



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**LEİMYOM GELİŞİMDE ÖSTROJEN VE PROGESTERON
GEN POLİMORFİZMİNİN ROLÜ**

Dr. Muhammet TOPRAK

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2013



T.C.
GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**LEİMYOM GELİŞİMDE ÖSTROJEN VE PROGESTERON
GEN POLİMORFİZMİNİN ROLÜ**

Dr. Muhammet TOPRAK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Fazlı DEMİRTÜRK

TOKAT

2013

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince yakın çalışma olanağı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Fazlı Demirtürk başta olmak üzere, eğitimim sırasında emekleri geçen hocalarım Doç. Dr. Ahmet Cantuğ alıŐkan, Doç. Dr. Hakan Aytan, Yrd. Doç. Dr. Bülent akmak, Yrd. Doç. Dr. Asker Zeki Özsoy'a, tez yazımı ve genetik analizi sırasında yardımlarını benden esirgemeyen Tıbbi Biyoloji Anabilim dalı Başkanı Doç. Dr. Ömer Ateş ve AraŐtırma görevlisi Saime Sezer'e ve Poliklinik hemŐiresi Nihal Alan, Poliklinik personelimiz Zübeyde EriŐ, birlikte çalıŐtıđım tüm servis hemŐirelerimiz ve hastane çalıŐanlarına sonsuz teŐekkürü borç bilirim.

Ayrıca bugünlere gelmemde olağanüstü gayretleriyle bana her zaman destek olan sevgili aileme, fedakâr eŐim Dr. Huriye Toprak ve asistanlığımın en büyük ödülü olan canım kızım Ebrar Zeynep'e teŐekkürlerimi sunarım...

ÖZET

Uterin leiomyomların kadınlar da görülme sıklığı %20-25 olmasına rağmen postmortem yapılan çalışmalar da % 70-80 bulunmuştur. Bu kadar sık görülmesine karşın sıklıkla asemptomatik seyrederler.

Leiomyomların patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik yatkınlık, steroid hormon konsantrasyonu, büyüme faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan fibrotik süreç, anjiyogenezisin ve kromozomal anomalilerin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Myomlar, hormon sensitif tümörlerdir. Oluşum ve büyüme süreçlerinde, östrojen ve progesteron hormonları ve bu hormonların reseptörleri rol oynar. Östrojen ve progesteron, spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak hedef hücrede fizyolojik etkilerini gösterir. Bu reseptörler östrojen reseptör α ($ER\alpha$) ve östrojen reseptör β ($ER\beta$)' ve Progesteron reseptörü; progesteron reseptör-A (PR-A) ve progesteron reseptör-B (PR-B) oluşmaktadır. Leiomyoma gelişiminde erken menarş, düşük parite, ilk doğumunu geç yaşta yapmış olmak, infertilite ve risk faktörlerini oluşturmaktadır. Vücut kitle indeksinde artmayla leiomyoma uteri arasında ilişki olduğu bulunmuştur.

Biz çalışmamızda $ER\alpha$ -351 *Xba*I A/G -397 *Pvu*II T/C ve progesteron gen polimorfizimlerinin leiomyom gelişmesi üzerine olan etkisini araştırdık. Genel olarak önceki literatür çalışmalarına bakıldığında $ER\alpha$ -351 *Xba*I A/G ve -397 *Pvu*II T/C gen polimorfizmi olan hastalarda leiomyom gelişimi için bir yatkınlık mevcuttur fakat yine literatür çalışmalara bakıldığında progesteron gen polimorfizminin leiomyom gelişimine yatkınlık saptanmamıştır. Bizim yaptığımız çalışmaya göre $ER\alpha$ -351 *Xba*I A/G -397 *Pvu*II T/C ve progesteron gen polimorfizimleri leiomyom gelişimine yatkınlık saptanmamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlarda, $ER\alpha$ -351 *Xba*I A/G -397 *Pvu*II T/C ve progesteron gen polimorfizimleri leiomyom gelişimine yatkınlık oluşturmasının ispatlanması için daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: leiomyom, östrojen, progesteron, gen polimorfizmi

ABSTRACT

Uterin leiomyoma incidence is 20-25% of women, although the incidence was 70-80% in postmortem studies. Although it is so often mostly is asymptomatic.

Leiomyoma exact pathophysiology is unknown. However, genetic predisposition, the concentration of steroid hormones, growth factors arising from the effects of fibrotic process, angiogenetic and chromosomal abnormalities was suspect to responsible for uterin leiomyoma. Leiomyoma is hormone sensitive tumors. The formation and growth processes depends estrogen and progesterone hormones, and these hormones receptors. Estrogen and progesterone binds specific nuclear receptors and indicates physiological effects in the target cell. These receptor estrogen receptor α (ER α) and estrogen receptor β (ER β), progesterone receptor; progesterone receptor A (PR-A) and progesterone receptor-B (PR-B) consists. The development of leiomyoma risk factors are early menarche, low parity, late first pregnancy and infertility. High body mass index was found to be correlated with uterin leiomyoma.

In our study, ER α -351 XbaI A / G -397 PvuII T / C and Progesterone gene polymorphisms investigated the effect of on the development leiomyoma. In general, previous literature studies, ER α -351 XbaI A / G and -397 PvuII T / C gene polymorphism in patients is a predisposition for the development of leiomyoma but also progesterone gene polymorphism is not susceptibility to the development of leiomyoma. According to the our study, we determined that ER α -351 XbaI A / G -397 PvuII T / C gene polymorphisms and progesterone gene polymorphisms are not predispose the development of leiomyoma

The results we have obtained in our study, ER α -351 XbaI A / G -397 PvuII T/C gene polymorphisms and progesterone gene polymorphisms building of leiomyoma susceptibility to the development of leiomyoma that are needed to prove a wider and further studies.

Keywords: leiomyoma, estrogen, progesterone, gene polymorphism

İÇİNDEKİLER	Sayfa
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.LEİMYOMLAR	4
2.1.1.Etyopatogenez	4
2.1.2.Patolojik Görünüm	7
2.1.3.Sitogenetik	9
2.1.4.Hormonların Rolü	9
<i>2.1.4.1.Östrojenler</i>	9
<i>2.1.4.2.Progestinler</i>	11
2.1.5.Risk faktörleri	12
2.1.6.Uterus Leimyomların Sınıflandırılması	12
2.1.7.Leimyomatozis	13
2.1.8.Semptomlar	13
2.1.8.1.Semptomatik leimyom	15
2.1.8.2.Anormal Kanama	16
2.1.8.3.Pelvik bası ve Dismenore	18
2.1.8.4.Ağrı	19
2.1.8.5.Abdominal Distorsiyon	20
2.1.8.6.Hızlı Büyüme	20

2.1.8.7.Spontan Abort ve Diğer Gebelikle İlişkili Problemler	21
2.1.8.8.İnfertilite	23
2.1.8.9.Diğer bulgu ve belirtiler	24
2.1.9.Tanı	24
2.1.10.UTERİN LEİMYOM İÇİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ	26
2.1.10.1.İzlem	26
2.1.10.2.Uterin Leimyomun Medikal Tedavisi	27
2.1.10.2.1.NonSteroid Anti-İnflamatuar İlaçlar	27
2.1.10.2.2.Hormonal Tedavi	28
2.1.10.2.2.1.Antiprogestinler	28
2.1.10.2.2.2.Androjenler	29
2.1.10.2.2.3.GnRH Agonistleri	29
2.1.10.2.2.4.GnRH Antagonistleri	32
2.1.10.3.Cerrahi Tedavi	33
2.1.10.3.1.Histerektomi	33
2.1.10.3.2.Vaginal Myomektomi	33
2.1.10.3.3.Submuköz Myomun Histeroskopik Rezeksiyon	35
2.1.10.3.4.Laparoskopik Myomektomi	36
2.1.10.3.5.Abdominal Myomektomi	37
2.1.10.3.6.Myomektominin Sonuçları	38
2.1.10.4.Uterin Arter Embolizasyonu	39
3.MATERYAL METOD	41
3.1.Çalışma grubu	41
3.2.YÖNTEM	42
3.2.1.Genomik DNA İzolasyonu	42

3.2.2.DNA'nın Kalitatif Tayini	42
3.2.3.DNA'nın Kantitatif Tayini	42
3.2.4.Polimeraz Zincir Reaksiyonu'nun (PZR) Analizi	42
3.2.5.Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Analizi	42
4.BULGULAR	47
5.TARTIŞMA	50
6.SONUÇ	58
KAYNAKLAR	59

KISALTMALAR

GnRH-a: Gonodotropin releasing hormon agonist

ER- α : Östrojen reseptör alfa

ER- β : Östrojen reseptör beta

IGF: İnsulin benzeri büyüme faktörü

RU-486: Mifepriston

PR-A: Progesteron reseptör A

PR-B: Progesteron reseptör B

EGF: Epidermal büyüme faktörü

TGF α : Transforming büyüme faktörü alfa

PDGF: Trombosit derive büyüme faktörü

TNF: Tümör nekroz faktör

USG: Ultrasonografi

MRI: Magnetik rezonans görüntüleme

BT: Bilgisayarlı Tomografi

UAE: Uterin arter embolizasyonu

PZR: Polimeraz zincir reaksiyonu

TABLULAR

Tablo 1: Leimyomları etkileyen faktörler	10
Tablo:2 Leimyomların medikal tedavisinin etkinlikleri	28
Tablo 3: Gonadotropin-Releasing hormon Agonist Dozları	30
Tablo 4 Primer Dizileri ve PZR ürün boyutları	43
Tablo 5: ER α geni -351 XbaI A/G ve 397 PvuII T/C polimorfizmleri ve PGR Progens gen polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan PZR karışımı	44
Tablo 6: ER α geni -351 XbaI A/G ve -397 PvuII T/C polimorfizimlerinin belirlenmesinde kullanılan PZR programı	44
Tablo 7: PGR geni Progens polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan PZR Programı	45
Tablo 8: ER α geni -351 XbaI A/G ve -397 PvuII T/C polimorfizimin belirlenmesinde kullanılan enzim kesimi koşulları	46
Tablo 9: ERα-351 XbaI A/G gen polimorfizminin leimyomlu ve kontrol grubunda dağılımı	48
Tablo 10: ERα-351 XbaI A/G Allel sıklığının leimyomlu ve kontrol grubunda Dağılımı	48
Tablo 11: ERα-397 PvuII T/C gen polimorfizminin leimyomlu ve kontrol grubunda dağılımı	48
	IX

Tablo 12: ERα--397 <i>Pvu</i>II T/C Allel sıklığının leimyomlu ve kontrol grubunda Dağılımı	49
Tablo 13: Progesteron gen polimorfizmi, leimyomlu ve kontrol grubunda dağılımı	49
Tablo 14: Progesteron gen polimorfizmi allel dağılımı	50
Tablo 15: ERα-351 <i>Xba</i>I A/G -397 <i>Pvu</i>II T/C ve progesteron gen polimorfizminin başka hastalıklarla ilişkisi	55
Şekil 1: Leimyomun kanlanması	8

1.GİRİŞ

Leimyomlar tipik olarak myometriumdaki köken alan iyi huylu düz kas tümörleridir. Genellikle kadınlar arasında sıklığı %20 - 25 olarak belirtilmektedir, fakat histolojik veya sonografik değerlendirme kullanılan çalışmalarda %70 -80 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (1-2). Myomlar, klinikte en çok anormal vajinal kanama, pelvik ağrı ve bası hissi gibi semptomlar oluşturur (3). Bununla birlikte leimyomlu hastaların çoğu asemptomatik ve klinik olarak önemsizdir. Aksine, bazılarında, sayıları, büyüklükleri ve uterus içindeki yerleri çok sayıda belirtiyi başlatabilir. Leimyomların patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Ancak genetik yatkınlık, steroid hormon konsantrasyonu, büyüme faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan fibrotik süreç, anjiyogenezin ve kromozomal anomalilerin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (4-8). Myomlar, hormon sensitif tümörlerdir. Oluşum ve büyüme süreçlerinde, östrojen ve progesteron hormonları ve bu hormonların reseptörleri rol oynar (9). Özellikle östrojenin, promotör rol oynadığı ve myom proliferasyonunda etkili olduğu öne sürülmektedir (10). Myomların en etkin tedavisi cerrahidir. Ancak sex steroidlerinin myom etiopatogenezindeki rolüne ilişkin veriler arttıkça, cerrahi yerine, yeni medikal tedavi seçenekleri geliştirilecektir. Leimyomlu hastalara medikal tedavi olarak nonsteroid antiinflamatuvar ajanlar, oral kontraseptifler, antiprogestinler, androjenler ve gonadotropin releasing hormon antagonist ve agonistleri (GnRH-a) gibi alternatif tedaviler önerilmiştir (6). Epidemiyolojik kanıtlar; östrojen, progesteron ve leiomyomada büyüme arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Leiomyoma gelişiminde erken menarş, düşük parite, ilk doğumunu geç yaşta yapmış olmak, infertilite ve oral kontraseptiflere erken yaşta başlanması (13-16 yaşlar) risk faktörlerini oluşturmaktadır. Vücut kitle indeksinde artmayla leiomyoma uteri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (11). Leiomyomalar reproduktif çağda sık görülür, sıklıkla gebelikte büyür, menopozda geriler.

Yapılan pek çok çalışma östrojenin leiomyomaların büyüme ve tümör oluşumu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (12). Östrojen, spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak hedef hücrede fizyolojik etkilerini gösterir. Bu reseptörler östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β)'dir (13). ER α ve ER β mRNA, myometriyum ve leiomyomada ekspres edilmektedir (14-15). ER β 'nin aktivasyon

derecesi ER α 'dan düşük olmasına rağmen, her iki reseptör hedef genlerde transkripsiyonu uyarır (16). ER α ve ER β mRNA düzeyi myometriuma karşılaştırıldığında leiomyomalarda daha yüksektir. Leiomyomalarda normal endometriuma karşılaştırıldığında pek çok östrojen regüle eden genin (konneksin 43 gap junction protein, tip I ve tip III kollajen, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1), paratiroid hormon benzeri peptit ve progesteron reseptör genleri) ekspresyonunun arttığı görülmüştür (17).

Androjenden östrojen sentezini katalize eden ve bir östrojen sentetaz olan aromataz P450 leiomyomada büyümenin desteklenmesinde rol oynar. GnRH agonist tedavisinin aromataz P450 enzimini inhibe ederek leiomyomalarda regresyona neden olduğu savunulmaktadır (18-19). Östrojen, mitojen-aktive eden protein kinaz yolunu ve hücre içi proteinlerin (büyüme ile ilişkili protein, fosfatidilinozitol 3-kinaz, fosfolipaz C, trombosit-derive büyüme faktörü) protein kinaz fosforilasyonu ile leiomyoma hücrelerinde mitojenik etki yapar. Bununla birlikte östrojen aktivasyonu ile epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve trombosit-derive büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin salınımına aracılık eder (20-22).

Leiomyoma patogeneğinde progesteron önemli rol oynar (23-24). Progesteron leiomyomalarda mitotik aktiviteyi ve proliferasyonu stimüle eder (12). Kawaguchi ve arkadaşları siklusun sekretuar fazında leiomyomalarda mitotik aktivitenin arttığını ve leiomyoma büyümesinin progesteron düzeylerinden etkilendiğini savunmuşlardır (25). Leiomyomada progesteron reseptör mRNA ve protein düzeyleriyle birlikte, komşu myometriuma proliferasyonla ilişkili antijen Ki-67 seviyesi de artmıştır (26).

Tiltman 1985'te medroksiprogesteron asetat tedavisinin, tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında mitotik aktiviteyi arttırdığını yayınlamıştır (27). Diğer taraftan progestinler GnRH agonistinin neden olduğu leiomyoma küçülmesini inhibe eder (28). Progesteron antagonisti olan mifepriston (RU-486) ile yapılan tedavi direk antiprogestin etkisiyle leiomyomanın regresyonuna neden olmaktadır. Bu bulgular progesteronun leiomyoma büyümesinde önemli rol aldığını desteklemektedir (12). Progesteron reseptörünün progesteron reseptör-A (PR-A) ve progesteron reseptör-B (PR-B) olmak üzere iki formu vardır. Her iki reseptör izoformu farklı biyolojik fonksiyonlar sergilemesine karşın, bu reseptörlerin fonksiyonları ligand aktive eden

transkripsiyon faktörleri gibidir. PR-A ve PR-B'nin her ikisi de leiomyomada ve myometriuma izole edilmiştir. PR-A ve PR-B leiomyomada komşu myometriuma göre daha yüksek bulunur (29-30). Daha baskın olan reseptör tip PR-A' dır. GnRH agonisti, leiomyomada PR-A ve PR-B ekspresyonuna ve PR-mRNA düzeylerinde down-regülasyona neden olur (30-31). İlginç olarak leiomyoma yüzeyinde PR-B mRNA'nın aşırı salınımı bulunmuştur. Progesteronun aracılık ettiği leiomyoma büyümesinden PR-B ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (32). Bununla birlikte PR-A düzeylerinin neden yüksek olduğu bilinmemektedir (12). Son yıllarda ki çalışmalar da, leiomyomaların büyümesinde polipeptid yapılı büyüme faktörleri üzerine odaklanmaktadır. Polipeptid yapılı büyüme faktörleri; epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü-alfa ($TGF\alpha$), insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF), trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) ve anjiogenetik faktörlerdir (12). Epidermal büyüme faktörü 6-kDa ağırlığında polipeptid yapılı bir moleküldür. EGF, 17β -östradiol aracılığıyla tüm genital sistemde büyümeye neden olur (33). Leiomyomada, komşu myometriuma oranla sekretuar fazda daha yüksek konsantrasyonlarda EGF tespit edilmiştir. Progesteron da leiomyoma hücrelerinde EGF yapımını artırır. Östrojen ve progesteron kombinasyonunun mitojenik aktiviteyi uyarmasının, leiomyomada EGF ve EGF reseptör ekspresyonuyla olduğu düşünülmektedir (12). GnRH agonistleriyle tedavi, EGF bağlanma bölgesinde azalmaya neden olur (34).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) pek çok hücrede büyüme, farklılaşma ve büyüme hormonunun biyolojik etkilerine aracılık eden anabolik ajandır. Leiomyomalarda myometriuma karşılaştırıldığında IGF-I konsantrasyonu ve IGF-I reseptör mRNA seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (35). IGF-I'in leiomyomalarda hücre proliferasyonuna neden olması yanında, Bcl-2 gen ekspresyonu ve tümör nekroz faktör- α ($TNF-\alpha$) down-regülasyonu yaparak apoptozu inhibe ettiği bilinmektedir (33). IGF-I, bu etkilerini östrojen aracılığıyla progesteron reseptörlerini artırarak göstermektedir. Bu nedenle IGF-I reseptör mRNA'sı menstrüel siklusun geç proliferatif fazında tespit edilmektedir (36). Hücre kültürü çalışmalarında progesteron eklenen leiomyoma hücrelerinde, tedavi eklenmeyen grup ile karşılaştırıldığında, IGF-I reseptör mRNA ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (37). Transforming büyüme faktörü- β ($TGF-\beta$) dokularda morfogenez ve büyümeyi

uyaran ve pek çok alt tipi olan proteindir (38). Fibronektin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinlerini arttırarak etkisini gösterir. TGF- β siklusun sekretuar fazında myometriyum ve leiomyomada yüksek konsantrasyonda bulunur (12). Trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) fibroblastlar da ve düz kas hücrelerinde potansiyel mitojendir. Leiomyoma büyümesinde önemli rol oynar. Endotelin ve vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi anjiogenetik faktörler anjiogenezi ve direk mitojenik aktiviteyi arttırarak leiomyomada tümör büyümesine neden olurlar (12).

2.GENEL BİLGİLER

2.1.LEİMYOMLAR

Leiomyomlar tipik olarak myometriyumdan köken alan iyi huylu düz kas tümörleridir. Sıklıkla uterus myomu olarak sözü edilir ve büyük miktarda kollajen içeriğinin oluşturduğu fibröz kıvam nedeniyle, doğru olmayan bir şekilde fibroid olarak adlandırılır. Genellikle kadınlar arasında sıklığı %20-25 olarak belirtilmektedir, fakat histolojik veya sonografik değerlendirme kullanılan çalışmalarda %70 -80 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir (1-2).

Birçok kadında leiomyomlar klinik olarak önemsizdir. Aksine, bazılarında, sayıları, büyüklükleri ve uterus içindeki yerleri çok sayıda belirtiyi başlatabilir. Birlikte değerlendirildiğinde, bu uterus tümörlerinin oluşturduğu belirtiler, jinekoloji pratiğinin önemli bir kısmını oluşturur.

2.1.1.Etiyopatogenez

Leiomyomlar başlıca myometriyumun düz kas hücrelerinden oluşmasına rağmen, çeşitli miktarda fibröz konnektif doku da içermektedir. Tek bir neoplastik hücrenin monoklonal çoğalması ile oluşur ve tek bir hücre popülasyonu içerir (39). Leiomyomaların yaklaşık %40-50'sinde tümör spesifik kromozomal anormallikler tespit edilmiştir. Bu anormallikler içinde t(12-14)(q15;q23-24), del(7)(q22q32) trizomi 12 ve 3q'nun delesyonuna rastlanır. Bu genetik değişiklikler dokunun

östrojen ve progesteron cevabını etkiler. Fakat bu genetik değişikliklere neden olan faktörler bilinmemektedir (7, 40). Bu moleküler değişiklikler tümörün biyolojik davranışını belirler; örneğin, sitogenetik anormalliklerde artma tümörün boyutunda artma ile ilişkilidir (8).

Epidemiolojik kanıtlar; östrojen, progesteron ve leiomyomada büyüme arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Leiomyoma gelişiminde erken menarş, düşük parite, ilk doğumunu geç yaşta yapmış olmak, infertilite ve oral kontraseptiflere erken yaşta başlanması (13-16 yaşlar) risk faktörlerini oluşturmaktadır. Vücut kitle indeksinde artmayla leiomyoma uteri arasında ilişki olduğu bulunmuştur (11). Leiomyomalar reproduktif çağda görülür, sıklıkla gebelikte büyür, menopozda geriler.

Yapılan pek çok çalışma östrojenin leiomyomaların büyüme ve tümör oluşumu arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (12). Östrojen, spesifik nükleer reseptörlerine bağlanarak hedef hücrede fizyolojik etkilerini gösterir. Bu reseptörler östrojen reseptör α (ER α) ve östrojen reseptör β (ER β)'dır (13). ER α ve ER β mRNA, myometrium ve leiomyomada eksprese edilmektedir (14-15). ER β 'nın aktivasyon derecesi ER α 'dan düşük olmasına rağmen, her iki reseptör hedef genlerde transkripsiyonu uyarır (16). ER α ve ER β mRNA düzeyi myometriumla karşılaştırıldığında leiomyomalarda daha yüksektir. Leiomyomalarda normal endometriumla karşılaştırıldığında pek çok östrojen regüle eden genin (konneksin 43 gap junction protein, tip I ve tip III kollajen, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF1), paratiroid hormon benzeri peptit ve progesteron reseptör genleri) ekspresyonunun arttığı görülmüştür (17).

Androjenden östrojen sentezini katalize eden ve bir östrojen sentetaz olan aromataz P450 leiomyomada büyümenin desteklenmesinde rol oynar. GnRH agonist tedavisinin aromataz P450 enzimini inhibe ederek leiomyomalarda regresyona neden olduğu savunulmaktadır (18-19). Östrojen, mitojen-aktive eden protein kinaz yolunu ve hücre içi proteinlerin (büyüme ile ilişkili protein, fosfatidilinozitol 3-kinaz, fosfolipaz C, trombosit-derive büyüme faktörü) protein kinaz fosforilasyonu ile leiomyoma hücrelerinde mitojenik etki yapar. Bununla birlikte östrojen aktivasyonu ile epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü ve

trombosit-derive büyüme faktörü gibi büyüme faktörlerinin salınımına aracılık eder (20-22).

Leiomyoma patogeneğinde progesteron önemli rol oynar (23-24). Progesteron leiomyomalarda mitotik aktiviteyi ve proliferasyonu stimüle eder (12). Kawaguchi ve arkadaşları siklusun sekretuar fazında leiomyomalarda mitotik aktivitenin arttığını ve leiomyoma büyümesinin progesteron düzeylerinden etkilendiğini savunmuşlardır (25). Leiomyomada progesteron reseptör mRNA ve protein düzeyleriyle birlikte, komşu myometriümda proliferasyonla ilişkili antijen Ki-67 seviyesi de artmıştır (26).

Tiltman 1985'te medroksiprogesteron asetat tedavisinin, tedavi edilmeyen grupla karşılaştırıldığında mitotik aktiviteyi arttırdığını yayınlamıştır (27). Diğer taraftan progestinler GnRH agonistinin neden olduğu leiomyoma küçülmesini inhibe eder (28). Progesteron antagonisti olan mifepriston (RU-486) ile yapılan tedavi direk antiprogestin etkisiyle leiomyomanın regresyonuna neden olmaktadır. Bu bulgular progesteronun leiomyoma büyümesinde önemli rol aldığını desteklemektedir (12). Progesteron reseptörünün progesteron reseptör-A (PR-A) ve progesteron reseptör-B (PR-B) olmak üzere iki formu vardır. Her iki reseptör izoformu farklı biyolojik fonksiyonlar sergilemesine karşın, bu reseptörlerin fonksiyonları ligand aktive eden transkripsiyon faktörleri gibidir. PR-A ve PR-B'nin her ikisi de leiomyomada ve myometriümda izole edilmiştir. PR-A ve PR-B leiomyomada komşu myometriüma göre daha yüksek bulunur (29-30). Daha baskın olan reseptör tip PR-A'dır. GnRH agonisti, leiomyomada PR-A ve PR-B ekspresyonuna ve PR-mRNA düzeylerinde down-regülasyona neden olur (30-31). İlginç olarak leiomyoma yüzeyinde PR-B mRNA'nın aşırı salınımı bulunmuştur. Progesteronun aracılık ettiği leiomyoma büyümesinden PR-B ekspresyonu sorumlu tutulmaktadır (32). Bununla birlikte PR-A düzeylerinin neden yüksek olduğu bilinmemektedir (12). Son yıllarda çalışmalar, leiomyomaların büyümesinde polipeptid yapılı büyüme faktörleri üzerine odaklanmaktadır. Polipeptid yapılı büyüme faktörleri; epidermal büyüme faktörü (EGF), transforming büyüme faktörü-alfa (TGF α), insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF), trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) ve anjiogenetik faktörlerdir (12). Epidermal büyüme faktörü 6-kDa ağırlığında polipeptid yapılı bir moleküldür. EGF, 17 β -östradiol aracılığıyla tüm genital sistemde büyümeye neden olur (33).

Leiomyomada, komşu myometriuma oranla sekretuar fazda daha yüksek konsantrasyonlarda EGF tespit edilmiştir. Progesteron da leiomyoma hücrelerinde EGF yapımını artırır. Östrojen ve progesteron kombinasyonunun mitojenik aktiviteyi uyarmasının, leiomyomada EGF ve EGF reseptor ekspresyonuyla olduğu düşünülmektedir (12). GnRH agonistleriyle tedavi, EGF bağlanma bölgesinde azalmaya neden olur (34).

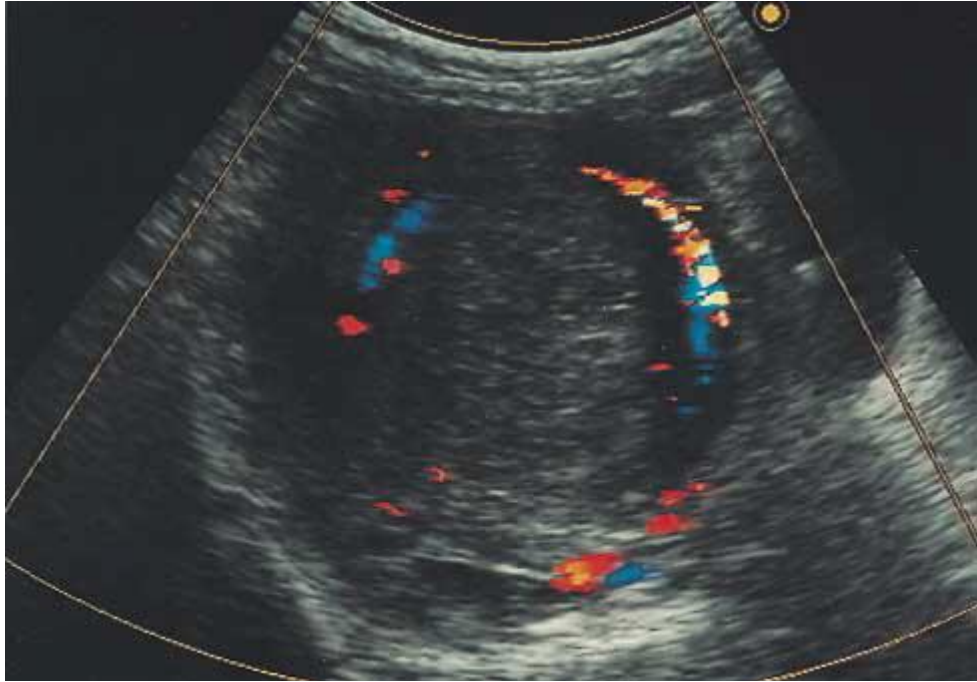
İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I) pek çok hücrede büyüme, farklılaşma ve büyüme hormonunun biyolojik etkilerine aracılık eden anabolik ajandır. Leiomyomalarda myometriuma karşılaştırıldığında IGF-I konsantrasyonu ve IGF-I reseptor mRNA seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (35). IGF-I'in leiomyomalarda hücre proliferasyonuna neden olması yanında, Bcl-2 gen ekspresyonu ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) down-regülasyonu yaparak apoptozu inhibe ettiği bilinmektedir (33). IGF-I, bu etkilerini östrojen aracılığıyla progesteron reseptörlerini artırarak göstermektedir. Bu nedenle IGF-I reseptor mRNA'sı menstrüel siklusun geç proliferatif fazında tespit edilmektedir (36). Hücre kültürü çalışmalarında progesteron eklenen leiomyoma hücrelerinde, tedavi eklenmeyen grup ile karşılaştırıldığında, IGF-I reseptor mRNA ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur (37). Transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) dokularda morfogenez ve büyümeyi uyaran ve pek çok alt tipi olan proteindir (38). Fibronektin ve kollajen gibi ekstrasellüler matris proteinlerini artırarak etkisini gösterir. TGF- β siklusun sekretuar fazında myometrium ve leiomyomada yüksek konsantrasyonda bulunur (12). Trombosit derive büyüme faktörü (PDGF) fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde potansiyel mitojendir. Leiomyoma büyümesinde önemli rol oynar. Endotelin ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi anjiogenetik faktörler anjiogenezi ve direk mitojenik aktiviteyi artırarak leiomyomada tümör büyümesine neden olurlar (12).

2.1.2. Patolojik Görünüm

Leiomyomalar makroskopik olarak yuvarlak, inci beyazı, sert, yüzeyi kıvrımlı bir şekil gösteren esnek tümörler olarak görünürler. Tipik olarak uterusu çeşitli büyüklükte 6 – 7 adet tümör bulunur (1). Leiomyomaların dıştaki ince bağ dokusu

tabakası nedeniyle çevrelediği myometriumdaki farklı bir otonomisi vardır. Bu da, cerrahi sırasında leimyomların kapsülünün kolayca soyulmasına izin verir.

Leimyomlar histolojik olarak, birinden diğerine dik açı ile kıvrılan ve kesişen yığınların bir araya geldiği uzamış düz kas hücrelerini içerir. Ancak mitotik aktivite nadirdir ve leimyosarkom ayırımında anahtar noktadır (41). Leimyomların görüntüsü, normal kas dokusunun yerini nekroz ve kanama izleyerek çeşitli dejeneratif maddelerin alması ile değişiklik gösterebilir. Bu sürecin tamamı, dejenerasyon olarak adlandırılır ve bu belirgin değişiklikler normalin bir farkı olarak tanımlanabilir. Leimyomlarda dejenerasyon, sıklıkla bu tümörler içindeki kanlanmanın sınırlı olması nedeniyle gelişir. Leimyomlar, çevrelerindeki normal myometrium ile karşılaştırıldığında düşük arteriyel yoğunluğa sahiptir. Leimyomun çevre dokuya göre kanlanması artmıştır (şekil 1). Leimyomun kanlanması artmış olması leimyomun büyümesi için bir prediktör faktör olarak kullanılabilir (42). Yine leimyomanın kanlanma derecesine göre tedavi şekli seçilebilir (42).



Şekil 1: Leimyomun kanlanması

Ayrıca gerçek vasküler düzenlemeleri yoktur ve bu düzensizlik, bazı miyomları hipoperfüzyon ve iskemiden zarar görür hale getirir (43-44). Dejenerasyona akut ağrı eşlik edebilir.

2.1.3.Sitogenetik

Her bir leiomyom, tek bir progenitör, miyozitten türemektedir. Böylece, aynı uterus içinde ki çok sayıda miyomun her biri birbirinden bağımsız sitogenetik köken gösterir (45-46). Tümörögenezise neden olan başlıca mutasyon bilinmemektedir, fakat leiomyomların yaklaşık % 40'ında karyotip kusuru bulunabilmiştir. Bu karyotip değişikliklerinin, spesifik fonksiyonlarının tanımlanmasına ek olarak, leiomyomun gelişiminde önemli basamakların belirlenmesine yardımcı olacağı tahmin edilmektedir.

2.1.4.Hormonların Rolü

2.1.4.1.Östrojenler

Leiomyomlar, östrojen ve progesteron duyarlı tümörlerdir. Bu nedenle, üreme çağı süresince gelişirler ve menapoz sonrası, sıklığında ve büyüklüğünde azalma olur. Bu genel düşünce, leiomyom gelişimi ile ilgili birçok risk faktörünü anlamamızda ve tedavi planlarını hazırlamamızda önemlidir. Seks steroid hormonları ve etkilerini olasılıkla hücrel büyüme faktörlerinin üretimini ve transkripsiyonunu uyarak veya inhibe ederek yaparlar.

Leiomyomlar, kendilerine büyüme ve devamlılıkları için gerekli görünen hiperöstrojenik bir çevre yaratırlar. Birincisi, normal myometrium ile karşılaştırıldığında, östradiol'ün daha fazla bağlanmasına neden olan çok fazla östrojen reseptörü içerir. İkincisi, bu tümörler östrodiol'ü daha güçsüz olan östrona daha az dönüştürürler (47). Leiomyomlar normal myozitle karşılaştırıldığında yüksek düzey sitokrom P450 aromataz içermesi üçüncü bir mekanizma olarak tanımlanmıştır (48). Bu spesifik sitokrom izoformu, birçok dokuda androjenlerin östrojene dönüşümünü katalize eder.

Leiomyom oluşumunu uyaran östrojenin üretimindeki artış ile ilgili birçok durum vardır. Örneğin, erken menarş ve artmış vücut kitle indeksinin, leiomyom gelişimiyle büyük bir risk ile bağlantılı olmasında, uzun süre östrojene maruz kalınması bulunmuştur (11, 49). Obez kadınlarda yağ dokusundan androjenlerin

östrojenlere dönüşümüyle daha fazla östrojen üretilir ve karaciğerde seks – hormon bağlayıcı globulin üretimi azalma gösterir (50).

Gebelik progesteron baskın bir durum olduğundan kronik östrojen maruziyetinde ara bir döneme yol açar ve birazda içgüdüsel olarak, leimyom gelişimini engeller. Erken yaşta doğum yapan kadınlarda, çok doğurarlarda ve çok yakın gebelikleri olan olguların hepsinde leimyom oluşumu düşük sıklıkta gözlenmesi bunu destekler.

Menapoza yakın kadınlarda, östrojen ve progesteron hormon tedavisinin leimyom oluşumu başlatma olasılığı yoktur. Birkaç istisna ile kombine oral kontraseptiflerin leimyom geliştirme riski ya düşüktür ya da hiçbir etkileri yoktur (51-53). Ancak hormon replasman tedavisinin etkilerini değerlendiren çalışmaların çoğunda, leimyomun büyümesine ya uyarıcı etki göstermiş ya da hiçbir etki göstermemiştir (54-55). Hormon replasman tedavisinde leimyomun büyümesi ile medroksi progesteron asetat dozları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Yüksek dozda medroksi progesteron asetat leimyom büyümesi ile ilişkilendirildiğinden düşük dozda verilmesi daha uygundur (56). Sigara östrojen metabolizmasında hızlandırarak fizyolojik aktif östrojeni azaltır (57-58). Yapılan bazı çalışmalarda sigara içenlerde leimyom az sıklıkta görüldüğünü açıklamaktadır.

Tablo:1

Leimyomları etkileyen faktörler:

Faktör	Riske etkisi	Olası neden
Postmenapozal	Azaltır	Hipoöstrojenizm
Erken menarş	Artırır	Uzun yıllar östrojene maruz kalma
Obezite	Artırır	Androjenlerin östrojene dönüşümünde artış

Tablo:1 (devamı)

Leimyomları Etkileyen faktörler

Faktör	Riske etkisi	Olası neden
Gebelik	Azaltır	Kronik östrojen maruziyetinin bozulması; postpartum involüsyonda uterusun yenilenmesi
Kombine Oral kontraseptifler	Azaltır	Östrojene maruziyetinin progesteron ile karşılanması
Sigara içme	Azaltır	Serum östrojen düzeylerini azaltır
Afrikan-Amerikan ırk	Artırır	Hormon üretimi ya da metabolizma genetik farklılık
Etkilenmiş aile bireyi	Artırır	Hormon üretimi ya da metabolizma genetik farklılık

2.1.4.2.Progestinler

Leimyom gelişimde progesteronun etkisi net olarak belli değildir aslında hem leimyom gelişimini hem artırıcı hem de azaltıcı etkisi vardır. Klinik çalışmalarda eksojen progesteronun leimyom gelişimini azaltığı gösterilmiştir (27, 59). Benzer olarak epidemiyolojik çalışmalar, depo medroksiprogesteron kullanımı ile leimyom gelişiminin sıklığının azalması arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur (60). Farklı olarak bazı çalışmalarda progestinlerin leimyom gelişiminde uyarıcı etkilerini ortaya koymuştur. Bir antiprogestin olan mifepriston, leimyomların çoğunda atrofiye neden olur (61). Gonodotropin-releasing hormon agonistleri ile tedavisi yapılan

hastalarda, tipik olarak leimyom büyüklüğünde azalma olur. Ancak, Progestinler, agonistlerle, aynı anda verilirse, leimyom büyüklüğünde artış olabilir (28, 62).

2.1.5.Risk faktörleri

Doğurganlık yılları süresince, yaş ile leimyom sıklığı artar (63). Yaş ilerledikçe sıklığı artar yapılan epidemiyolojik çalışmalarda 50'li yaşlarda kümülatif sıklığı beyazlarda %70, Afroamerikan kadınlarda %80'den fazladır. Genç kızlarda çok ender görülebilir (64). Menapozdan sonra leimyom büyüklüğü çoğunlukla azalır ve yeni tümör gelişimi nadirdir. Bu nedenle, risk ve koruyucu faktörlerin çoğunun kronik olarak östrojen ve progesteron düzeylerinin biri veya her ikisine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Leimyomlar, Beyaz, Asya veya İspanyol ırkında kadınlarla karşılaştırıldığında afroamerikan ırkında daha siktir. Bu etnik farklılık, birkaç çalışmada araştırılmıştır (65-66). Kalıtım büyük olasılıkla leimyom gelişiminde başlangıç mutasyonuna yakınlıkta rol oynar. Aile ve ikiz çalışmaları, birinci derece akrabaları etkilenen kadınlarda leimyom oluşumun riskinin yaklaşık iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir (67-68).

2.1.6.Uterus Leimyomların Sınıflandırılması

Leimyomlar yerleşim yerine göre sınıflandırılır. Subseröz leimyomlar, uterus serozasına komşu miyozitlerden köken alırlar veya dışarıya doğru büyürler. Köken aldığı myometriuma yalnızca bir sap aracılığıyla bağlandığında, saplı leimyomlar olarak adlandırılır. Parazitik leimyomlar, vasküler desteklerini aldıkları en yakın pelvik yapılara kendilerini birleştiren ve böylece köken aldığı myometriumdan ayrılabilen veya ayrılamayan subseröz leimyom varyantlarıdır. İntramural leimyomlar, uterus duvarı içinde, büyüyen leimyomlardır. Son bir çeşit olarak submukoz myom endometriuma komşudur ve endometriuma doğru büyürler. Bu nedenle, endometrial kavitede düzensizlik yaparlar. Leimyomların sadece %0.4'ü servikte oluşur (69). Leimyomlar uterus dışında ender olarak over, fallop tüpü, broad ligament, vajina ve vulvada bulunurlar.

2.1.7.Leimyomatozis

Kadınlarda, iyi huylu, ancak infiltratif, uterus dışı düz kas tümörleri uterus leimyomları ile birlikte gelişebilir. Bu durum leimyomatozis olarak tanımlanır. Leimyomatozisin leimiyomsarkomun malign metastazı ayrıca tanıda düşünölmelidir. İntravenöz leimyomatozis, uterin ve diğer pelvik venlere, vena kava, hatta kalp boşluklarına bile yayılarak invazyon yapan nadir bir düz kas tümörüdür. Histolojik olarak iyi huylu olsa da venöz tıkanma veya kalp tutulumu sonucu öldürücü olabilir (70-71).

Bening metastatik leimyomlar, morfoloji olarak bening uterus leimyomlarının, kan yolu ile yayılımı sonucu oluşmaktadır. Akciğerler, sindirim sistemi, omurga ve beyinde lezyonlar bulunmuştur. Klasik olarak, pelvik cerrahi öyküsü olan kadınlarda rastlanır.

Dissemine peritoneal leimyomatozis, batın boşluğunun periton yüzeylelerinde ya da batın içi organlarda veya her ikisinde çok sayıda küçük nodüller şeklinde görülür. Genellikle fertilitte çağlarında rastlanır ve %70'i, gebelik veya kombine oral kontraseptiflerle ilgili bulunmuştur (9).

Bu üç bening durumun tedavisi, ooforektomiyle birlikte histerektomi, tümör'ün tamamının çıkarılması, GnRH agonistleri, aromataz inhibitörleri ve selektif östrojen modölatörlerini içermektedir (72-74).

2.1.8.Semptomlar

Leimyomlar çoğunlukla asemptomatiktir. Bu tür semptomsuz leimyomlar cerrahi müdahale gerektirmez. Leimyomlardaki malignansi insidansı %0.1'den azdır ki, bu ortalama bir hastanedeki histerektominin operatif mortalitesinden azdır. Bu nedenle malignansiden şüphelenecek bir neden yoksa, asemptomatik leimyomun ameliyat tehlikesi, malignansi tehlikesini aşar. Ancak hızlı büyüme, özellikle postmenapozal büyüme, tümör semptomları yaratmasa dahi ameliyat gerektirir. Hızlı büyüme tüm hastalarda önemlidir, ama yaşlı hastalarda daha da önemlidir. Genç hastalarda leimyomun hızlı büyümesinin en sık nedeni gebeliktir. Eğer gebelik dışlanabilirse, leimiyosarkomdan şüphlenilmelidir. Asemptomatik küçük leimyomlar, sadece pelvik muayene ile 6-12 ayda bir pelvik ultrasonografi ile takip edilmelidir.

Başlangıçta büyüme hızını anlamak için sık muayene yapılabilir. Menstrüel hayatın ileri evrelerinde küçük leiomyom saptanırsa bunun semptom vermesi veya cerrahi gereksinim göstermesi sık değildir. Daha büyük tümörler de güvenle takip edilebilir ama takip yapılacaksa, tümörün doğasından emin olunmalıdır. Eğer tümörün uterin veya ovaryan orjinli olduğundan şüphe duyuluyorsa bilgisayarlı tomografi gibi özel tanısal işlemler yapılmalıdır. Uterin leiomyomun USG ve BT ile özellikleri iyi tanımlanmıştır. Ancak yorumlamada yanlışlıklar yinede yapılabilir. Bilgisayarlı tomografide uterin leiomyom tanısı konan hastaların % 5' inde operasyon sırasında over tümörü saptanmıştır (75). Bu nedenle tanı konusunda şüphe varsa laparaskopi veya laparotomi yapılmalıdır. Büyük asemptomatik leiomyomu olan ve ileride çocuk isteği olmayan premenapoz hastaya operasyon önerilebilir. Menapoza yaklaşan kadınlarda semptomları kontrol etmek için GnRh agonistleri yararlı olabilir. Ancak tedavi kesildikten sonra tümörlerin yeniden büyümesi, bu ajanların kullanımını kısıtlar (76). Yapılan bir çalışmada leiomyom için histerektomi olan 93 hasta incelenmiş. Uterus 12 gebelik haftasından büyük olduğunda, daha küçük uteruslarla kıyaslandığında cerrahi komplikasyon artmamıştır (77). Bu gibi çalışmaların sonucu olarak muhtemel artmış cerrahi komplikasyon riskini önlemek için büyük asemptomatik uterin leiomyomlu hastalarda histerektomi önermenin gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır.

Asemptomatik uterin leiomyomlu hastaların cerrahi endikasyonu için belli bir büyüklük sınırı yoktur. Asemptomatik leiomyomlarda cerrahi için tek endikasyon büyüklük olduğundan, tümörün yerleşimi kitlenin büyüklüğünden daha önemlidir. Leiomyom uterusun kornual bölgesinde veya uterusun lateral duvarlarından ise adnex ve broad ligament anatomisini gizliyorsa, ovaryan tümörün erken tanısında hata riski daha yüksektir. Böyle bir durumda leiomyomun konservatif tedavisinin avantaj ve dezavantajlarını dikkatli değerlendirilmelidir. Adnexial tümör varlığında, bu tümörlerin orijinin doğrulanması gerekmektedir. Hasta ameliyat edilmek yerine takip edilecekse, tümörün uterin orijinli olup olmadığını anlamak için diğer tanısal işlemler yapılmalıdır. Tümörün uterin veya adnexial kökenli olduğunu anlamak için büyümesini beklemek kabul edilemez bir yaklaşımdır. Overyan kanser kadın üreme yolunun en ölümcül ve erken tanısı en zor olan hastalıktır. Tüm tanı ve tedavi çabalarının pelvik tümörün klinik değerlendirilmesinde ki hataların önlemesine

yönelik olmalıdır. Büyük asemptomatik uterin leiomyom takip edilecekse hastaya ürogram ve renal ultrasonografi çekilmesi uygun bir yaklaşımdır. Bazı çalışmalarda pelvik birimdeki kitlenin bası yapabileceği ve buna bağlı olarak hidroüreter ve hidronefroz geliştiği bildirilmiştir (78). Genellikle pelvik birim üzerine oturan ve üretere bası yapan leiomyom, umblikusa kadar veya onu aşan intramural leiomyomlu bir uterustur. Orta ve şiddetli hidronefroz varlığında bile süreç genellikle ağrısız ve yavaştır. Pyelografide böbrek hasarı gözlenmesi, tamamen asemptomatik leiomyomlu hastanın ameliyat edilmesinde belirleyici bir faktördür. Subseröz leiomyomlar nedeniyle düzensiz ve asimetrik büyümüş uterus genellikle üreterlere bası oluşturmaz.

Menapoz sonrası asemptomatik leiomyoma genellikle dokunulmamalıdır. Postmenapozal dönemde myom ve myometrium hormonal geri çekilmeye bağlı olarak atrofiye uğrar. Ancak myometriumun atrofiye uğraması leiomyomdan daha fazladır. Bu nedenle menopoz öncesi intramural yerleşimli leiomyom, menopoz sonrası submukozal hale gelebilir ve ilk defa semptom vererek postmenapoz kanama ile kendini gösterir. Menapoz kadınlarda, çok az miktarda kanama görülse bile servikal veya endometrial kanser veya leiomyom içinde sarkomatöz değişiklik akla gelmelidir. Postmenapoz kanamayı açıklamak için servikal smear veya kolposkopi , fraksiyone küretaj hatta histeroskopi yapılmalıdır. Eğer kanama açıklanamazsa ve atrofik vajinit veya eksojen östrojen kullanımı ekarte edilemezse sarkomatöz değişiklik tehlikesi veya diğer anlamlı problemler nedeniyle leiomyomatö uterus alınmalıdır.

2.1.8.1.Semptomatik leiomyom

Uterin leiomyomlu hastaların % 50'sinden azında semptom vardır. Semptomlar tümörlerin yerleşim, büyüklük ve sayısına bağlı olarak tek veya birçok olabilir. 298 hasta ile yapılan bir çalışmada semptomların ve tümörün dejeneratif değişikliği arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (79). Patolojik incelemede hyalen dejenerasyon tüm dejenerasyon tiplerinin % 65'ini oluşturmaktadır. Hyalen dejenerasyon karakteristik semptom oluşturmaz. Belirti olarak çoğunlukla kanama,

ağrı, basınç hissi veya infertiliteden olabilir. Genelde, daha büyük leimyomlar belirti verme olasılığı daha fazladır (1).

2.1.8.2. Anormal Kanama

Büyük uterin leimyomlu hastaların bile normal menstrasyon görülebilir. Semptomatik uterin leimyomlu hastaların yaklaşık üçte birinin belirtisidir ve genellikle menoraji olarak izlenir (80). Kanamanın leimyom altında yatan venüllerin dilatasyonu ile ilgili olabilir. Büyük tümörler aşırı basınç yaptığı ve endometrium ve myometrium venüler dilatasyona neden olarak uterus venöz sistemi etkilediği düşünölmektedir. Buna göre, intramural ve subseröz tümörlerinde submukoz olanlar gibi menorajiye neden olma eğilimlerinin benzer olduğu gösterilmiştir (81). Ama submükoz leimyom kanama daha sık ve daha ciddi olduğuna dair klinik kanı vardır. Submükoz myom menstrasyonda kendi başına kanar ve pasif konjesyon, nekroz ve tümör üzerindeki endometrial yüzeyin ülserasyonu ve kontrateral uterin yüzeyin ülserasyonu sonucunda adet arasında da kanayabilir. Eğer submükoz myom pediküllü ise, menorajiye ek olarak genellikle sürekli ince akıntı olur. Uterin kaviteye bası yapan intramural tümör de menoraji neden olabilir. Serozal yüzeye yakın intramural leimyomlar ve pediküle subseröz tümörlerde anormal kanama ile birlikte olabilirler. Ancak bu türde tümörlerle kanama olursa, kanamayı açıklayacak başka lezyon varlığı araştırılmalıdır. Anormal uterin kanaması olan kadında leimyom varlığı, kanama sebebinin leimyom olduğunu göstermez. İntermenstrüel kanama olan hastada smear ve endometrial biopsi gibi özel tanısal işlemler yapılmalıdır.

Leimyom anormal kanamaya yol açacağı birçok mekanizma vardır ancak hastada belirgin bir neden olmayabilir. Normal uterustaki endometrial kavitenin yüzey alanı 15 cm² dir (82). Leimyom varlığında endometrial kavitenin yüzey alanı 200 cm²'yi aşabilir. Bazı çalışmalarda kanamanın şiddeti ile endometrial yüzey alanı arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (82). Kanayan artmış yüzey alanına ek olarak, submükoz tümörlerin hemen yanındaki alanlar da lokal hiperöstrojenizm gösterebilirler ve buna bağlı olarak hiperplazi ve endometrial polip de sık bulunur. Bu konuda yapılan bazı çalışmalarda leimyomlu endometriumda atrofiden hiperplaziye kadar değişen geniş spektrumda histolojik anormalilikler olduğu

belirtilmiştir (83). Büyük submüköz tümörlerin üzerinde endometrial yüzey incilmesi ve eski ülserasyon alanları olabilir; daha küçük olanlarda ise ülserasyon ve kontraktilite kaybı olmadan endometriyumun bazal kısmındaki spiral arterlerin kontraktilisi etkilenebilir. Uterin leiomyom varlığında anovulasyon ve disfonksiyonel uterin kanama daha sık olabileceği ileri sürülmüştür.(84) Lokal vazoaaktif büyüme faktörlerinin düzensizliğinin aynı zamanda vazodilatasyonu ilerlettiği düşünülmektedir. Tıkalı venüller, menstrüel dökülme anında açıldığında belirgin olarak dilate olan venüllerden olan kanamayı, klasik pıhtılaşma mekanizmaları durdurur (85). Myometriumdaki en belirgin ve önemli değişiklik endometrial venül ektazisinin bulunmasıdır (86-87). Prostanoidler primer menorajiye yol açabileceğini destekleyen bulgular bulunmuştur (88). 6-keto prostaglandin F1-alfa (6-ketoPGF-1 alfa), prostosiklin metabolit (PGI-2) ve tromboksan A2 metaboliti (TXA2) üretiminin, menorajik endometriyumda normal bulunmuştur. Ancak TXA2 ve PGI2 arasındaki denge, kısmi TXA2 eksikliği yönüne doğru kaymış ve menorajili hastalardaki kan kaybı ile ters ilişkili bulunmuştur. İbuprofen primer menorajili hastalarda kan kaybını azalmasına rağmen, myomlu menorajide kan kaybını azaltmada başarısız bulunmuştur. Buna bağlı olarak uterin leiomyomla ilişkili menorajide, prostanoid dışı uterin faktörler daha önemli olduğu düşünülmektedir.

Kanamamanın postmenapoz olduğu hastalarda ultrasonografik olarak leiomyom saptanabilir bununla birlikte postmenapoz hastalardaki kanama çoğunlukla servikal endometrial anormaliler, atrofik vajinit veya eksojen östrojen gibi başka sebeplerden kaynaklanmaktadır leiomyom tamamıyla rastlantısal olmaktadır. Hastanın menstrüel hayatı boyunca kanamayan leiomyom daha sonraki yıllarda submukozal pozisyona gelmesinden dolayı hastalarda kanama nedeni olabilir. Bu menapoz sonrası myometriyumun atrofiye uğraması ve uterin duvarların incilmesi sonucu oluşur. Leiomyom da bir şekilde büzülür ama bu onu çevreleyen myometriyum kadar olmamaktadır. Böylece menapoz öncesi intramural olan bir leiomyom menapoz sonrası submüköz yerleşime gelebilir, ülser olur ve kanar. Uterin leiomyomun postmenapozal büyümesi özellikle postmepozal kanama ile birlikte ise malign değişimi gösterebilir. Böyle bir durumda sarkomatöz değişiklik düşünülmeli ve leiomyom cerrahi olarak alınmalıdır.

Uterin leiomyom ve yoğun kanamalı hastalar, submükoz myom varlığı açısından değerlendirilmelidir. Endometrial küretaj yaparken uterin kavitenin düzensizliği, submukoz leiomyom varlığını düşündürebilir. Ancak submukoz myom küretle saptanamayabilir. Daha doğru tanı histerosalfingografi, konvansiyonel transvajinal veya transabdominal ultrasonografi, sonohisterografi, MRG ve histeroskopi ile yapılabilir. Salin infüzyon sonografi ile yapılan bir çalışmada submukoz myomun büyüklüğü, intrakaviter ve intramural büyümesini ve uterin kavite içindeki yerleşimi % 100 sensitivite, spesifite ve prediktivite değerleriyle en doğru şekilde saptamaktadır (89).

2.1.8.3.Pelvik bası ve Dismenore

Yan pelvik organlara bası bulgusunun olması tedavi için yeterli bir endikasyon olabilir. Yeterince büyümüş bir uterus basınç hissine, idrar yapma isteğine, inkontinans ve konstipasyona neden olur. Nadir olarak, leiomyomlar yanlara uzanarak üretere bası yapar, tıkanma ve hidronefroza yol açar. Yapılan bazı çalışmalarda leiomyomlu kadınların dismenoreden çok daha sık olarak, disparoni veya siklik olmayan pelvik ağrıdan yakındıkları bildirilmiştir (90). Bu semptomlar büyük leiomyomlarla birlikte görülmesine rağmen, idrar sıklığı olmadan pelvisin leiomyomla ile doldurulmuş olduğuna sık rastlanır. Bazen leiomyomdan kaynaklanan akut idrar retansiyonu veya taşma inkontinansı görülebilir ve cerrahi gerektirir. Bu etkiler, leiomyomun hızlı iç büyümesi ile kemiğe karşı üretra ve mesane boynuna bası yapması sonucu oluşur. Daha sık olarak 12 haftalık cesamette leiomyom cul de sac'da hapsedilmiş hale gelir, serviksi üretraya doğru öne iterek üretra boyunca idrar akımını tıkayabilir. Büyük pediküle submüköz leiomyom vajeni doldurup genişletebilir ve simfize karşı üretraya bası yaparak üriner retansiyona yol açar. Anlamlı büyüklükte uterin leiomyom ek olarak genişlemiş levator kas hiatusu ve zayıflamış ürogenital diyafram boyunca mesane tabanının ve posterior üretrasının dışarı çıkıntı yaptığı bir hasta ile karşılaşılabılır (91). Her iki durumda oldukça sıktır. Leiomyom tarafından oluşturulan bu sık semptomlara ek olarak, sosyal olarak sıkıntı verici stres inkontinansı da olabilir. Uterus ön duvarı bu tümörlerle büyük ölçüde bozulmuş olduğundan mesaneye bası, idrar sıklığına yol açabilir. Anatomik stres

idrar inkontinansının varlığının, leiomyom tarafından oluşturulan uterus büyümesi ile etiyolojik ilişkisi yoktur.

Pelvik birime basıdan kaynaklanan sessiz üretral obstrüksiyon, multipıl büyük leiomyom uterin büyümenin nadir bir komplikasyonudur. Bu tür asemptomatik değişiklik, genellikle pelvisi dolduracak kadar büyüyen ve pelvik yan duvarlara karşı karşı üretere bası yapan simetrik büyümüş leiomyomatö uterus ile beraber görülür. Obstrüksiyon ureterlerin herhangi birisinde olabilir. Eğer enfeksiyon yoksa veya parankimal hasar yoksa, bu anatomik değişiklik, uterusun alınması ve üretere olan basının kalkması ile tamamen geriye dönüşlüdür. Ancak leiomyom nedeni idrar yolu obstrüksiyonu göz ardı edilirse, üremi oluşabilir. Tümörün alınması ve obstrüksiyonun giderilmesi, böbrek fonksiyonlarının geri kazanımı için gereklidir. Uterin leiomyom nedeni mesane boynu obstrüksiyonu o kadar şiddetli olabilir ki, erkekteki prostat büyümesinde olduğu gibi mesane duvarı kalınlığının belirgin artmasına mesanenin büyümesine yol açabilir. Hatta göz ardı edilen vakalarda mesane tüm alt abdominal duvarı öyle doldurabilir ki mesaneye zarar vermeden tümörü çıkarmak için peritoneal kaviteye girmede umblikus üstü insizyon gerekir.

Barsak mesaneye göre daha az bası semptomları gösterir ama rektumda leiomyom basısı sonucu konstipasyon oluşabilir. İnce barsaklar, subseröz pediküle tümörlerle iç içe girebilir ve intermittan barsak obstrüksiyonu oluşabilir.

2.1.8.4.Ağrı

Abdominal ve pelvik ağrı veya rahatsızlık, pelviste ağırlık hissi ve disparoni ve semptomatik uterin leiomyomlu hastalıkların yaklaşık üçte birinde mevcuttur ve cerrahi girişim için uygun bir sebep olabilir. Leiomyomla beraber ağrı için birçok neden vardır. Ancak bu tümörlerde olan hyalen ve kistik dejenerasyon bu semptomları oluşturmaz. Nadiren, pediküle subseröz myom kendi etrafında döner ve over torsiyonuna benzer akut abdomen kliniğine yol açar. Bu pediküle leiomyomlar daha çok gebelik ve menapoz sonrası torsiyone olur. Akut karneöz ve kırmızı dejenerasyon hayatın herhangi döneminde olabilir ama bu tip dejenerasyondan kaynaklanan ağrı daha çok gebelikte görülür. 40-50 yaşlarda oluşan dismenore, büyüyen leiomyomun semptomu olabilir. Hayatın bu döneminde leiomyomdan

kaynaklanan en sık semptom kompleksi, artmış menstrüel akımla beraber menstrüel ağrıdır. Diffüz adenomyozis de bu semptomlara yol açabilir ve bu durumu simetrik büyümüş intramural leiomyomdan ayırt etmek çok zor olabilir ve MR gerekebilir. Her iki durumda semptomlar yeterli şiddetteyse cerrahi endikasyonu vardır.

Uterin leiomyomu ve ağrısı olan hastalarda overyan patoloji, pelvik inflamatuvar hastalık, tubal gebelik, endometriozis, idrar yolu enfeksiyonu, veya apendisit dahil barsak patolojisi gibi eşlik eden başka pelvik hastalıklar da bulunabilir. Uterin leiomyom tarafından gizlenen başka patolojiler mutlaka dikkatlice taranmalıdır.

2.1.8.5. Abdominal Distorsiyon

Büyük tümörler nedeniyle normal abdominal duvar kontürünün bozulması, bu tümörlerin alınmasını gerektirebilir. Bu büyüklükteki tümörler genellikle başka semptomlara da yol açabilirler, bu nedenle cerrahi girişim için birçok neden ortaya çıkar. Ancak başka semptomlar olmasa bile abdominal torsiyon hastayı toplum içinde sıkıntıya sokacak kadar büyükse, tümörlerin alınması önerilebilir.

2.1.8.6. Hızlı Büyüme

Takip edilen uterin leiomyomun zaman içinde aynı klinisyen tarafından hızlı büyüdüğü belirlenmesi cerrahi girişim için bir endikasyondur. Premenapozal hastada böyle hızlı büyüme, sadece nadiren, sarkomdan ötürü olur. Yapılan bir çalışmada 1332 kadının medikal kayıtları incelenmiş. Hızlı büyüme ile sarkom mevcudiyeti arasında bir korelasyon bulunmamıştır (92). Bu durum gebeliğe veya östrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanımına bağlıdır. İkinci durumda, bu ilaçlar bırakılmalı ve kontrasepsiyon için başka metot kullanılmalıdır. Postmenapoz hastalarda uterin leiomyomun büyümesi malignansi için çok şüphe vericidir. Malignansi de, leiomyomun kendi içindeki sarkomatöz değişiklik olabilir, ayrıca uterus büyümesine yol açan endometriumdaki karsinom veya sarkom, veya overyan tümör olabilir (overyan tümörün östrojen sekresyonu leiomyomun büyümesini uyarır veya overyan tümörün kendisi hızlı büyüyen uterin leiomyom diye karıştırılabilir).

Malignansi her zaman olmasa da olma ihtimali o kadar yüksektir ki, mutlaka dilatasyon küretaj yapılmalı ve sonrasında büyümüş uterus alınmalıdır.

Aslında leimyomatö uterusun hızlı büyümesinin tespiti zordur. Hızlı büyüme 1 yıl içinde 6 hafta gebelik büyüklüğü veya daha fazla olarak tanımlanmıştır (2). Bu tanım premenapozal hastalarda kullanılabilir fakat postmenapoz hasta için bu büyüklük uygun değildir. Belli aralıklarla uterusun büyüklüğünün dokümente eden kesin bir metodun olması önemlidir. Tekrarlayan uterin kavite ultrasonu yararlı olabilir ancak leimyom büyümesi, her zaman uterus büyümesi ile beraber görülmez. Leimyom veya total uterus büyüklüğünün, daha popüler olmasına rağmen gestasyonel hafta ile değil de, santimetre veya uterus ağırlığı ile takip edilmesi daha önemlidir. Hastanın kilosundaki değişimler, büyümenin değerlendirilmesini zorlaştırır. Diyet yapan veya kilo veren hastalarda, tümör daha kolay hissedileceği için yanlışlıkla büyüyormuş gibi görünebilir. Başlangıçta, uterin leimyom büyüklüğünü değerlendirmede ultrasonografi daha objektif olarak değerlendirilebilir.

Gebelikte leimyom büyüklüğünde dramatik artış olabilse de genellikle gebelikte leimyom büyüklüğünde artış yoktur. Uterin leimyomu olan 89 gebe kadın incelenmiş. Hastaların 83'ünde leimyom büyüklüğünde gösterilebilir artış olmamıştır. 6 hastada 4 cm'ye kadar büyüme olmuştur (93). Gebelik sırasında büyüyen leimyom gebelik sonrası birkaç hafta içinde küçülecektir.

2.1.8.7.Spontan Abort ve Diğer Gebelikle İlişkili Problemler

Uterin leimyom, anlamlı derecede artmış spontan abort ile beraberdir. Myomektomi olan hastalarda yapılan çalışmalarda spontan abortun % 41 olduğu yayınlanmıştır (93). Myomektomi sonrası bu oran % 19'a kadar gerilemiştir. Uterin leimyomdan kaynaklanan spontan abortları açıklamak için birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlar uterin kan akımının bozulma, endometrial kan akımındaki değişiklikler, uterin irritabilite, gebelik sırasında leimyomun dejenerasyonu veya hızlı büyümesi, fetüs ve plasentanın büyümesine adapte olmak için büyüyen uterin kavitenin büyümesindeki zorluk ve zayıf gelişmiş endometriyum veya yanına yerleşmiş leimyom nedeniyle uygun implantasyonun ve plasental büyümenin

bozulmasıdır. Submüköz myom üzerinde ki ince az beslenen endometrium implantasyon açısından başarısızlığa mahkumdur, çünkü embriyo ve plasentanın uygun büyüme gelişmesi imkansızdır. Uterin leiomyomu artifisyel gebelik sonlandırılması uygulanmış hastalarda malforme embriyo sayısının 2 kat arttığı bulunmuştur (94). Leiomyom plasental alana yakın ise gebelik ilişkili komplikasyonlar artmıştır (95). Başlıca kanama komplikasyonlarının olduğu ancak ağrı, prematür doğum ve postpartum kanamaların da görüldüğü belirtilmiştir. Bir çalışmada 12708 hastanın ultrasonografisi incelendiği serilerinde, 492 hastanın myomu olduğu saptanmış. Myomlu hastalarda düşük tehdi, ablasyo placentae ve pelvik ağrıda anlamlı artış saptanmıştır (96). Ablasyo placentae özellikle myomu 200 cm³'ten büyük, submukozal yerleşimli ve plasentanın süperimpozisyonu olan kadınlarda belirgindir. Ultrasonografi bulguları myomla ilişkili gebelik komplikasyonları açısından riskli olan kadınları belirlemeyi mümkün hale getirir. Uterin leiomyomu olmayan hastalardaki spontan abortus faktörleri, leiomyomu olan hastalardaki spontan abortuslardan da sorumlu olabilir.

Bazen gebelik, myometrium hipertrofisine yol açtığı gibi, leiomyomun da belirgin büyümesine yol açar. Gebelik sırasında leiomyomun kırmızı ve kazeöz dejenerasyonuna bağlı olarak hastada ağrı, tümör üzerinde hassasiyet, düşük dereceli ateş ve lökositoz olabilir. Hastaya tedavi olarak yatak istirahati, hidrasyon ve analjezik verilebilir. Hastada prematür uterin kontraksiyon olursa beta mimetik verilebilir. Ağrı genellikle birkaç gün içinde azalır. Bu ağrının apandisit, ablasyo placentae, torsiyone over kisti ve diğer akut batın tablosuna yol açan sebeplerle ayırıcı tanısı zor olabilir; eğer bu tür cerrahi gerektiren problemleri dışlamak gerekmiyorsa, operasyon gerekli değildir. Doğum sonrası leiomyom involusiyona uğrayarak genellikle gebelik öncesi boyutuna geri döner.

Subseröz pediküle leiomyomun torsiyona bağlı enfarktı gebelikte daha sıktır. Leiomyom, anormal prezentasyona, disfonksiyonel travaya veya pelvik obstrüksiyonuna yol açarak travay ve doğumu etkileyebilir. Submüköz leiomyom doğumda veya uterin kavitenin değerlendirilmesi sırasında zarar görmüşse, aşırı postpartum hemoraji olabilir. Kontrol edilemeyen kanamalar bazen histerektomi gerektirebilir.

Uterin leimyomlu hastaların çoğu gebe kalmada zorluk yaşamaz ve gebelikleri terme kadar komplikasyonsuz bir şekilde devam ettirebilir. Leimyom nedeniyle uterus büyüklüğünden gebelik yaşını tahminde zorluk olabilir.

2.1.8.8.İnfertilite

İnfertil hastada asemptomatik leimyom bulunursa bunun infertilite ile olan ilişkisi sorun olarak karşımıza çıkar. Uterin leimyomlu hastada infertilite için birçok faktör ortaya çıkar. Hastada anovulatuvar siklus daha sık olabilir. Leimyomun infertiliteye yol açmasında uterin kavite içinde yüzey alanın artışına bağlı şekil bozukluğu, leimyomun endoservikal kanal veya fallop tüpünün intersitisyel bölümünün kapatmasıyla, sperm transportunu engellemesiyle etki gösterir. Endometrial değişiklikler (atrofi, ülser, fokal hiperplazi ve polipler), vasküler değişiklikler (venöz konjesyon, venül ektazi, bozulmuş kan akımı) ve büyümüş uterin kavite olabilir. Uterin leimyom üreme çağında veya daha sonraki yıllarda mevcut olduğunda yaşlı çiftlerde konsepsiyonda göreceli daha fazla zorluk beklenebilir.

Steril bir kadında leimyom olması hasta için hemen myomektomi endikasyonu değildir. Bu hastalarda daha infertilite için daha fazla başka nedenler vardır. Pelvik adezyonlarla beraber tubal inflamatuvar hastalık özellikle leimyomlu hastalarda daha sıktır. İnfertilite açısından her iki partner ayrıntılı olarak değerlendirilmeli ve leimyom bir süreliğine göz ardı edilmelidir. Hastaya yapılacak cerrahi girişim leimyomun büyüklüğüne ve yerleşim yerine bağlıdır. Genellikle küçük subseröz leimyom infertiliteyi etkilemez fakat submükozal intramural leimyom anlamlı büyüklükte ise infertilite nedeni olabilir ve myomektomi sonrası gebelik oluşur.

Beklenmedik anlamlı büyüklükte asemptomatik leimyomatö uterus, gelecekte gebe kalmayı planlayan kadında bulunursa, hastaya problemi anlatmak için büyük incelik gerekir. Uygun öneriyi yapabilmek için cerrahi ve obstetrik kararın en iyisi gerekir. Komplikasyon riski artacağından hastanın cesareti kırılmalı mıdır? Myomektomi sonrası adezyonların infertiliteye yol açabileceği bilinerek, gebelik öncesi hastaya myomektomi önerilmeli midir? Bu tür sorulara cevap bulmak

zordur. Her durum kendi problemini içerir ve cevap, hastanın yaşına, genel fiziksel sağlığına, pelvik bulgulara ve en önemlisi hastanın kendi isteklerine bağlıdır. Son öneri söylenmeden önce bunların tümü gözden geçirilmelidir. Eğer gebelik oluşmaz veya başarılı olmazsa myomektomi önerilebilir ama infertilitenin, spontan abortusun ve diğer gebelikle ilişkili problemlerin tüm sebepleri uterin leiomyomlu hastada incelenmelidir, uterin leiomyom infertilitenin nadir bir sebebidir.

Uterin leiomyomlu (subserozal, kaviteyi bozmayan intramüsküler ve subserozal) 88 hastada 106 asiste üreme tedavi siklusunun sonuçları ile retrospektif bir çalışma yapılmış. Hastalara kontrollü overyan hiperstimülasyon ve gelişmiş üreme yöntemleri uygulanmış. Submukozal leiomyomlu kadınlarda gebelik (%30.1) ve implantasyon (%15.7) oranları anlamlı derecede azalmıştır. İntramural leiomyomlu kadınlarda hem gebelik (%16.4) hem de implantasyon (% 6.4) oranları anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur (97-98).

2.1.8.9.Diğer bulgu ve belirtiler

Diğer sık olmayan birçok problem leiomyomla birlikte olabilir. Ani intraperitoneal kanama, subseröz leiomyomun üzerindeki dilate venin rüptürü ile oluşabilir. Leiomyomlarda kronik kan kaybına bağlı olarak sıklıkla anemi olmasına rağmen ender olarak hastalarda polistemi de olabilir. Leiomyom içindeki extramedüller eritropoez alanları bulunmuştur. Ayrıca tümör içinde arteriovenöz şantlar bulunmuştur ve polistemi etiolojisinde önemli rol oynayabilir. Leiomyom bası etkisine bağlı olarak üreteri tıkar ve bu renal parankima geri basınç olarak yansırsa eritropoez uyarılabilir. Uterin leiomyom içinde belirgin eritropoietin aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir (98).

2.1.9.Tanı

Genellikle leiomyoma tanısı rutin sağlık kontrolü ya da jinekolojik semptomları olan olgulara yapılan jinekolojik muayene ile konulur. Bimanüel muayenede uterus tipik olarak global olarak büyümüş ve düzensizdir. Uterin

leiomyomalar over tümörleri gibi diğer pelvik kitlelerden ayırt edilmelidir. Bu da transvajinal veya abdominal ultrasonografik muayeneyle ayırıcı tanı konabilir. Leiomyomanın sonografik görüntüsü, düz kasın bağ dokusu oranına ve dejenerasyonun varlığı veya yokluğuna bağlı olarak hipoekoikten hiperekoike kadar değişkenlik gösterir. Kalsifikasyon ve kistik dejenerasyon, çok farklı sonografik değişiklikler gösterir. Kalsifikasyon, hiperekoik olarak izlenir ve sıklıkla tümörün kenarında yer alır veya rastgele dağılmıştır (99). Genellikle kistik veya miksoid dejenerasyon çok sayıda, düzgün kenarlı, yuvarlak ve düzensiz boyutta, fakat çoğunlukla küçük hiperekoik bölgeler ile görüntülenir. Bilgisayarlı tomografi ve MRI gibi diğer görüntüleme teknikleri seçilmiş olgularda kullanılabilir. Büyük leiomyomaları adneksiyal kitlelerden klinik olarak ayırt etmek zordur. Bu tür durumlarda bilgisayarlı tomografi ve MRI gibi diğer görüntüleme teknikleri kitlelerin ayırımında kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi ve MRI görüntüleme yöntemleri pahalı, zaman alan ve basit ofis sonografiden daha yararlı bilgiler veren yöntemler olmadığı akılda tutulmalıdır.

Myometrium ve endometrial kavitenin akustik farklılığından yararlanarak endometrial kaviteye yakın olan leiomyomalar tespit edilebilir. Endometrium ve myometrium arasında uzanan endometrial çizgi endometrial kavitenin değerlendirilmesinde önemli bir belirteçdir. Transvajinal ultrasonografik muayene altında yapılan endometrial kaviteye aralıklı salin infuzyonu (sonohisterografi), submukoz ve intrakaviter leiomyomaların saptanmasında kullanılan metottur. Bunun dışında hiçbir görüntüleme yöntemi endometrial polipler ile intrakaviter leiomyomaları birbirinden ayıramaz. Radyografik tetkikler tubal patensin değerlendirilmesinde avantaj sağlayabilirler. Tubal patensi olan olgularda ofis histeroskopinin kullanımı gittikçe artmaktadır. Bu teknik endometrial adezyon, uterin septum ve endometrial polip ile leiomyomaların ayırımına direk izin vermektedir. Myometriumu tutan bir diğer hastalık adenomyozistir. Adenomyozisi, uterin leiomyomalardan ayırmak klinik olarak zordur ve görüntüleme teknikleri ayırıda yardımcı olmayabilir. Adenomyozis endometrial bezlerin ve stromanın myometrium içine infiltre olması ile karakterizedir. Kesin tanısı patolojik inceleme ile konulur. Leiomyomalar altındaki myometriumdan belirgin bir sınırla ayrılmasına rağmen; adenomiyotik nodüllerin infiltratif, belirsiz sınırı olduğundan cerrahi olarak

çıkartılması imkansızdır. Manyetik rezonans görüntüleme adenomyozis ve leiomyomanın ayırımında en etkin görüntüleme yöntemidir. Çünkü intramyometrial patolojinin sınırının ayırımında oldukça iyi bir yöntemdir. Bununla birlikte preoperatif rutin kullanımı oldukça pahalıdır. Adenomyozis endometriozise benzediği için, serum CA-125 seviyesinin yüksekliğiyle birlikte olabilir. Fakat CA-125 spesifik olmayan bir serum belirteçidir ve tek başına adenomyozis tanısında kullanılmaz. Adenomyozis, sitokrom P450 aromataz ekspresyonu ve yüksek doku östrojen düzeylerini etkileyen başka patolojilerle ilişkilidir. Bu patolojiler arasında leiomyomlar, endometriozis ve endometrial kanser bulunmaktadır (100).

2.1.10.UTERİN LEİMYOM İÇİN TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 650.000 histerektomi yapılmaktadır. Bunlardan yaklaşık 175.000'inde primer endikasyon leiomyomdur. Yaklaşık 17.000 myomektomi yapılmaktadır. Cerrahi yerine efektif medikal tedavilerde vardır. Leiomyomatö uterusun anormal kanaması eğer hasta cerrahi için uygun değilse overyan irradiyasyon ile kontrol altına alınabilir.

2.1.10.1.İzlem

Büyükliklerinden bağımsız olarak, semptomu olmayan leiomyomlar yıllık pelvik muayenelerle tedavi edilmeden izlenebilir (American College of Obstetricians and Gynecologists 2001). Uterusun büyüklüğü ve şekli, adnekslerin değerlendirilmesini engelliyorsa, yıllık sonografinin eklenmesi tercih edilebilir (101).

Geçmişte, çoğu kez artmış operatif morbidite ve kanser riski ile ilgili kaygılar nedeniyle asemptomatik büyük leiomyumlu uterusların cerrahi olarak çıkarılması tercih edilirdi. Bunun yanlış olduğu gösterilmiş olup, böylece büyük leiomyumlu asemptomatik kadınlar da tedavisiz izlenebilmiştir (92, 102). Semptomatik tümörlerde cerrahi olanaklı ise, leiomyomun tekrarlama riskini azaltmak için, gebeliğe yakın yapılmalıdır.

2.1.10.2.Uterin Leimyomun Medikal Tedavisi

Çoğu uterin leimyom asemptomatiktir ve ilk olarak pelvik muayenede tespit edilmiştir. Bu tür hastaları belli aralıklarla muayene edilmelidir. Hastanın pelvik kitlesi ultrasonografi veya MR değerlendirilmelidir. Eğer tanıda şüphe kalırsa hastaya tanısal laparoscopi ile kitle değerlendirilmelidir. Asemptomatik pelvik kitle sadece benign olduğunda periyodik pelvik muayene ile takip edilmelidir. Aksi takdirde takip uygun değildir.

Uterin leimyomun etkili tedavisini sağlayacak medikal tedavi henüz mevcut değildir. Anlamlı semptomu olan leimyomu olan hastalara uygulanacak en etkin tedavi halen cerrahi tedavidir. Medikal tedaviler cerrahi tedaviye sadece yardımcıdır ve cerrahi tedaviye kadar leimyomu yerinde tutar.

2.1.10.2.1NonSteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar

Dismenoreli kadınlar, asemptomatik kadınlara göre, daha yüksek endometrial prostoglandin F2 α ve E2 düzeylerine sahiptir (103-104). Bu nedenle, leimyomlar ile ilgili dismenore ve menorajinin tedavisinde bu semptomların mediatörleri olarak prostaglandinlerin rolü temel alınmıştır. Çok sayıda NSAİ'ın dismenore etkinliği kanıtlanmıştır, fakat hiçbiri daha üstün olarak görülmemiştir. Prostaglandinler aynı zaman da menoraji ile ilişkilidir. Leimyomlara bağlı kanamada NSAİ'ların rolü çok etkin değildir. Yapılan az sayıda çalışmalarda çelişkili sonuçları vardır (104-105).

2.1.10.2.2.Hormonal Tedavi

Leimyom için hormonal tedavi uzun yıllar araştırılmıştır. Kombine oral kontraseptifler ve progestinler, leimyomlu kadınlarda endometriumda atrofiyi başlatmada ve prostaglandin üretimini azaltmada kullanılmıştır. Düşük doz kombine

oral kontraseptif kullanımında adet sürelerinin belirgin olarak kısaldığı ve uterus boyutlarında artış olmadığı bulunmuştur (106-107).

Leimyomun neden olduğu menoraji tedavisinde levonorgestrel salgılayan rahim içi araçla yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Grigorieva ve arkadaşları, bu kadınlarda kan kaybını azalttığını ve hemotokriti düzelttiğini bildirir de, Mercori ve arkadaşları bu bulguları doğrulamamıştır (108-109).

Tablo:2 Leimyomların medikal tedavisinin etkinlikleri

Semptom	NSAİİ	KOK	GnRH agonist kısa süre uygulanması (perimenapozal ya da yalnızca preoperatif)
Dismenore	+	+	+
Menoraji	-	+	+
Disparoni	-	-	+
Pelvik bası	-	-	+
İnfertilite	-	-	+

2.1.10.2.2.1 Antiprogestinler

Progesteron, progesteron reseptörü A ya da B'den birine bağlanır (PR-A, PR-B). Mifepriston, etkinliğini, temel olarak leimyomlarda PR-B'den daha fazla miktarda bulunan PR-A üzerinden gösterir. Mifepriston (RU-486) ile 3 aylık antiprogestin tedavisinin leimyom ortalama hacmini % 49 (%0 ile %87 arasında) küçülttüğü gösterilmiştir (61). RU-486 tedavisi myom ve myometrial dokuda progesteron reseptörlerinin immün reaktivitesini anlamlı şekilde azaltmıştır ki bu da direk antiprogesteron etkisiyle bu tümörlerin regresyona uğrayabileceğini düşündürmektedir. Çeşitli dozlarda kullanılmıştır ve 12 hafta süresince 5, 10, 25 veya 50 mg verilir (61, 110). Bazı çalışmalarda mifepriston dozunun artırılması ile

leimyoma yanıtı arasında tutarlı bir birliktelik olmasa da, tedavi süresini uzatmanın leimyom küçülmesi ile ilişkili bulunmuştur (111). Leimyom büyüklüğünde azalma sağlayacak etkin doz günde 25 mg olarak saptanmıştır. RU-486 tüm hastaların %91'inde amenore %75'inde ağrıda düzelme ve %70'inin bası semptomlarında azalma saptanmıştır. Yan etkileri tolere edilebilir düzeydedir hastaların %40'ı vazomotor semptomlardan yakınır ve kemik dansitesinin azalmadığı gösterilmiştir. Antiprogesteron etkisi, endometriumu karşılanmamış östrojene maruz bırakır. RU-486 tedavisi alan 36 kadından alınan endometrial biopside %28 oranında basit hiperplazi bulunmuştur (110). Hastaların %4'ünde serum karaciğer transaminaz düzeyleri yükselir, fakat tedavi kesildikten sonra tam olarak normale döner (111).

RU-486 ve löprolid asetatın, kullanımına bağlı olarak uterus kan akımı azalmıştır. Böylece uterin kan akımında azalmanın leimyom büyüklüğünde küçülme yapabilir (112).

2.1.10.2.2.2.Androjenler

Gestrinone ve Danazol, anti-östrojenik ve anti-progesteran etkileri olan sentetik bir etinilnortesteron derivesidir. Gestrinone tedavisi 6 ay ile 1 yıl arası verilir. İlacın intravajinal uygulaması ile en iyi sonuçlar elde edilmiştir. İleri derecede leimyomatosis tam iyileşmesi için 1 yıllık tedavi gereklidir. Yan etki olarak genellikle tolere edilebilen orta şiddetli akne ve hirsutizm gibi androjenik etkiler görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda gestrinone tedavisinin leimyomları küçülttüğü gösterilmiştir (113).

2.1.10.2.2.3.GnRH Agonistleri

Leimyomların GnRH analogları ile tedavisi ile çok sayıda çalışma yapılmıştır. GnRH analogları GnRH reseptörlerine bağlanır ve bifazik etki gösterir. İlk önce gonadal steroidlerin düzeylerinde geçici artışın olduğu agonistik fazı vardır, daha sonra kronik supresse olduğu desensitizasyon fazı takip eder. Yaklaşık 1-3

haftada hipogonadotropik hipogonadizm durumu başlar tedavi devam ettiği sürece devam eder ve tedavinin kesilmesiyle kısa sürede ortadan kalkar.

GnRH agonist tedavisi hastada medikal menapoz semptomlarına yol açar. Bu semptomlar arasında ateş basması, uyku düzensizliği, duyu durum değişkenliği, baş ağrıları, vajinal kuruluk, artralji, myalji vardır. Bu semptomlar GnRH agonist tedavi bitiminden sonra 3-6 ay içinde kaybolur (114). 6 aylık tedavi sonrasında trabeküler kemik dansitesinde her ay başına % 1'lik kayıp saptanmıştır. Kemik kaybı kısmen kalıcı, kısmen geriye dönüşümlüdür (115).

GnRH analogları ile yapılan 3-6 ay tedavi sonunda myom volümünde %40-%50 oranında kayıp gösterilmiştir (62). Tedaviye cevap genelde ilk 12 haftada ortaya çıkar. GnRH agonist tedavisi alan hastaların %4'ünde uterus hacminde %0.1-%25 oranında büyüme devamı, %24'ünde %0.1-%25 oranında küçülme, %51'inde %25-50 oranında küçülme ve hastaların % 21'inde uterus hacminin %50 üzerinde küçülme gözlenmiştir. Leimyomlu hastalarda 3 aylık löprolid asetat kullanılmasına bağlı olarak leimyomların kollejen yapısını oluşturan aminoasit konsantrasyonu plasebo gruba göre belirgin şekilde düşük saptanmıştır. Buna bağlı olarak GnRH analogları hücre sayısı veya hücre hacmi üzerine etkiden ziyade ekstrasellüler matriks üzerine etki ettiği ileri sürülebilir (116).

Tablo:3

Gonadotropin-Releasing hormon Agonist Dozları

Ticari isim	Pazarlama ismi	Doz
Decapeptyl	Triptorelin	3.75 mg depo İ.M aylık
Lucrin	Leuprolide acetate	3.75 mg depo İ.M aylık
Zoladex	Goserelin	3.6 mg depo S.C aylık
Synarel	Nararelin	200 mg günde iki kez alınır, sabah bir burun deliğine ve akşam diğer burun deliğine bir doz sprey

Leimyomlar hormon sensitif olması ve östrojenin büyütücü etkisi olması nedeniyle oral kontraseptifler çoğu klinisyen tarafından gönülsüz reçete edilmektedir. Bunun birlikte 30 veya 35 mikrogram etinil östradiol içeren oral kontraseptiflerin uterus leimyomlarını büyütmediği gösterilmiştir (117). Bu sebeple leimyomlu hastalarda menoraji kontrolü için düşük doz oral kontraseptif kullanılabilir. Oral kontraseptif kullanan kadınlarda ortalama menstrual kanama da azalma ve hematokrit değerinde artış gösterilmiştir (106).

Leimyoma eşlik eden menoraji çok şiddetli ise, GnRH ile oral demir kombinasyonu oral kontraseptiflere tercih edilmesi uygun olacaktır. GnRH agonist tedavisi gören hastaların 2/3'ünde amenore gelişebilir. Geriye kalan hastaların büyük kısmında hafif şiddette adet düzensizliği veya ara kanama görülür. Ovuluar siklusların başlaması son GnRH depo dozundan sonra 3-24 hafta içinde başlar. GnRH analogu ve demir kombinasyonu leimyomlu hastalarda menoraji sonuçlarının kontrole alınmasında tek başına demir tedavisine göre daha efektif olduğu saptanmıştır (118). Leimyoma bağlı anemide bu kombinasyon tedavisi hastalara kan transfüzyon sıklığını azaltmaktadır. Yine de çok şiddetli menorajilerde kan transfüzyonu gerekmektedir.

Medikal tedavi cerrahi girişim öncesi kullanılabilir. Preoperatif dönemde myom hacminin maksimum küçültülmesi cerrahi girişim seyrine etki eder. Eğer histerektomi planlanmışsa medikal tedavinin etkinliği, vajinal histerektomi tercihini kolaylaştırabilir.

GnRH analogunun tek başına 6 aydan uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Trabeküler kemikte gelişen kayıptan daha önemli uzamış hipoöstrojenik durumu gerektirecek sebep söz konusu olamaz. Bu sebepten, 6 ayı aşkın GnRH analog tedavisi gerektiren hastalara tedavinin üçüncü ayından itibaren, düşük doz steroid başlanması uygun olacaktır.

Genellikle, postmenapozal östrojen-progesteron replasmanları uterus çapları önemsenmeden başlanmaktadır. Kemik kaybı fazla olmasa bile östrojen-progesteron replasmanının (add-back tedavisi) tedavi protokollerine eklenmesi yan etkileri azaltır ve GnRH analog tedavisinin uzatılmasına izin verir. Semptomatik leimyomlu 51 premenapozal kadın hastayı 104 hafta boyunca löprolid asetat tedavisi verilen bir çalışma sonucunda. 12 haftadan sonra her gün bir kez alınmak üzere tedaviye 0.75

estropiyat ve 0.7 mg noretindron içeren steroid preparatı eklenmiş. Tedavi bu şekilde 14 ay devam etmiştir. Menoraji ve myomatozisin diğer semptomları tamamen kontrol altına alınmış, hemoglobin ve hematokrit değerleri yükselmiş, hipoöstrojenizm semptomları kayda değer azalma saptanmıştır. Kemik dansitesinde ilk 12 haftada azalma gözlenmiş, 12-15 haftalar arası sürede dansitede düşüş az miktarda devam etmiştir.

Tibolon ve Raloksifen gibi, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM) ile add-back tedavinin kemik kaybını önlediği gösterilmiştir. SERM'lerin avantajı agonistin leimyomu küçültme etkisini önlemeksizin GnRH agonistleri ile aynı anda başlanıyor olmasıdır. Ne yazık ki, kadınlar SERM'leri kullanıyorken yüksek oranda vazomotor semptomlardan yakınır (119-120)

GnRH analoglarının myoma uteri tedavisinde kullanımı, doğru hasta seçimi kaydıyla uygun olacaktır. Örneğin, semptomatik myoma uterili, menapoza yaklaşmış ve histerektomi düşünülmeyen hastalara menapoza kadar kullanılması uygun olacaktır. Fertilite korunması arzulanan hastalarda myomektomi öncesi GnRH analog tedavisi uygulanabilir.

2.1.10.2.2.4.GnRH Antagonistleri

Yapay olarak geliştirilen GnRH antagonistleri, leimyomların tedavisinde kullanımı araştırılmıştır. GnRH agonistlerine benzer olarak belirgin hipoöstrojenik etkileri olsa da, başlangıç gonadotropin alevlenmesi yoktur ve daha hızlı etkiye sahiptir. Setroreliks ve aynı zamanda Nal-glu değerlendirilmiştir, Nal-glu, spesifik GnRH yapısına glutamik asit yerleştirilmesi nedeniyle bu şekilde adlandırılmıştır. Günlük cilt altı enjeksiyonları GnRH agonistlerine benzer şekilde leimyomda küçülmeyi başlatır (121-122). Ancak, setroreliks'in depo formu, östrojen üretimini veya leimyomun büyümesini yeterli olarak baskılayamamıştır (123).

2.1.10.3.Cerrahi Tedavi

Kanama ağrı semptomları, birçok kadında ilaç tedavisi veya uterin arter embolizasyonu (UAE) kullanılarak düzeltiler. Ancak, birçokunda histerektomi, myomektomi ve miyolizis ile leimyomların cerrahi tedavisi gerekir

2.1.10.3.1.Histerektomi

Uterusun çıkarılması, kesin ve sık uygulanan cerrahi tedavidir. Leimyomda histerektomi vajinal, abdominal veya laparoskopik yapılabilir. Birleşik Devletlerde 1994 ile 1999 arasında 3.5 milyondan fazla histerektomi yapılmış bunlarında yaklaşık 1/3'ü leimyom tanısı ile yapılmıştır (124). Benign jinekolojik nedenlerle histerektomi yapılan 418 olguyu değerlendiren bir çalışmada, semptomatik leimyomlu kadınların histerektomi sonrası memnuniyet oranı %90'dan fazla bulunmuştur (125). Pelvik ağrı, üriner semptomlar, yorgunluk, psikolojik semptomlar ve cinsel fonksiyon bozukluklarında belirgin düzelme vardır.

Overlerin çıkarılması gereksizdir ve histerektomi sırasında ooforektomi yapılması kararında her zamanki bilinen faktörler temel alınır. Bazı olgularda ameliyat öncesi GnRH agonisti kullanımı yararlı olabilir.

2.1.10.3.2.Vajinal Myomektomi

1845 yılında Atlee, submüköz pediküllü myomu olan hastaya ilk başarılı vaginal myomektomi ameliyatını gerçekleştirmiştir.

Uterin kavite içindeki submüköz myom pediküle hale gelirse, uterusun, bunu endoservikal kanaldan dışarı atmak için doğal bir eğilimi olacaktır. Sonunda serviks dilate olur. Büyük submüköz pediküllü myomlar bile zaman içinde vajene doğabilir. Uzun pedikülden kanlanması zorlaşan myom nüvesi nekroze ve enfekte olabilir.

Hastalar alt karın kadranslarında kramp, pelvis içinde ağırlık, basınç hissi, bazen kanlı akıntı, zor miksiyon şikayetçi olur. Bol vajinal kanama epizotları da olabilir. Fetüs başı büyüklüğünde submüköz myomlara rastlanmıştır.

Geniş spektrumlu antibiyotik ve aneminin düzeltilmesi sonra vajinal myomektomi işlemi ameliyathanede gerçekleştirilmelidir büyük myomlarda parçalama işlemi gerekebilir. Morselasyon sırasında oluşan kanama genellikle önemsizdir. Uterus fundusun inversiyonundan kaçınmak için aşırı traksiyon uygulanmamalıdır. Pedikül bulunduktan sonra uterin kavite içinde mümkün olan en yüksek seviyeden tutulmalıdır. Eğer pedikül ligatüre edilemiyorsa klemp yerinde bırakılarak 48 saat sonra klemp çıkarılır. Daha küçük pediküllü leimyomlar histeroskopi, histerosalpingografi, USG, ve dilatasyon küretaj sırasında saptanabilir. Myomlar cerrahi aletle tutulduktan (ring forseps, Allis klemp) sonra cerrahi alete burğu hareketi yaptırarak serbestleştirilip çıkartılabilir. Kanama genellikle azdır. Şiddetli kanama olursa 26-French, 30 ml Foley katateri kanaldan içeri itilerek tampon amaçlı şişirilir. Gerekirse katateri sabitlemek için servikse sütürle tutturulabilir.

Yüksek yerleşimli submüköz pediküllü myom nüvelerine ulaşabilmek için özel girişim gerekir. Başarılı vaginal myomektomi sonrası hastanın semptomları geriler ve düzenli siklus görülür. Bir bölümü gebe kalarak sorunsuz vaginal doğum gerçekleştirebilir. Myomektomi yapılan hastalarda servikal yetmezlik gelişebilir. Histerektomi ve abdominal myomektomi multiple myomları ve devamlı ciddi şikayetleri olan hastalarda uygulanmalıdır (126-127). Vajinal myomektomi iyi belirlenmiş, pediküllü submüköz myomu olan hastaya önerilir.

Vajinal myomektomi genellikle submukozal myomlara uygulanır. Bununla birlikte bu yöntem diğer lokalizasyonlar için de tanımlanmıştır. Vajinal yolla myomektomi için preoperatif kriterler:

- 1) 16 haftanın altında uterus boyutları
- 2) Uterin mobilite
- 3) Uygun vaginal giriş imkanları
- 4) İntramural veya subseröz myom varlığı
- 5) Adnexial patolojinin olmamasıdır.

Vaginal myomektomi bazı yönleri ile cerrahi tiplerine göre avantajlı görünmektedir. Vaginal myomektomi ile alınan materyal malignite açısından histopatolojik inceleme yapılmalıdır

2.1.10.3.3.Submüköz Myomun Histeroskopik Rezeksiyonu

Submüköz myomlar histeroskopik rezeksiyonu ilk olarak 1976 yılında Neuwirth ve Amin tarafından yapılmıştır. Submüköz myomlu hastalarda menoraji çok şiddetli olmadığı sürece oral kontraseptiflerle kontrol altına alınabilir. GnRH agonistleri ile tedaviye iyi cevap alınabilir fakat tedavi sonrası menoraji genellikle tekrarlar. Uterin kaviteye uygulanan tekrarlanan küretajlar da geçici yarar sağlar.

Histeroskopik submüköz myom rezeksiyonu yapılan hastaların % 90'nda fazlasında menoraji kontrol altına alınmıştır. 156 olguluk bir çalışmada hastaların %91.3'ü tedavi sonrası ilk 6 yılda , %83.9 hasta ise ilk 9 yılda başka cerrahi ihtiyacı göstermemişlerdir (128).

Leimyomun submüköz oluşu ve uterus boyutlarının çok büyük olmaması sonucu pozitif etkilemektedir. Myom rezeksiyonu yanı sıra endometrial ablasyon da uygulanırsa gebelik gelişmesi olası olmamaktadır.

Histeroskopik girişim sırasında endometrium ve myometrium damarları dilatedir. Uterin kaviteye yüksek sıvı volümü uygulanmasıyla aşırı sıvı yüklenmesi olabilir. Alınan doku örnekleri histopatolojik incelemeye tabi tutulmalıdır. Leiyosarkomlar, subseroz ve intramural nüvelerden ziyade submüköz myomlardan gelişir. Zaman geçtikçe histeroskopik rezeksiyon sonrası myomun yeniden büyümesinden kaynaklanan problemler baş gösterir. Bununla birlikte bu olasılık standart abdominal myomektomi sonrası olasılıktan daha fazla değildir. Birçok araştırmacının tecrübeleri, menorajili submüköz myom olgularına yaklaşımda histeroskopik girişimin klasik abdominal myomektomi veya histerektomiye tercih edilmesi gerektiğini göstermektedir. Histerektominin getirdiği fiziksel ve psikolojik problemler, ayrıca komplikasyonlardan kaçınılmış olacaktır. Abdominal insizyon

postoperatif konfor kaybının olmaması, hastanın kısa bir süre için alıkonulması, hızla normal aktivitelere geri dönebilmesi histeroskopinin avantajları arasındadır.

2.1.10.3.4.Laparoskopik Myomektomi

Abdominal myomektomi gerektiğinde hastaların bir grubuna “ açık abdominal myomektomi ” yerine laparoskopik yaklaşım seçeneği sunulabilir. laparoskopik yaklaşım birçok nedenden ötürü çok az hastada uygundur. Birincisi, myomektomi infertil hastaların sadece uterin duvar ve endometrial kavitenin anlamlı distorsiyonu olduğunda endikedir. İkincisi myomektomi uterusun kalmasını isteyen hastalarda sadece myomlar büyük veya anlamlı derecede menoraji ile semptomatik ise endikedir. Her iki durumda da myomlar birden fazla ve büyüktür ve laparoskopik myomektomi nadiren uygun bir yöntemdir.

Laparoskopik myomektomi tercihini kısıtlayan nedenler arasında myomun yeri büyüklüğü sayısı ile ilgidir. Myomların myometrium içinde derin yerleşimli ise uterus duvarını tam onarmak zor ve imkansız olabilir, müteakip gebelikte uterin rüptür meydana gelebilir. Laparoskopik myomektomi yapılan hastalarda ciddi yapışıklık olabilir buda fertilité beklentisi olan hastada göz önünde bulundurulmalıdır. Myom sayısı 4’ün üzerinde çapı 6 cm’den büyük olan hastalarda laparoskopi süresi laparatomiden belirgin şekilde uzun olduğu belirtilmiştir (129). Laparoskopinin peroperatif laparotomiye geçiş oranı %7.5 olarak tahmin edilmektedir (130).

Myolizis denilen başka bir yöntemde myomektomiye alternatif olarak tanımlanmıştır. Nd: YAG lazer veya bipolar iğneler, her ikisi de myom nüvelerine uterusa 90 derecelik açı altında birçok kez penetre edilir. Tedavi sonunda myom nüveleri atrofiye uğrar. Bu tekniğin etki mekanizmasında myometrial stromal nekrozu, vasküler destrüksiyon ve protein denatürasyonu gerçekleştirme süretiyle myomun kan akımını azaltarak küçülmesine dayanmaktadır. Tedavi öncesi GnRH agonist uygulması önerilmektedir. Myolizis yöntemi için ideal hasta grubu 3-10 cm arası boyutlarda myomları veya 14 gebelik haftasının altında boyutlarda uterus leiomyomatozusu olan perimenapozal kadınlardan oluşturur.

Myolizis işlemi kriyoteknoloji kullanılarak myomu dondurma yöntemi uygulanmaktadır. Kriyoprobun yeri kesinleştirildikten sonra myom dondurulur; internal probun ısısı -180 °C derecedir ve probun uygulanması myomun tamamı veya büyük bölümünün buz topuna dönüşüne kadar sürdürülür. Takip edilen erimeyi bir donma siklusu daha takip eder. Cryoprobe çektikten sonra donmuş myomun içinde bir çukur oluşur (131).

2.1.10.3.5. Abdominal Myomektomi

İlk başarılı abdominal myomektomi 1844 yılında ABD’de atlee kardeşler tarafından yapılmıştır. 1898 yılında ise W.Alexander Liverpool tarafından ilk abdominal multiple myomektomi başarı ile yapılmıştır.

Preoperatif histerosalpingografi, myomektomi tekniğinin önceden planlanması ve uterin kavite ve tubalarda distorsiyon olup olmadığını belirleyebilmesi açısından yardımcı olabilir. Tubaların açıklığın değerlendirilmesi, fertilitate beklentisini belirlemede yardımcıdır. Ancak tubalar tıkalı olsa bile myomektomi kontraendike olmayabilir. Tubaları kapalı hasta myomektomi sonrası fertilitenin geri gelmeyeceği ve İVF gerektireceğini bilmelidir.

Leimyomlu hastanın takibinde USG ve MRI, özellikle myomektomi planlanıyorsa önemli rol üstlenir. USG leimyom değerlendirilmesinde ilk seçenek olmalıdır. USG’nin gerekli bilgi sağlayamadığı hasta grupları da vardır. Ortalama olarak hastaların % 20’sinde USG yetersiz kalmakta ve % 59’da kesin tanı koyamamaktadır. MRI böyle durumlarda kesin tanı koydurabilir. Bazı hastalarda MRI preoperatif submüköz saptayarak hastanın abdominal girişimi engelleyerek histeroskopik rezeksiyona indirger. MRI’da uterus ve adnexial patolojileri daha iyi ayırt edebilir ve hastaların laparotomi ve laparoskopi ihtiyacı kalmayabilir. MRI uterin leimyomları, lokal ve diffüz adenomyozisi ayrıca diffüz myomatozus’u ayırt edebilir. Özellikle myom lokalizasyonu açısından MRI diğer yöntemlerden daha titizdir.

2.1.10.3.6.Myomektominin Sonuçları

Çok sayıda olan myomlara yapılan myomektominin, morbilite potansiyeli histerektomiden fazladır. Myomektomi sonrası major komplikasyonlar febril morbidite ve intraperitoneal kanamadır.

Postoperatif febril morbidite, geniş doku travması veya enfeksiyon ile ilişkilidir. İyileşme süresince enfeksiyona ait herhangi bir kanıt bulunursa hemen antibiyotik tedaviye başlanmalıdır, aksi takdirde hastada gelişebilecek operasyon alanı enfeksiyonu adezyona yol açarak fertilitiyi olumsuz yönde etkilemektedir. Bu sebeplerden dolayı titiz ve steril cerrahi teknik şarttır.

Myomektomi sonrası intraperitoneal kanama sıklıkla, myom yataklarının ve insizyonlarının kapatılması sırasında myometrial damarların hemostazının iyi yapılamamasına bağlıdır. Myomektomi sırasında irrigasyon amaçlı heparin solüsyonu (1000 cc ringer laktat solüsyonunda 5000 ü heparin) kullanılmasının gizli intraperitoneal kanamaya yol açtığını düşündürecek kanıt yoktur. Postoperatif hastada intraperitoneal kanama tanısını koymak zor olabilir. Vital bulgular hızla bozulmadan önce birkaç saat boyunca stabil kalabilir. Peritoneal işaretler sıklıkla karmaşıktır ve insizyonel ağrı medikasyonlar nedeniyle maskelenebilir. Ek olarak peritoneal kavite gizli kan kaybına uyum sağlayabilecek kadar geniş kapasiteye sahiptir. Gerçekte, 3000 ml kan abdominal çevrede sadece 1 cm'lik artışa yol açmaktadır. Bu yüzden myomektomi sonrası hastalar 24 saat monitorize edilmelidir.

Abdominal myomektominin fertilitiyeye üzerine olan etkisini değerlendirmek oldukça güçtür. Myomla birlikte değişik derecelerde diğer faktörler mevcut olabilir. Myomektomi sonrası gebelik isteyen kadınların oranı farklı serilerde aynı değildir. Çoklu nedenlerden dolayı myomektominin infertilite üzerine etkisini değerlendirmek güçtür. Rekürren gebelik kaybı olan, başka nedenlerden dolayı infertilitesi bulunan ve myomektomi yapılan hastalarla ilgili çalışmalar mevcuttur. Myoma bağlı infertilitesi olduğu düşünülen ve başka herhangi bir patolojisi olmayan kadınların %59.5'inde gebelik ortaya çıkmıştır. Ek infertilite faktörleri olan kadınlarda ise

myomektomi sonrası gebelik oranı %50'dir. Tüm gebeliklerin %56'sı operasyondan ilk iki yılda ortaya çıkmıştır. 35 yaşından büyük kadınlardaki fertilité oranları bu kadar iyi değildir. Aynı şekilde 12 haftalık gebelik büyüklüğünden daha büyük uteruslarda ve dörtten fazla myomu olanlarda myomektomi sonrası gebelik oranları yine düşüktür (132). Yine yapılan bir çalışmada submüköz bir myom için abdominal myomektomi yapıldığında gebelik oranı %53 olarak bulunmuştur (133).

Buttram ve Reiter, 1914 myomektomi hastası incelemiş ve hastalarda preoperatif ve postoperatif abortus oranları karşılaştırılmış. Abortus oranları, myomektomi sonrası %41'den %19'a düşmüştür (2).

Myomektomi yapılan hastaların uterusun yeniden şekillenmesi ultrasonografik olarak incelendiğinde, myomektomi sonrasında 6 ay boyunca tüm hastalarda derece derece uterus volümünde azalma izlenmiştir. En kayda değer düşüş ilk iki üç ay içinde olmaktadır. Muhtemelen bu durum myometrial hipertrofinin involusyonu ve uterin insizyonların iyileşmesine bağlıdır. Bu sebepten dolayı myomektomi yapılan hastalar en az 3 ay kontrasepsiyon önerilmelidir. Myomektomi sonrası rekkürens oranı %7.5 olarak düşünülmektedir. Yine bu hastaların %6.8'inde tekrar operasyona ihtiyaç duymaktadır. Rekkürenslerin çoğu myomektomiden 3 yıl sonra ortaya çıkmaktadır.

2.1.10.4.Uterin Arter Embolizasyonu

Bu işlem uterin arterin her ikisinde de emboli yapan polivinil alkol (PVA) mikrokürelerini veya diğer partikülleri kullanılan, anjiyografik bir işlemdir. Kadın genital yolu malignitesine bağlı kanamayı azaltmak için emboloterapi ilk olarak 1970'li yılların sonunda yapılmıştır. 1980 yılında Pais ve arkadaşları postpartum hemorajisi olan hastaya embolizasyon yapmışlardır. Uterin arter embolizasyonu (UAE), ilk olarak A.B.D'de Goodwin ve arkadaşları tarafından 1995 yılında yapılmıştır.

UAE, semptomatik leiomyomlar için uygundur ve diğer medikal ve cerrahi tedaviye göre öncelikli olabilir. Klinik bulgular, terapötik amaçlar ve medikal şartlar bu kararı verme konusunda etkilidir. UAE yapılan hastaların uterus ve overleri

iskemik zedelenme sonucunda fertilitesi azalma olabilir. Uterus kan akımının azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan plasental yetmezlik ve myom nekrozuna bağlı gebelik sırasında uterus rüptürü ile karşılaşılabilir. UAE sonrası hastaların %1-2'inde amenore çıkabilir.

UAE işleminin kontraendikasyonları; gebelik, aktif pelvik infeksiyon, ciddi kontrast madde alerjisi, arteriovenöz malformasyon, gelecekte fertilitate arzusu ve tanı konamayan pelvik kitledir.

Anjiyografik katater, her iki femoral arterden birine yerleştirilir ve floroskopik kılavuz altında her iki uterin artere ilerletilerek selektif kateterizasyon yapılır. Tekniğin başarı oranı %96-98'dir. Embolizasyon yapılan hastaların %80-90'ında menoraji diğer semptomlarda azalma mevcuttur. Uterus boyutlarında %60'a varan azalma, işlemde 6-9 ay içinde gerçekleşmektedir.

UAE'dan ilk 10-14 gün içinde hastaların % 40'ında ateş, lokositoz ve huzursuzluk vardır. Bu duruma postembolizasyon sendromu denilmektedir. Bu sendrom kendi kendini sınırlar ve 3-5 gün içinde belirtiler ortadan kalkar. Ayrıca hastalarda anjiyografi işlemine bağlı olarak kasık enfeksiyonları, kanama, hematoma gelişimi, kontrast maddeye bağlı renal hasarlanma, damar zedelenmesi diğer komplikasyonlardır. Uterin enfeksiyon veya perforasyon, seksüel disfonksiyon embolizasyona bağlı ortaya çıkabilir. Hedefte olmayan organ embolizasyonuna bağlı olarak da, ovaryan hasarlanma, siyatik sinir etkileri ve gluteal kas ağrıları bildirilmiştir. Major komplikasyon oranı %1'den daha azdır. Leiomyom dokusunun atılması siktir ve olasılıkla yalnızca endometrial yüzey ile ilişkisi olan leiomyomlarda görülür. Vajinaya atılan nekrotik doku, genellikle muayene sırasında alınabilir. Ancak, kendiliğinden atılmayan veya uterus duvarı ile sıkı olarak yapışmaya devam eden dokular için dilatasyon ve boşaltma gerekebilir (134). UAE sonrası çoğu olguda, birkaç siklus süren geçici amenore izlenir ve tipik olarak, artmış FSH düzeyleri veya menopozal semptomlar ile birlikte değildir. Ancak, bazen kalıcı amenore gelişebilir. Komplikasyonların birkaçı, UAE sonrası gebelik süresince saptanabilir. Laparoskopik myomektomi sonrası gebelikler ile karşılaştırıldığında, UAE ile tedavi edilen kadınlarda erken doğum ve malprezentasyon riskinde artış

bildirilmiştir (135). Aynı zamanda anormal plasentasyon sıklığında da artış bildirilmiştir (136). Uzun dönem sonuçlar ile ilgili bilgilerin yetersizliği nedeniyle, çocuk doğurma isteği olan kadınlar, günümüzde UAE için aday olarak düşünülmemelidir (ACOG 2004).

Leimyoma tedavisinde minimal invazif alternatif olarak manyetik rezonans görüntüleme kılavuzlu odaklanmış ses dalgalarının (MRI-FUS) kolay uygulanabilir ve güvenli olduğu gösterilmiştir (137-140).

3.MATERYAL METOD

3.1.Çalışma grubu

Bu çalışma, 01.01.2009 -01.02.2012 tarihleri arasında, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran hastalarla yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak leimyomlu ve leimyomu olmayan 30-60 yaş grubu 213 hasta dahil edildi. Leimyomlu hasta grubu 103 hasta (ortalama yaş 42.08 ± 6.32 standard deviasyon [SD]), ve leimyomu olmayan sağlıklı kontrol grubu olarak 110 hasta (ortalama yaş: 42.02 ± 8.92 SD) seçildi. Bütün hastalara Ultrasonografi yapıldı. Leimyomu olan cerrahi tedavi gerektiren hastalara, leimyomun yapısına göre laparoskopik myomektomi, histeroskopik myomektomi, vajinal myomektomi, histerektomi ve laparatomik myomektomi yapıldı. Hastalardan cerrahi işlem alınan materyel patolojik incelemeye gönderildi. Sadece uterin leimyom tanısı alan hastalar hasta grubu olarak çalışmaya dahil edildi, farklı patolojik tanı alan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Leimyomu olmayan kontrol grubuna abdominal ve transvajinal ultrasonografi yapılarak ultrasonografik olarak leimyomu olmayan hastalar kontrol grubuna dahil edildi. Bu çalışmaya başlamadan önce Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruldan 11-BADK-068 proje no'ile çalışma için onay alındı. Ayrıca çalışmaya katılan bütün katılımcılara çalışma hakkında bilgi verildi.

3.2.YÖNTEM

3.2.1.Genomik DNA İzolasyonu

Bu çalışmada, Gazi Osman Paşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı polikliniğine miyom tanısıyla başvuran ve patolojik tanısı miyom gelen 103 kadın hasta ile patolojik tanısı miyom olmayan 110 gönüllü kadın hasta dahil edildi. Katılımcıların izni ve bilgisi dahilinde çalışma için rutin tetkikler için alınan kan örneklerinden kalan kanlar kullanıldı. Bu kan örneklerinden DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı.

3.2.2.DNA'nın Kalitatif Tayini

2 g agaroz, 100ml 1XTEB içerisinde kaynatılarak çözündürüldü, 60°C'ye kadar soğutulduktan sonra 3 µl EtBr (10mg/ml) eklendi. Sıvı haldeki jel, agaroz jel elektroforez kabına dökülerek donmaya bırakıldı. 1-2µl DNA, toplam hacim 4µl olacak şekilde 6x yükleme tamponu ile karıştırılarak jele yüklendi. Örnekler 1XTEB tamponu içerisinde, 120 V'da 30 dakika yürütüldükten sonra jel UV altında incelendi ve genomik DNA'nın kalitesi analiz edildi.

3.2.3.DNA'nın Kantitatif Tayini

Kandan izole edilen DNA'ların derişimleri, 260nm dalga boyunda okunan OD değerinin, sulandırma katsayısı ve DNA katsayısı ile çarpılması sonucu µg/ml cinsinden belirlendi. 260nm/280nm değeri, izole edilen DNA'nın saflığının bir ölçüsü olup, 1.8 değerinde DNA'nın saf olduğu kabul edilmektedir.

$$\text{DNA } (\mu\text{g/ml}) = A_{260} \times \text{Sulandırma oranı} \times 50 \text{ (katsayı)}$$

3.2.4.Polimeraz Zincir Reaksiyonu'nun (PZR) Analizi

PZR, spesifik bir DNA parçasının kopyalarının primerler yardımıyla in vitro olarak sentezlenmesi şeklinde tanımlanan bir yöntemdir.

Bu çalışmada ER α (östrojen reseptör alfa) geni -351 XbaI A/G ve -397 PvuII T/C polimorfizmleri ve PGR (progesteron reseptör) geni Progens gen polimorfizminin belirlenmesi için yapılan PZR'lerde kullanılan primerler, PZR karışımları ve amplikasyon sıcaklıkları ayrı ayrı Tablo 3 olarak verilmiştir.

Tablo 4 Primer Dizileri ve PZR ürün boyutları

Bölge	primerler	PZR ürün boyutu
ER α-351 XbaI A/G	F- 5'CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCCTATTCTCC3' R- 5'TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTATCTGA3'	1374 bç
ER α-397 PvuII T/C	F- 5'CTGCCACCCTATCTGTATCTTTTCCTATTCTCC3' R- 5'TCTTTCTCTGCCACCCTGGCGTCGATTATCTGA3'	1374 bç
PGR (PROGINS)	F:5'GGCAGAAAGCAAAATAAAAAGA3' R: 5'AAAGTATTTTCTTGCTAAATGTC3'	Yabanıl tip= 159 bç, mutant tip=465

Tablo 5: ER α geni -351 XbaI A/G ve 397 PvuII T/C polimorfizmleri ve PGR Progens gen polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan PZR karışımı

	PZR bileşenleri	μ /TÜP		
		ER α -351 XbaI A/G	ER α -397 PvuII T/C	PGR (PROGINS)
1.	Steril bidistile Su	17 μ l		
2.	PZR buffer	2,5 μ l		
3.	MgCl ₂ (25mM)	1,5 μ l		
4.	dNTP Mix (12,5mM)	0,3 μ l		
5.	Primer	0,8 μ l		
6.	Primer (10pmol/ μ l)	0,8 μ l		
7.	Taq Polimeraz (5 u/ μ l)	0,1 μ l		
8.	Genomik DNA	2 μ l		

Tablo 6: ER α geni -351 XbaI A/G ve -397 PvuII T/C polimorfizmlerinin belirlenmesinde kullanılan PZR programı

Program Türü	ER α -351 XbaI A/G			ER α -397 PvuII T/C		
	Derece	Zaman	Döngü Sayısı	Derece	Zaman	Döngü Sayısı
İlk Denatürasyon	95	5dk.	-	95	5dk.	-
Denatürasyon	95	50sn		94	1dk.	
Bağlanma	60	50sn.	30	62	1dk.	30
Uzatma	72	50sn.		72	1dk.	
Son	72	5dk.	-	72	6dk.	-

Tablo 7: PGR geni Progins polimorfizminin belirlenmesinde kullanılan PZR programı

Program Türü	Derece	Zaman	Döngü Sayısı
	PGR (PROGINS)	PGR (PROGINS)	PGR (PROGINS)
İlk Denatürasyon	94	5dk.	-
Denatürasyon	94	45sn.	
Bağlanma	55	45sn.	35
Uzatma	72	45sn.	
Son	72	2dk.	-

ER α geni -351 XbaI A/G polimorfizmini belirlemek için 351 XbaI A/G polimorfik noktasını içeren 1374 bç'lik bölgesi Tablo 4'de verilen PZR karışımına ve Tablo 5'de belirtilen PZR programına göre çoğaltılarak %2'lik agaroz jel elektroforezi ile incelendi.

ER α geni -397 PvuII T/C polimorfizmini belirlemek için -397 PvuII T/C polimorfik noktasını içeren 1374 bç'lik bölgesi Tablo 4'de verilen PZR karışımına ve Tablo 5'da belirtilen PZR programına göre çoğaltılarak %2'lik agaroz jel elektroforezi ile incelendi.

PGR geni Progins polimorfizminin belirlemek için Tablo 4'de verilen PZR karışımına ve Tablo 5'da belirtilen PZR programına göre çoğaltılarak %2'lik agaroz jel elektroforezi ile incelendi. Yabanıl tip, 159 bç DNA fragmenti, mutant tipte ise 465 bç DNA fragmentinin bulunması ile genotipleri belirlendi.

3.2.5. Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi (RFLP) Analizi:

Bu çalışma da, ER α geni -351 XbaI A/G ve -397 PvuII T/C polimorfizmlerini belirlemek için farklı olan PZR programı ile çoğaltılmış polimorfik noktalarını içeren PZR ürünlerinin farklı restriksiyon enzimleriyle kesimleri Tablo 5’de belirtilen şekilde gerçekleştirildi.

Tablo 8: ER α geni -351 XbaI A/G ve -397 PvuII T/C polimorfizmin belirlenmesinde kullanılan enzim kesimi koşulları

	ER α geni -351 XbaI A/G	ER α geni -397 PvuII T/C
Buffer	2,0 μl	2,0 μl
Restriksiyon enzimi (10u/ μ l)	(XbaI)0,5 μ l	(PvuII)0,3 μ l
dH2O	17,5 μl	17,7 μl
PZR ürünü	5 μ l	10 μ l
Toplam	25,0 μl	25,0 μl

ER α geni -351 XbaI A/G ve -397 PvuII T/C polimorfizmlerini belirlemek için Tablo 7’de belirtilen oranda restriksiyon enzim karışımı hazırlandı. XbaI ve PvuII restriksiyon enzimleri ile 37 ⁰C’de 15 dk. kesime bırakıldı.

ER α geninde bulunan -351 XbaI A/G polimorfik noktaları içeren 1374 bç’lik PZR bölgesinin XbaI restriksiyon enzimi ile kesimi sonucu PZR ürünü, enzim tanıma bölgesindeki değişime bağlı olarak beklendiği gibi, homozigot A/A bireylerde 1374 bç’lik DNA parçaları şeklinde, heterozigot A/G bireylerde 1374, 982

ve 392 bç 'lik DNA parçaları şeklinde, homozigot G/G bireylerde 982 ve 392 bç'lik DNA parçaları şeklinde gözlemlendi.

ER α geninde bulunan -397 PvuII T/C polimorfik noktaları içeren 1374 bç'lik PZR bölgesinin PvuII restriksiyon enzimi ile kesimi sonucu PZR ürünü, enzim tanıma bölgesindeki değişime bağlı olarak beklendiği gibi, homozigot T/T bireylerde 1374 bç'lik DNA parçaları şeklinde, heterozigot T/C bireylerde 1374, 937 ve 437 bç 'lik DNA parçaları şeklinde, homozigot C/C bireylerde 937 ve 437 bç'lik DNA parçaları şeklinde gözlemlendi.

4.BULGULAR

Çalışmaya katılan 210 hasta da östrojen reseptörü olarak ER α -351 *Xba*I A/G ve -397 *Pvu*II T/C genomik sıklığı ve progesteron reseptörü olarak 159 bp DNA içeren T1 allel (wild tip) ve 465 bp DNA içeren T2 allel (Progin ALU insersiyonu) varlığı araştırdık. Yapılan çalışmada leimyomlu hasta ve kontrol grubu arasında ER α -351 *Xba*I A/G ve -397 *Pvu*II T/C gen polimorfizm açısından anlamlı farklılık saptamadı. ER α -351 *Xba*I geni A/G olmak üzere iki allelden oluşmaktadır. Fakat ne leimyomlu hastalarda ne de leimyomu olmayan kontrol grubu hastalarında allel dağılımı açısından anlamlı farklılık saptamadı. ER α -351 *Xba*I * AA/AG/GG dağılım yüzdeleri kontrol ve leimyomlu hastalarda sırasıyla (i)%19.1/54.5/26.4 ve (ii) %24.3/47.6/28.1 bulundu. Leimyomlu hastalarda ve kontrol grubunda *Pvu*II gen için T allel en sık olarak saptandı. ER α -397 *Pvu*II için gruplar için T ve C genotipleri arasında anlamlı farklılık saptamadı. ER α -397 *Pvu*II* TT/TC/CC dağılım yüzdeleri kontrol ve leimyomlu hastalarda sırasıyla (i) %40/50/10 ve (ii) %33.9/53.4/12.7 olarak bulundu. Bu bulgulara göre ER α -351 *Xba*I A/G ve -397 *Pvu*II T/C gen polimorfizminin leimyom gelişimi üzerinde etkisi saptanmadı.

Tablo 9: ER α -351 *Xba*I A/G gen polimorfizminin leimyomlu ve kontrol grubunda dağılımı

	Leimyomlu hasta	Kontrol grubu	P değeri
ER-351			0.5447
A/A	25[24.3%]	21[19.1%]	
A/G	49[47.6%]	60[54.5%]	
G/G	29[28.1%]	29[26.4%]	

Tablo 10: ER α -351 *Xba*I A/G Allel sıklığının leimyomlu ve kontrol grubunda dağılımı

	Leimyomlu hasta	Kontrol grubu	P değeri	O.R (CI 95%)
ER-351			0.364	1.07(0.73-1.56)
A	99[48.1%]	102[46.4%]		
G	107[51.9%]	118[53.6%]		

Tablo 11: ER α -397 *Pvu*II T/C gen polimorfizminin leimyomlu ve kontrol grubunda dağılımı

	Leimyomlu hasta	Kontrol grubu	P değeri
ER-397			0.6226
T/T	35[33.9%]	44[40%]	
T/C	55[53.4%]	55[50%]	
C/C	13[12.7%]	11[10%]	

Tablo 12: ER α --397 PvuII T/C Allel sıklığının leimyomlu ve kontrol grubunda dağılımı

	Leimyomlu hasta	Kontrol grubu	P değeri	O.R (CI 95%)
ER-397			0.179	0.83(0.56 -1.23)
T	125[60.7%]	143 [65%]		
C	81[39.3%]	77[35%]		

Çalışmaya katılan 210 hasta da progesteron reseptörü olarak 159 bp DNA içeren T1 allel (wild tip) ve 465 bp DNA içeren T2 allel (Progin ALU insersiyonu) varlığı karşılaştırıldı. T1 ve T2 genotip ve allel sıklığı gruplar arasında karşılaştırıldı. Leimyomlu ve kontrol grubu olan hastalarda progesteron reseptörü genotipleri T1/T1, T1/T2, T2/T2 dağılım yüzdeleri sırasıyla (i) %0.9/23.3/75.8 ve (ii) %5.4/14.6/80 olarak bulundu. T1 ve T2 allelleri Leimyomlu hastalar ve kontrol grubu arasında sırasıyla (i) %12.6/87.4 ve (ii) %12.7/87.3 olarak bulundu. Leimyomlu ve kontrol grubunda T2 genotip daha sık görülür fakat T1 ve T2 genotip ve allel sıklığı gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 13: Progesteron gen polimorfizminin leimyomlu ve kontrol grubunda dağılımı

Genotip	Leimyomlu hasta	Kontrol grubu	P değeri
PROGİN			0.0584
T1/T2	1[0.9%]	6 [5.4%]	
T1/T2	24 [23.3%]	16[14.6%]	
T2/T2	78[75.8%]	88[80%]	

Tablo 14: Progesteron gen polimorfizmi allel dağılımı

	Leimyomlu hasta	Kontrol grubu	P değeri	O.R (CI 95%)
PROGİN			0.488	0.99(0.56 -1.75)
T1	26[12.6%]	28[12.7%]		
T2	180[87.4%]	192[87.3%]		

5.TARTIŞMA

Leimyomlar kadınlar %20-25 gibi yüksek oranda görülür. Genellikle asemptomatik olmasına rağmen leimyomun büyüklüğü ve lokalizasyonuna bağlı olarak ciddi belirtiler verebilir. Leimyom gelişimi etkileyen faktörler arasında genetik faktörler, erken menarş, obezite, gebelik durumu, kombine oral kontraseptif kullanımı, sigara içme, ırk ve menapozal durum sıralanabilir. Bu faktörlerin çoğu hormonal düzeyi etkileyerek etkisini gösterir. Bu hormonlar arasında en çok bilinen östrojen ve progesterondur. Östrojen leimyom gelişimde major hormonal etkidir. Bazı çalışmalarda östrojen ve progesteronun leimyom gelişimi üzerine eşit güçte olduğu saptanmıştır (24). Bazı araştırmacılara göre progesteron ve progesteron reseptörü mitotik aktivitenin düzenlenmesinde, lokal büyüme faktörleri ve büyüme faktörleri reseptörleri üzerinde etki göstererek leimyom gelişimde etkili olur. Östrojen ve progesteron düzeyinin artması, somatik mutasyon yoluyla, leimyom da mitotik aktivitenin artmasına yol açar (24). Östrojen, myom gelişiminde promotor rol oynar. Leimyomların menarştan sonra görülüp, reproduktif dönemde artması, gebelikte boyutunun artması ve postmenapozal dönemde boyutunun küçülmesi, leimyom gelişimde östrojenin rolünü açıklar (141). Ayrıca serum östrojen düzeyinin yükselmesi hem vaskülarizasyonu artırır hem de vasküler direnci azaltarak uterin kan

akımını artırır (42). Myomektomi sonrasında kadınların %50'ye yakınında 5 yıl içinde transvajinal ultrasonografi ile tespit edilebilen myom rekürrensi görülür (142-144). Myomektomi sonrasında 5 yıl içinde klinik rekürrens görülme sıklığı ise %5.7-11.1'dir (142, 145). Myomektomiden sonra yeniden operasyon geçirme ihtimali 5 yıl içinde %23.5 ve 7 yıl içinde %30'dur (146). Bu ikincil cerrahilerin de yaklaşık %75'i histerektomidir. Bu yüksek oranlar nedeniyle de myom rekürrenslerinin öngörülmesi myomlar açısından önem kazanmaktadır.

Östrojen primer olarak overde sentezlenir fakat androjenlerin periferik aromatisasyonu ile de üretilir. Östrojen reseptörü şimdiye kadar 70 tanımlanmış üyesi olan nükleer reseptör süperfamilyasına ait bir reseptördür. Klasik östrojen reseptörü (ER α) 1958 yılında Elwood Jensen tarafından keşfedildi ve 1986 yılında uterusun klonlandı (147). ER α varlığı hayatın devamı için vazgeçilmez olduğu düşünülmüştür. Fakat 1994 yapılan bir çalışmada östrojen reseptörü olmayan bir erkek hasta tanımlanmıştır. Hastada belirti olarak şiddetli osteoporoz ve fertilitate azalma saptanmıştır. Bu çalışmaya dayanarak östrojen reseptörü olmamasının lethal olmadığı söylenebilir (148). 1996 yılında östrojenin ikinci reseptörü olarak ER- β tanımlanmıştır (149). ER- β 14. kromozomun q22,24 bölgesinde lokalize olmuştur (150). ER α ise 6. Kromozomun uzun kolu üzerine lokalizedir. 14q22,24 geni Alzheimer hastalığının başlaması ile ilişkili bulunmuştur (151). İnsan beyinde ER- β major östrojen reseptörüdür. Östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda Alzheimer hastalığının riskinde azalma ve replasman verilen hastaların bazılarında durumda düzelme saptanmıştır. Yapılan son çalışmalara progesteronun leiomyom büyümesinde önemini vurgulamaktadır (152). Leiomyom dokusunun mitotik aktivitesi sekretuar fazda proliferatif döneme göre daha fazladır (25). Progesteron nükleer reseptör süperfamilyasına ait olup iki izoform reseptörü vardır. Reseptör A (PR-A) 94 kDa ve reseptör B (PR-B) 120 kDa yapısındadır (153). Bu reseptörlerin kesin rolleri bilinmemektedir. İn vitro ortamda PR-A ve PR-B fonksiyonel olarak birbirinden farklıdır. Ayrıca PR izoformlarının farklı hedef genleri olduğu gibi verilen uyarıya alınan yanıtta farklıdır (154). Progesteron antagonist varlığında PR-A antagonist, PR-B parsiyel agonist gibi cevap verir (155). Hücrenin vereceği yanıt PR-A ve PR-B oranına bağlıdır (156). Progesteron reseptör A ve B hem myometriyumda hem de leiomyom dokusunda bulunur. Hem normal myometriyumda hem de leiomyom

dokusunda PR-A konsantrasyonu PR-B'den daha fazladır (157). Brandon ve arkadaşları leimyom dokusunda myometriuma kıyasla PR-A seviyesini daha yüksek buldular (26). Son yapılan çalışmalarda östrojen gen polimorfizminin olması östrojenin diğer dokularda etkisini de etkilediği gösterilmiştir. Östrojen menapoz sırasında kemik yoğunluğunun korunması açısından önemlidir. Çok sayıda çalışma ER α üzerine yapılmış ve ER α -397 CC genotip içerenlerde diğer genotiplere (TC,TT) kıyasla daha yüksek kemik mineral dansite yoğunluğunun olduğu gösterilmiştir (158-161). Başka bir çalışmada ER α -397 CC genotipe sahip bireyler adölesan dönemde daha uzun boya sahip olduğu bulunmuştur (162). Bu bulgulara dayanarak ER α -397 CC genotipe sahip olan bireylerde lokal östrojenik etkinin daha potent olduğu söylenebilir.

Hsieh ve arkadaşların yaptığı çalışmada östrojen reseptör α 351 *XbaI**G ve -397 *PvuII**C polimorfizmi leimyom gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (163). Bu gen polimorfizmine sahip hastaların hem leimyom hem de endometriozis gelişimine daha duyarlı olduğu saptanmıştır.

Shaik ve arkadaşları ER α -397 *PvuII* T/C genomu ile yapılan çalışmada, ER α -397 *PvuII* C/C allelinin premenapozal leimyomlu daha sık görüldüğü ve tümörogenesize katkı sağladığı bulunmuştur (164). Shaik ve arkadaşları aynı çalışmada östrojen reseptör α ve Mitokondrial sitokrom b gen ekspresyonu ile ER α -397 *PvuII* T>C gen polimorfizminin premenapozal kadınlarda leimyom gelişimi üzerine etkisi araştırıldı. Hem östrojen reseptör α ve hem de Mitokondrial sitokrom b gen ekspresyonu normal myometrium ile karşılaştırıldığında leimyomda östrojen için 9.18 kat, MTCYB içinse 5.24 kat daha fazla gözlenir. ER α MTCYB'den 1.7 kat daha fazla ekspresse edilmiştir ($p<0.001$). Leimyomlu hastalarda ER α -397 *PvuII* CC genotip sahip olanlar ER α seviyesi diğer genotip (CT ve TT) olanlara kıyasla 11.9 ± 1.02 kat daha fazla saptanmıştır ($p<0.001$). MTCYB transkript seviyesi CC genotip leimyomlu hastalarda diğer genotiplere (CT ve TT) sahip leimyomlu hastalara kıyasla 1.9 kat daha fazladır ($p< 0.01$). Premenapozal leimyomlu hastalarda ER α ve MTCYB transkript seviyesinin anlamlı artması ve ER α , -397 CC genotiple ilişkisinin olması mitokontri aracılı östrojenin leimyom gelişimde promotor bir faktör olduğunu açıklamaktadır (164).

Al-Hendy arkadaşlarının U.S.A’da ırklar ER α -351 *XbaI* A/G ve -397 *PvuII* T/C gen polimorfizmi ile yapılan çalışmada. Bu gen polimorfizmi taşıyan siyah ve beyaz ırkta leimyom oluşum riskinin arttığı fakat hispanik kadınlarda riskin artmadığını bulunmuştur (165). Bu gene sahip kadınların diğer normal gene sahip kadınlara oranla 6.42 kat daha fazla leimyom görülmüştür (165). Yine bu genotipe sahip hastaların leimyom büyüklüğü 400 gr’dan fazladır (165). ER α -351 *XbaI* A/G ve -397 *PvuII* T/C gen polimorfizmi siyah kadınlarda %35, beyazlarda %13 ve hispanikler de %16 oranında görülür (165).

Kitawaki ve arkadaşlarının ER α -397 *PvuII* T/C gen polimorfizminin ve leimyom, adenomyozis, endometriozis gelişimi ile ilişkisini araştıran bir çalışma yapmıştır (166). ER α -397 *PvuII* T/T alellinin olması leimyom, adenomyozis, endometriozis gibi östrojen bağımlı hastalıklarının görülmesini azaltmıştır (166). Bu bulgulara göre ER α -397 *PvuII* T/C gen polimorfizmi olan hastalarda leimyom, adenomyozis ve endometriozis daha sık görülür (166). ER α -397 *PvuII* T/C gen aynı zaman protein fonksiyonlarını da etkilemektedir. Östrojen kadınlarda menapoz sırasında kemik kaybını engellemesi açısından önemlidir. Çok sayıda çalışma da ER α -397 *PvuII* T/T olması T/C ve C/C allelerine göre daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu bulunmuştur (158, 160, 167-168). Fakat Kafkas ırkında ER α -397 *PvuII* ile kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki saptanmamıştır (169). ER α -397 *PvuII* T/T genotipe sahip sağlıklı bireyler adölesan dönemde vücut ağırlığı daha fazladır (162).

Govindan ve arkadaşlarının ER α -397 *PvuII* T/C gen polimorfizminin ve leimyom ve endometriozis gelişimi ile ilişkisini araştıran bir çalışma yapmıştır. ER- α 397 *PvuII* T/C gen polimorfizmi farklı etnik gruplarda meme kanseri, osteoporoz, endometriozis ve uterin leimyom ile ilişkisi saptanmıştır. Sonuç olarak ER α C allelin hem uterin leimyom [2.0833, 95% CI=1.1327 to 3.8319; p < 0.05], hem de endometriozis ile [OR=2.6667, 95% CI=1.4166 to 5.0199; p < 0.05] ilişkisi saptanmıştır (170). ER α C allelin olması Asyalı Hindistanlı kadınlarda uterin leimyom için bir risk faktörü olarak düşünülebilir (170).

Denschlag arkadaşları Kafkas ırkında östrojen reseptör α -397 *PvuII* T/C polimorfizmi çalışmasında, leimyom gelişimi ile ESR -397 T/C (*PvuII*) polimorfizmi ilişkili bulunmamıştır (171). Aynı çalışmada leimyom gelişimi ve COMT G158A ve

CYP17A 34T>C genotiplerin Kafkas ırkında leimyom gelişimine yatkınlık ortaya çıkarmamıştır (171).

Massart ve arkadaşları tarafından İtalyan kadınlarda ER α , ER β ve progesteron reseptör gen polimorfizmi çalışılmış. 119 hasta ile yapılan daha önceki çalışmalarda ER α -351 *Xba*I A/G ve -397 *Pvu*II T/C gen polimorfizminin leimyom gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir (172). Önceki çalışmada küçük bir hasta grubu (119) ile çalışıldığı için 413 akrabalık ilişkisi olmayan İtalyan hasta ile yeni bir çalışma yapıldı. Hasta ve kontrol grubu arasında ER- α -351 *Xba*I A/G ve -397 *Pvu*II T/C gen polimorfizmi açısından anlamlı farklılık saptanmadı (173). Benzer şekilde ER- β 1730 A-G gen polimorfizmi leimyom gelişim riski ile ilişkisi bulunamadı (173). Yine aynı çalışmada PROGIN*T2-genotip ve allelleri (ALU insersiyon) leimyom gelişim riski açısından hasta ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmadı (173). En azından bir PROGIN alleli olan 50 yaş civarı kadın hastaların meme kanseri görülme riski daha azdır (174-175). İstatiksel olarak PROGIN alleli arttıkça meme kanseri riski de azalmıştır. ER α , ER β ve progesteron reseptör gen polimorfizmi Asya ve Afrika ırkında leimyom gelişimi risk faktörü olabilir, çünkü bu çalışmaya sadece Kafkas ırk dahil edilmiştir (173).

Hsieh ve arkadaşların yaptığı çalışmada PGR genotip ve allel leimyom gelişimi üzerine etkisi araştırdı (176). Geleneksel olarak bilindiği gibi östrojen leimyom gelişimde major stimülatördür. Fakat bazı biokimyasal, histolojik ve klinik kanıtlar östrojen ve progesteronun tümörogenesis de eşit güçte olduğunu vurgulamaktadır (177). Bazı araştırmacılara göre progesteron ve PGR' ün mitotik aktivite, lokal büyüme faktörleri ve büyüme faktör reseptörleri üzerinde önemli rol aldığını vurgulamaktadır (178). Ayrıca PGR östrojen reseptör sinyalizasyonunu baskılar (179).

Govindan ve arkadaşları progesteron reseptör gen polimorfizmi ile uterin leimyom, endometriozis ve meme kanseri arasındaki ilişkisini araştırıldı. Endometriozis, uterin leimyom ve meme kanseri kadınların hayatında morbidite açısından büyük paya sahip hastalıklardır. Bu hastalıkların hepsi hormon sensitif hastalıklardır. Progesteron reseptörüne Alu insersiyonu araştırmak amacıyla 100 endometriozisli, 80 leimyomlu ve 157 meme kanserli, 108 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 445 hindistan'lı kadınlarda çalışma yapıldı. Sonuç olarak T2 allel sıklığı

endometrioziste %5, leimyomda %10, meme kanserinde %14,6 ve kontrol grubunda %5.5 olarak bulundu. Bu bulgulara dayanarak PROGIN meme kanseri için predispozan risk faktörü olduğu fakat endometriozis ve uterin leimyom için predispozan risk faktörü olmadığı söylenebilir (180).

Gomes ve arkadaşlarının ırk ve progesteron reseptör gen polimorfizmi ile uterin leimyom arasındaki ilişkisini araştırıldı. PROGIN pozitif genotip (heterozigot veya homozigot) beyazlarda %19 beyaz olmayan kadınlarda %11, PROGIN allel sıklığı ise gruplar da sırayla %10.4 ve %6.2 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında beyaz olmayan kadınlarda anlamlı farklılık bulundu. Beyaz olmayan kadınlar da sırasıyla PROGIN pozitif genotip sırasıyla %4.9 ve %25 (OR=0.16, 95% Cİ: 0.04-0.66), PROGIN allel sıklığı ise sırasıyla %3.3 ve %12.5 olarak bulundu. Beyaz kadınlarda anlamlı farklılık saptanmadı. Sonuç olarak PROGIN polimorfizmi beyaz olmayan brezilyalı kadınlarda leimyom gelişimini önleyici etkisi olduğu söylenebilir (181).

Tablo 15: ER α -351 XbaI A/G -397 PvuII T/C ve progesteron gen polimorfizminin başka hastalıklarla ilişkisi

SNP	İlişkili Hastalık ve referans	İlişkisiz Hastalık ve referans
-351 XbaI A/G -397 PvuII T/C	Menarş yaşı (Stavrou <i>ve ark.</i> , 2006) Menapoz semptomları (Malacara <i>ve arkl.</i> , 2004) Meme kanseri (Boyapati <i>ve ark.</i> , 2005; van Duijnhoven <i>ve ark.</i> , 2005) Osteoporoz (Lorentzon <i>ve ark.</i> , 1999; Massart <i>ve ark.</i> , 2005) Boy uzunluğu (Schuit <i>ve ark.</i> , 2004) Osteoartrit (Jin <i>ve ark.</i> , 2004) Prostat kanseri (Hernandez <i>ve ark.</i> , 2006) Trigeminal nevralji (Huang <i>ve ark.</i> , 2005) Şişmanlık (Huang <i>ve ark.</i> , 2005)	Endometriozis (Wangetal.2004; Kim <i>et al.</i> , Menarche (Xu <i>et al.</i> , 2005) Osteoporozis (Dennison <i>ve ark.</i> , 2005; Jian <i>ve ark.</i> , 2005)

	Sistemik lupus eritematosus (Johansson <i>ve ark.</i> , 2005) Kolesterol metabolizması (Kajinami <i>ve ark.</i> , 2005) Alzheimer hastalığı (den Heijer <i>ve ark.</i> , 2004) İskemik kalp hastalığı (Schuit <i>ve ark.</i> , 2004) Paget hastalığı (Donath <i>ve ark.</i> , 2004) Aortik kapak sklerozisi (Nordstrom <i>ve ark.</i> , 2003)	
-351 <i>XbaI</i>	Talaseminin klinik seyri (Iarussi <i>ve ark.</i> , 2005) Meme kanseri (Lu <i>ve ark.</i> , 2005)	–
-397 <i>PvuII</i>	Endometriozis (Georgiou <i>ve ark.</i> , 1999; Kitawaki <i>ve ark.</i> , 2001) Leiomyoma (Kitawaki <i>ve ark.</i> , 2001) Adenomyozis (Kitawaki <i>ve ark.</i> , 2001) Meme kanseri (Onland-Moret <i>ve ark.</i> , 2005) Neurofibrillar yumaklar (Kazama <i>ve ark.</i> , 2004)	Meme kanseri(Lu <i>ve ark.</i> , 2005)

SNP:tek nükleotid polimorfizmi

Bizim yaptığımız çalışma da 213 hasta da östrojen reseptörü olarak ER α -351 *XbaI* A/G ve -397 *PvuII* T/C genomik sıklığı ve progesteron reseptörü olarak 159 bp DNA içeren T1 allel (wild tip) ve 465 bp DNA içeren T2 allel (Progin ALU insersiyonu) varlığı araştırdık. ER α -351 *XbaI* geni A/G olmak üzere iki allelden oluşmaktadır. Fakat ne leimyomlu hastalarda ne de sağlıklı kontrol grubu allel dağılımı açısından anlamlı farklılık saptamadı. ER α -351 *XbaI* * AA/AG/GG dağılım yüzdeleri kontrol ve leimyomlu hastalarda sırasıyla (i)%19.1/54.5/26.4 ve (ii) %24.3/47.6/28.1 bulundu. ER α -397 *PvuII* T/C genomik sıklığı leimyomlu hastalarda ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında *PvuII* gen için T allel en sık olarak saptandı. Yine yaptığımız çalışmada ER α -397 *PvuII* için gruplar için T ve C genotipleri arasında anlamlı farklılık saptamadı. ER α -397 *PvuII** TT/TC/CC dağılım yüzdeleri kontrol ve leimyomlu hastalarda sırasıyla (i) %40/50/10 ve (ii) %33.9/53.4/12.7

olarak bulundu. Bu bulgulara göre bizim yaptığımız çalışmada leimyomlu hasta ve kontrol grubu arasında ER α -351 *Xba*I A/G ve -397 *Pvu*II T/C gen polimorfizm açısından anlamlı farklılık saptamadı. Yine bizim yaptığımız çalışmaya dayanarak ER α -351 *Xba*I A/G ve -397 *Pvu*II T/C gen polimorfizminin leimyom gelişimi üzerinde etkisi saptayamadığımızı söyleyebiliriz.

Çalışmaya katılan 213 hasta da progesteron reseptörü olarak 159 bp DNA içeren T1 allel (wild tip) ve 465 bp DNA içeren T2 allel (Progin ALU insersiyonu) varlığı karşılaştırıldı. T1 ve T2 genotip ve allel sıklığı leimyomlu ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Leimyomlu ve kontrol grubunda progesteron reseptörü genotipleri T1/T1, T1/T2, T2/T2 dağılım yüzdeleri sırasıyla (i) %0.9/23.3/75.8 ve (ii) %5.4/14.6/80 olarak bulundu. T1 ve T2 allelleri Leimyomlu hastalar ve kontrol grubu arasında sırasıyla (i) %12.6/87.4 ve (ii) %12.7/87.3 olarak bulundu. Leimyomlu ve kontrol grubunda T2 genotip daha sık görülür fakat T1 ve T2 genotip ve allel sıklığı gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Yine bu bilgiye dayanarak yaptığımız çalışmada progesteron reseptör polimorfizminin leimyom gelişimine yatkınlık oluşturmadığını söyleyebiliriz.

Hormonlar leimyom oluşumunda temel uyarıcı faktördür. Ayrıca leimyom gelişimde pek çok genetik faktör olduğu düşünülmektedir. Östrojen ve progesteron gen polimorfizmi bu faktörlerden sadece bir kaçıdır. Ne östrojen ne de progesteron gen polimorfizminin leimyom gelişimine yatkınlık oluşturabileceği çalışmamız da ispatlanmamıştır. Farklı etnik gruplarda yapılan çalışmalar da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Yaptığımız çalışmada hasta sayısının sınırlı olması etnik yapı gibi faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Daha geniş hasta sayısı ve farklı etnik yapıda hastalarla, Östrojen ve progesteron gen polimorfizminin leimyom gelişimi üzerine etkisi ileri ayrıntılı çalışmalara gereksinim duyulacaktır.

6.SONUÇ

1. Genel olarak önceki literatür çalışmalarına bakıldığında ER α -351 *Xba*I A/G ve -397 *Pvu*II T/C gen polimorfizmi olan hastalarda leimyom gelişimi için bir yatkınlık mevcuttur.
2. Önceki literatür çalışmalara bakıldığında yine Progesteron gen polimorfizminin leimyom gelişimine yatkınlık saptanmamıştır.
3. Etnik yapı gen polimorfizminden bağımsız bir faktör olarak etki etmektedir.
4. Bizim yaptığımız çalışmaya göre ER α -351 *Xba*I A/G -397 *Pvu*II T/C ve progesteron gen polimorfizmleri leimyom gelişimine yatkınlık oluşturmaz.
5. ER α -351 *Xba*I A/G -397 *Pvu*II T/C ve Progesteron gen polimorfizmleri leimyom gelişimine yatkınlık oluşturmalarının ispatlanması için daha geniş ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Cramer SF, Patel A. The frequency of uterine leiomyomas. *Am J Clin Pathol.* 1990;94(4):435-8.
2. Buttram VC, Jr., Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril.* 1981;36(4):433-45.
3. Cramer D. Epidemiology of myomas. *Seminars in Reproductive Endocrinology.* 1992;320-324(10).
4. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):967-73.
5. SM Schwartz , L Voigt, E Tickman, P Yarbrow , Daling J, D. S. Familial aggregation of uterine leiomyomata *Am J Epidemiol.* 2000;151:10.
6. Romana A, Nowak. Fibroids: pathophysiology and current medical treatment. *Baillière's Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 1999;13(2):223-38.
7. Andersen J, Barbieri RL. Abnormal gene expression in uterine leiomyomas. *J Soc Gynecol Investig.* 1995;2(5):663-72.
8. Rein MS, Powell WL, Walters FC, Weremowicz S, Cantor RM, Barbieri RL, et al. Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size. *Mol Hum Reprod.* 1998;4(1):83-6.
9. Robboy SJ, Bentley RC, Butnor K, Anderson MC. Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 5:779-84.
10. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect.* 2003;111(8):1037-54. PMID: 1241553.
11. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology.* 1998;9(5):511-7.
12. Maruo T, Ohara N, Wang J, Matsuo H. Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod Update.* 2004;10(3):207-20.
13. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett.* 1996;392(1):49-53.
14. Kovacs KA, Oszter A, Gocze PM, Kornyei JL, Szabo I. Comparative analysis of cyclin D1 and oestrogen receptor (alpha and beta) levels in human leiomyoma and adjacent myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2001;7(11):1085-91.
15. Sakaguchi H, Fujimoto J, Aoki I, Tamaya T. Expression of estrogen receptor alpha and beta in myometrium of premenopausal and postmenopausal women. *Steroids.* 2003;68(1):11-9.
16. Enmark E, Gustafsson JA. Oestrogen receptors - an overview. *J Intern Med.* 1999;246(2):133-8.
17. Andersen J, DyReyes VM, Barbieri RL, Coachman DM, Miksicek RJ. Leiomyoma primary cultures have elevated transcriptional response to estrogen compared with autologous myometrial cultures. *J Soc Gynecol Investig.* 1995;2(3):542-51.

18. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang HJ, Murakami K, Inoue M. Inhibition of in situ expression of aromatase P450 in leiomyoma of the uterus by leuprorelin acetate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(11):5405-11.
19. Shozu M, Sumitani H, Segawa T, Yang HJ, Murakami K, Kasai T, et al. Overexpression of aromatase P450 in leiomyoma tissue is driven primarily through promoter I.4 of the aromatase P450 gene (CYP19). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(6):2540-8.
20. Murphy LJ, Ghahary A. Uterine insulin-like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen-induced uterine proliferation. *Endocr Rev.* 1990;11(3):443-53.
21. Nelson KG, Takahashi T, Lee DC, Luetkeke NC, Bossert NL, Ross K, et al. Transforming growth factor-alpha is a potential mediator of estrogen action in the mouse uterus. *Endocrinology.* 1992;131(4):1657-64.
22. Barbarisi A, Petillo O, Di Lieto A, Melone MA, Margarucci S, Cannas M, et al. 17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway. *J Cell Physiol.* 2001;186(3):414-24.
23. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, et al. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids.* 2000;65(10-11):585-92.
24. Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environ Health Perspect.* 2000;108 Suppl 5:791-3.
25. Kawaguchi K, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogaki H, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(3):637-41.
26. Brandon DD, Bethea CL, Strawn EY, Novy MJ, Burry KA, Harrington MS, et al. Progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein are overexpressed in human uterine leiomyomas. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(1):78-85.
27. Tiltman AJ. The effect of progestins on the mitotic activity of uterine fibromyomas. *Int J Gynecol Pathol.* 1985;4(2):89-96.
28. Carr BR, Marshburn PB, Weatherall PT, Bradshaw KD, Breslau NA, Byrd W, et al. An evaluation of the effect of gonadotropin-releasing hormone analogs and medroxyprogesterone acetate on uterine leiomyomata volume by magnetic resonance imaging: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1217-23.
29. B Viville, DS Charnock-Jones, AM Sharkey , B Wetzka , Smith S. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod.* 1997;12-22: 815.
30. M Nisolle , S Gillerot , F Casanas-Roux, J Squiffelt , M Berliere, Donnez. J. Immunohistochemical study of the proliferation index, oestrogen receptors and progesterone receptors A and B in leiomyomata and normal myometrium during the menstrual cycle and under gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Hum Reprod.* 1999;14:-50: 2844
31. Vu K, Greenspan DL, Wu TC, Zacur HA, Kurman RJ. Cellular proliferation, estrogen receptor, progesterone receptor, and bcl-2 expression in GnRH agonist-treated uterine leiomyomas. *Hum Pathol.* 1998;29(4):359-63.
32. Fujimoto J, Hirose R, Ichigo S, Sakaguchi H, Li Y, Tamaya T. Expression of progesterone receptor form A and B mRNAs in uterine leiomyoma. *Tumour Biol.* 1998;19(2):126-31.
33. Maruo T, Matsuo H, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, Nakago S, et al. Effects of progesterone on growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids.* 2003;68(10-13):817-24.
34. Maruo T, Matsuo H, Y Shimomuro, O Kurachi , Gao Z. Effects of progesterone on

- growth factor expression in human uterine leiomyoma. *Steroids* 2003. 68(-24): 817.
35. Van der Ven LT, Roholl PJ, Gloudemans T, Van Buul-Offers SC, Welters MJ, Bladergroen BA, et al. Expression of insulin-like growth factors (IGFs), their receptors and IGF binding protein-3 in normal, benign and malignant smooth muscle tissues. *Br J Cancer*. 1997;75(11):1631-40. PMID: 2223537.
 36. Maruo T ON, Wang J, Matsuo H. . Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Hum Reprod*. 2004;10 (3): :207-20.
 37. Yamada T, Nakago S, Kurachi O, Wang J, Takekida S, Matsuo H, et al. Progesterone down-regulates insulin-like growth factor-I expression in cultured human uterine leiomyoma cells. *Hum Reprod*. 2004;19(4):815-21.
 38. Ingman WV, Robertson SA. Defining the actions of transforming growth factor beta in reproduction. *Bioessays*. 2002;24(10):904-14.
 39. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(3):202-7.
 40. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1 Pt 1):14-8.
 41. Zaloudek C HM. Mesenchymal tumor of uterus. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* New York. 2002;577(in kurman).
 42. Tsuda H, Kawabata M, Nakamoto O, Yamamoto K. Clinical predictors in the natural history of uterine leiomyoma: preliminary study. *J Ultrasound Med*. 1998;17(1):17-20.
 43. Farrer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. The vascular patterns in myomatous uteri. *J Obstet Gynaecol Br Commonw*. 1970;77(11):967-75.
 44. Forssman L. Blood flow in myomatous uteri as measured by intra-arterial ¹³³Xenon. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1976;55(1):21-4.
 45. Mashal RD, Fejzo ML, Friedman AJ, Mitchner N, Nowak RA, Rein MS, et al. Analysis of androgen receptor DNA reveals the independent clonal origins of uterine leiomyomata and the secondary nature of cytogenetic aberrations in the development of leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer*. 1994;11(1):1-6.
 46. Townsend DE, Sparkes RS, Baluda MC, McClelland G. Unicellular histogenesis of uterine leiomyomas as determined by electrophoresis by glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Am J Obstet Gynecol*. 1970;107(8):1168-73.
 47. Otubu JA, Buttram VC, Besch NF, Besch PK. Unconjugated steroids in leiomyomas and tumor-bearing myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;143(2):130-3.
 48. Bulun SE, Simpson ER, Word RA. Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(3):736-43.
 49. Wise LA, Palmer JR, Rowlings K, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, et al. Risk of benign gynecologic tumors in relation to prenatal diethylstilbestrol exposure. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):167-73.
 50. Glass AR. Endocrine aspects of obesity. *Med Clin North Am*. 1989;73(1):139-60.
 51. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Fedele L, Rabaiotti M, Luchini L. Oral contraceptive use and risk of uterine fibroids. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):430-3.
 52. Ross RK, Pike MC, Vessey MP, Bull D, Yeates D, Casagrande JT. Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;293(6543):359-62. PMID: 1341047.
 53. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106(8):857-60.

54. Polatti F, Viazzo F, Colleoni R, Nappi RE. Uterine myoma in postmenopause: a comparison between two therapeutic schedules of HRT. *Maturitas*. 2000;37(1):27-32.
55. Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause*. 2004;11(2):214-22.
56. Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;102(2):199-201.
57. Daniel M, Martin AD, Faiman C. Sex hormones and adipose tissue distribution in premenopausal cigarette smokers. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16(4):245-54.
58. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med*. 1986;315(21):1305-9.
59. Goldzieher JW, Maqueo M, Ricaud L, Aguilar JA, Canales E. Induction of degenerative changes in uterine myomas by high-dosage progestin therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;96(8):1078-87.
60. Lumbiganon P, Ruggao S, Phandhu-fung S, Laopaiboon M, Vudhikamraksa N, Werawatakul Y. Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(9):909-14.
61. Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, Roberts VJ, Yen SS. Regression of uterine leiomyomata in response to the antiprogestone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(2):513-7.
62. Friedman AJ, Lobel SM, Rein MS, Barbieri RL. Efficacy and safety considerations in women with uterine leiomyomas treated with gonadotropin-releasing hormone agonists: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(4 Pt 1):1114-9.
63. Baird DD, Dunson DB. Why is parity protective for uterine fibroids? *Epidemiology*. 2003;14(2):247-50.
64. Bekker G, Gavrilesco T, Rickets-Holcomb L, Puka-Khandam P, Akhtar A, Ansari A. Symptomatic fibroid uterus in a 15-year-old girl. *Int Surg*. 2004;89(2):80-2.
65. Amant F, Huys E, Geurts-Moespot A, Lindeque BG, Vergote I, Sweep F, et al. Ethnic variations in uterine leiomyoma biology are not caused by differences in myometrial estrogen receptor alpha levels. *J Soc Gynecol Investig*. 2003;10(2):105-9.
66. Woods MN, Barnett JB, Spiegelman D, Trail N, Hertzmark E, Longcope C, et al. Hormone levels during dietary changes in premenopausal African-American women. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(19):1369-74.
67. Sato F, Mori M, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Familial aggregation of uterine myomas in Japanese women. *J Epidemiol*. 2002;12(3):249-53.
68. Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *Int J Gynaecol Obstet*. 1995;51(2):127-31.
69. Tiltman AJ. Leiomyomas of the uterine cervix: a study of frequency. *Int J Gynecol Pathol*. 1998;17(3):231-4.
70. Fang BR NY, Yeh CH. Intravenous leiomyomatosis with extension to the heart echocardiographic features : a case report *Angiology*. 2007;58(3) ,376.
71. Uchida H HY, Nakada K et all Successful one stage radical removal of intravenous leiomyomatosis extending to right ventricle. *Obstet Gynecol*. 2004;103(5 pt 2):1068.
72. Bodner K, Bodner-Adler B, Wierrani F, Mayerhofer K, Grunberger W. Intravenous leiomyomatosis of the uterus. *Anticancer Res*. 2002;22(3):1881-3.

73. Rivera JA, Christopoulos S, Small D, Trifiro M. Hormonal manipulation of benign metastasizing leiomyomas: report of two cases and review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(7):3183-8.
74. Sobiczewski P, Bidzinski M, Radziszewski J, Panek G, Olszewski W, Tacikowska M. [Disseminated peritoneal leiomyomatosis--case report and literature review]. *Ginekol Pol.* 2004;75(3):215-20.
75. Tada S, Tsukioka M, Ishii C, Tanaka H, Mizunuma K. Computed tomographic features of uterine myoma. *J Comput Assist Tomogr.* 1981;5(6):866-9.
76. Nakamura Y, Yoshimura Y. Treatment of uterine leiomyomas in perimenopausal women with gonadotropin-releasing hormone agonists. *Clin Obstet Gynecol.* 1993;36(3):660-7.
77. Reiter RC, Wagner PL, Gambone JC. Routine hysterectomy for large asymptomatic uterine leiomyomata: a reappraisal. *Obstet Gynecol.* 1992;79(4):481-4.
78. everett HS, WJ S. The effect of some common gynecological disorders upon urinary tract urol cutan Rev 1940. 1940;562(6):56,8.
79. Persaud V, Arjoon PD. Uterine leiomyoma. Incidence of degenerative change and a correlation of associated symptoms. *Obstet Gynecol.* 1970;35(3):432-6.
80. Olufowobi O, Sharif K, Papaionnou S, Neelakantan D, Mohammed H, Afnan M. Are the anticipated benefits of myomectomy achieved in women of reproductive age? A 5-year review of the results at a UK tertiary hospital. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(4):434-40.
81. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol.* 2003;101(3):431-7.
82. Sehgal N, Haskins AL. The mechanism of uterine bleeding in the presence of fibromyomas. *Am Surg.* 1960;26:21-3.
83. Deligdish L, Loewenthal M. Endometrial changes associated with myomata of the uterus. *J Clin Pathol.* 1970;23(8):676-80. PMID: 476867.
84. Miller NF, Ludovici PP. On the origin and development of uterine fibroids. *Am J Obstet Gynecol.* 1955;70(4):720-40.
85. Stewart EA, Nowak RA. Leiomyoma-related bleeding: a classic hypothesis updated for the molecular era. *Hum Reprod Update.* 1996;2(4):295-306.
86. JA S. The influence of myomata on the blood supply of the uterus with special reference to abnormal uterin bleeding. *Surg Gynecol.* 1912;74:856.
87. beiby j, brown Gf, Tarbit M. the vasküler patters in myomatous uteri. *Obstet Gynecol.* 1971;77:967.
88. Makarainen L, Ylikorkala O. Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen. *Br J Obstet Gynaecol.* 1986;93(9):974-8.
89. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol.* 1995;85(1):42-7.
90. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril.* 2003;80(6):1488-94.
91. mattingily R, nichols D. Large myomata Uteri and Stress Urinary Incontinence Williams and Wilkins 1983
92. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):414-8.
93. Winer-Muram HT, Muram D, Gillieson MS, Ivey BJ, Muggah HF. Uterine myomas in pregnancy. *Can Med Assoc J.* 1983;128(8):949-50. PMID: 1875384.

94. Matsunaga E, Shiota K. Ectopic pregnancy and myoma uteri: teratogenic effects and maternal characteristics. *Teratology*. 1980;21(1):61-9.
95. Muram D, Gillieson M, Walters JH. Myomas of the uterus in pregnancy: ultrasonographic follow-up. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;138(1):16-9.
96. Exacoustos C, Rosati P. Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1993;82(1):97-101.
97. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, MacLachlan V, Breheny S, Wood C. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 1998;70(4):687-91.
98. Wallach EE, Vu KK. Myomata uteri and infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1995;22(4):791-9.
99. Kurtz AB, Rubin CS, Kramer FL, Goldberg BB. Ultrasound evaluation of the posterior pelvic compartment. *Radiology*. 1979;132(3):677-82.
100. Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1989;16(1):221-35.
101. Guarnaccia MM, Rein MS. Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2001;44(2):385-400.
102. Stovall TG, Summit RL, Jr., Washburn SA, Ling FW. Gonadotropin-releasing hormone agonist use before hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(6):1744-8; discussion 8-51.
103. Willman EA, Collins WP, Clayton SG. Studies in the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. *Br J Obstet Gynaecol*. 1976;83(5):337-41.
104. Ylikorkala O, Pekonen F. Naproxen reduces idiopathic but not fibromyoma-induced menorrhagia. *Obstet Gynecol*. 1986;68(1):10-2.
105. Anteby SO, Yarkoni S, Ever Hadani P. The effect of a prostaglandin synthetase inhibitor, indomethacin, on excessive uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1985;12(3-4):60-3.
106. Friedman AJ, Thomas PP. Does low-dose combination oral contraceptive use affect uterine size or menstrual flow in premenopausal women with leiomyomas? *Obstet Gynecol*. 1995;85(4):631-5.
107. Orsini G, Laricchia L, Fanelli M. [Low-dose combination oral contraceptives use in women with uterine leiomyomas]. *Minerva Ginecol*. 2002;54(3):253-61.
108. Mercurio F, De Simone R, Di Spiezio Sardo A, Cerrota G, Bifulco G, Vanacore F, et al. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of myoma-related menorrhagia. *Contraception*. 2003;67(4):277-80.
109. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1194-8.
110. Eisinger SH, Meldrum S, Fiscella K, le Roux HD, Guzick DS. Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2003;101(2):243-50.
111. Steinauer J, Pritts EA, Jackson R, Jacoby AF. Systematic review of mifepristone for the treatment of uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2004;103(6):1331-6.
112. R R, Murphy A, Morales A. The effect of RU-486 and leuprolid acetat on uteri artery blood flow in fibrinoid uterus *J Obstet Gynaecol*. 1994;170:481.
113. Coutinho EM. Treatment of large fibroids with high doses of gestrinone. *Gynecol Obstet Invest*. 1990;30(1):44-7.
114. Friedman AJ, Juneau-Norcross M, Rein MS. Adverse effects of leuprolide acetate depot treatment. *Fertil Steril*. 1993;59(2):448-50.

115. Dawood MY, Lewis V, Ramos J. Cortical and trabecular bone mineral content in women with endometriosis: effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol. *Fertil Steril*. 1989;52(1):21-6.
116. Rein MS, Barbieri RL, Welch W, Gleason RE, Caulfield JP, Friedman AJ. The concentrations of collagen-associated amino acids are higher in GnRH agonist-treated uterine myomas. *Obstet Gynecol*. 1993;82(6):901-5.
117. Friedman AJ, Daly M, Juneau-Norcross M, Rein MS, Fine C, Gleason R, et al. A prospective, randomized trial of gonadotropin-releasing hormone agonist plus estrogen-progestin or progestin "add-back" regimens for women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(6):1439-45.
118. Stovall TG, Muneyyirci-Delale O, Summitt RL, Jr., Scialli AR. GnRH agonist and iron versus placebo and iron in the anemic patient before surgery for leiomyomas: a randomized controlled trial. Leuprolide Acetate Study Group. *Obstet Gynecol*. 1995;86(1):65-71.
119. Palomba S, Orio F, Jr., Russo T, Falbo A, Amati A, Zullo F. Gonadotropin-releasing hormone agonist with or without raloxifene: effects on cognition, mood, and quality of life. *Fertil Steril*. 2004;82(2):480-2.
120. Palomba S, Affinito P, Tommaselli GA, Nappi C. A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 1998;70(1):111-8.
121. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Rivier J, Vale W, Yen SS. Rapid regression of uterine leiomyomas in response to daily administration of gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Fertil Steril*. 1993;60(4):642-6.
122. Gonzalez-Barcena D, Alvarez RB, Ochoa EP, Cornejo IC, Comaru-Schally AM, Schally AV, et al. Treatment of uterine leiomyomas with luteinizing hormone-releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod*. 1997;12(9):2028-35.
123. Felberbaum RE, Germer U, Ludwig M, Riethmuller-Winzen H, Heise S, Buttge I, et al. Treatment of uterine fibroids with a slow-release formulation of the gonadotrophin releasing hormone antagonist Cetrorelix. *Hum Reprod*. 1998;13(6):1660-8.
124. Keshavarz H. Hysterectomy surveillance. United States 1994-1999. 2002:MMWR 51.
125. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ, Jr. The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 1994;83(4):556-65.
126. Goldrath MH. Vaginal removal of the pedunculated submucous myoma. Historical observations and development of a new procedure. *J Reprod Med*. 1990;35(10):921-4.
127. Ben-Baruch G, Schiff E, Menashe Y, Menczer J. Immediate and late outcome of vaginal myomectomy for prolapsed pedunculated submucous myoma. *Obstet Gynecol*. 1988;72(6):858-61.
128. Derman SG, Rehnstrom J, Neuwirth RS. The long-term effectiveness of hysteroscopic treatment of menorrhagia and leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 1991;77(4):591-4.
129. Mais V, Ajossa S, Guerriero S, Mascia M, Solla E, Melis GB. Laparoscopic versus abdominal myomectomy: a prospective, randomized trial to evaluate benefits in early outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;174(2):654-8.
130. Dubuisson JB, Chapron C, Fauconnier A, Kreiker G. Laparoscopic myomectomy and myolysis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1997;9(4):233-8.
131. Zreik TG, Rutherford TJ, Palter SF, Troiano RN, Williams E, Brown JM, et al. Cryomyolysis, a new procedure for the conservative treatment of uterine fibroids. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1998;5(1):33-8.
132. Verkauf B. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril*. 1992;58:1.

133. CR Garcia TR. Submukozal leiomyomas and infertility. *Fertil Steril*. 1984;42:16.
134. Spies JB, Spector A, Roth AR, Baker CM, Mauro L, Murphy-Skrynarz K. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):873-80.
135. Goldberg J, Pereira L, Berghella V, Diamond J, Darai E, Seiner P, et al. Pregnancy outcomes after treatment for fibromyomata: uterine artery embolization versus laparoscopic myomectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(1):18-21.
136. Pron G, Mocarski E, Bennett J, Vilos G, Common A, Vanderburgh L. Pregnancy after uterine artery embolization for leiomyomata: the Ontario multicenter trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):67-76.
137. Chen S. MRI-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids. *Issues Emerg Health Technol*. 2005(70):1-4.
138. Fennessy FM, Tempany CM, McDannold NJ, So MJ, Hesley G, Gostout B, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery--results of different treatment protocols. *Radiology*. 2007;243(3):885-93.
139. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, Quade BJ, Inbar Y, Ehrenstein T, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(1):48-54.
140. Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, Inbar Y, Regan L, Gostout B, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids. *Fertil Steril*. 2006;85(1):22-9.
141. Folkerd EJ, Newton CJ, Davidson K, Anderson MC, James VH. Aromatase activity in uterine leiomyomata. *J Steroid Biochem*. 1984;20(5):1195-200.
142. Candiani GB, Fedele L, Parazzini F, Villa L. Risk of recurrence after myomectomy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1991;98(4):385-9.
143. Fedele L, Vercellini P, Bianchi S, Brioschi D, Dorta M. Treatment with GnRH agonists before myomectomy and the risk of short-term myoma recurrence. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97(5):393-6.
144. Fedele L, Parazzini F, Luchini L, Mezzopane R, Tozzi L, Villa L. Recurrence of fibroids after myomectomy: a transvaginal ultrasonographic study. *Hum Reprod*. 1995;10(7):1795-6.
145. Acien P, Quereda F. Abdominal myomectomy: results of a simple operative technique. *Fertil Steril*. 1996;65(1):41-51.
146. Reed SD, Newton KM, Thompson LB, McCrummen BA, Warolin AK. The incidence of repeat uterine surgery following myomectomy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15(9):1046-52.
147. Green S, Walter P, Kumar V, Krust A, Bornert JM, Argos P, et al. Human oestrogen receptor cDNA: sequence, expression and homology to v-erb-A. *Nature*. 1986;320(6058):134-9.
148. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*. 1994;331(16):1056-61.
149. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93(12):5925-30. PMID: 39164.
150. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(12):4258-65.

151. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995;375(6534):754-60.
152. Smith SK. The regulation of fibroid growth: time for a re-think? *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(11):977-9.
153. Horwitz KB, Alexander PS. In situ photolinked nuclear progesterone receptors of human breast cancer cells: subunit molecular weights after transformation and translocation. *Endocrinology*. 1983;113(6):2195-201.
154. Kastner P, Bocquel MT, Turcotte B, Garnier JM, Horwitz KB, Chambon P, et al. Transient expression of human and chicken progesterone receptors does not support alternative translational initiation from a single mRNA as the mechanism generating two receptor isoforms. *J Biol Chem*. 1990;265(21):12163-7.
155. Meyer ME, Pornon A, Ji JW, Bocquel MT, Chambon P, Gronemeyer H. Agonistic and antagonistic activities of RU486 on the functions of the human progesterone receptor. *EMBO J*. 1990;9(12):3923-32. PMID: 552163.
156. Vegeto E, Shahbaz MM, Wen DX, Goldman ME, O'Malley BW, McDonnell DP. Human progesterone receptor A form is a cell- and promoter-specific repressor of human progesterone receptor B function. *Mol Endocrinol*. 1993;7(10):1244-55.
157. Viville B, Charnock-Jones DS, Sharkey AM, Wetzka B, Smith SK. Distribution of the A and B forms of the progesterone receptor messenger ribonucleic acid and protein in uterine leiomyomata and adjacent myometrium. *Hum Reprod*. 1997;12(4):815-22.
158. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphism of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res*. 1996;11(3):306-11.
159. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L, Sirisriro R, et al. Estrogen receptor gene polymorphism is associated with bone mineral density in premenopausal women but not in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 1998;21(8):487-93.
160. Willing M, Sowers M, Aron D, Clark MK, Burns T, Bunten C, et al. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res*. 1998;13(4):695-705.
161. Kurabayashi T, Tomita M, Matsushita H, Yahata T, Honda A, Takakuwa K, et al. Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in Japanese women. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(5):1115-20.
162. Lorentzon M, Lorentzon R, Backstrom T, Nordstrom P. Estrogen receptor gene polymorphism, but not estradiol levels, is related to bone density in healthy adolescent boys: a cross-sectional and longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4597-601.
163. Hsieh YY, Wang YK, Chang CC, Lin CS. Estrogen receptor alpha-351 XbaI*G and -397 PvuII*C-related genotypes and alleles are associated with higher susceptibilities of endometriosis and leiomyoma. *Mol Hum Reprod*. 2007;13(2):117-22.
164. Shaik NA, Lone WG, Khan IA, Rao KP, Kodati VL, Hasan Q. Enhanced transcription of estrogen receptor alpha and mitochondrial cytochrome b genes in uterine leiomyomas. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(12):1094-8.
165. Al-Hendy A, Salama SA. Ethnic distribution of estrogen receptor-alpha polymorphism is associated with a higher prevalence of uterine leiomyomas in black Americans. *Fertil Steril*. 2006;86(3):686-93.

166. Kitawaki J, Obayashi H, Ishihara H, Koshiba H, Kusuki I, Kado N, et al. Oestrogen receptor-alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Hum Reprod.* 2001;16(1):51-5.
167. Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L. Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal males. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(6):803-9.
168. Han K, Choi J, Moon I, Yoon H, Han I, Min H, et al. Non-association of estrogen receptor genotypes with bone mineral density and bone turnover in Korean pre-, peri-, and postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 1999;9(4):290-5.
169. Vandevyver C, Vanhoof J, Declerck K, Stinissen P, Vandervorst C, Michiels L, et al. Lack of association between estrogen receptor genotypes and bone mineral density, fracture history, or muscle strength in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1999;14(9):1576-82.
170. Govindan S, Shaik NA, Vedicherla B, Kodati V, Rao KP, Hasan Q. Estrogen receptor-alpha gene (T/C) Pvu II polymorphism in endometriosis and uterine fibroids. *Dis Markers.* 2009;26(4):149-54.
171. Denschlag D, Bentz EK, Hefler L, Pietrowski D, Zeillinger R, Tempfer C, et al. Genotype distribution of estrogen receptor-alpha, catechol-O-methyltransferase, and cytochrome P450 17 gene polymorphisms in Caucasian women with uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2006;85(2):462-7.
172. Massart F, Becherini L, Gennari L, Facchini V, Genazzani AR, Brandi ML. Genotype distribution of estrogen receptor-alpha gene polymorphisms in Italian women with surgical uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2001;75(3):567-70.
173. Massart F, Becherini L, Marini F, Noci I, Piciocchi L, Del Monte F, et al. Analysis of estrogen receptor (ERalpha and ERbeta) and progesterone receptor (PR) polymorphisms in uterine leiomyomas. *Med Sci Monit.* 2003;9(1):BR25-30.
174. Wang-Gohrke S, Chang-Claude J, Becher H, Kieback DG, Runnebaum IB. Progesterone receptor gene polymorphism is associated with decreased risk for breast cancer by age 50. *Cancer Res.* 2000;60(9):2348-50.
175. Lancaster JM, Berchuck A, Carney ME, Wiseman R, Taylor JA. Progesterone receptor gene polymorphism and risk for breast and ovarian cancer. *Br J Cancer.* 1998;78(2):277. PMID: 2062885.
176. Hsieh YY, Chan IP, Wang HI, Chang CC, Huang CW, Lin CS. PROGINS Alu sequence insertion is associated with hyperprolactinaemia but not leiomyoma susceptibility. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;62(4):492-7.
177. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Tsai HD, Yeh LS, Lin CC, et al. Estrogen receptor thymine-adenine dinucleotide repeat polymorphism is associated with susceptibility to leiomyoma. *Fertil Steril.* 2003;79(1):96-9.
178. Schweppe KW. Progestins and uterine leiomyoma. *Gynecol Endocrinol.* 1999;13 Suppl 4:21-4.
179. Hodges LC, Houston KD, Hunter DS, Fuchs-Young R, Zhang Z, Wineker RC, et al. Transdominant suppression of estrogen receptor signaling by progesterone receptor ligands in uterine leiomyoma cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;196(1-2):11-20.
180. Govindan S, Ahmad SN, Vedicherla B, Kodati V, Jahan P, Rao KP, et al. Association of progesterone receptor gene polymorphism (PROGINS) with endometriosis, uterine fibroids and breast cancer. *Cancer Biomark.* 2007;3(2):73-8.

181. Gomes MT, Castro Rde A, Villanova FE, da Silva ID, Baracat EC, de Lima GR, et al. The progesterone receptor gene polymorphism, PROGINS, may be a factor related to the development of uterine fibroids. *Fertil Steril.* 2007;87(5):1116-21.