

Myoma Uteri'li Hastalarda İnsülin Rezistansı

INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH LEIOMYOMA UTERI

M. Bülent TIRAŞ*, Cahit GÖZÜAKÇA*, Volkan NOYAN*, Akgün YILDIZ*, Haldun GÜNER*

*Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Amaç: Myoma uteri etiopatogenezinde insülin rezistansının söz konusu olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

Materyel ve Metod: Myoma uteri tanısı konularak operasyona karar verilen 24 hasta ile kontrol grubu olarak, jinekolojik patolojik bulgu saptanmayan 24 normal kadın çalışmaya alındı. Tüm kadınlara 100 gr oral glukoz yükleme testi yapılarak açlık, 1., 2. ve 3. saat serum glukoz ve insülin seviyeleri ölçüldü. İnsülin rezistansının belirlenmesinde, toplam insülin değerlerinin 280mU/ml'nin üzerinde olması esas alındı. Çalışma grubundaki kadınlar opere edildikten sonra, myom sayıları ve toplam hacimleri kaydedildi.

Bulgular: Gruplar arasında insülin rezistansının belirlenmesinde esas alınan toplam insülin değerleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0.05$). Myom sayısına göre yapılan gruplandırmada, gebelik ve doğum sayıları, toplam insülin değerleri ve vücut kitle indeksleri bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Myom hacmi esas alınarak, aynı parametrelerle yapılan karşılaştırmada, myom hacmi yüksek olan hastalarda ortalama gebelik ve doğum sayılarının anlamlı olarak düşük olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışma sonucunda, myoma uterili hastalarda insülin rezistansı ve hiperinsülineminin saptanmadığı, ancak doğum ve/veya gebelik sayılarındaki artışın, myomun büyümesini sınırlandırabileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca, gebelik ve doğum sayılarının ve obezitenin myom insidansında rolü gösterilememiştir.

Anahtar Kelimeler: Myoma uteri, Leiomyoma, İnsülin rezistansı, Hiperinsülinemi, Obesite

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:169-173

Summary

Objective: To investigate whether insulin resistance has any role in the etiopathogenesis of leiomyoma uteri.

Institution: Gazi University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology.

Materials and Methods: The study group included 24 patients with leiomyoma uteri and the control group consisted of 24 women with no abnormal gynecologic findings. All cases had oral glucose tolerance test with 100gr glucose and fasting, 1st, 2nd and 3rd hours serum glucose and insulin levels were measured. Total insulin levels above 280 mU/ml were accepted as the indicator of insulin resistance. After the patients were operated, the total numbers and the volume of the leiomyoma nodules were recorded.

Results: There was no statistically significant difference between total insulin levels among the groups, indicating insulin resistance ($p>0.05$). There were no statistically significant differences between the mean gravida, parity, total insulin levels and body mass index among the patients when grouped according to the number of leiomyoma nodules ($p>0.05$). When we consider the total volume of the leiomyoma nodules, higher volume was found to be associated with lower mean gravida and parity.

Conclusion: At the end of this study, it was concluded that there was no insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with leiomyoma, but increasing numbers of gravida and parity may limit the development of leiomyoma uteri. Gravida, parity and obesity were not shown to have an association with the incidence of leiomyoma.

Key Words: Myoma uteri, Leiomyoma, Insulin resistance, Hyperinsulinemia, Obesity

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:169-173

Uterus myomları jinekolojik kaynaklı, en sık rastlanan tümörler olmakla birlikte etioloji ve gelişimleri hakkında fazla bilgi yoktur.

Geliş Tarihi: 23.10.2000

Yazışma Adresi: Dr.M. Bülent TIRAŞ
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11

İnsülin-likes growth faktörler (IGF, insülin benzeri büyüme faktörü) yapısal olarak pro-insüline benzeyen, sentezleri başlıca karaciğer olmak üzere vücutta pek çok dokuda gerçekleştirilen, düşük moleküler ağırlıkta polipeptid-lerdir (1). Bu faktörler hücre mitozu ve diferansiyasyonunu uyarırlar. Esas moleküllerin yanısıra reseptörlerin de benzerliğinden dolayı (2), IGF-I ve insülin, benzer etki göstermektedirler (3,4). Yüksek düzeylerde insülin, IGF-I reseptörlerini uyarmak suretiyle, IGF-I gibi davran-

abilmektedir.

Bu çalışmada, myoma uteri hücrelerinde IGF'lerin (5,6) ve reseptörlerinin (7,8) varlığını ve IGF-I verilmesiyle myomda proliferatif bir yanıt gelişimini (9) gösteren çalışmalara dayanarak, myom hücrelerindeki IGF-I reseptörlerinin, insulin uyarısı altında olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Burada oluşturulan hipotez, myom hücrelerindeki artmış proliferatif cevabın oluşmasında, IGF-I reseptörlerini uyarmak yolu ile insulinin rolünün olabileceğidir. Bu amaçla, myoma uterili hastalarda hiperinsulinemi araştırılmıştır.

Materyel ve Metod

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na, anormal vajinal kanama, pelvik ağrı veya karında kitle şikayetleri ile başvuran ve yapılan fizik muayene ve ultrasonografik değerlendirme sonrası myoma uteri tanısı konularak operasyona karar verilen, premenopozal dönemdeki 24 hasta ile çalışma grubu oluşturuldu. Kontrol grubu olarak, genel kontrol veya kontrasepsi-yon amacıyla başvuran ve herhangi bir jinekolojik anormallik saptanmayan 24 kadın çalışmaya alındı. Kontrol grubundaki tüm kadınlara transvajinal ultrasonografi uygulanarak, myoma uteri olmadığı saptandı.

Son 1 yıllık dönem içerisinde oral kontraseptif veya diğer seks hormon preparat kullanımı veya diabetes mellitus öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Olguların boy ve ağırlıkları ölçülerek "Ağırlık (kg)/Boy² (m²)" formülü ile vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. VKİ'si 27'nin üzerinde olan olgular obez olarak kabul edildi.

Tüm olgulara (çalışma grubundaki hastalara operasyon öncesi bir dönemde) üç gün süreyle 300g/gün karbonhidrat içeren diyet verildi. Dördüncü gün sabah, saat 08.00'de 100 gr glukoz ile OGTT yapıldı. Açlık (0.saat), glukoz yüklemesi sonrası 1., 2. ve 3. saatlerde glukoz ve insulin seviyelerine bakılmak üzere, venöz kan örnekleri alındı. Glukoz ölçümü Mena Gent Glucofix kiti (Menarini Diagnostics, Firenze, Italy) kullanılarak, "Glukoz Oksidaz" yöntemine göre yapıldı. Serum insulin düzeyleri radyoaktif I 125 işaretli insulin kiti (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA) ile "Coat-a-count insulin" yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Açlık, 1., 2. ve 3. saat insulin değerlerinin toplamı 280 mU/ml'nin üzerinde olan hastalarda, insulin rezistansı pozitif olarak kabul edildi (10).

Çalışma grubundaki hastaların tümüne abdominal veya vajinal yolla total histerektomi uygulanarak, uterusun tamamı incelemeye alındı. Myomektomi yapılan hastalarda, teknik olarak çıkarılması zor veya fark edilemeyecek boyutlardaki myom nüvelerinin bırakılması ihtimalinden dolayı, çalışmaya sadece histerektomi yapılan hastalar dahil edildi.

Uterustaki makroskopik olarak saptanabilen tüm my-

om nüvelerinin sayısı kaydedildi. Herbir myom nüvesinin üç boyutu ölçülerek, myomların elipsoid yapısı nedeniyle, "a x b x c x 0.532" formülü ile cm³ cinsinden toplam myom hacimleri hesaplandı.

Operasyon materyellerinden hazırlanan parafin kesitlerinden yapılan mikroskopik inceleme ile myoma uteri tanısı, histolojik olarak ispatlandı. Myoma uteriden başka, ilave patolojileri bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmada elde edilen veriler SPSS (Windows 6.0) istatistik programında değerlendirildi. Çalışma ve kontrol gruplarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi, aynı grup içinde çoklu parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı.

Bulgular

Her iki grup arasında yaş, VKİ, gebelik ve doğum sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 1).

Çalışma grubundaki hastalardan 10'u (%41.6) anormal uterin kanama, 3'ü (%12.5) pelvik ağrı ve 2'si (%8.3) karında kitle şikayetleriyle başvururken, 7 hastada (%29.2), bu semptomlardan birkaçı biraradaydı. Bir hastada (%4.2), herhangi bir şikayet olmaksızın kontrol amacıyla yapılan muayenede tesadüfen myoma uteri saptanmıştı. Bir hastada (%4.2) ise, stres inkontinans esas yakınmaydı. Kontrol grubuna dahil edilen kadınların 16'sı (%66.6) genel kontrol ve 5'i (%20.8) kontrasepsiyon istemi ile başvurmuştu. Kalan 3 hasta (%12.6) ise, bel ağrılarında yakınmaktaydı ve bu hastalarda yapılan değerlendirmeler sonucu mekanik bel ağrısı tanısına varıldı.

Oral glukoz tolerans testi ile elde edilen ortalama glukoz düzeyleri, çalışma grubunda, tüm saatlerde anlamlı şekilde yüksek bulundu (Tablo 2). Açlık ve glukoz yüklemesi sonrası insulin ve toplam insulin değerleri Tablo 3'de gösterildi. Kontrol grubunda, glukoz yükleme sonrası 1. saat ortalama insulin düzeyleri normal sınırlar içinde olmakla birlikte, çalışma grubuna göre daha yüksekti (p<0.05).

Çalışma grubundaki hastaların 19'una (%79.04) abdominal, 5'ine (%20.96) ise vajinal olarak total histerektomi uygulandı. Operasyon sonrası yapılan değerlendirme sonucu, ortalama myom sayısı 2.16 (SH +0.26) ve ortalama myom hacmi 178.18 (SH +55.87) cm³ olarak bulundu.

Vücut kitle indeksi 27'nin altında olan hastalar non-obez, 27'nin üzerinde olan hastalar obez olarak gruplandı. Bu sınırın 27 olarak alınmasının nedeni, bu değer üzerindeki kişilerde obeziteye bağlı olarak insulin rezistansının görülebilmesidir (11). Bu değer esas alınarak, çalışma grubundaki hastaların 18'i non-obez, 6'sı obez olarak gruplandırıldı. Bu non-obez ve obez gruplarda sırası ile toplam insulin değerleri (179.29±26.08 ve 125.67±21.45 mU/ml (p=0.2571)), myom sayısı (2.15±0.36 ve 2.17±0.31 (p=0.6793)) ve toplam myom hacmi

Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubundaki kadınların genel özellikleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Yaş	46.17±0.79* (35-51)**	45.08±0.97 (34-51)	0.5414
Gravida	5.54±0.62 (0-12)	5.13±0.61 (2-16)	0.2983
Parite	3.33±0.35 (0-7)	3.58±0.41 (2-11)	0.9916
VKİ (kg/m ²)	25.31±0.45	26.41±0.45	0.0988

*Ortalama±SH

**Değişim aralığı

(200.53±70.80 ve 111.12±71.44 cm³ (p=0.5938)) olarak saptandı. Her iki grup arasında, sözü edilen parametreler açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Çalışma grubundaki hastalar toplam insülin değerleri dikkate alınarak iki gruba ayrıldı. Toplam insülin değerinin 280 mU/ml'nin üzerinde olduğu vakalar, insülin rezistansı yönünden pozitif kabul edildi. Gerek çalışma, gerekse kontrol grubunda bu değerlerin üzerinde 4'er vaka mevcuttu ve yine her iki grupta bu 4'er vakanın 2'sinde VKİ>27 idi. Toplam insülin değerlerine göre 20 vakada insülin rezistansı yoktu ve 4 vakada insülin rezistansı mevcuttu. İnsülin rezistansı olmayan ve olan myoma uterili hasta gruplarında sırası ile myom sayısı 2.12±0.26 ve 2.50±1.50 (p=0.8347), toplam myom hacmi 189.50±63.53 ve 198.97±31.75 cm³ (p=0.5127) ve VKİ 25.56±0.49 ve 25.56±0.49 (p=0.1492) olarak bulundu. Her iki grup arasında, söz konusu parametreler açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Myom sayısının ve myom hacminin gebelik ve doğum sayıları, vücut kitle indeksi ve toplam insülin değerleri ile olan ilişkileri araştırıldı. Myom sayısına göre 1, 2, 3 ve >4 olmak üzere üç grup oluşturulduğunda, bu gruplar arasında toplam gebelik ve doğum sayısı, VKİ ve insülin değerleri açısından anlamlı fark izlenmedi (p>0.05) (Tablo 4).

Yukarıdaki değerlendirme, myom sayısı yerine toplam myom hacmi esas alınarak tekrar edildi. Toplam myom hacmine göre vakalar 0-50 cm³, 51-100cm³ >101 cm³ olmak üzere üç gruba ayrıldı. Değerlendirme sonucu VKİ ve toplam insülin değerleri ile toplam myom hacmi arasında bir ilişki bulunmamasıyla birlikte, myom hacminin artması ile birlikte hem toplam gebelik hem de doğum sayısının azaldığı saptandı (p<0.05) (Tablo 5).

Tartışma

Myoma uteri etiyopatogenezini araştırmaya yönelik çalışmaların çoğu, estrojenin bu olayda rol oynayabileceğini ortaya koymaktadır. Tümör gelişiminin reproduktif yıllar içerisinde olması, menopoz ve GnRH-analoğu tedavisinde olduğu gibi hipöstrojenik durumlarda myom hacminin küçülmesi ve yeni myom gelişiminin olmaması, myom hücrelerindeki östrojen reseptör konsantrasyonunun normal myometrium hücrelerine oranla daha yüksek oranda olması (12,13), östrojene bağımlı bir gelişimi düşündürmektedir. Ancak myomun oluşumunda ve gelişiminde östrojeni tek sorumlu ajan olarak göstermek mümkün değildir.

Yaklaşık son 10 yıl içerisinde yapılan çalışmalarda, IGF'lerin ve özellikle IGF-I'in myom patogenezindeki olası rolü üzerinde durulmaktadır (5,6,14,15).

Tablo 2. Açlık ve oral glukoz yüklemesi sonrası serum glukoz değerleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Bazal glukoz (mg/dl)	99.71±2.17*	93.21±2.06	0.0309
1. saat glukoz (mg/dl)	187.83±11.07	130.54±7.89	0.0001
2. saat glukoz (mg/dl)	148.25±11.63	108.33±6.74	0.0012
3. saat glukoz (mg/dl)	111.71±8.77	82.29±6.31	0.0109

*Ortalama±SH

Tablo 3. Açlık ve oral glukoz yüklemesi sonrası serum insülin değerleri

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Bazal insülin (mU/ml)	15.68±3.92*	9.74±1.24	0.3643
1. saat insülin (mU/ml)	62.81±10.56	83.34±10.11	0.0478
2. saat insülin (mU/ml)	59.89±8.91	69.56±10.01	0.3979
3. saat insülin (mU/ml)	29.55±4.63	38.69±11.13	0.6353
Toplam insülin (mU/ml)	165.88±20.63	201.33±24.68	0.2085

*Ortalama±SH

Tablo 4. Çalışma grubundaki hastaların myom sayılarına göre gruplandırılarak değerlendirilmesi

	Myom Sayısı 1 (n=6)	Myom Sayısı 2-3 (n=11)	Myom Sayısı ≥ 4 (n=7)	P değeri
Gravida	6.50±0.62	6.09±1.04	6.00±3.00	0.8337
Parite	4.00±0.45	3.64±0.61	2.50±0.50	0.2650
VKİ (kg/m ²)	24.88±0.82	26.30±0.72	23.75±0.35	0.2740
T. insülin (mU/ml)	158.63±31.14	147.12±18.32	246.98±184.53	0.9033

*Ortalama±SH

Tablo 5. Çalışma grubundaki hastaların toplam myom hacmine göre gruplandırılarak değerlendirilmesi

	T. Myom Hacmi 0-50cc (n=6)	T. Myom Hacmi 51-100cc (n=11)	T. Myom Hacmi ≥ 101cc (n=7)	P değeri
Gravida	7.00±0.85	6.60±0.75	2.88±0.79	0.0063
Parite	4.46±0.46	3.00±0.32	2.00±0.54	0.0057
VKİ (kg/m ²)	25.71±0.68	25.46±1.15	24.66±0.74	0.6295
T. insülin (mU/ml)	131.45±12.85	218.04±65.81	180.64±42.61	0.6048

*Ortalama±SH

Yaptığımız çalışma, myom hücrelerinde IGF-I reseptör varlığını gösteren bazı çalışmalar esas alınarak tasarlanmıştır. Radyoaktif iodye işaretlenmiş IGF-I kullanılarak yapılan çalışmalarda, myom hücrelerinde, normal myo-metrium hücrelerine oranla daha yüksek miktarda IGF-I reseptörü bulunmuştur (8,16). Myoma uterinin progres-yonunda IGF'lerin ve hücrelerde bu büyüme faktörlerinin gösterilmesine dayanarak, Strawn ve ark., in vitro olarak IGF'lerin büyüme üzerindeki etkilerini araştırmışlardır (9). Strawn ve ark. tarafından yapılan bu in vitro çalışmada, ortama IGF-I ilave edilince, myom hücrelerinde mitoz sayısının myometrium hücrelerine göre anlamlı oranda arttığı saptanmıştır. Bir diğer önemli sonuç ise, IGF-I'in proliferatif etkisini, seks steroidlerinin ve diğer büyüme faktörlerinin yokluğunda bile göstermiş olmasıdır.

Çalışmamızda myom sayısının toplam gebelik ve doğum sayıları ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç Shikora ve ark.'nın yaptığı çalışmadan elde edilen sonuçlarla uyumludur (17). Buna göre, toplam gebelik ve doğum sayıları, myom sayısını belirlemede etkin değildir.

Toplam myom hacminin yüksek olduğu hastalarda, toplam gebelik ve doğum sayılarının anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Büyük olasılıkla gebelik ve doğum, myomun oluşumunda tetiği çeken faktörleri ortadan kaldırmamakta; henüz hücre (potansiyel) düzeyindeki veya mikroskopik boyutlardaki myomun büyümesini, tam olarak açıklayamadığımız mekanizmalarla sınırlamaktadır. Olası mekanizmalar içinde, gebelikteki yüksek progesteron değerlerinin rolü olabilir. Zira bu yararlı etki,

farmakolojik dozlarda progesteron kullanımı ile de görülmektedir.

Elde ettiğimiz bir diğer sonuç, VKİ'nin ve myom sayısı ve hacminin birbirinden bağımsız parametreler olduklarıdır. Hem obez hem de non-obez grupta, myom sayısı ve myom volümleri benzer bulunmuştur. Benzer olarak, myom sayı ve hacmindeki değişimler, VKİ'ndeki değişimlerle paralel değildir. Bu veriler obezitenin myom gelişiminde bir rolü olmadığını desteklemektedir.

Obez hastalarda daha sıklıkla myoma uteri görüldüğünü iddia eden araştırmacılar, tıpkı endometriyum kanserinin obez hastalarda daha sık olduğu üzerine, periferik östrojen dönüşümünün fizyopatolojiden sorumlu olduğunu savunmaktadırlar. Ancak myomlu hastalarda sadece serum östradiol seviyelerinin değil (18), periferik androjen/östrojen dönüşümünün bir göstergesi olan östron seviyelerinin de normal kişilerdeki serum seviyeleri ile farklı olmadığı ortaya konmuştur (19). Ayrıca östrojen etkilerinin daha çok lokalize olduğu gösterilmiştir (12,13,20). Bu verilere dayanarak, obezlerde myoma uteri sıklığındaki olası artışı, periferik östrojen dönüşümüne bağlamak pek doğru değildir. Olası farklı mekanizmalardan biri, hiperinsulinemidir. Obesite ve insulin rezistansı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Çalışmamızda böyle bir mekanizmanın varlığı araştırılmıştır.

Literatürde, myoma uterili hastalarda insulin rezistansını araştırmaya yönelik, benzer bir çalışmaya rastlamadık. Konuyla yakın ilgili tek çalışma Fayed ve ark tarafından yapılan, myom ve normal myometrium hücreleri üzerinde insulinin etkinliğini araştıran in vitro çalışmadır (21). Bu çalışmada, insulinin hem myom hem

de normal myometriyum hücrelerine eşit oranda bağlandığı ve her iki hücre grubunda da DNA ve protein sentezini üç kat arttırdığı görülmüştür. Fakat bu çalışmanın en büyük dezavantajı, ortamın östrojen başta olmak üzere, myoma uteri gelişiminde muhtemel rolleri olan, pek çok faktörden yoksun oluşudur. Her ne kadar bu çalışmada, insulinin hem myom hem de normal myometriyum hücreleri üzerinde aynı miktarda stimulan etkisi olduğu saptanmışsa da in vivo, insulinin östrojen ile birlikte etkisi daha belirgin olabilir. Ayrıca, myom hücrelerinde lokal hiperöstrojenemi dikkate alınırsa (12,13,20), normal myometriyum hücrelerine oranla daha farklı etkilerin olması söz konusudur.

Yaptığımız çalışmada myomlu hastalarda insülin rezistansı, kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Açlık ve glukoz yüklemesini takiben ölçülen her bir serum glukoz değeri, çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmakla birlikte, bu sonuçların istatistiksel anlamı olsa da, klinik anlamı yoktur. Çünkü insülin rezistansını belirlemede esas olan kan glukoz düzeyleri değil, toplam insülin düzeyleridir.

Obesite ve insülin rezistansı arasında bir ilişkinin varlığından bahsedilmektedir. Vücut kitle indeksi 27'nin üzerinde olduğunda, obesiteye bağlı insülin rezistansı görülmektedir (11). Fakat çalışmamızda, VKİ'nin üzerinde olduğu obez grupla, non-obez grup arasında insülin rezistansı yönünden fark yoktur. Burada, gruplardaki vaka sayılarının azlığı yanıltıcı olabilir.

Toplam insülin değerlerinin, myom sayısı ve myom volümleri ile karşılaştırılmasından çıkarılan sonuç ise, insülin rezistansının veya daha doğru bir tanımlama ile serum toplam insülin değerlerinin, myom sayısı ve myom volümünü belirlemede önemli bir parametre olmadığıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki vaka sayılarının sınırlı olması, insülin rezistansını saptamada kullanılan yöntemlerin mükemmel olmaması gibi nedenlerden dolayı kesin yargılara varılamamakla ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte, myoma uteri gelişiminde insülin rezistansının birincil ve belirgin bir etkisinin olmadığı ve serum insülin düzeylerinin myomun karakteristiklerini belirlemede rol oynamadığı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Raschdorf F, Dahinde R, Maerki W, Richter WJ, Merryweather JP. Location of disulphide bonds in human insulin-like growth factors (IGFs) synthesized by recombinant DNA technology. *Biomed Envir Mass Spectro* 1988; 16: 3-8.
2. Chernauek SK, Jacobs S, Van Wyk JJ. Structural similarities between human receptors for somatomedin C and insulin: Analysis by affinity labeling. *Biochemistry* 1981; 20: 7345-50.
3. Flier JS, Usher P, Moses AC. Monoclonal antibody to type I insulin-like growth factor (IGF-I) receptor blocks IGF-I receptor mediated DNA synthesis: clarification of the mitogenic mechanisms of IGF-I and insulin in human skin fibroblasts. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 1986; 83: 664-8.
4. Shimizu M, Webster C, Morgan DO, Blau HM, Roth RA. Insulin and insulin-like growth factor receptors and responses in cultured human muscle cells. *Am J Physiol* 1986; 251: 611-5.
5. Boehm KD, Daimon M, Gorodeski IG, Sheehan LA, Utian WH, Ilan J. Expression of insulin-like and platelet-derived growth factor genes in human uterine tissues. *Mol Reprod Dev* 1990; 27:93-101.
6. Höppener JWM, Mosselman S, Roholl PJM. Expression of insulin-like growth factor-I and II genes in human smooth muscle tumors. *EMBO* 1988; 7: 1379-85.
7. Ghahary A, Murphy LJ. Uterine insulin-like growth factor-I receptors. Regulation by estrogen and variation throughout the estrous cycle. *Endocrinology* 1989; 125: 597-604.
8. Tommola P, Pekonen F, Rutanen EM. Binding of epidermal growth factor and insulin-like growth factor-I in human myometrium and leiomyomata. *Obstet Gynecol* 1989; 76: 388-94.
9. Strawn EY, Novy MF, Burry KA. Insulin-like factor-I promotes leiomyoma cell growth in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1837-44.
10. Smith S, Raunikaar VA, Barbieri RL. Androgen insulin responses to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1987; 48: 72-7.
11. Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1114-17.
12. Soules MR, McCartney KS Jr. Leiomyomas: Steroid receptor content: variation within normal menstrual cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 6-13.
13. Wilson EA, Yang F, Rees ED. Estradiol and progesterone binding in uterine leiomyomata and in normal uterine tissues. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 20-7.
14. Norstedt G, Levinovitz A, Eriksson H. Regulation of uterine insulin-like growth factor-I mRNA and insulin-like growth factor-II mRNA by estrogen in the rat. *Acta Endocrinol Copenh* 1989; 120: 466-72.
15. Rein MS, Friedman AJ, Pandian MR, Heffner LJ. The secretion of insulin-like growth factors I and II by explants cultures of fibroids and myometrium from women treated with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 388-94.
16. Chandrasekhar Y, Heiner J, Osuamkpe C, Nagamani M. Insulin-like growth factor I and II in human myometrium and leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 64-9.
17. Shikora SA, Niloff JM, Bistran BR, Forse RA, Blackburn GL. Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition* 1991; 7: 251-5.
18. Spellacy WN, LeMaire WJ, Buhi WC, Birk SA, Bradley BA. Plasma growth hormone levels and estradiol levels in women with uterine myomas. *Obstet Gynecol* 1972; 40: 829-34.
19. Dawood YM, Khan-Dawood FS. Plasma insulin-like growth factor-I, CA-125, estrogen and progesterone in women with leiomyomas. *Fertil Steril* 1994; 61: 617-21.
20. Otubu JA, Buttram VC, Besch NF. Unconjugated steroids in leiomyomas and tumor bearing myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143: 130-6.
21. Fayed YM, Tsıbrıs JCM, Langenberg PW, Robertson AL. Human uterine leiomyoma cells: Binding and growth responses to epidermal growth factor, platelet-derived growth factor and insulin. *Lab Invest* 1989; 60: 1837-44.

