

# Endometri yozisli Olguların Ötopik ve Ektopik Endometriyumda Oksidatif Stres Göstergeleri

## Indices of Oxidative Stress in Eutopic and Ectopic Endometrium of Women with Endometriosis

Yıldız İyidoğan\* Hikmet Koçak\*\* Figen Gürdöl\*\*  
Düzgün Korkmaz\*\*\* Faruk Buyru\*\*\*

İstanbul Üniversitesi, İstanbul

\*Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, \*\*İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,

\*\*\*İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

### ÖZET

Endometriyozis, infertilite ve dismenore gibi önemli klinik sonuçlar veren bir hastalıktır. Serbest radikallerin oluşumuyla döllenmiş ovumun implantasyon ve gelişiminin engellendiği bilinmektedir. Bu nedenle endometriyozisli olgularda antioksidan savunma enzimlerini ve endometriyal dokunun oksidatif durumunu inceleyen çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda 22 hastada endometriyomadan alınan doku ile aynı hastaların normal endometriyum dokusunda (n=17) oksidatif hasar göstergeleri olan malondialdehid (MDA) ve total -SH grupları ile Cu, Zn superoksit dismutaz (SOD) ve glutatyon peroksidaz (GPx) aktiviteleri biyokimyasal yöntemlerle tayin edilmiş, sonuçlar doku proteini başına hesaplanarak istatistik anlamlılık Wilcoxon signed ranks testi ile değerlendirilmiştir. Hastalardan siklusun 3. günü alınan kanda FSH, LH, E 2 ölçülerek hormonal bir bozukluğun bulunmadığı belirlenmiştir. Doku homojenatlarında yapılan ölçümlerde MDA ve -SH düzeyleriyle, GPx aktivitesinde normal ve kistik endometrium arasında belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Kist dokusunda Cu,Zn-SOD aktivitesi, normal endometriuma göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (3512±1502 vs 1893±780 U/g protein; p<0.002). Cu, Zn-SOD aktivitesi olguların fertillliği açısından değerlendirildiğinde 14 infertil olguya ait ortalama değer (3186±1696 U/g protein) ile daha önceki dönemde doğum yapmış olan 8 sekonder infertil olgunun ortalama değerleri (3413±1608 U/g protein) arasında bir fark görülmemiştir.

Sonuç olarak hem ötopik hem de ektopik endometriyumda antioksidan savunma enzim aktivitesinin bulunduğu, endometriyoma dokusunda SOD aktivitesinin ötopik endometriyumdan daha yüksek olduğu ve gene bu dokuda MDA düzeylerinin östrojenik aktiviteden etkilendiği, bu nedenlerle serbest radikal metabolizmasının ötopik endometriyumdan daha farklı olduğu görüşüne varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Endometriyozis, oksidatif stres, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz

Bu çalışma daha önce Serbest Radikaller ve Antioksidanlar Araştırma Derneği III. Ulusal Kongresinde (27-30 Mart 2003 Oruçoğlu Thermal Resort, Afyon) poster olarak sunulmuştur.

## ABSTRACT

Endometriosis is frequently associated with infertility and spontaneous abortus. Studies which had been carried on the subjects with endometriosis revealed the abnormal expression of the antioxidant defense enzymes, and suggested an imbalance in free radical metabolism. This study was designed to determine the activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx) and some of the lipid peroxidation indices (malondialdehyde and total sulfhydryl groups) in the eutopic (n=17) and ectopic (n=22) endometrium of the patients (n=22) with endometriosis. Statistical analyses were made using Wilcoxon signed ranks test. Malondialdehyde, total sulfhydryl levels and glutathione peroxidase activity did not differ significantly whereas SOD activity was elevated in the ectopic endometrium (3512±1502 vs 1893±780 U/g protein; p=0.002). Malondialdehyde levels of the ectopic endometrium were significantly and positively correlated with plasma 17-β estradiol concentrations (r=0.683; p=0.001). Neither SOD, nor GPx activities were correlated with plasma estradiol. Since the increment in SOD activity appeared to be independent of the MDA levels, it was suggested that some other factors, such as cytokines and other agents released by activated macrophages, may have an influence on the altered oxidant status of the ectopic endometrial tissue.

**Key Words:** Endometriosis, oxidative stress, superoxide dismutase, glutathione peroxidase

## GİRİŞ

Endometriyozis, uterus dışında endometrial gland ve stromanın ektopik olarak bulunmasından kaynaklanan ve infertilite, dismenore gibi önemli klinik sonuçlar veren bir hastalıktır. Reprodüktif dönemdeki kadınların %3-10 unda ve infertil kadınların %25-35'inde endometriyozis bulunduğu bildirilmiştir (1). Endometriyozisli dokunun fizyopatolojisine ve infertiliteye yol açan mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik çalışmalardan henüz kesin sonuçlar elde edilmemiştir. Ancak, immün sistemin aktive olduğu ve bazı immün parametrelerin normal fertil kadınların endometriyumuna kıyasla farklılık gösterdiği bilinmektedir (2,3).

Genel olarak serbest radikallerin çok bulunduğu bir ortam döllenmiş yumurtaya zarar vererek embriyo gelişimini durdurur ve böylelikle gebeliği sonlandırır. Serbest radikal düzeylerinde bir dengesizliğin gebelik oluşumunu engellediği hayvan deneyleriyle gösterilmiştir (4,5). Oksidatif hasara karşı dokular antioksidan savunma sistemlerinde yer alan ve süperoksit radikaliyle H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi metabolize eden enzimlerin ekspresyonlarını artırarak yanıt verir. Daha önceki çalışmalarda, endometriyozisli olgularla, sağlıklı kontrollerin endometriyum dokularında antioksidan savunma enzimlerinin ekspresyonu incelenmiş ve endometriyozisli kişilerde süperoksit dismutaz

(SOD) ekspresyonunun arttığı, glutatyon peroksidaz (GPx) ekspresyonunda bozukluk olduğu ve genelde azalma görüldüğü bildirilmiştir (6,7). SOD aktivitesinin ksantin oksidaz ile birlikte endometriyumda menstruel fazlara bağlı olarak değiştiği, hatta gebelik ve fekdasyon sonrasında da ekspresyonunun devam ettiği gösterilmiştir (8). Bu enzimlerin sentezlerinde görülen artış, süperoksit anyonunun infertilitedeki önemine ve genel olarak serbest radikal metabolizmasının endometriyoziste bozulduğuna işaret etmektedir (6).

Serbest sülfidril grupları endojen ya da eksojen oksidanlara karşı hücre savunma sistemlerinde önemli rol oynar. Oksidatif hasara yol açan bazı maddeler reaktif oksijen metabolitlerini uyarmakta, bazı maddeler de hücrenin total sülfidril fonksiyonunu baskılamaktadır (9). Oksidatif hasara uğrayan proteinin hücrede birikmesi proteolitik enzimlerin aktiflenmesine yol açabildiği için oksidatif hasarlı proteinin konsantrasyonunda her zaman artış saptanamaz. Bununla birlikte, protein ve protein dışı sülfidril gruplarının tayini dokunun oksidatif durumunu belirlemek açısından yararlı olabilir.

Bu çalışmada, aynı olgunun ötopik ve ektopik endometrium dokularında in vivo oksidan hasar ve total sülfidril; antioksidan savunma sistemi enzimlerinden Cu, Zn-SOD ve GPx

aktiviteleri ölçülerek, endometriyozis patogenezinde serbest radikallerin öneminin incelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Olgular

İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Polikliniği'ne başvuran ve endometriyozis olduğu saptanan 22 hasta çalışmaya alındı. Tüm olgular reproduktif dönemdeki (yaşları 25 ile 39 arasında değişen) cinsel aktif olgulardı. Bu olgulardan menstrüel siklusun 3. günü alınan kanda LH, FSH ve 17-östradiol (E2) düzeyleri ölçüldü.

Hastalardan perioovulatar dönemde laparoskopik cerrahi ile ektopik endometriyal doku (endometriyoma; n=22) ve kollum dilatasyonu sonrasında keskin küret ile endometriyum (n=17) örneği alındı. Endometriyozisli olgular American Fertility Society'nin sınıflamasına göre evre III-IV'e uyuyordu. Olguların 8'i sekonder, 14'ü ise primer infertil tanısı konmuş hastalardı. Dokular buz içerisinde laboratuvara getirilerek fizyolojik salin çözeltisi ile üç kez yıkandıktan sonra -80°C'de saklandı.

Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Komitesi tarafından onaylandı ve hastaların bilgisi dahilinde yapıldı. Beş hastadan normal endometriyum dokusu alınmadığından sadece kist dokularında çalışıldı.

### Yöntemler

Doku homojenatı 0.05 M pH 7'lik fosfat tamponunda %10'luk (w/v) olacak şekilde ultra turraks ile buz içinde hazırlanarak 15 sn süreyle 25 pulsarda sonike edildi (Virsonic 550, The Virtis Co.). Hazırlanan homojenat

ependorf tüplerine alınarak +4°C'de önce 600 g de ve daha sonra 10.000 g de 10'ar dak. sürelerle santrifüj edildi. Elde edilen postmitokondriyel fazda Cu, Zn-SOD (10), total GPx aktiviteleri (11) ile total sülfidril grubu düzeyi (12) ölçüldü. Lipid peroksidasyonu tiobarbitürik asit reaksiyonuyla tayin edildi ve gram protein başına nmol malondialdehid (MDA) olarak hesaplandı (13). Homojenat proteini ölçülerek tüm parametreler gram protein başına ifade edildi (14).

Plazmada LH, FSH, E 2 hormonlarının ölçümleri E 170 Otoanalizörü (Roche) ile yapıldı.

**İstatistik:** Wilcoxon signed rank ve Student's t testi kullanıldı. Korelasyon analizi Pearson yöntemi ile yapıldı. Hesaplamalarda SPSS 10.00 for Windows programı kullanıldı.

### BULGULAR

Yirmiiki olgunun menstrüel siklusun 3. günündeki hormon profilleri incelendiğinde sağlıklı kişilerdeki değerlere uygunluk gösterdiği görüldü. Hastalar infertilite türüne göre iki gruba ayrıldığında plazma hormon düzeyleri açısından bir fark gözlenmedi. Olguların yaşları ve hormon değerleri Tablo I'de görülmektedir.

Endometriyoma ve normal endometriyum dokularında yapılan biyokimyasal ölçümlerin ortalama değerleri Tablo II'de verilmiştir. Postmitokondri fraksiyonunda yapılan ölçümlerde MDA normal dokuda 160.28±20.74 nmol/mg protein iken endometriyomalı dokuda 206.26±78.70 nmol/mg protein düzeyine hafif bir yükselme gösterdi. Total sülfidril grupları ise normal dokuda 142.72±108.71 mmol/mg protein, endometriyomalı dokuda 134.92±116.21 mmol/mg protein olarak

**Tablo I.** Endometriyozisli olguların özellikleri ve plazma hormon profilleri (median; minimum-maksimum).

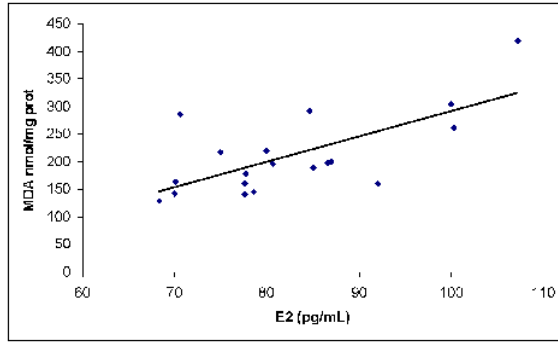
|             | Endometriyozis<br>n=22 | Primer İnfertil<br>n=14 | Sekonder İnfertil<br>n=8 |
|-------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Yaş         | 29.5 (25-39)           | 27.5 (25-36)            | 33 (25-39)               |
| FSH (mU/mL) | 4 (2.1-8.1)            | 5.15 (2.8-8.1)          | 3.4 (2.1-5.8)            |
| LH (mU/mL)  | 5.35 (1.8-10.2)        | 5.8 (3.5-10.2)          | 4.6 (1.8-6.6)            |
| E2 (pg/mL)  | 79.6 (48.5-128.2)      | 77.65 (48.5-107.3)      | 88.4 (70.6-116.5)        |

**Tablo II.** Endometriyozisli olguların dokularında MDA, total-SH değerleri ve antioksidan enzim aktiviteleri (Ort±SD; n=17).

|              | MDA<br>(nmol/mg prot) | -SH<br>(mmol/mg prot) | GPx<br>(U/g prot) | Cu, Zn-SOD<br>(U/g prot) |
|--------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|
| Endometrium  | 160.28 ± 20.74        | 142.72 ± 108.71       | 17.91 ± 11.37     | 1893 ± 780               |
| Endometrioma | 206.26 ± 78.70        | 134.92 ± 116.21       | 12.75 ± 6.04      | 3512 ± 1502*             |

\* p=0.002

ölçüldü. Total GPx aktivitesi normal dokuda 17.91±11.37 U/g protein, endometriomalı dokuda 12.75±6.04 U/g protein bulundu. MDA değerleri endometriomalı dokuda normal dokuya göre biraz yüksek olmasına rağmen bu fark anlamlılık düzeyine ulaşmadı. Ancak bu dokudaki MDA değerleri, olguların plazma E2 konsantrasyonlarıyla pozitif korelasyon gösterdi (r=0.683; p=0.001; Şekil 1).



**Şekil 1.** Endometriozisli olguların kist dokusundaki MDA düzeyi ile plazma östradiol konsantrasyonu arasındaki bağıntı (r=0.683; p=0.001; n=19).

Total sülfidril düzeyi ve GPx aktivitesi endometriomalı dokuda normal dokuya göre daha düşük olmakla beraber aradaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Cu, Zn-SOD aktivitesi ise endometriomada normal dokuya göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Cu, Zn-SOD aktivitesi olguların fertillliği açısından değerlendirildiğinde, 14 primer infertil olguya ait ortalama değer (3186±1696 U/g prot) ile daha önceki dönemde doğum yapmış olan 8 sekonder infertil olgunun ortalama değerleri (3413±1608 U/g prot) arasında fark görülmedi.

## TARTIŞMA

Endometriyozisli olgularda görülen infertilite nin hangi biyokimyasal mekanizmalarla ilişkili

olduğu henüz bilinmemektedir. Periton sıvısının bileşiminde saptanmış olan bazı değişikliklerin embriyo için toksik olabileceği gösterilmiştir (15). Endometriyozisli olguların periton sıvısının aktif makrofajlardan ve T hücrelerinden zengin olduğu saptandığından bu hücrelerden kaynaklanan sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve sitotoksik ajanların endometriyozisin gerek gelişiminden, gerekse komplikasyonlarından sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (16,17). Periton sıvısındaki makrofajların çöpçü reseptörleri bulunduğ ve bunların endometriyozisli olgularda arttığı gösterilmiştir (18). Bu nedenle lipid peroksidasyon ürünlerinin ve oksidatif modifikasyona uğramış lipid-protein komplekslerinin de katkısının bulunabileceği düşünülmüştür. Düşük oksijen ortamının döllenmiş ovumun implantasyonu için ideal olduğu bilinmektedir. Serbest radikal oluşumu, implantasyon ve gelişimi engelleyebilmektedir. İn vitro fertilizasyon (IVF) sırasında oosit ve embriyo kalitesinin endometriyozisli olgularda daha düşük olduğu gözlenmiştir (19). Yüksek süperoksit konsantrasyonunun fertil yumurtayı kültür ortamında inhibe ettiği, ortama SOD ilavesiyle bu inhibisyonun ortadan kalktığı bildirilmiştir (20).

Daha önceki çalışmalarda endometriyozisli olgularla normal olguların endometriyal dokuları elde edilerek serbest radikal metabolizmasına ait enzimler ve diğer parametreler ölçülmüştür. Normal endometriyumda antioksidan enzimlerin ekspresyonunda menstrüel siklusun fazlarına bağlı bir değişim olduğu saptanmış, endometriyozisli olanların ötopik endometriyumunda ise antioksidan enzim ekspresyonlarının daha farklı olduğu gözlenmiştir (6,7,21).

Serbest radikal metabolizması hem çevresel, hem de genetik faktörlerden etkilendiğinden bireyden bireye farklılık göstermektedir. Ayrıca oksidan madde oluşumunun ve zehirsizlendirilmesinin dokuya göre de farklılık gösterdiği ve antioksidan savunma enzimlerinin ekspresyonlarının değiştiği bilinmektedir. Bu nedenle farklı kişilerden alınan dokuların kıyaslamasında bireysel değişimlerin sonucu etkileyeceği düşünülerek bu çalışmada kontrol olarak endometriyozisli hastanın kendi ötopik endometriyum dokusu kullanılmıştır. Endometriyozis dokusunda SOD aktivitesi normal endometriyuma kıyasla yüksek, GPx aktivitesi ise düşük bulunmuştur. Ancak GPx için iki doku arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu enzimlerin aktiviteleri ya da ekspresyonları, radikal oluşumunun artmasıyla direkt olarak bağıntılı olduğu gibi, indirekt faktörlerin de rolü olabilmektedir. Çalışmamızda radikal oluşumunun göstergesi olarak ölçülmüş olan malondialdehidin kist dokusunda ve normal endometriyumdaki düzeyleri arasında belirgin bir farklılık yoktur. Bu nedenle SOD aktivitesinin endometriyoma dokusunda anlamlı olarak yükselmesi, SOD sentezini indükleyen sitokinlerin varlığını düşündürmektedir. Ancak, önceki çalışmalarda indüklenebilir özellikteki enzimin Mn-SOD olduğu belirtildiğinden Cu, Zn-SOD için farklı bir uyarıcı etken olması gerekmektedir (22).

Kist dokusundaki MDA düzeylerinin plazma östradiol konsantrasyonu ile ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon göstermiş olması ilginçtir. Östrojenlerin ve özellikle metabolitlerinin prooksidan olarak davrandıklarına ait birçok yayın bulunmaktadır (23,24). Daha önceki çalışmalarımızda sıçanlara östradiol enjeksiyonunun karaciğerde MDA düzeylerini arttırmış olması (25) ve son yıllarda yapılan bir çalışmada sıçanların plazma E2 ve uterus MDA düzeyleri arasında pozitif korelasyonun saptanması prooksidan aktivitenin baskın olduğuna dair bulguları desteklemektedir (26). Plazma E2 düzeylerinin başlıca kaynağının over dokusunda sentezlenen östradiol olması, bu hormonun fenolik hidroksilinin lokal prook-

sidan olarak davranabileceğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, hem ötopik hem de ektopik endometriyumda antioksidan savunma enzim aktivitesinin bulunduğuyla ilişkin yayınları doğrulamaktadır. Endometriyoma dokusunda SOD aktivitesinin ötopik endometriyumdan daha yüksek olması ve gene bu dokuda MDA düzeylerinin östrojenik aktivite ile bağıntılı bulunması ötopik endometriyumdan daha farklı etkenlerin rol oynadığını düşündürmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJD. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38: 667-672.
2. Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 1987; 70: 115-122.
3. Haney AF, Muscato JJ, Weinberg JB. Peritoneal fluid cell populations in infertility patients. *Fertil Steril* 1981; 35: 696-698.
4. Barroso RP, Osuamkpe C, Nagamani M, Yallampalli C. Nitric oxide inhibits development of embryos and implantation in mice. *Mol Hum Reprod* 1998; 4: 503-507.
5. Ho YS, Gargano M, Cao J, Bronson RT, Heimler I, Hutz RJ. Reduced fertility in female mice lacking copper-zinc superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1998; 273: 7765-7769.
6. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Immunohistochemical assessment of superoxide dismutase expression in the endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1999; 72: 129-134.
7. Ota H, Igarashi S, Kato N, Tanaka T. Aberrant expression of glutathione peroxidase in eutopic and ectopic endometrium in endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 2000; 74: 313-318.
8. Sugino N, Shimamura K, Takiguchi S, Tamura H, Ono M, Nakata M, ve ark. Changes in activity of superoxide dismutase in the human endometrium throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *Hum Reprod* 1996; 11: 1073-1078.
9. Calabrese V, Renis M, Calderone A, Russo A, Reale S, Barcellona M.L, ve ark. Stress proteins and SH-groups in oxidant-induced cellular injury after acute ethanol administration in rat. *Free Radical Biol Med* 1996; 20: 391-398.
10. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988; 34: 497-500.

11. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-169.
12. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total protein bound and non-protein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem* 1968; 25: 192-205.
13. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-358.
14. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
15. Selam B, Ancı A. Implantation defect in endometriosis: endometrium or peritoneal fluid. *J Reprod Fertil (Suppl)* 2000; 55: 121-128.
16. Ryan IP, Tseng JF, Schriock ED, Khorram O, Landers DV, Taylor RN. Interleukin-8 concentrations are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertil Steril* 1995; 63: 929-932.
17. Oral E, Olive DL, Ancı A. The peritoneal environment in endometriosis. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 385-396.
18. Murphy AA, Palinski W, Rankin S, Morales JA, Parthasarathy S. Macrophage scavenger receptor (s) and oxidatively modified proteins in endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 1085-1091.
19. Ancı A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive DL, Jones EE. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65: 603-607.
20. Noda Y, Matsumoto H, Umaoka Y, Tatsumi K, Kishi J, Mori T. Involvement of superoxide radicals in the mouse two-cell block. *Mol Reprod Dev* 1991; 28: 356-360.
21. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Endometriosis and free radicals. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48 (Suppl): 29-35.
22. Sugino N, Telleria CM, Gibori G. Different regulation of copper-zinc superoxide dismutase and manganese superoxide dismutase in the rat corpus luteum: induction of manganese superoxide dismutase mRNA by inflammatory cytokines. *Biol Reprod* 1998; 59: 208-215.
23. Mobley JA, Bhat AS, Bmeggemeier RW. Measurement of oxidative DNA damage by catechol estrogens and analogues in vitro. *Chem Res Toxicol Mar* 1999; 12: 270-277.
24. Roy D, Liehr JG. Estrogens, DNA damage and mutations. *Mutat Res* 1999; 424: 107-115.
25. Grdl F, Gen S, ner-İyidoğan Y, Szme. Coadministration of melatonin and estradiol in rats: Effects on oxidant status. *Horm Metab Res* 2001; 33: 608-611.
26. Gomez-Zubeldia MA, Hinchado G, Arbues JJ, Nogales A.G, Millan J.C. Influence of estradiol on oxidative stress in the castrated rat uterus. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 227-232.

---

**Yazıřma adresi:**

Dr. Yıldız İyidoğan  
İstanbul Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı,  
apa-İstanbul  
Tel: 0212 4142000 / 31982-32694  
GSM: 0533 2201296  
Fax: 0212 5494513  
e-posta: yil2@hotmail.com

---