML) ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 buradaki mukopolisakkarit olan hyalüronik asidi parçalarlar (101). Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur (92).

DNA'ya Etki

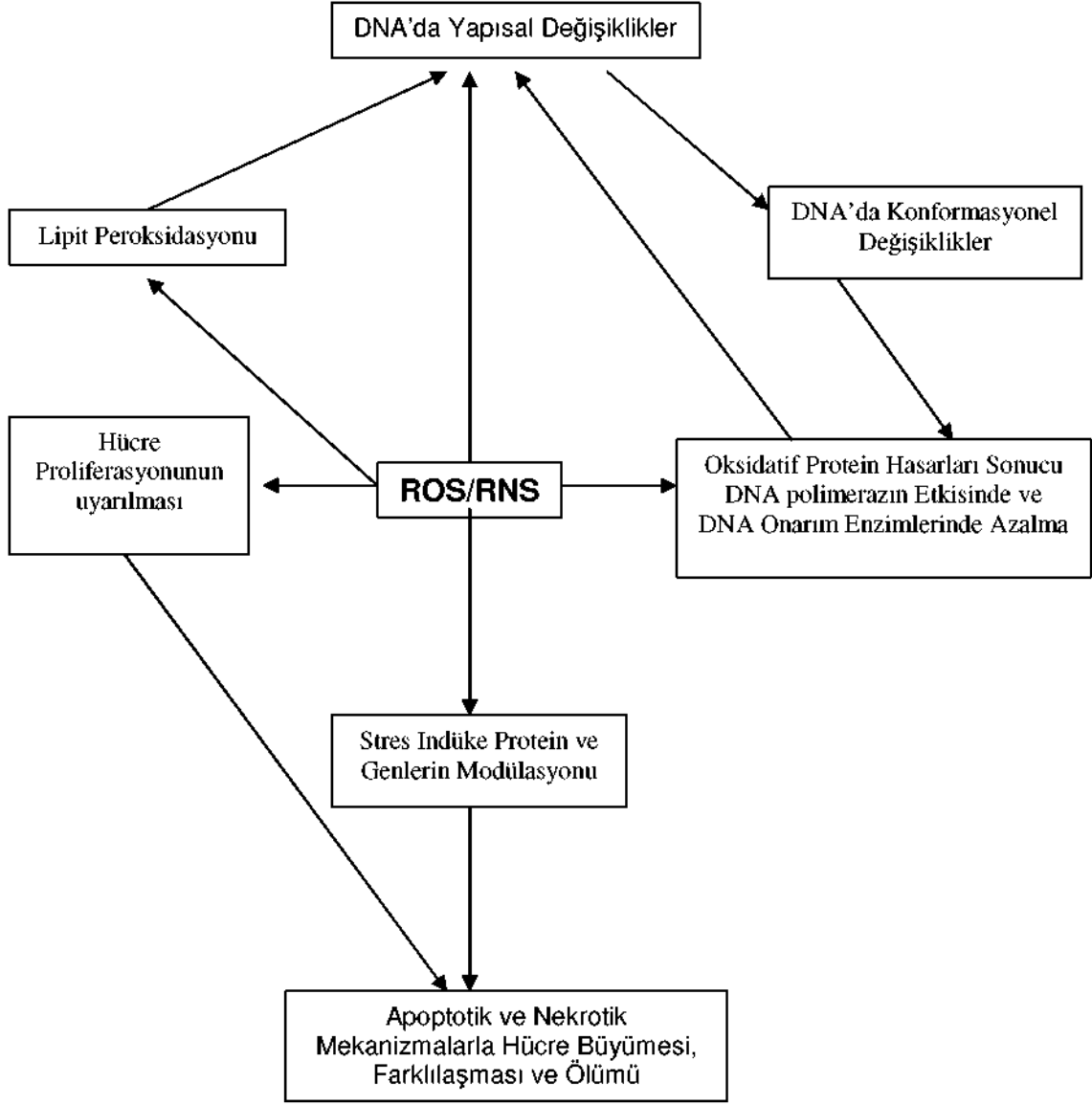
Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümlerine yol açmaktadır. Hidroksil radikali bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür.

ROM ve RNS ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir (93). DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar; oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksid veya nitrojen dioksit (NO_2), peroksinitrit (ONOO^-), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitrik asit (HNO_3) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler (94,95).

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutageneze, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır (96).

Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadırlar (97).

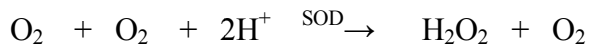


Şekil 1. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS veRNS) vücuttaki etkileri

Enzimatik Antioksidanlar

Süperoksit Dismutaz

SOD, süperoksit anyonunun hidrojen perokside dismutasyonunu katalizler.



SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır (97,98).

Katalaz

Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (99).

Glutasyon Peroksidaz

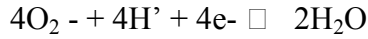
Hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir (98).

Glutation-S-Transferazlar

Başta araşidonik asid ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksiti detoksifiye eden enzimdir.



Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Askorbik Asit

Lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonun engeller (100).

β -Karoten (Vitamin A ön maddesi)

β -karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak, serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikallerinin oluşumunu önler (100,101).

Vitamin E (α -Tokoferol)

α -Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır (102).

Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır.

Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

Seruloplazmin

Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte süperoksit radikali ile reaksiyona da girer.

Albümin

Albümin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH⁻ radikali albumin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler.

Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.

Bilirubin

Yağ asitlerini, peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2009 –Mayıs 2009 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, benign ovaryan kist nedeniyle cerrahi geçirmiş olan hastalar ile başka nedenlerle opere olan, over kisti bulunmayan toplam 60

hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu'nun 21.5.2009 tarih ve 05-2009/125 sayılı onayı alındı. Gebelik, enfeksiyon, borderline tümör ve kanser olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Hastaların yaş, vücut kitle indeksi, sigara, infertilite anamnezleri kaydedildi. Endometrioma kist eksizyonu yapılan 16 hasta, dermoid kist eksizyonu yapılan 14 hasta ve başka nedenlerle opere edilen ovaryan tümörü olmayan 30 hasta çalışmaya alındı. Tüm operasyonlar genel anestezi veya spinal anestezi altında, laparotomi ile yapıldı. Benign over kisti olan hastalar ile over tümörü olmayan hastalardan postoperatif 6 saat sonra yaklaşık 6cc kan alınıp santrifüj edilerek eppendorf tüplere kondu ve -80 derecede muhafaza edildi.

Total Antioksidan Kapasite-Total Oksidan Seviye Çalışma Prosedürü

Total Antioksidan Kapasite (TAK)

Reaktifler

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur.

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45 AM $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7.5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlandı.

Prensip

Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH^\cdot radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl

radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu artırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadır. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir (103).

Total Oksidan Seviye (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Reaktifler

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl zltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ zlerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol üzülüp daha sonra total volümde 250 μM Xlenol orange üzülerek hazırlandı.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihidrochloride üzülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat üzülerek reaktif hazırlandı.

Prensip

rnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyon oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. rnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (104).

Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total Oksidatif Stress (TOS)/Total Antioksidan Kapasite (TAK) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı (105).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 12 programı kullanılarak yapılmıştır. Kruskal-Wallis, Mann Whitney U, Chi-Square testi ve Korelasyon analizi uygulanmıştır. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 60 hasta alındı. Benign over tümörlü 30 hasta, kontrol grubu olarak over tümörü olmayan başka nedenlerle opere olan 30 hasta alındı. Hasta grubunda benign over tümörlerinin 16'sı endometrioma, 14'ü dermoid tümör olarak rapor edildi.

Demografik bulgular:

Hasta yaş grubu

Benign over tümörü olan hastaların yaş ortalaması 21 ile 42 arasında değişmekteydi (ortalama yaş 28.6 ± 5.1). Kontrol grubunda yaş aralığı 19 ile 40 arasında değişmekteydi (ortalama 27.5 ± 5.2). İki grup arasında istatistiki bir fark saptanmadı ($p=0.38$) (Tablo 2).

Vücut Kitle İndeksi-Sigara Alışkanlığı-Akrabalık Durumu-infertilite

Hasta grubunda ortalama vücut kitle indeksi (VKİ), 26.3 ± 1.5 iken, kontrol grubunda 25.5 ± 1.5 olarak bulundu. P değeri 0.18 olup bu iki grup arasında VKİ açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Anamnezde over tümörü olan gruptaki 30 hastadan 8 kadın sigara kullandığını, 22'si kullanmadığını belirtti. Kontrol grubundaki 30 hastadan ise 6'sı sigara kullandığını, 24'ü ise kullanmadığını belirtti. Bu iki grup arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.99$) (Tablo 3).

Hasta grubunu oluşturan 30 kadından 14'ü infertil iken; kontrol grubundaki 30 kadından 16'sı infertil idi. İki grup arasında infertilite yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p=0.98$) (Tablo3).

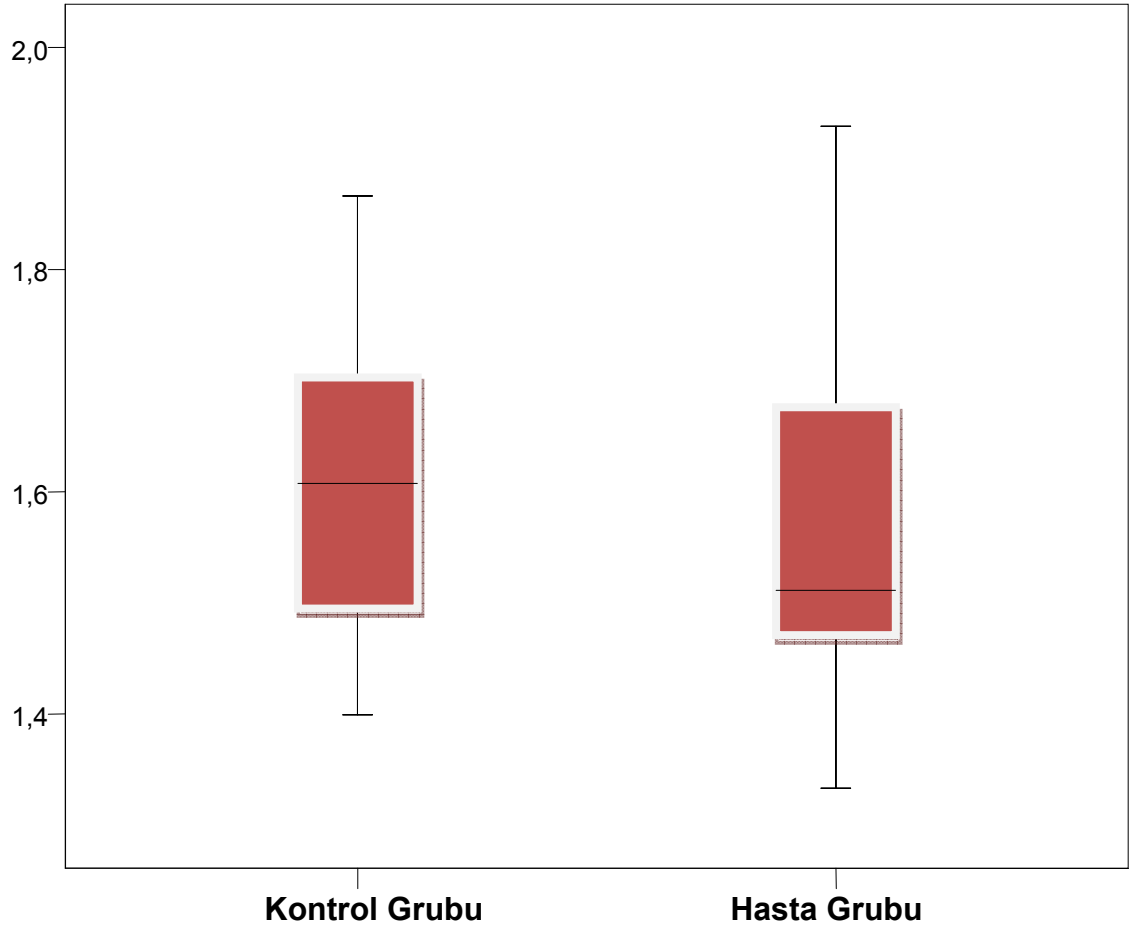
Tablo 2: Demografik Veriler

	Kontrol	Hasta	p değeri
Yaş	27.5±5.2	28.6±5.1	0.38
VKI	25.5±1.5	26.3±1.5	0.18

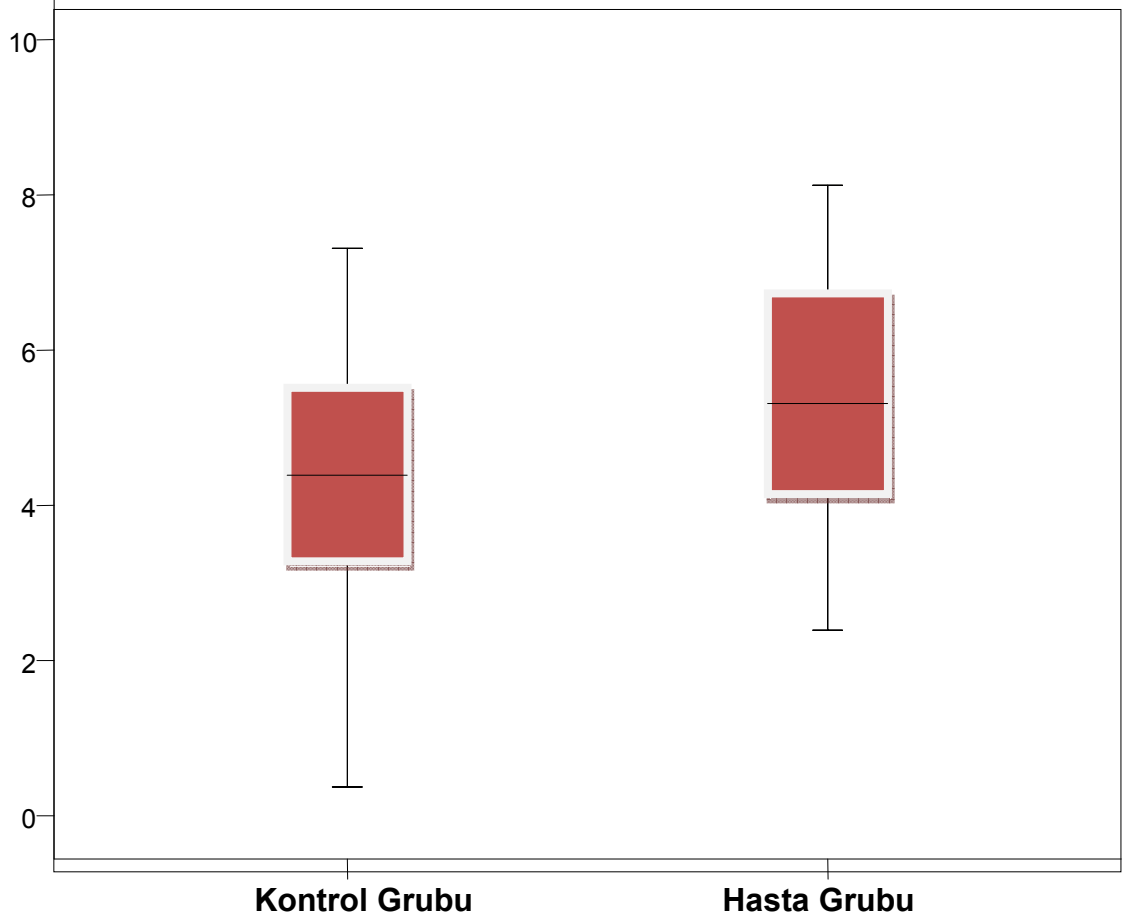
Tablo 3: Hasta Özellikleri

	Kontrol	Hasta	p değeri
Sigara(var/yok)	6/30	8/30	0.99
İnfertilite	16/30	14/30	0.98

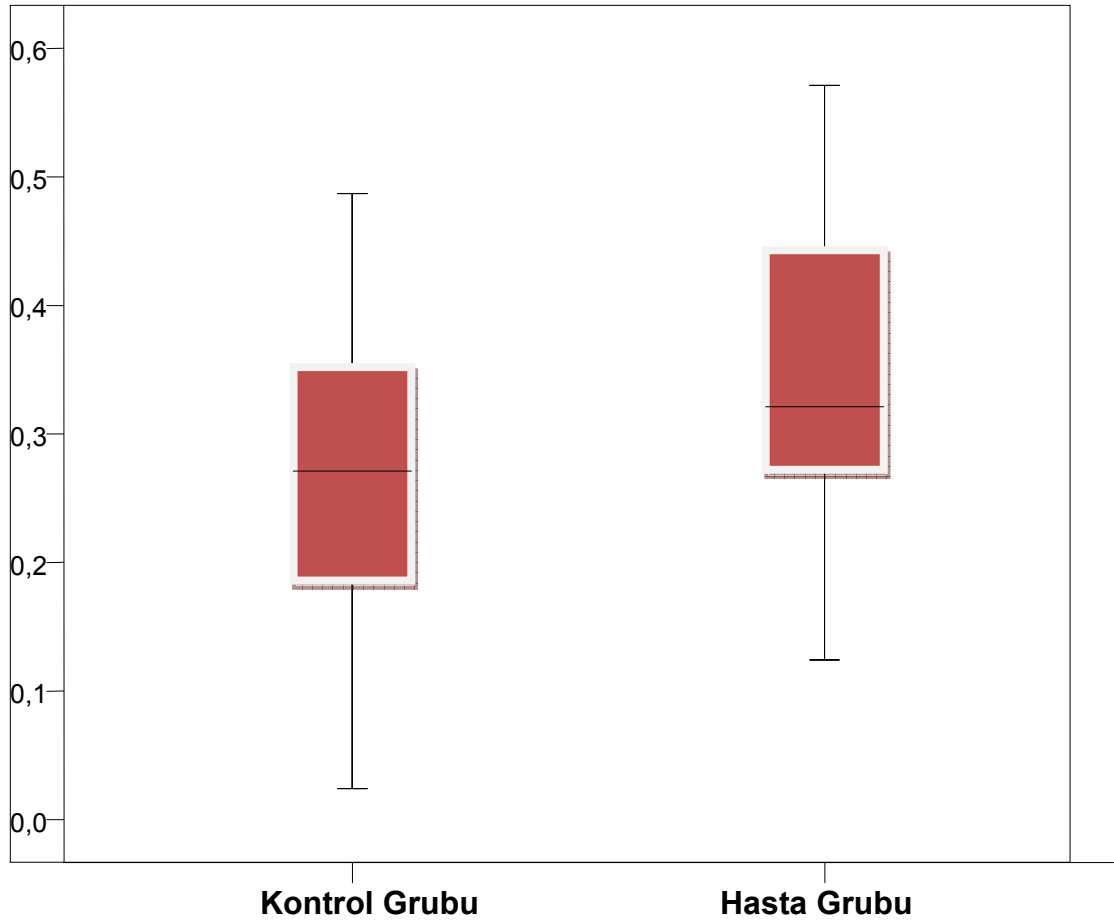
Sigara ve infertilite Chi-Square (ki-kare) testi ile karşılaştırıldı.



Şekil 2: Total Antioksidant Status (TAS) Sonucu (mmol Trolox Equv./L)



Şekil 3: Total Oxidant Status (TOS) Sonucu ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2\text{Equiv./L}$)



Şekil 4: Oxidative Stress Index (OSI) Sonucu

Tablo 4: Hasta ve kontrol gurubu TAS, TOS VE OSİ değerleri

	Kontrol Grubu Ortalama \pm SS Medyan (Min- Maks)	Hasta Grubu Ortalama \pm SS Medyan (Min- Maks)	P
Total Antioksidant Status (TAS) Sonucu*	1.62 \pm 0.14 1.61 (1.40-1.87)	1.57 \pm 0.18 1.51 (1.33-1.93)	0.191
Total Oxidant Status (TOS) Sonucu*	4.40 \pm 1.69 4.39 (0.37-7.31)	5.22 \pm 1.56 5.31 (2.39-8.13)	0.058

Oxidative Stress Index (OSI) Sonucu	0.28 ± 0.12 0.27 (0.02-0.49)	0.34 ± 0.11 0.32 (0.12-0.57)	0.041
--------------------------------------------	---------------------------------	---------------------------------	-------

* TAS Birimi: mmol Trolox Equv./L, TOS Birimi: µmol H₂O₂ Equiv./L

Yukarıdaki tabloya göre Gruplar arasında TAS değerleri yönünden farklılık gözlenmez iken (p=0.191) (Tablo 4) (Şekil 2), TOS değerleri yönünden sınırda bir farklılık saptandı (p=0.058) (Tablo 4) (Şekil 3). Buna göre hasta grubunun TOS değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Ayrıca OSI sonuçları yönünden hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0.041) (Tablo 4) (Şekil 4). Buna göre hasta grubunun OSI değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Hasta ve kontrol gruplarında TAS, TOS ve OSI arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Over tümörlü hastaların 16'sı endometrioma, 14'ü dermoid kist idi. Bu gruplar kontrol grubuyla karşılaştırdı (Tablo 5).

Tablo 5: Endometrioma, dermid kist ile kontrol grubu TAS, TOS, OSI değerleri

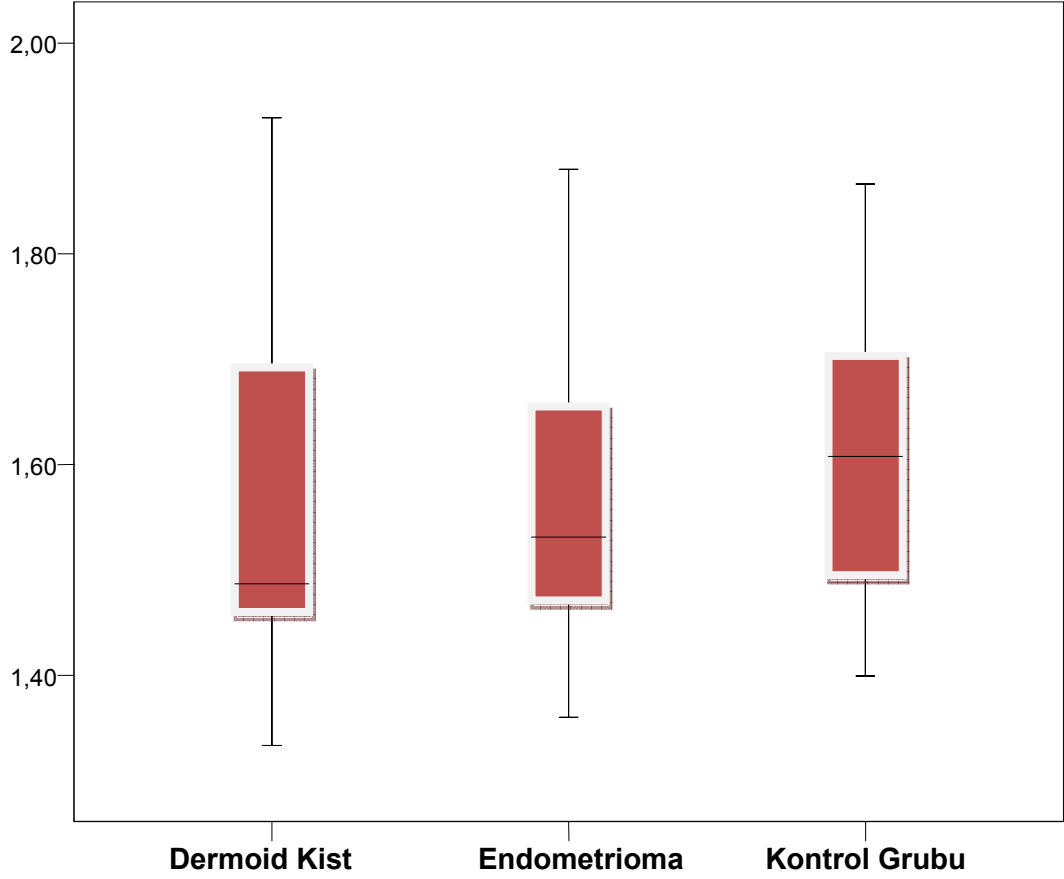
	Dermoid kist Ortalama ± SS Medyan (Min-Maks)	Endometrioma Ortalama ± SS Medyan (Min-Maks)	Kontrol Grubu Ortalama ± SS Medyan (Min-Maks)	P
Total Antioksidant Status (TAS) Sonucu*	1.57±0.19 1.61 (1.33-1.93)	1.58±0.16 1.61 (1.40-1.87)	1.62±0.14 1.61 (1.40-1.87)	0.533
Total Oxidant Status (TOS) Sonucu*	4.74±1.42 4.39 (2.39-6.89)	5.76±1.59 ⁺ 4.39 (2.94-8.13)	4.40±1.69 ⁺ 4.39 (0.37-7.31)	0.039
Oxidative Stress Index (OSI) Sonucu	0.31±0.10 0.27 (0.12-0.45)	0.37±0.11 ⁺ 0.27 (0.17-0.57)	0.28±0.12 ⁺ 0.27 (0.02-0.49)	0.043

* TAS Birimi: mmol Trolox Equv./L, TOS Birimi: µmol H₂O₂ Equiv./L

⁺ Endometrioma ve Kontrol grupları arasında fark anlamlı.

TOS sonucu ve OSI sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Buna göre endometrioma grubunun hem TOS sonucu hem de OSI sonucu

Kontrol grubundan daha yüksek elde edilmiştir. Ancak dermoid kist grubu ile diğer gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Endometrioma, dermid kist ve kontrol grubunun TAS değerlerinde farklılık saptanmamıştır (Şekil 5).



Şekil 5: Total Antioksidant Status (TAS) Sonucu

TARTIŞMA

Üreme çağındaki hastalarda, benign over kistlerine sık rastlanmaktadır. Bunların çoğunluğunu endometriozis ve dermoid kistler oluşturmaktadır. Benign over kistlerinin tanısında altın standart cerrahi sonrası patolojidir. Benign over tümörlerinin oluşum mekanizmaları konusunda çok fazla görüş bulunmaktadır. Ama hiç birisi tam olarak

kanıtlanamamış bir hipotez olarak kalmıştır. Over tümörlerinin kesin tedavisi cerrahidir. Özellikle üreme çağındaki hastalara uygulanan cerrahi tedavi konservatiftir. Bu amaçla geride kalan over dokusunun ve fonksiyonunun korunmasına yönelik laparoskopik ya da laparotomik cerrahi yöntemler uygulanmaktadır. Günümüzde laparotominin yerini artık eksizyonel ya da ablatif laparoskopik yöntemler almaktadır. Ancak özellikle endometrioma nedeni ile yapılacak cerrahi girişimlerde kistektomi ya da ablatif yöntemlerin birbirine üstünlüğü konusunda tartışmalar devam etmektedir. Biz çalışmamızda Ocak 2009-Mayıs 2009'da kliniğimizde opere edilen benign over tümörlü 30 hasta ile overyan kisti olmayan başka nedenlerle opere edilen 30 hastadan postoperatif 6 saat sonra alınan venöz kan serumundan total antioksidan, total oksidan ve oksidatif stres indeksi değerlerini karşılaştırdık.

. Grupların demografik özelliklerine bakıldığında, hasta ve kontrol grupları arasında yaş, vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, akraba evliliği ve infertilite bakımından istatistiki olarak fark saptanmadı. Hasta grubunda over tümörlerinin dağılımı açısından endometrioma ve dermoid kist arasında fark saptanmadı. Benign over tümörü oluşum mekanizmalarının tam olarak aydınlatılamamış olması göz önüne alındığında, oksidatif stresin over tümörü oluşumu ya da malign over tümörü oluşumunda rolü olabileceği düşünülebilir. Buna dayanarak risk grupları belirlenerek önleyici tedavi yapılabilir. Literatürde benign over tümörlerine yönelik çok az çalışma vardır. Genel olarak malign over tümörlü hastalarla ilgili çalışmalar mevcuttur.

Murta ve arkadaşları (106), 66 kadında yaptıkları bir çalışmada (22'si benign, 10'u malign, 34'ü diğer jinekolojik kisti olan) insan over kistik tümörlerinde, kist sıvısında değişken tümör mikro çevresini incelemişlerdir. Sonuç olarak malign tümörlerde lökosit sayılarının arttığını aynı zamanda interlökin 6 ve

interlökin 10 ve NO seviyelerinin benign tümörler ve diğer jinekolojik kistlere nazaran daha yüksek olduğunu saptamışlardır.

Yamaguchi ve arkadaşları (107), yaptıkları bir çalışmada, 66 kadın hastada demir aracılı persistan oksidan stresin kistlerde oluşan karsinogenezisin olası nedeni olup olmadığını araştırmışlardır. Sonuç olarak yüksek miktarda serbest demir içeriği olan endometriotik kistlerin yüksek oranda oksidatif strese maruz kaldığını ve sık olarak DNA mutasyonuna uğradığını saptamışlardır. Bu mutasyonlar da reproduktif dönem boyunca ovaryan endometriotik kistlerde oluşacak olası malign değişikliklereneden olabilmektedir.

Ho ve arkadaşları (108), endometriozisli kadınlarda peritoneal sıvıda total antioksidan ve nitrik oksit seviyelerinin artmadığını göstermişlerdir. Toplam 34 hasta çalışmaya dahil edilmiş, bunların 12'si erken safha endometriozis, 12'si geç safha endometriozis ve 10'u endometriozisi olmayan hastalardı. Endometriozis ilişkili infertilitede, nitrik oksit'in oksidatif stresin adezyon oluşumunda patogenezdaki rolünü araştırmışlar. CA125'in serumdaki konsantrasyonunun endometriozisin ciddiyeti ile pozitif korele olduğunu bulmuşlardır. Total antioksidan ve nitrik oksit metabolizma ürünlerinin konsantrasyonunun, endometriozisli hastaların peritoneal sıvılarında artmadığını bulmuşlardır.

Nasiri ve arkadaşları (109), IVF tedavisi olan 32 kadından topladıkları 123 folikül'ü kültür ortamında 48 saat ürettikten sonra bir kısmına NO(nitrik oksit) vermişlerdir, kontrol gurubuna vermemişlerdir. Sonuç olarak NO uygulanan grupta apopitotik indeksin belirgin olarak arttığını izlemişler. Ancak kontrol grubunun etkilenmediğini saptamışlardır

Yumin-hu ve arkadaşları (110), over kanserinde mitokondrial mangan-süperoksid dismutaz expresyonunu araştırmışlardır. Mangan içerikli süperoksid dismutaz'ın tümör süpressör fonksiyonuna sahip olduğuna ve solunum sırasında major oksijeninin oluşturduğu mitokondride yer aldığına inanılır. Bu çalışmada insan dokularında mangan-süperoksid dismutaz expresyonunu incelemek için primer ovaryan kanser dokularında ve benign over lezyonlarında mikro düzeyde inceleme yapılmış ve normal

dokulara oranla malign dokularda belirgin olarak yüksek oranda mangan-süperoksid dismutaz ekspresyonu saptamışlar. Mangan-süperoksid dismutaz ekspresyonunda artma, over kanserlerinde reaktif oksijen parçacıklarını oluşturduğu strese yönelik sellüler bir yanıt olarak oluştuğunu ve böylelikle hücre büyümesini, reaktif oksijen parçacıklarının stimulan etkisini azalttığını gözlemlemişlerdir.

Agarwal ve arkadaşları (111), endometrioziste oksidatif stresin rolü adlı bir çalışma yapmışlardır. Tek başına hiçbir teoremin endometriozisin histogenezini açıklayabileceğini düşünmemişlerdir. Oksidatif stresin endometriozis oluşumundaki rolünü araştırmaya gerek olduğu düşünülmektedir. Serbest radikallerin yükselmiş konsantrasyonlarının varlığı ve azalmış antioksidan potansiyelinin oksidatif strese yol açtığı bilinmektedir. Oksidatif stres endometriozis ile ilişkili infertilite için önemli bir unsurdur. Antioksidan desteği, immünomodülatörler endometriozisin olası tedavisi için araştırılmaktadır. Ama halen bu konu hakkında yeterli bilgi bilinmemektedir.

Camuzcuoğlu ve arkadaşları (112), epitelyal over kanserli hastalarda paraoksonase ve arylesterase aktivitelerini araştırmışlardır. HDL ilişkili paraoksonase ve arylesterase aktivitesinin, kanser gelişimine katkıda bulunduğu düşünülen oksidatif stresi azaltıcı etkileri olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada yeni tanı almış epitelyal over kanserli olan hastalarda serum paraoksonase, arylesterase aktivitesi, lipid hydroperoxide (LOOH) ve sülfid'i araştırmışlardır. Kontrol grubuna nazaran kanserli hastalarda serum paraoksonase ve arylesterase aktivitesi ve sülfid belirgin olarak düşük, LOOH seviyesini yüksek bulmuşlar. Overian kanser seviyesi stage, grade ve CA 125 değeri ile paraoksonase, arylesterase aktivitesi ve sülfid arasında kuvvetli ters ilişki saptamışlardır. Buna karşın overian kanser stage, grade ve CA125 düzeyleri ile LOOH değerleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Sonuç olarak over kanseri, stage grade ve CA125 değerleri azalmış paraoksonase, arylesterase, aktivitesi ve sülfidler ile artmış LOOH arasında ilişki gözlemişlerdir.

Cramer ve arkadaşları (113), premenopozal ve postmenopozal hastalarda caretenoid, antioksidan ve over kanser riski ilişkisini incelemişlerdir. Overian kanser riski, caretenoidler, antioksidan vitaminler arasındaki ters ilişki çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. 549 vakalık kanser ve 516 kontrol vakasını içeren bir

populasyon tabanlı çalışmada antioksidan içeren vitaminlerin (A, C ve E), α ve β karoteni ve likopeni içeren çeşitli karotenlerin kullanımını incelediler. Postmenopozal kadınlarda karoten'lerin alımı özellikle (α) overian kanserle belirgin olarak ters ilişki saptanmıştır. Likopen'in alımı da premenopozal kadınlarda over kanseriyle ters ilişkili bulunmuştur. Over kanseri riskinin azalmasıyla en kuvvetli ilişki gösterilen besin havuç ve domates sosudur. Yüksek oranda karoten ve likopen içeren besin öğelerinin alımı overian kanser riskini azaltabilir.

Biz çalışmamızda benign over tümörü olan hastalarda kontrol grubuna göre oksidan stresin anlamlı olarak arttığını, yine over tümörü olan hastalarda total antioksidan seviyesinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark gözlenmediğini saptadık. Total oksidan seviyesi hasta grubunda yüksek gözlenmesine rağmen istatistiksel olarak fark saptanmadı. Oksidatif stres indeksinin over tümörü olan hastalarda daha yüksek olması, over tümörlerinin etiyolojisinde oksidatif stresin diğer tümör oluşturan mekanizmalarla birlikte rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Benign over tümörü olan (n=30) ve over tümörü olmayan başka nedenlerle opere edilen hastalarla (n=30); total antioksidan seviye, total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır.

Çalışmamızda over tümörü olan hastalarda, total antioksidan seviyesinde kontrol grubuna göre değerler bakımından fark gözlenmemiştir (p=0.191).

Benign over tümörü olan hastalarla, ovaryan tümörü olmayan hastaların total oksidan seviyelerinde sınırda bir fark saptanmıştır (p=0.058). Buna göre hasta grubunun total oksidan seviye değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Benign over tümürlü hasta grubunda oksidatif stres indexi bakımından, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.041). Buna göre hasta grubunun oksidatif stres indexi değerleri, kontrol grubundan daha yüksek saptanmıştır.

Benign over tümörü olan hastalarla over tümörü olmayan kontrol grubu hastaları arasında total antioksidan seviye, total oksidan seviye ve oksidatif stres indeksi arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Benign over tümörlerinin 16'sı endometrioma 14'ü dermoid kist olarak rapor edildi. Endometrioma grubunu oluşturan hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TAS değerleri bakımından fark saptanmazken, OSI seviyelerinde anlamlı fark saptandı ($p=0.038$). TOS değerleri yüksek bulundu, ancak istatistiki fark izlenmedi ($p=0.034$). Dermoid kistler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TAS, TOS ve OSI değerleri bakımından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda benign over tümörü bulunan hasta grubunda total antioksidan seviyeleri kontrol grubuna göre düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Total oksidan seviyesi hasta grubunda daha yüksek saptandı. Oksidatif stres indeksinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanması over tümörlü hastaların daha önceden oksidanlara maruz kalması ya da over tümörünün varlığın da oksidatif stres üretmesinden kaynaklanabilir.

Benign over tümörlü hastalarda OSI'nin artması over tümörünün meydana getirdiği bir sonuç olabileceği gibi over tümörünün oluşumundaki nedenlerden biri olarak ta

değerlendirilebilir. Yani oksidan stresin artması over tümörünün meydana gelmesine zemin hazırlıyor olabilir. Bu hipotezlerin doğrulanabilmesi amacıyla yüksek hasta gruplarını içeren; grupların kalıtsal, beslenme, bölgesel ve ırksal açıdan benzer olduğu prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca antioksidan destek verildiği takdirde bu tümörlerin azalıp azalmadığının belirlendiği faz 4 çalışmalar yapılarak benign over tümörlerinin etiolojisinde oksidan stresin rolünün olup olmadığı ve antioksidan profilaksi uygulamasıyla bu hastalıkların azaltılıp azaltılamayacağı ortaya konulabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Bedaiwy MA, Falcone T. Laboratory testing for endometriosis. Clin Chim Acta. 2004;340:41-56.
2. Cramer DW, Missmer SA. The edipemiology of endometriosis. Ann NY Acad Sci.2002;955:11-22.
3. D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: is the relationship resolved? Semin Reprod Med. 2003;21:243-254.
4. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. Obstet Gynecol Clin North Am. 1997;24:235-58.
5. Moen MH, Muus KM. Endometriosis in pregnant and non pregnant women at tubal sterilization. Hum Reprod. 1991;6(5):699-702.
6. Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in adolescents. J Reprod Med. 1982;27:156-159.
7. Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1980;11(3):195-200.
8. Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factar. Am J Epidemiol. 2004;160:784-96.
9. Huffman JW, Endometriosis in young teen-age girls. Pediatr Ann. 1981; 10(12):44-49.

10. Djursing H, Petersen K, Weberg E. Symptomatic postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1981;60:529-530
11. Rier S, Foster NG. Environmental dioxins and endometriosis, *Semin Reprod Med.* 2003;21:145-154.
12. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422-469.
13. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: Its association with retrograd menstruation dysmenorrhea and tubal pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93:859-862.
14. Van der Linden PJ, de Goeij AF, Dunselman GA, Van der Linden EP, Ramaekas FC, Evers JL. Expression of integrins and E. Cadherin in cells from menstrual effluent endometrium, peritoneal fluid, peritoneum, and endometriosis. *Fertil Steril.* 1994;61:85-90.
15. Kruitwagen RF, Poels LG, Willemsen WN, de Ronde IJ, Jap PH, Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril.* 1991;55:297-303.
16. Nisolle M, Casanas-Roux F, Donnez J. Early Stage endometriosis: adhesion and growth of human menstrual endometrium in nude mice. *Fertil Steril.* 2000;74:306-312.
17. Tabibzadeh S. Patterns of expression of integrin molecules in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Hum Reprod.* 1992;7:876-882.
18. Vinatier D, Crazi G, Losson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;96:21-34.
19. Telinde RW, Scott RB. Experimental endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1950;1147-1173.
20. Cramer DW, Wilson E, Stillman RJ, Bergir MJ, Belisle S, Schiff I, et al. The relation of endometriosis to menstrual characteristics, smoking and exercise. *JAMA.* 1986;255:1904-1908.

21. Olive D, Henderson DY. Endometriosis and mullerian anomalies. *Obstet Gynecol.*1987;69:412-415.
22. Ishimura T, Masuzaki H. Peritoneal endometriosis: endometrial tissue implantation as its primary etiologic mechanism. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165:210-214.
23. Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J Urol.* 1980;124:722-723.
24. Seli E, Berkkanoglu M, Arici A. Pathogenesis of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30:41-61.
25. Suginami H. reappraisal of the coelomic metaplasia theory by reviewing endometriosis occurring in unusual sites and instances. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(1):214-218.
26. Matsuura K, Ohtake H, Katabuchi H, Okamura H. Coelomic metaplasia theory of endometriosis: evidence from in vivo studies and an in vitro experimental model. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;47:18-20.
27. Marsh EE, Laufer MR. Endometriosis in premenarcheal girls who do not have an associated obstructive anomaly. *Fertil Steril.* 2005;83(3):758-760.
28. Valle RF. Endometriosis: current concepts and therapy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;78(2):107-119.
29. Moen MH, Magnus P. The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72:560-564.
30. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;76(1):1-10.
31. Brosens I, Sutton C. Laparoscopic treatment of ovarian endometriomas. In: *Endoscopic surgery for gynecologists, second edition.* WB Saunders. 1998:221-232.
32. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997;68:585-596.

33. Brosen JA, Puttemans PJ, Deprest J. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil Steril.* 1994;61:1034-1038.
34. Jain S, Dalton ME. Chocolate cysts from ovarian follicles. *Fertil Steril.* 1999;72:852-856.
35. American College of Obstetricians and Gynecologists. Medical management of endometriosis. ACOG Practice Bulletin no.11, 1999.
36. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* 1996;65:299-304.
37. Fedele L, Bianchi S, Bocciolone L, Di Nola G, Parazzini F. Pain symptoms associated with endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1992;79:767-769.
38. Honore GM. Extrapelvic endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42:699-711.
39. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12(9):1865-1872.
40. Hammond MG, Jordan S, Sloan CS. Factors affecting pregnancy rates in a donor insemination program using frozen semen. *Am J Obstet Gynecol.* 1986;155:480-485.
41. Bernhart K, Dunsmoor-S4 R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2002;77:1148-1155.
42. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod.* 1995;10:91-97.
43. Lessey BA, Castelbaum AJ, Sawin SW, Buck CA, Schinnar R, Bilker W, Strom BL. Aberrant integrin expression in the endometrium of 52 women with endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:643- 649.
44. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1488-1504.

45. Hornstein MD, Harlow BL, Thomas PP, Check JH. Use of a new CA 125 assay in the diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1995;10:932-934.
46. Brosens J, Timmerman D, Starzinski-Powitz A, Brosens I. Noninvasive diagnosis of endometriosis: the role of imaging and markers. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2003;30:95-114
47. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):733-740.
48. Fedele L, Bianchi S, Portuese A, Borruto F, Dorta M. Transrectal ultrasonography in the assessment of rectovaginal endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1998;91:444-448.
49. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Melis GB. Transvaginal ultrasonography combined with CA-125 plasma levels in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril.* 1996;65:293-298.
50. Martin DC, Hubert GD, Vander Zwaag R, el-Zeky FA. Laparoscopic appearances of peritoneal endometriosis. *Fertil Steril.* 1989;51:63-67.
51. Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanas-Roux F, Donnez J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. *Fertil Steril.* 1990;53:984-988.
52. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:1488-505
53. Muzii L, Bianchi A, Croce C, Mancini N, Panici PB. Laparoscopic excision of ovarian cysts: is the stripping technique a tissue-sparing procedure? *Fertil Steril.* 2002;77:609-614.
54. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. *N Engl J Med.* 1997;337:217-222.
55. Gruppo Italiano per lo Studio Dell' Endometriosis. Ablation of lesions or no treatment in minimal-mild endometriosis in infertile women: a randomized trial. *Human Reprod.* 1999;14:1332-1334.
56. Jacobson TZ, Barlow DH, Koninckx PR, Olive D, Farquhar C. Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD001398.

57. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L, Bianchi S, Vendola N, Candiani M. Conservative surgical treatment for severe endometriosis in infertile women: are we making progress? *Obstet Gynecol Surv* 1991; 46:490- 498.
58. Busacca M, Fedele L, Bianchi S, Candiani M, Agnoli B, Raffaelli R, et al. Surgical treatment of recurrent endometriosis: laparotomy versus laparoscopy. *Hum Reprod*. 1998;13:2271-2274.
59. Bateman BG, Kolp LA, Mills S. Endoscopic versus laparotomy management of endometriomas. *Fertil Steril*. 1994;62:690-695.
60. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG. Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:606-610.
61. Mecke H, Savvas V. Laparoscopic surgery of dermoid cysts-- intraoperative spillage and complications. *Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;96:80-84.
62. Ferrari MM, Mezzopane R, Bulfoni A, Grijuela B, Carminati R, Ferrazzi E, Pardi G. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts: a comparison between laparoscopic and vaginal removal. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;109:88-91.
63. Martange G, Ditto A, La Marco A, Trotta V, De Leo V. Surgical treatment of ovarian dermoid cysts. *Obstet Gynecol*. 1988;81(1):47- 50.
64. Harma M, Harma M, Erel O. Oxidative stress in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:656-657.
65. Yanik M, Erel O, Kati M. The relationship between potency of oxidative stress and severity of depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2004;16:200-203.
66. Nobi H, Gille L, Staniek K. Intraselüler generation of reactive oxygen species by mitochondria. *Biochem Pharmacol*. 2005;69:719-723.
67. Berry C, Hare JM. Xanthine oxidoreductase and cardiovascular disease: Molecular mechanisms and pathophysiological implications. *J Physiol*. 2004;555:589-606.

68. Zouzouli Boudjeltia K, Moguilevsky N, Oxidation of low density lipoproteins by myeloperoxidase at the surface of endothelial cells;an additional mechanism to subendothelium oxidation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;325:434-438.
69. O'Brien PJ. Peroxidases. *Chem-Biol Interact.* 2000;129:113-139.
70. Kesecik M, Erel O, Sevinç E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol.* 2005;100:61-64.
71. Harma M, Harma M, Erel O. Measurement of the antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method *Eur J Obstet Gynecol* 2004;5032:1-5.
72. Harma M, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatiform mole. *Swiss Med.* 2003;133:563-566.
73. Southorn P, Powis G. Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc.* 1988;63:381–388.
74. Brent JA, Rumack HH. Role of Free Radicals in Toxic Hepatic Injury. *Free Radical Chemistry J Clinical Toxicology.* 1993;49:481–493.
75. Dizdaroglu M. Mechanisms of Oxidative DNA Damage; Lesion and Their Measurement. *Kluwer Academic/Plenum Publishers.* 1999;302:67–87.
76. Dizdaroglu M. Chemical Determination of Free Radical-Induced Damage to DNA. *Free. Rad. Biol. Med.* 1993;61:225–242.
77. Wetberg AB, Weitzman SA, Clark EP. Effects on antioxidants on antioxidant induce: Sister Chromatid Exchange Formation. *J Clin Invest.* 1985;75:35–37.
78. Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. *J Biochem.* 1984;3:222-226

79. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J Clin Chem.*1995;42:18–19.

80. Halliwell B. Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J Med Lab Sci.* 1984;41:157-162.

81. Canbas A. Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No:78, 1983; Ç. Ü.Adana.

82. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J Toxicology.* 1992;64:547–551.

83. Stevenson MA, Pollock SS, Coleman CN, Calderwood SK. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *J Cancer Res.* 1994;54:12–15.

84. Ball S, Weindruch R, Walford L. Antioxidants and immun response. *J Free Radical, Aging and Degenerative Diseases. Free. Rad. Biol. Med.* 1986;427–456.

85. Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids.* 1987;44:227–253.

86. Mead J. Free radical mechanisms in lipid peroxidation and prostaglandins. *Free radical in molecular biology. J Aging Disease.* 1984;65:53–66.

87. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119:109–111.

88. Braugher M, Chose L, Pregenter F. Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica Biohysica Acta.* 1987;921:457–464.

89. Ripine JE, Bast A, Lankharst. Lipids and The Oxidative Strees Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med.* 1997;156:341–347.

90. Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem.* 1992;286:607–611.
91. Mccord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* 1993;26:351–357.
92. Akkuş İ. Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya: 1995; 1-15.
93. Halliwell B, Dizdaroglu M. Free radicals and the oxidant/antioxidant balance *J Free Radical Res.* 1992;16:75–87.
94. Dizdaroglu M. DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester 1993; 19-39.
95. Halliwell B, Aruoma OI. DNA damage by oxygen- derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett.* 1991;281:9–19.
96. Totter, JR. Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1980 77: 1763–1767.
97. Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda İncelenmesi. *Türk ORL Arsivi.* 1998;36:33–36.
98. Ceballos L, Triver JM, Nicole A. Age corralated modifications of cupper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activies in human erythrocytes. *J Clin Chem.* 1992;36:66–70.
99. Notarjan D. Oxidants and signal transduction in vasculer endothelium. *J Clin Med.* 1994;125:26–37.
100. Burton G, Traber M. Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr.* 1989;119: 109-111.

101. Anderson ME, Meister A. Glutathione moesters. *J Anal Biochem.* 1989;183:16-20.
102. Halliwell B. Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med.* 1991;91:14–22.
103. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *J Clin. Biochem.* 2004;37:112–119.
104. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *J Clin. Biochem.* 2005;47:119–129.
105. Harma M, Harma M, Kocyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *J Mutat. Res.* 2005;583:49–54.
106. Murta B, Cunha F, Miranda R, Adad S, Murta F. Differential tumor microenvironment in human ovarian cystic tumors. *Tumori.* 2004;90:491-497,.
107. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Fujii S. Contents of Endometriotic Cysts, Especially the High Concentration of Free Iron, Are a Possible Cause of Carcinogenesis in the Cysts through the Iron-Induced Persistent Oxidative Stress Human Cancer Biology. *Clin Cancer Res.* 2008;14:32-40
108. Ho H, Wu M, Chen S, Chao K, Chen C, Yang Y. Total antioxidant status and nitric oxide do not increase in peritoneal fluids from women with endometriosis. *Hum Reprod.* 1997;12:2810–2815.
109. Nasiri E, Amiri İ, Zamani A, Pourghasem M. Nitric okside-induced apoptosis granuloza cells. *J Aktech Med.* 2005;7:80-85.
110. Hu Y, Rosen D, Zhou Y, Feng L, Yang G, Liu J et al. Mitochondrial Manganese-Superoxide Dismutase Expression in Ovarian Cancer. Role in cell proliferation and response to oxidative stres. *J Bio Chem.* 2005;280:39485–39492.
111. Agarwal A, Gupta S, Krajcir N, Alvarez J. Role of oxidative stress in endometriosis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2006;13:126-134

112. Camuzcuoglu H, Dagistan T, Toy H, Kurt S, Celik H, Erel O. Serum paraoxonase and arylesterase activities in patients with epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Onco.* 2008;3:12-18

113. Cramer D, Kuper H, Harlow B and Ernstoff L. Carotenoids, Antioxidants and ovarian cancer risk n pre- and postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2004;94,:128–134